

대한의용생체공학회

2023년도 제62회

추계학술대회 및 IBEC 2023

9.Thu~11.Sat Nov. 2023
고려대 이공대캠퍼스 하나스퀘어

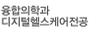
인공지능이 바꾸는
헬스케어 패러다임
AI - Revolutionized
Healthcare Paradigm

주최  대한의용생체공학회
The Korean Society of
Medical & Biological Engineering

주관  대한의용생체공학회
The Korean Society of
Medical & Biological Engineering

 고려대학교
KOREA UNIVERSITY

후원  NIDS  김해 의생명·산업진흥원  [DEEP NOID]  HEALTHRIAN  LT BIO  SAINST  연세대학교 의과대학  의과대학 의료기기산업학과

 wmit (재)원주의료기기테크노밸리  M.I.Tech  NEXT BIOMEDICAL  연세대학교 의과대학  융합의학과 디지털헬스케어전공  BIOHEALTH  Mcube  Clariπ Pioneers AI Healthcare

 vatech  SNUH  RIGOL TECHNOLOGIES  dongguk UNIVERSITY  NanoEntek  REMEDI  YONSEI 혁신의료기기 실증지원센터

 INSUNG  VUNO  사용성평가연구센터  neodigm  RetiMark  JLK  core:line  BIOPAC Systems Korea  Springer

인사말



2023년 추계학술대회에 참가하신 대한의용생체공학회 회원 여러분, 그리고 학술대회를 방문하신 모든 참가자 분들께 감사드리고 환영합니다.

지난 40여년 동안 대한의용생체공학회는 회원 여러분들의 수고와 성원 덕분에 지속적인 발전을 이어오고 있으며 회원 여러분들의 뜨거운 성원에 힘입어 금년도 추계학술대회가 역대 최대 규모로 성황리에 개최된 바 있습니다.

수확의 계절인 가을을 지나 다소 차가운 기운이 느껴지는 새로운 계절이 다가오는 시기에 그동안의 성장을 기반으로 2023년도 대한의용생체공학회 추계학술대회가 11월 9일부터 11일까지 역사와 전통이 살아 숨쉬는 고려대학교에서 개최됩니다. 특히 첨단 의공학 관련 산업을 선도할 수 있는 의학과 기초과학 및 공학의 다양한 분야에 대한 지식을 갖춘 세계적 수준의 의공학 핵심인재를 양성하며 미래 의료 신기술의 연구개발도 적극적으로 수행하여 국가 의료기기산업 발전에 이바지하고 있는 고려대학교와 이번 학술대회를 함께 하게 됨은 의미가 크다고 하겠습니다.

이번 추계학술대회의 주제는 “AI-Revolutionized Healthcare Paradigm”입니다. 전 세계적으로 관심이 집중되고 있는 인공지능이 의료 및 헬스케어 분야에서 어떠한 혁신을 이루고 있는지와 미래 의료 환경에 어떠한 영향을 미치고 어떻게 변화 및 발전되어 갈 것인지 그리고 이 과정에서 의공학이 나아가야 할 방향 등을 논의하는 생산적인 토론의 장이 될 것입니다. 이번 학술대회 기간 중에는 국내 의공학 관련 BK사업 참여대학이 주관하는 본 학회의 국제학술대회인 IBEC 2023 (International Biomedical Engineering Conference)도 동시에 개최하여 국내외의 유명 학자들을 초청하여 연구 동향과 전망을 공유하는 기회를 제공하게 될 것입니다. 또한, 학술대회 기간 중에 의공학 분야의 채용박람회도 시범적으로 개최됩니다.

그동안 학술대회의 성공적인 개최를 위해 빈틈없는 준비와 수고해 주신 고려대학교 이규백 조직위원장님을 비롯한 조직위원님들, 그리고 성공적인 학술 프로그램 구성과 학술대회 제반업무를 수행해주신 김광기, 김재관, 박성민, 성기웅 학술이사님과 학술위원님들의 노고에 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 추계학술대회가 역동적이고 성공적인 학술대회가 될 수 있도록 여러분의 적극적인 참여를 부탁드립니다.

감사합니다.

대한의용생체공학회
회장 **김명남**

인사말



안녕하십니까?

2023 대한의용생체공학회 추계학술대회 조직 위원장을 맡은 고려대학교 이규백 수석부회장입니다. 본 행사의 참가를 진심으로 환영합니다.

2023년 11월 9일 오후부터 11월 11일 오전까지, 삼 일에 걸쳐, “인공지능이 바꾸는 헬스케어 패러다임 (AI-Revolutionized Healthcare Paradigm)”이라는 주제로, 진행되는 2023 대한의용생체공학회 추계학술대회를, 2016년 “Exploring Neurotechnologies: from Neuron to Brain”이라는 주제로 대한의용생체공학회 국제 추계학술대회 형태의 International Biomedical Engineering Conference (IBEC)를 개최한 이후, 고려대학교에서 다시 추계학술대회와, 병행 IBEC 및 채용박람회를 개최하게 되어 반갑고 기쁘게 생각합니다.

이번 추계학술대회에서, 교육(tutorial), 연구(분야별 전문 세션), International Biomedical Engineering Conference (IBEC) 등의 프로그램을 통하여, 국내 및 해외 연구자 간의 활발한 학문적 교류가 이루어지기를 바라며, 이에 더해 최초로 비중이 있게 개최되는 별도의 기업 홍보 세션과 채용박람회를 통하여, 미래 의공학 전문가로 활동할 학부 및 대학원생들과 국내 의료기기업체 간에 홍보와 채용의 장이 이루어짐으로써, 이번 추계학술대회를 계기로 대한의용생체공학회와 국내 의료기기업체 간의 관계가 좀 더 밀접하고 활발해지기를 기원합니다.

본 추계 학술대회의 성공적인 개최를 위하여, 적극 협조하여 주신 학회 회원분들과 김명남 회장님을 비롯하여, 실무를 담당하여 주신 학술위원회를 비롯한 학회 임원 여러분, 조직위원회 위원분들, 그리고 IBEC 구성을 위하여 적극적으로 협조하여 주신 강원대학교, 고려대학교, 연세대학교, 인하대학교 네 곳의 BK21 Four 사업단 사업단장님들 및 관계자분들께 머리 숙여 감사를 드립니다. 더불어 바쁘신 일정과 힘든 경제 상황에서도 참석하여 주신 전시 및 면접 부스 참가 기업 및 후원 기관 대표분들과 관계자분들께도 깊은 감사를 드립니다.

금년, 내년, 내후년으로 시간이 지날수록, 대한의용생체공학회 학술대회에서 연구자 간의 교류뿐만 아니라 연구자와 기업 간의 교류가 더욱 긴밀하고 풍성하게 될 수 있기를 기원하며, 이번 학술대회 기간에, 연구-교육 성과와 홍보-채용 성과를 만족스럽게 이룰 수 있도록 최대한 노력하겠습니다. 감사합니다.

(사) 대한의용생체공학회 2023년 추계학술대회
조직위원장 **이규백** 수석부회장

인사말



학술이사 김 광 기



학술이사 김 재 관



학술이사 박 성 민



학술이사 성 기 응

존경하는 대한의용생체공학회 회원 여러분,

안녕하십니까?

2023년 대한의용생체공학회 추계학술대회 학술위원장 김광기, 김재관 교수입니다.

코로나19 팬데믹이 지나고 1년 정도의 시간이 흐르면서, 우리 학회 회원 여러분의 적극적인 참여 덕분에 두 번에 걸친 지난 대면 학회가 모두 성황리에 진행될 수 있었습니다.

이번 추계학술대회에서는 “AI -Revolutionized Healthcare Paradigm, 인공지능이 바꾸는 헬스케어 패러다임”이라는 주제로 포스트 코로나 시대에 인공지능이 의료 및 헬스케어 분야의 혁신적 발전에 기여하는 역할에 대해 의견을 나누고자 합니다.

기조 강연으로는 우선, 인공지능 연구를 통해서 좋은 성과를 내고 계시는 포항공대를 은퇴하신 (주)인텔리코드 최승진 연구소장님을 모셨습니다. 또한 카이스트를 은퇴하시고 대학에서 연구하셨던 결과물로 제자분들과 (주)로엔서지컬을 설립하신 권동수 대표님을 모시고, 비뇨기기 로봇 분야에서 혁신의료기술 및 비보험수가를 받아낸 과정 및 앞으로의 계획에 대해 듣고자 준비했습니다.

그 외에도 학술 대회 튜토리얼과 함께, 뇌공학, 바이오센서/바이오칩, 생체계측, 생체소재, 생체역학, 의광학, 의료기기/임상, 의료영상, 의료인공지능, 의료기기 규제/법규의 열 개 분과별로 우수 연구자를 초청 연자로 모셔 최신의 연구동향을 교류할 수 있는 학술 프로그램을 준비하였습니다. 또한 국제 학술대회인 IBEC 행사도 함께 추진하여 국제적인 의생명공학 분야 연구 내용에 대해서도 살펴볼 수 있는 기회를 갖도록 했습니다.

미래 의공학 분야 전문가로 활동할 학부 및 대학원생들께는 포스터 발표 및 학생 구연 세션을 통해 참여할 수 있는 기회를 제공하고, 의공학 관련 기업체 및 연구소에 대해 알 수 있는 전시 부스 및 채용 박람회를 마련하였습니다.



대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

이번 추계 학술대회의 성공적인 개최를 위해 적극적인 참여와 도움을 주신 기초강연자, 좌장, 참여/후원 기업 및 연구소와 김명남 회장님을 비롯하여 실무를 담당해 주신 학회 임원 여러분과 조직 위원분들, 특히 학술 프로그램 구성을 위해 수고해 주신 각 분과 위원장님과 위원분들께 다시 한번 감사드립니다.

앞으로도 우리 학회 회원 및 바이오-헬스케어-의학 연구 관련 종사자 분들의 더욱 적극적이고 활발한 참가를 기대하며, 건강하고 보람된 학술대회가 되기를 기원합니다.

감사합니다.

김광기, 김재관, 박성민, 성기웅 배상

대한의용생체공학회

2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

제30대(2023년) 임원진 명단

직책	성명	소속
명예회장	정동근	동아대학교
회장	김명남	경북대학교
수석부회장	이규백	고려대학교
부회장	유문호	전북대학교
	이재화	한국의료기기공업협동조합
감사	문치웅	인제대학교
	김성민	동국대학교
총무이사	신항식	울산의대서울아산병원
	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	성명	소속
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

학술위원회명단

직책	성명	소속
학술이사	김광기	가천대학교
	김재관	GIST
	박성민	포항공과대학교
	성기웅	경북대학교병원
뇌공학	정의현	GIST
	임창환	한양대학교
	성준경	고려대학교
	박영균	KAIST
	전상범	이화여자대학교
김도원	전남대학교	

직책	성명	소속
생체계측	구정훈	계명대학교
	김형식	건국대학교
	오동인	경희대학교
	황한정	고려대학교(세종)
의료영상HW	남기창	동국대학교
	염정열	고려대학교
	차보경	전기연구원
	김민우	부산대학교
	우명균	울산대학교

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

직책	성명	소속
의료인공지능	양세정	연세대학교
	김재일	경북대학교
	최장환	이화여자대학교
	전수민	동아대학교
바이오센서&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

직책	성명	소속
생체소재	황석원	고려대학교
	박천권	성균관대학교
	유기준	연세대학교
	주진명	UNIST
생체역학&의료로봇	권보미	세종대학교
	안송이	부산대학교
	태기식	건양대학교
	임도형	세종대학교
의료기기/임상	주세경	울산대학교
	박정훈	서울아산병원
	구윤서	충남대학교
의료기기/규제	이사람	서울대학교병원
	김영모	건양대학교
	이유경	순천향대학교
	최낙의	(주)팀누비즈
	이충근	식품의약품안전처

조직위원회명단

직책	성명	소속
조직위원장	이규백	고려대학교 바이오의공학부
IBEC조직위원장	천홍구	고려대학교 바이오의공학부
위원	강태건	고려대학교 의료원
	고영학	고려대학교 바이오의공학부
	구자현	고려대학교 바이오의공학부
	김법민	고려대학교 바이오의공학부
	성준경	고려대학교 바이오의공학부
	염정열	고려대학교 바이오의공학부

직책	성명	소속
위원	유용상	고려대학교 바이오의공학부
	윤대성	고려대학교 바이오의공학부
	윤명근	고려대학교 바이오의공학부
	이기성	고려대학교 바이오의공학부
	정아람	고려대학교 바이오의공학부
	최연호	고려대학교 바이오의공학부
	최영운	고려대학교 바이오의공학부

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

11월 9일 목요일

	강당	멀티미디어	강의실 B119	강의실 B120
13:00~13:30	전시참여자 홍보세션I	YONSEI 혁신의료기기 실증지원센터 우수성과 세미나	Tutorial I 좌장: 김광기 교수(가천대학교)	Student Award Session I 좌장: 김재관 교수(광주과학기술원)
13:30~14:00			Tutorial II 좌장: 김광기 교수(가천대학교)	
14:00~14:30				
14:30~15:00				
15:00~15:30				
15:30~16:00	전시참여자 홍보세션II	전시참여자 홍보세션III	젊은의공학자상 발표세션	Student Award SessionII 좌장: 김재관 교수(광주과학기술원)
16:00~16:30			젊은의공학자강연 좌장: 김광기 교수(가천대학교)	
16:30~17:00				
17:00~17:30				
17:30~18:00				

11월 10일 금요일

	B111	강당	멀티미디어	강의실 B119	강의실 B120
09:00~09:30		의료인공지능 좌장: 양세정 교수 (연세대학교)	평의원회	여성의공학자 좌장: 신현정 교수 (한국과학기술원)	생체소재 좌장: 황석원 교수 (고려대학교)
09:30~10:00			IBEC Session I (고려대학교) Diagnostics technologies for precision medicine		
10:00~10:30					
10:30~11:00					
11:00~11:30					
11:30~12:00		개회/총회 및 시상식			
12:00~12:30		기조강연 I			
12:30~12:45					
12:45~13:00	Lunch Break (12:45~13:45)		IBEC Session II (KNIH) AI/ML for Healthcare Data Science	Healthcare를 위한 AWS 서비스와 적용사례	
13:00~13:15					
13:15~13:30					
13:30~13:45					
13:45~14:00	커넥티드 의료산업 생태계 활성촉진사업, 기업 컨설팅	뇌공학 좌장: 임창환 교수 (한양대학교) 김도원 교수 (전남대학교)	IBEC Session III (연세대학교) NBIT-driven Medical Technologies Innovations	바이오센서 & 바이오칩 좌장: 정세훈 교수 (인제대학교) 구자현 교수 (고려대학교)	의료기기산업 특성화대학원 스페셜 세션
14:00~14:30					
14:30~15:00					
15:00~15:30					
15:30~16:00					
16:00~16:30	Advancement of Medical Device Regulatory Affairs in RAPS 2023 Convergence	생체계측 좌장: 구정훈 교수 (계명대학교)	IBEC Session IV (강원대학교) Convergence Technology in Personalized Smart health for Active Senior	생체역학 & 의료로봇 좌장: 권보미 교수 (세종대학교) 태기식 교수 (건양대학교)	의료기기/규제 좌장: 김영모 교수 (건양대학교)
16:30~17:00					
17:00~17:30					
17:30~18:00					

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

11월 11일 토요일

	강당	멀티미디어	강의실 B119	강의실 B120
09:15~09:30	기조강연 II			
09:30~10:00				
10:00~10:30	의료기기/임상 좌장: 주세경 교수 (울산대학교)	IBEC Session V (인하대학교) New Technique-Based Translational Research for Human Health	의료영상H/W 좌장: 염정열 교수 (고려대학교)	의광학 좌장: 김재관 교수 (광주과학기술원) 주철민 교수 (연세대학교)
10:30~11:00				
11:00~11:30				
11:30~12:00				
12:00~12:15				
12:15~12:30	폐회식 (경품추첨)			

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.

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

행사장안내

고려대학교 하나스퀘어

- 주소: 서울특별시 성북구 고려대로22길 6-7 고려대학교 자연계캠퍼스 하나스퀘어건물
- 오시는 길 상세페이지 바로가기:



※ 대중교통을 이용하시어 환경 보호와 지속가능성장에 동참하여 주시기를 부탁드립니다.



대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

Plenary Session

Plenary 1

강당 11월 10일(금) 12:00~12:45

좌장 : 김광기(가천대학교)

Uncertainty Quantification in Deep Learning

최승진(인텔리코드)

Plenary 2

강당 11월 11일(토) 09:15~10:00

좌장 : 김재관(광주과학기술원)

Flexible Endoscopic Surgery Robots with innovative functions using AI technology

권동수(한국과학기술원)

Tutorial Session

Tutorial 1

강의실 B119 11월 9일(목) 13:00~14:00

좌장 : 김광기(가천대학교)

Principles in Intravital Confocal & Two-photon Microscopy and Their Applications

김필한(한국과학기술원)

Tutorial 2

강의실 B119 11월 9일(목) 14:00~15:00

좌장 : 김광기(가천대학교)

Design for licensing and reliability of medical devices

김영모(건양대학교)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

젊은의공학자

강의실 B119 11월 9일 16:00~18:00

좌장 : 김광기(가천대학교)

Manifold exploration and consolidation during motor learning	김재경(한국과학기술원)
3D Multiparametric Photoacoustic/Ultrasound Tomography and Practical Image Correction Methods	최원석(가톨릭대학교)
Functional Robotic Intervention for Individuals with Special Needs	강지연(광주과학기술원)
Next-generation Attachable Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs) based Wearable Photomedicine Healthcare	전용민(가천대학교)

Scientific Sessions

의료인공지능 (Medical Artificial Intelligence)

강당 11월 10일 09:00~11:00

좌장 : 양세정(연세대학교)

How to Tame Large Generative Models?	유재준(울산과학기술원)
Constructing an Auscultation Database using Deep Learning	김광수(서울대병원)
AI in Precision Oncology	안창호(루닛)
Self-supervised learning algorithms for low-dose CT image reconstruction	김병준(연세대학교)

여성 의공학자 (Rising Women Biomedical Engineer)

강의실 B119 11월 10일 09:00~11:00

좌장 : 신현정(한국과학기술원)

Multomics data analysis for precision medicine	임수빈(아주대학교)
How Foundation Models Can Advance AI in Healthcare	정다운(한국과학기술원)
Monitoring of human body information based on understanding and modeling of human body	임혜림(국립금오공과대학교)
Deep learning-based low-dose computed tomography image denoising method and diagnostic performance evaluation	한민아(연세대학교)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

생체소재 (Biomaterials)

강의실 B120 11월 10일 09:00~11:00

좌장 : 황석원(고려대학교)

Functional DNA Hydrogels via Module-assembly of DNA Scaffolds for Biomedical Applications

이종범(서울시립대학교)

Printed soft platforms for bio/medical applications

정승준(한국과학기술원)

Neural Interface Technologies for High Precision Intraoperative Brain Mapping

최영빈(울산과학기술원)

Optical Metamaterials for Quantum Biomedical Devices

김인기(성균관대학교)

뇌공학 (Brain Engineering)

강당 11월 10일 13:45~15:45

좌장 : 임창환(한양대학교), 김도원(전남대학교)

Ultrasound-mediated Neuromodulation

이현주(한국과학기술원)

Wireless Brain Chip for Neural Signal Recording and Brain Stimulation

조일주(고려대학교)

Key Considerations and Advances in Brain-Based Predictive Modeling

유광선(성균관대학교)

Personalized Neuro-rehabilitation Digital Healthcare based on Hemodynamic Brain signa

이기현(전남대학교)

바이오센서 & 바이오칩 (Biosensor & Biochip)

강의실 B119 11월 10일 13:45~15:45

좌장 : 정세훈(인제대학교)

Biosensors integrated with biomedical devices

박민(한림대학교)

Soft Bio-integrated Electronics for Unconventional Brain-machine Interfaces

유기준(연세대학교)

A gene delivery nanoplatfoms for diagnosis of hepatitis C virus and treatment of chronic liver cancer.

김성찬(Northwestern University)

생체계측 (Biomedical Instrumentation)

강당 11월 10일 16:00~18:00

좌장 : 구정훈(계명대학교)

A Study on keystroke Dynamics as a Digital Biomarker for Healthcare

조백환(차의과학대학교)

Elucidating Mechanism of Action of DBS in Drug Addiction

오윤배(Mayo Clinic)

Sensing method and Sleep-tech for Consumer Electronics

노승표(LG전자 Sleepwave Company)

Electroencephalography-Based Neuronavigation Using Deep Learning

최가영(고려대학교)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

생체역학 & 의료로봇 (Biomechanics & Medical Robotics)

강의실 B119 11월 10일 16:00~18:00

좌장 : 권보미(세종대학교), 태기식(건양대학교)

Development of selective passive/active switchable knee prosthesis based on multifunctional hydraulic cylinder for lower limb amputees	신현준(재활공학연구소)
A Robotic Leg Mechanism for both Human-like Walking and Sprinting	권순철(한국생산기술연구원)
Investigating alterations in muscle biomechanics caused by venous congestion	이승주(한국과학기술연구원)
Bacteria based Micro/Bio Robot system	서승범(한국과학기술연구원)

의료기기/규제 (Medical Device Regulatory Affairs)

강의실 B120 11월 10일 16:00~18:00

좌장 : 김영모(건양대학교)

Machine Learning enabled Medical Devices Regulation and Challenges	이충근(식품의약품안전처)
Medical device development process securing safety and reliability for medtech startups through Intended Use	최낙익(탐누비즈)
International Regulatory Harmonization with Medical Device Adverse Event Reporting	최수정(순천향대학교 부천병원)

의료기기/임상 (Medical Device/Clinical Medicine)

강당 11월 11일 10:00~12:00

좌장 : 주세경(울산대학교)

Development of a non-wearable ballistocardiogram based sleep monitoring system and clinical validation	이준녕(멜로잉팩토리)
Use of Medical Devices and Artificial Intelligence Technology in Clinical Trials	김희진(서울대학교병원)
Tele-Monitoring/Operation System for Ventilators in ICU	황동현(한국과학기술연구원)
A Future Direction of Digital Twins in (Pre)clinical Trials	임민혁(울산과학기술원)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

의료영상 HW (Medical Imaging HW)

강의실 B119 11월 11일 10:00~12:00

좌장 : 염정열(고려대학교)

Deep Learning-based In-Depth High-Resolution Imaging using an Attachable Dual-element Endoscopic Ultrasound Probe

황재윤(대구경북과학기술원)

New possibilities of artificial intelligence in medical ultrasound hardware

이병철(한국과학기술연구원)

Development of Chest 3D Tomosynthesis System Based on Multi Beam X-ray Sources

류제황(경희대학교)

Neuroimaging-based Deep Learning Research in Dementia and Normal aging

이제연(한양대학교)

의광학 (Biomedical Optics)

강의실 B120 11월 11일 10:00~12:00

좌장 : 김재관(광주과학기술원), 주철민(연세대학교)

Fourier Ptychography for Building High-Throughput, Portable and Smart Computational Microscopes

이승아(연세대학교)

Machine learning of colors for mHealth applications

김영래(Purdue University)

Viral nanoparticle detection based on thin-film colorimetric sensors and deep learning

송영민(광주과학기술원)

Special programs

YONSEI 혁신의료기기 실증지원센터 우수성과 세미나

멀티미디어실 11월 9일 13:00~15:00

좌장 : 구성욱(연세 혁신의료기기 실증지원센터), 황성은(한국보건산업진흥원)

Clinical validation of an AI-based cardiac arrest risk prediction medical device

임재준(주뷰노)

Validation of the Measurement Accuracy of Ultrasound Bladder Scanner

유양모(주엠텐케어)

At-home Electroceuticals Platform (from Clinical Trials to Usability Tests)

손대우(주와이브레인)

The results of the collaboration between Yonsei Innovation Center and ArtiSential, the globally innovative medical device born in Korea

배동환(주리브스메드)

Case study of usability process application to breakthrough medical devices for FDA 510(k) clearance

최영환(C&R 리서치)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

Healthcare를 위한 AWS 서비스와 적용사례

강의실 B119 11월 10일 12:50~13:40

진행 : 김영웅(아마존웹서비스)

Healthcare Solution on AWS and Customer Reference

김영웅(아마존웹서비스)

커넥티드 의료산업 생태계 활성화촉진사업, 기업 컨설팅

강의실 B111 11월 10일 13:45~15:45

참가기관 : 한국바이오특화센터협의회, 김해의생명산업진흥원
참가업체 : 딥노이드, 헬스리안, 엘티바이오

커넥티드 의료산업 생태계 활성화 촉진 사업 - 컨설팅 데이

의료기기산업 특성화대학원 스페셜 세션

강의실 B120 11월 10일 13:45~15:45

좌장 : 정규환(성균관대학교)

Analysis of Open Surgery and Laparoscopic Surgery Outcomes for Gastric Cancer Patients: A Study Using Health Insurance Claim data

김범준(동국대학교)

Necessity of establishing the efficient framework for strengthened clinical regulatory of companion diagnostics

강수림(동국대학교)

Exploring the use of interactive artificial intelligence chatbots in medical device research review and expediting the regulatory science process.

황수빈(성균관대학교)

Assessment of Skin Hydration Using a Smartphone Touch Screen

최영환(성균관대학교)

Proposal for Improving the EU MDR Clinical Evaluation Process for AI-based Medical Devices

박시연(넥스트메디)

Strategic Enhancement of Medical Devices Safety through Risk Assessment Models

박영철(연세대학교)

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

Advancement of Medical Device Regulatory Affairs in RAPS 2023 Convergence

강의실 B111 11월 10일 16:00~18:00

좌장 : 정혜경(콘메트코리아), 권병주(연세대학교)

Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to Notified Bodies: Ways to overcome these PART 1,2,3	권경민(연세대학교)
Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to Notified Bodies: Ways to overcome these PART 4,5,6	정현주(연세대학교)
IVDR Technical Documentation Training for MANUFACTURERS	고다연(연세대학교)
EU IVDR 2017/746 Technical Documentation	김나경(연세대학교)
US Regulatory Essentials for Devices and IVDs	마유정(연세대학교)
US Regulatory Essentials for Devices and IVDs	송응석(연세대학교)

IBEC

Session I . Diagnostics technologies for precision medicine

Multimedia (B115) Nov. 10. 10:00~11:55

Chair: Yongsang Ryu (Korea University, Korea)

Advanced nanoplasmonic technologies for multiplex tumor-derived extracellular vesicle analysis	Hyungsoon Im (Harvard University, USA)
Smart toilet:A window to precision health	Seungmin Park (Nanyang Technological University, Singapore)
Wearable bio-electronics for health monitoring, diagnostics, and therapeutics	Hyoyoung Jeong (University of California, USA)
The Transformative Power of SLACS in Drug Discovery and Diagnostics	Amos Chungwon Lee (Meteor Biotech, Korea)
“Lean” bio-instrumentations via the synergy of lean optical architectures and computational algorithms	Chulmin Joo (Yonsei University, Korea)

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

Session II. AI/ML for Healthcare Data Science

Multimedia (B115) Nov. 10. 12:20~13:50

Chair: JuHee Lee (Korea Disease Control and Prevention Agency, NIH),
Jongmo Seo (Seoul National University)

Control possibilities of a prosthetic hand

Miklos Koller (Pazmany Peter Catholic University, Hungary)

The Future of Microbiome Manipulation: Genomic Language Models Meeting Global Needs

Balazs Ligeti (Pazmany Peter Catholic University, Hungary)

The Role of AI in medical imaging: decisions or assistance?

Andras Horvath (Pazmany Peter Catholic University, Hungary)

Healthcare data collection and its role of KNIH: focusing on data management and sharing

Sang Cheol Kim (NIH, Korea)

Health-related Data Collection from Wearable and Mobile Devices in Everyday Lives

Jaeseok Yun (Soonchunhyang University, Korea)

Stability of calibration in smart watch-based blood pressure estimation

Youngro Lee (Seoul National University, Korea)

High resolution deep learning-powered chi-separation reveals detailed iron and
myelin distribution of human brain in vivo

Sooyeon Ji (Seoul National University, Korea)

Session III. NBIT-driven Medical Technologies Innovations

Multimedia (B115) Nov. 10. 14:00~15:50

Chair: Dasol Lee (Yonsei University, Korea)

Engineering neuro MRI application at 7T

Wanyong Shin (Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, USA)

Validating neuroimaging biomarkers for transcranial neuromodulation in traumatic brain injury

Junhoon Kim (City University of New York, USA)

Localization of Epileptogenicity Using Multi-modal MRI and Deep Learning Network:

Incomplete MRI sequences in Pediatric Cohort

Justin Jeong-Won Jeong (Wayne State University, USA)

Data-driven computational approaches for identifying novel therapeutic targets
and drug repositioning opportunities

Namshik Han (University of Cambridge, UK)

Advancements in deep tissue optical blood flow monitoring technology

Myeongsu Seong (Xi'an Jiaotong-Liverpool University, China)

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

Session IV. Convergence Technology in Personalized Smart health for Active Senior

Multimedia (B115) Nov. 10. 16:00~17:50

Chair: Byeong Hee Kim, Kwang Suk Lim (Kangwon University, Korea)

Development of Flexible sensor using liquid metal and 3D printing Yongai Park (Kangwon National University, Korea)

Biomechanics of the Middle Ear: From Mechanical Insights to Surgical Optimization
Merlin Schar (University Hospital of Zurich, Switzerland)

Single-shot panoramic 3D functional retinal imaging and processing
MyeongJin Ju (University of British Columbia, Canada)

Patent-specific analysis of aortic dissection using numerical simulation and 4D flow MRI
GyuHan Lee (Kangwon National University, Korea)

The effect of acute and chronic exercise on the physical fitness and immune response of HIV/AIDS
ChangHwa Joo (Kangwon National University, Korea)

Session V. New Technique-Based Translational Research for Human Health

Multimedia (B115) Nov. 11. 10:00~12:00

Chair: Su-Geun Yang, Kyeong Jin Kim (Inha University, Korea)

Biodegradable Melanin-like Electroactive Materials for Bioelectronics Bong Sup Shim (Inha University, Korea)

Nanotherapeutic-inspired metabolic remodeling in disease Elvin Blanco (Weill Cornell Medical College, USA)

State-of-the-art Metabolomics Techniques-based Study of Fuel Dong Wook Choi (Korea University, Korea)

Translational Research: Polymeric Implants Loaded with Anticancer
Norased Nasongkla (Mahidol University, Kingdom of Thailand)

Image Guided Locoregional Drug Delivery and Therapy: Pros and Cons Su-Geun Yang (Inha University, Korea)

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

Student award session I

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
SAS_01_01	김두희	대구경북과학기술원	Multifunctional biosensing and photothermal neuromodulation device for neurological disease treatment
SAS_01_02	한재훈	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	Microneedle Sensor Coated with Phenylboronic Acid-containing Polymer for Glucose Measurement
SAS_01_03	장준	가천대학교	Efficiency Analysis and Evaluation of Wireless Power Transfer System Introduced Ferrite for Power Supply in Electrophysiological Experiments Using Rodents
SAS_01_04	장민희	이화여자대학교 인공지능대학	수퍼픽셀 가이드 기반의 저선량 CT 디노이징 딥러닝 모델 경량화
SAS_01_05	최민혁	서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합 의생명전공	Deep learning based Motion Artifact Removal in Cone-Beam CT images
SAS_01_06	문새별	가천대학교 가천융합의과학원 융합의과학과	Real-time Deep Learning-Based Frame-by-Frame Nystagmus Diagnosis in VOG
SAS_01_07	윤성민	광운대학교	A Reinforcement Learning Approach to Determine the Calibration Interval of a Blood Pressure Prediction Model
SAS_01_08	김근혜	연세대학교 원주의과대학 정밀의학과	3차원 디지털 치과 스캐너 데이터의 치아 축 예측을 위한 사원수기반의 Point-Net 회귀 모델 개발
SAS_01_09	안재원	광운대학교 컴퓨터공학과	SNN 기반 UWB-Radar를 활용한 호흡 수 추정 시스템
SAS_01_10	QAULIALI KHSANUL	금오공과대학교	Ordinal Logistic Regression with Multiple in silico Biomarkers for Cardiac Drug Toxicity Evaluation: A Pilot Study

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

Student award session II

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
SAS_02_01	김민수	한양대학교 인공지능학과	HiRENet: Novel Convolution Neural Network Architecture with Raw and Hilbert-Transformed EEG Inputs for EEG Decoding
SAS_02_02	고은민	한국과학기술원	Assessment of frequency dependent electrical stimulation effects using in vitro stroke model
SAS_02_03	김남호	포항공과대학교 IT융합공학과	Artificial Intelligence-Computable Edge System Embedded onto Medical IoT Sensor: Toward Real-world Stress Monitoring in a Daily Life
SAS_02_04	유다영	고려대학교 전자및 정보공학과, 고려 대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공	근전도와 관성측정장치 기반 VR 환경에서의 직관적인 사용자 인증 기술
SAS_02_05	Lina Agye kumwaa Asante	연세대학교 의공학과	A Pilot Study Investigating the Influence of Electrode Positions on HRV Measurements
SAS_02_06	고관진	고려대학교 KU-KIST 융합대학원	Highly-stretchable, Biodegradable Elastomer poly(l-lactide-co-ε-caprolactone)-based Suture-free Electronic Cardiac Jacket for Therapy and Monitoring of Heart Diseases
SAS_02_07	윤우진	울산과학기술원	하중 변화에 따른 근육 피로의 능동 회복
SAS_02_08	권동욱	광운대학교 전자통신공학과	의료 디바이스 보안 강화를 위한 GNN-GRU 이상 감지 모델
SAS_02_09	배준수	세종대학교 기계공학과	촉후방 요추부 추간체유합보형재의 척추체 종판 접촉 특성 제어를 통한 추간체 유합보형재 침강 저하 효과 평가
SAS_02_10	이중빈	포항공과대학교	Development of real-time surface tracking method for non-contact large-area conjunctiva imaging
SAS_02_11	오창화	삼성서울병원 의공학연구센터, 삼성융합의과학원 의료기기산업학과	정상혈압 쥐와 후천성 고혈압 모델링 쥐에서의 혈압 변화양상 및 조직병리학적 연구

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

Student award session III

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
SAS_03_01	박시연	연세대학교 의료기기산업학과	인공지능 기반 의료기기를 고려한 EU MDR 임상평가 제도 개선방안
SAS_03_02	황수빈	성균관대학교 일반대학원 의료기기산업학과	Exploring the use of interactive artificial intelligence chatbots in medical device research review and expediting the regulatory science process

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

포스터 (P1-213)

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-001	제갈 욱	한국과학기술원 기계공학과	성상세포와 미세아교세포와의 상호작용을 연구하기 위한 뇌졸중 모델 개발
P-002	노은찬	인하대학교 의예과	매니폴드 특징을 이용한 편두통 환자의 뇌 구조적 연결성 변화 관찰
P-003	박윤서	인하대학교 데이터 사이언스학과	체질량지수에 따른 대뇌 피질 미세구조의 차이
P-004	Ratna Aditya Apsari	한국과학기술원 바이오및뇌공학과	Analysis of prefrontal cortical activity during emotion-expressing motions using fNIRs
P-005	김예지	한국과학기술원 바이오및뇌공학과	A Multimodal Neural Probe for Sub-Second Dopamine Detection and Multimodal Interactions in Brain and Spinal Cord
P-006	김병극	고려대학교 바이오의공학과	뉴로피드백을 활용한 청능재활훈련 프로그램 개발
P-007	이동명	연세대학교 의과 대학 핵의과, 연세 대학교 시스템과학 융합연구원	The Study of Dynamic Fluctuations in Brain Signals Generated by Network Topology and Spike-Timing-Dependent Plasticity
P-008	김희경	고려대학교 보건 과학대학 바이오 의공학과, 고려 대학교 정밀보건 과학융합전공	XGBoost algorithm-based fNIRS signal classification with Limited Dataset
P-009	천민영	한양대학교 융합전자공학과	인지저하 노인 대상 재택 경두개 광생체자극 치료 중 측정된 기능적 근적외선분광 기반 치료 효과 사전 예측 및 치료 조기 종료 방법
P-010	이우용	연세대학교 의과 대학 BK21PLUS 의과학과, 연세 대학교 핵의학교실	Personalized tACS Targeting Using SimNIBS and Navigator
P-011	이준범	연세대학교 의공학과	뇌졸중 환자 자기 공명 영상의 병변 검출 기술
P-012	조현우	한양대학교 생체의공학과	Cross-acquisition of tonic dopamine and serotonin levels in vivo with interleave scanning of MCSWV and N-MCSWV waveforms
P-013	매나 다니엘	부산대학교	Tunable, Miniature, and Inexpensive Stimulator for Various Transcranial Electrical Stimulation Applications
P-014	이홍상	한양대학교 인공지능학과	딥러닝을 이용한 피질전도 기반 음성 합성에서 IMU 정보 활용을 통한 정확도 향상

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-015	김태규	전남대학교 의공학과	Web-based Image guided Software for Neuromodulation therapy
P-016	김태우	삼성서울병원 의공학연구소	설치류 급성발작모델에서 반복된 경피적 미주신경자극술(Transcutaneous vagus nerve stimulation)의 항발작 효과 검증
P-017	장재현	한양대학교 융합전자공학과	Understanding the differential effects of fouling mechanisms on working and reference electrodes in Fast-Scan Cyclic Voltammetry for neurotransmitter detection
P-018	곽영종	한양대학교 생체의공학과	적혈구 막 코팅 전극 기반 장기간 기저 도파민 측정 연구
P-019	하수빈	한양대학교 인공지능학과	Comparative evaluation of noise performance for motion recognition between animals and AI
P-020	황상문	한양대학교 생체의공학과	낮은 샘플링 속도에서 도파민 기저농도 측정을 위한 톱날형태 다중순환사각파형 전압전류법 기술 개발
P-021	이채현	광주과학기술원 SI대학원	GAN을 이용한 단일 채널 EEG 증강 검증 - P300 스펙터 데이터
P-022	김경준	한양대학교 전기생체공학부	곤충의 시각 기반 비행 제어 연구를 위한 플렉시블 스크린 기반 초소형 가상현실 장치
P-023	최영석	한양대학교 융합전자공학과	역설적 불면증의 전기생리학적 측면의 실현 가능성: 수면 뇌파 기반 군집화
P-024	장준용	한양대학교 생체의공학과	이상 탐지 기술 기반 적대적 생성 신경망을 사용한 개인 맞춤형 발작 감지
P-025	임현미	계명대학교 의용공학과	BCI 기반 동작관찰 재활 시 집중도 피드백과 말초감각신경자극(PES)의 동기화가 대뇌피질 흥분성에 미치는 효과
P-026	송희주	강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과	Fabrication of Intestine-on-a-Chip with a Tubular Channel Using 3D Bioprinting
P-027	홍성욱	포항공과대학	비전 기반 스트레인 센서와 다축 스트레인 매핑을 이용한 신체 동작 모니터링
P-028	안형민	한국생산기술연구 원 디지털헬스케어 연구부문, 고려대학 교 바이오의공학과	Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) detection of surface-adsorbent toxic substances on microplastics via surface acoustic waves (SAWs)
P-029	박진오	한국생산기술연구 원 디지털헬스케어 연구부문, 고려대학 교 바이오의공학과	Dopamine surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) detection via surface acoustic wave (SAW)-induced silver nanoparticle clustering

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-030	신세연	한국생산기술연구원 디지털헬스케어 연구부문, 고려대학교 바이오의공학과	High Sensitivity Glucose Monitoring based on Hybrid Nanostructure with Gold Nanoislands and Gold Nanoparticles
P-031	민경준	연세대학교	유전 영동 표면전하 분석을 이용한 DNA Mismatch 검출
P-032	자키르 임란	국민대학교 대학원 기계공학과	Integrated microfluidic device with rapid sample reaction and wide field-of-view imaging for immunological response monitoring
P-033	김병진	부산대학교 건설융합학부	Simple fabrication of liquid metal-based wearable sensor with controlled adhesion and elasticity of PDMS
P-034	김재인	부산대학교 정보융합공학과	Simple and Rapid Microfabrication for Stretchable Wearable Electronics Utilizing Pre-strained PDMS with Tuned Adhesion Forces
P-035	박장호	가천대학교 메디컬캠퍼스 융합의과학과	Development of human 3D pulmonary fibrosis model using 3D printing and electrospinning
P-036	정윤경	인제대학교	Fabrication of Fluorescent Magnetic Nanoparticles
P-037	김근대	경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정	요산과 잔틴의 동시검출을 위한 그래핀 나노복합체 기반 전기화학 센서의 개발
P-038	홍민기	고려대학교 바이오 의공학과, 고려대학교 정밀보건 과학융합전공	Enduring Biocompatibility of Degradable Sensors for Intracranial Pressure Monitoring: Medical Repercussions.
P-039	박세환	고려대학교 보건 과학 대학 바이오 의공학과, 고려대학교 정밀보건 과학융합전공	Enhancing Biomedical Sensor Performance: Design Optimization for Minimized Invasiveness and Improved Functionality
P-040	오승현	고려대학교 생명 정보공학과, 한국기계연구원 대구분원	Detection of prostate cancer biomarkers with sandwich Raman aptasensor using SERS technology
P-041	송이담	한국과학기술연구원	비침습적인 전립선암 진단을 위한 콜로이드기반 바이오센서 개발
P-042	김현규	부산대학교 전자공학과	생분해성 신경자극기 제작을 위한 프로세스 제안

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-043	서윤	부산대학교 정보융합공학과	Cyclic Olefin Copolymer(COC)기반의 유연하고 투명한 신경 전극 어레이의 제작
P-044	윤동조	한국과학기술원	High structural degree of freedom 3D microelectrode array platform for recording of 3D neuronal network
P-045	유영우	가천대학교	EMG와 BI 통합 측정 디바이스의 로봇손을 이용한 검증
P-046	류한웅	광운대학교	Optimization and Advancement of 1D Convolution-based RepVGG Model for Efficient Blood Pressure Prediction
P-047	윤주원	순천향대학교 의료IT공학과	키넥트 기반 상지 관절의 최대 외전 각도 분석 시스템 개발
P-048	박영욱	순천향대학교 의료IT공학과	열 영상을 활용한 대흉근 부위의 운동 효과 분석
P-049	강영환	한밭대학교 전자공학과	Comparison of the Motion Artifact Influence between Wet electrode and Capacitive electrode for ambulatory ECG Measurement
P-050	기네시 티지	국민대학교 대학원 기계공학과	Physiological signals as indicators of spatial thermal alliesthesia: Towards an effective occupant-centric winter conditioning of battery electric vehicles
P-051	박재순	한밭대학교 전자공학과	MEMS 공정 기반 정전용량형 압력센서를 이용한 실시간 맥파 감지 및 혈압측정 시스템 개발
P-052	김승재	대구경북과학 기술원 지능형로봇 연구부	Discrimination of Chronic Pain using Thermal QST and TGI test data
P-053	여동준	한국전자통신 연구원	Investigation of electrocardiogram patterns using conductive nanocomposite hydrogel patch-type electrodes
P-054	황호빈	한양대학교 생체의공학과	개인 내 변동성을 최소화한 바이오 크립토 키 추출 방법: 사전 연구
P-055	이진학	한양대학교 생체의공학과	개인의 정신적 스트레스 특성을 반영한 급성 스트레스 평가
P-056	강동훈	한양대학교 생체의공학과	전두엽 EEG에 미치는 삼차신경 자극에 의한 잠음 영향 분석 - 예비 실험
P-057	최수현	한양대학교 의생명 공학전문대학원 생체의공학과	Multi-wavelength Photoplethysmogram (MW-PPG) Based Blood Pressure Estimation: Preliminary Study
P-058	김진영	상명대학교 휴먼 지능정보공학과	심박수 검출을 위한 심탄도의 전처리 조합 결정 연구
P-059	류현찬	상명대학교 대학원 지능정보공학과	무구속적으로 측정된 생체신호의 움직임 구간 검출 기술 개발

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성 명	소 속	초록제목
P-060	이다혜	상명대학교 휴먼 지능정보공학과	활동량과 수면 단계로 acrophase의 비교 분석 연구
P-061	심형진	한밭대학교	Development of a wearable measurement system for obstructive sleep apnea detection
P-062	김세희	상명대학교 휴먼 지능정보공학과	산모와 태아의 심장 활동 Granger Causality 분석
P-063	홍종현	상명대학교 휴먼 지능정보공학과	심박변이도를 활용한 깊은 수면의 단계적 추정
P-064	이신영	전북대학교 대학원 헬스케어공학과	지연회상 감소에 특이한 보행, 균형 청각 기능 요인
P-065	김양우	강원대학교 기계의용공학과	심장 질환 정밀 모니터링 및 관리를 위한 스마트폰 기반 기술
P-066	손효원	순천향대학교 의공학과	비접촉 안구운동 측정 디바이스를 통한 SVM 기반 운전자 졸음 모니터링
P-067	조현상	대진대학교 전자공학과	IMU 센서를 이용한 걸음걸이 분석
P-068	고정민	상명대학교 휴먼 지능정보공학과	수면 중 움직임 정보를 이용한 깊은 수면 백분율 추정
P-069	김경민	한밭대학교 전자공학과	실시간 측정 가능한 웨어러블 6채널 심전도 시스템 개발
P-070	이지호	건국대학교 글로벌 캠퍼스 과학기술대 학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학 실용기술연구소 바 이오메디컬공학과	고속 푸리에 변환을 이용한 기도삽관 튜브의 막힘 평가
P-071	김무진	가천대학교 방사선학과	NIRS를 이용한 CCA의 초음파 열 자극을 통한 대뇌산소포화도 변화 관측 연구
P-072	류가연	울산대학교 아산융합의학원 의공학전공	광용적맥파 기반 수술 중 통증 중증도 평가 지표 분석
P-073	임석빈	한양대학교 생체의공학과	사회적 고립감과 외로움에 따른 장기간 스마트폰 키스트로크 다이내믹스 특성 분석
P-074	김훈겸	한양대학교 생체의공학과	Deep learning-based detection of social stress in virtual reality job interviews using skin conductance and electroencephalogram signals
P-075	권하은	한양대학교 융합전자공학과	생체 내 Fast Scan Cyclic Voltammetry를 위한 30 μm 탄소 섬유 미세전극의 식각을 통한 형태 최적화

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성 명	소 속	초록제목
P-076	전수진	단국대학교 의과대학 의공학교실	무음 간격 선행 펄스에 의한 청성 놀람 억제율 분석 방법 제안
P-077	원지환	광운대학교	Skeleton-based Action Recognition Algorithm with Optimal Transport
P-078	이상원	계명대학교 공과대학 컴퓨터공학과	멀티모달 생체신호 바탕 태아 심음 신호 추출 알고리즘 개발에 관한 기초 연구
P-079	윤지만	부산대학교	폴리머/박막 기반의 체내이식장치의 장기 신뢰성 검증 위한 다채널 측정장치
P-080	이태무	순천향대학교 지능형 생체전자 연구실	Development of a chest belt type heart rate monitor using electrodes with PDMS
P-081	김승욱	충남대학교병원 의생명연구원	피판 수술 후 환자 움직임에 강건한 PPG기반 모니터링 시스템 개발에 대한 예비 연구
P-082	데레무 스타파 데지	광주과학기술원	Reviewing Forward forward algorithm for EMG-based gesture classification
P-083	김민지	서울대학교 협동과정 바이오 엔지니어링	Hydrogel dressing for treatment of chronic wound with catalase-like activity
P-084	장서영	한양대학교 전기생체공학부 바이오메디컬 공학전공	A natural fluorescent dye with large Stokes shift and its use for biomedical applications
P-085	임준현	고려대학교 KU-KIST 융합대학원 나노융합전공	Soft, Bioresorbable neurostimulators using shape-transformable, self-adhesive elastomer
P-086	민창희	서울대학교 의학연구원 의용생체공학 연구소	Engineered MCM-48 nanoparticles as potential carriers for oral vaccine
P-087	남금석	KAIST 바이오및 뇌공학과	A Pressure-Sensitive Bioadhesive for Wet Tissues and Organs
P-088	이민주	한양대학교 생명과학과	실크-셀룰로오스 하이브리드 나노복합체 기반 전자문신의 경피약물전달 패치 응용/Transdermal drug delivery patches using silk-cellulose nanohybrid based electronic tattoos

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-089	이현지	한양대학교 공과대학 전기생체 공학부 바이오 메디컬공학전공	실크 단백질 전자문신 기반 iontophoresis 약물전달 패치/Silk protein based electronic tattoos for iontophoresis transdermal drug delivery
P-090	한성근	고려대학교 KU-KIST 융합대학원	Synthesis of Biocompatible/Bioresorbable UV-curable Polymers-based on Polyurethane Acrylates
P-091	신정웅	고려대학교 KU-KIST 융합대학원	Bioresorbable and Elastomeric Polymers for Eco-friendly and Biomedical Electronics
P-092	권유진	울산과학기술원	The effect of aging on muscle mechanics and gait patterns during incline walking
P-093	박정아	세종대학교 기계공학과	대퇴골 경부 골절 치료를 위해 삽입된 대퇴경부시스템 제거 시 대퇴골의 생체역학적 안정성 저하 가능성 평가
P-094	김준서	세종대학교 기계공학과	인공전치환슬관절의 생체역학적 성능 평가에 있어 다물체 동역학 해석의 활용 가능성
P-095	코스틱 에밀리 아	전북대학교 대학원 헬스케어공학과	Classification of cognitively impaired older adults using a CNN1D model trained on specific gait profiles
P-096	곽기영	전북대 바이오 메디컬공학부	Exploring the Correlation between Gradual Cognitive Decline and Level-Walking Parameters
P-097	진우 수 다카란	국민대학교 대학원 기계공학과	Spatiotemporal variation of skin contact temperature on hot surfaces
P-098	라집	국민대학교 기계공학부	Profiling viscoelastic properties of skins across different body parts with Cutometer
P-099	송동현	울산과학기술원	EMG-based Continuous Prediction of Future Knee Angle during Stair ascent
P-100	이만석	경북대학교 대학원 의용생체공학과	피질골막의 혈액순환 보존을 위한 골절합용판의 설계 및 제작
P-101	강영신	광운대학교 컴퓨터공학과	Blood pressure estimation based on Graph convolution network with peak to peak interval
P-102	손건우	건양대학교 의공학과	Clavicle Hook Plate Geometry Analysis for Optimised Clavicle Fracture Surgery in Adult Koreans
P-103	신의철	세종대학교 기계공학과	ECM 변화에 따른 암세포의 이동특성 변화
P-104	윤진호	인제대학교 의용공학과	유한요소분석을 이용한 개방형 근위 경골 절골술 시 금속판 고정위치에 따른 생체역학적 안정성 예측

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-105	김희진	세종대학교 기계공학과, 가톨릭대학교 의생명과학교실	Changes in cellular mechanics associated with induced primary cilia in HeLa cells
P-106	배준수	세종대학교 기계공학과	발달성 고관절 이형성증에서 조기 퇴행성 관절염 지연을 위한 대퇴골 내회전 제어 효과
P-107	전계록	(주)엑솔아이티 기술연구소	동적 전자기 변환기를 사용한 인체가진기 구현을 위한 모델링 및 시뮬레이션
P-108	김경	대구의한대학교 재활치료학부	척추관절 자극 모듈의 기구적 안전성 검증 기술 개발
P-109	서명재	동국대학교 의료기기 규제과학과	Development of an Aortic Staple Anastomosis Simulation Model
P-110	조지훈	광주과학기술원	Evaluation for motion and rehabilitation for HAND Orthosis with gesture CLASSIFICATION SYSTEM
P-111	신화량	부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과, 부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터	Non-ablative laser treatment of stress urinary incontinence in porcine urethral tissue
P-112	이지호	부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과	Melasma treatment using dual optical pulses with energy above and below ablation threshold
P-113	김영은	부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과, 부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터	GNP-Ce6 합성물 이용 전립선암 대상 광열/광역학 융합 치료 연구
P-114	강명지	부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과, 부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터	파장별 광 생물 변조의 암세포에 미치는 영향 연구
P-115	정민우	부경대학교 스마트헬스케어 학부 의공학전공	Dosimetric study for photothermal ablation for treatment of type-2 diabetes
P-116	조지혜	부경대학교 스마트헬스케어 학부 의공학전공	Effect of energy-dependent photobiomodulation on cancer growth

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-117	황정현	부경대학교 스마트 헬스케어학부 의공학전공, 부경대학교 해양바이오닉스 융합기술센터	Dosimetric study of laser-based renal denervation for resistant hypertension
P-118	타민득	부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과, 부경대학교 해양융합바이오닉스공학과	Comparison of diffusing beam profiles for treatment of pancreatic cancer
P-119	김준환	연세대학교 미래캠퍼스 의공학부	Enhanced SpO2 Imaging System: Integration of Dual-Wavelength LED Technology for Blood Oxygen Saturation Mapping
P-120	박기현	건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 바이오메디컬공학과	레이저 플라즈마를 이용한 1차원 공간 영상 구현
P-121	박지현	울산대학교 의과대학 서울아산병원	U.S. FDA 인증 가정용 수면 무호흡증 검사 기기의 시험검사 기준 규격
P-122	이가영	건양대학교 의공학부	의료기기 사용적합성의 신뢰성 향상을 위한 형성 및 총괄평가 툴 개발
P-123	이태희	식품의약품안전평가원	A comparative study on the safety and performance evaluation standards of sphygmomanometers
P-124	JIYOUN YOON	삼성융합의과학원, 성균관대학교 의료기기산업학과, 사이넥스	미국 의료기기 시장 진출을 고려한 FDA Breakthrough Device Designation(BDD)와 국내 혁신의료기기 사례 중심 연구를 통한 한국 혁신의료기기 제도 분석 및 고찰
P-125	임형태	서울대학교병원 융합의학과	Navigational Guide for Regulatory Requirements in Software Medical Device
P-126	김윤주	성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과	동북아 중심의 디지털 치료제 규제 조화
P-127	권오빈	제주대학교 의공학 협동과정	Characterization of the bubble cluster observed in plasma gas solution
P-128	김준영	연세대학교 의공학과 의료전자 기시스템연구실	인간 피부각질세포 HaCaT Cell에서 TNF- α /IFN- γ 로 유도된 염증반응에 대한 펄스형 전자기장(PEMF) 자극의 염증인자 완화 효과

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-129	정현두	주식회사 자산, 주식회사 휴메디컬	광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 시스템의 열적 효과 평가
P-130	안치원	중앙대학교 의학과 응급의학교실, (주) 사이얼테크놀로지	심폐소생술 가슴압박시 실시간 피드백이 가능한 휴대용 장비 개발과 임상적 유용성 확인을 위한 무작위 배정 시뮬레이션 연구
P-131	유창영	강원대학교 스마트 헬스 과학기술 융합학과	Hemodynamic evaluation through in-vivo experiment of pulsatile extracorporeal membrane oxygenation device
P-132	유병우	부산대학교	Implantable Single-Stage Wireless CC-CV Resonant Charger For Working Weak Extended Coupling Coefficient Range By Novel Resonant Criteria
P-133	최정호	부산대학교	Safe and Cost-efficient Electrical Stimulator Using Active Charge Balancing
P-134	박창순	연세대학교	Heat-map 분석을 활용한 정전류 기반 펄스형 전자기장(PEMF) 시스템의 유의성 평가
P-135	이혜진	가천대학교 방사선학과	NCRP 151 기반 방사선 차폐 두께 검증 계산기: 토모테라피 치료기
P-136	장지우	순천향대학교 의공 학과	Development of variable multi-channel neurostimulator
P-137	신주환	서울아산병원 의공학연구소	Cage형 catheter의 개발 과정 및 TTC염색을 통한 Cage형 catheter의 유효성 확인
P-138	안세준	경희대학교 전자 정보대학 생체의공 학과 바이오메디컬 초음파 공학 연구실	보일링 히스토트리프시 조사 중 케비테이션 신호 변화 분석
P-139	안진수	건국대학교 글로벌 캠퍼스 과학기술대 학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학 실용기술연구소 바 이오메디컬공학과	다양한 고주파 전류에 의해 유발된 ablation lesion의 특징 비교
P-140	김유경	삼성서울병원 의공 학연구센터, 성균관 대학교 삼성융합 의과학원 의료기기 산업학과	요추 척수관 협착 모델에서 실리콘 블록 제거 후 방광 기능 자연 회복 연구
P-141	장현우	강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과	Evaluation of Counter-pulsation Control of Pulsatile ECMO Using Deep Neural Networks for IBP Analysis

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-142	한구영	성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과	Considerations for clinical trial design of medical devices targeting depression: Insights from cases of Korea
P-143	권치현	충남대학교병원 의생명연구원	양성자세현훈 치료를 위한 관성센서 기반 치료운동 가이딩 시스템의 유효성 평가에 대한 연구
P-144	스텔라 레키론	한국표준과학 연구원, 과학기술 연합대학원대학교	고강도집속초음파 팬텀을 위한 열변색 조직모사물질 특성평가
P-145	오동현	포항공과대학교	초고속 초음파 도플러 영상을 사용한 고해상도 신장 입체 미세혈관 영상
P-146	이유림	대진대학교	Microwave Doppler Tomography
P-147	최성욱	포항공과대학교 인공지능연구원	생체역학 모니터링을 위한회전식 스캐닝 광음향 컴퓨터 단층촬영
P-148	박성호	경북대학교 의용생체공학과	Quantification of susceptibility artifact due to metallic effects in magnetic resonance imaging
P-149	김고은	서울대학교 공과 대학 협동과정 바이오엔지니어링	치과 파노라마 영상에서 해부학적 구조 분할 성능 개선을 위한 생성적 적대 신경망 기반 데이터 증강기법
P-150	Muham mad Rafay Mahmood	경희대학교 전자 정보대학 생체의공 학과 바이오메디컬 초음파공학 연구실	HIFU 치료시 적용 가능한 Canny Edge 기반 피부 표면 검출 알고리즘 개발
P-151	스테파 노비치 고란카	전남대학교 바이오메니컬공학 협동과정	거울 치료 적용 리뷰 및 현황
P-152	송다현	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	CT영상에서의 부비동 구조물에 대한 다중-레이블 영상분할 연구
P-153	한지용	서울대학교	MeshFormer: Automatic AlignMent of Teeth for Orthodontic Treatment
P-154	윤수연	한림대학교 정보 과학대학 인공지능 융합학과, 한림 대학교 뇌혈관질환 선도연구센터	1-D 합성곱 신경망을 사용한 PPG 기반 인간행동인식 가능성 탐구

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-155	백영서	가천대학교 바이오 헬스의공학과	A study of coronary artery calcification severity classification on chest CT using machine learning-based NLP
P-156	김수현	대구가톨릭대학교	Accuracy Assessment of Hippocampus Segmentation Model Using Training Data by Age group
P-157	서재원	가천대학교 융합 의과학과 의용생체공학전공	응급실 중증도 자동 분류를 위한 의료진 환자 대화 내용 기반의 인공지능 자연어 처리 모델 연구
P-158	이정환	광운대학교 컴퓨터공학과	Quaternion CNN for Simultaneous HR and SpO2 Prediction from Facial RGB Videos
P-159	추유성	연세대학교 의공학부	Evaluation of scar severity after thyroidectomy surgery using artificial intelligence
P-160	김승희	동국대학교 바이오 헬스의료기기 규제과학과	심혈관계 압력반사를 이용한 다중 입력 모델 개발을 통한 3축 가속도 센서의 낙상 모델의 분류 정확도 개선
P-161	강성호	국가수리 과학연구소	Fine-tuning of the Cone-Beam CT Image Enhancement Generative Model using Human Feedback
P-162	최옥수	대구경북첨단의료 산업진흥재단 첨단 의료기기개발 지원센터	MRI-based pituitary gland segmentation using deep learning
P-163	이민관	을지대학교 방사선학과	CT영상에서의 노이즈 감소를 위한 2D U-net 네트워크 기반의 다양한 학습 파라미터 적용에 따른 최적화 연구
P-164	문초이	순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학	Deep Attention Spiking Neural Network를 이용한 건설 중증도 분류
P-165	장유지	전북대학교 바이오 메디컬공학부	경량 인공지능 모델을 활용한 욕창 진단
P-166	하창진	전북대학교 소프트웨어공학과	한국인 구음장애 환자의 발화데이터를 활용한 질병 예측 및 발음 교정을 위한 모바일 애플리케이션 개발
P-167	양수	서울대학교 융합 과학기술대학원 응용바이오공학과	ForensicNet: Automatic estimation of sex and chronological age in panoramic radiographs using multi-task deep learning network
P-168	임상현	서울대학교 공과 대학 협동과정 바이오엔지니어링전공	확산 모델 기반 치과용 파노라마 영상에서의 하악관 분할
P-169	김현진	한양대학교 인공지능학과	유전자 조작 초파리 동영상상을 이용한 딥러닝 기반 마약 분류 모델

대한의용생체공학회
2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-170	박범준	한양대학교 의생명 전문공학대학원 생체의공학과	딥러닝을 통한 가속도 3축 센서 기반 자동 수면 단계 분류 기술
P-171	남보름	한양대학교 융합전자공학부	수면 단계 분류를 위한 PPG-EEG 상관 관계 특징점 추출 기술 개발
P-172	최용은	건양대학교 의과학과	합성 CT 생성을 위한 Swin transformer기반 CycleGAN 개발 및 평가
P-173	세쉴 리아	충남대학교 의공학과	A Pilot Research on a Mobile Application Utilizing Machine Learning for Vestibular Disorder Assessment
P-174	박민성	부경대학교 컴퓨터 인공지능학과	Subtype identification of normal person with various personality using clustering algorithm
P-175	최한승	연세대학교 치과 대학 영상치의학과	Automated proximity diagnosis of the third molars and mandibular canal using deep learning
P-176	이은경	고려대학교 전자및 정보공학과	주요 우울 장애 환자의 성별 및 약물 복용 이력에 따른 뇌파 특성 차이를 고려한 딥러닝 기반 컴퓨터 보조 진단 시스템
P-177	송윤구	광주과학기술원 의생명공학과	An Encoder-Decoder based RRU-NetAttn architecture for Automatic Brain Tumor Segmentation
P-178	이현민	대구경북과학기술 원 학제학과 융합전공	Transformer 모델을 사용한 fNIRS 데이터 기반 다중 의식상태 분류
P-179	박연수	부경대학교	DNN을 이용한 긍정-부정적 인간형 분류
P-180	한승현	광주과학기술원	Multi-scale residual nested attention 3D UNet for medical image registration
P-181	심하민	한국과학기술 연구원(KIST) 뇌과학연구소, 고려대학교 전기전자공학부	XAI를 활용한 효율적인 인공 시각 포스핀 이미지 생성 기술
P-182	서준석	인제대학교 의용공학부, (주)미라클레어	Deep Learning Artificial Intelligence Algorithm Research for Disease Severity Classification of Multiple System Atrophy Patients Using Magnetic Resonance Imaging
P-183	김성현	강남대학교 ICT 융합공학부 전자공학전공	Comparative Study of Deep Learning Models Based on Ultrasound Images of Developmental Hip Dysplasia
P-184	김승현	강원대학교 기계의용공학과	Precise Classification of Alveolar Organoids Derived from Pluripotent Stem Cells in Pulmonary Fibrosis

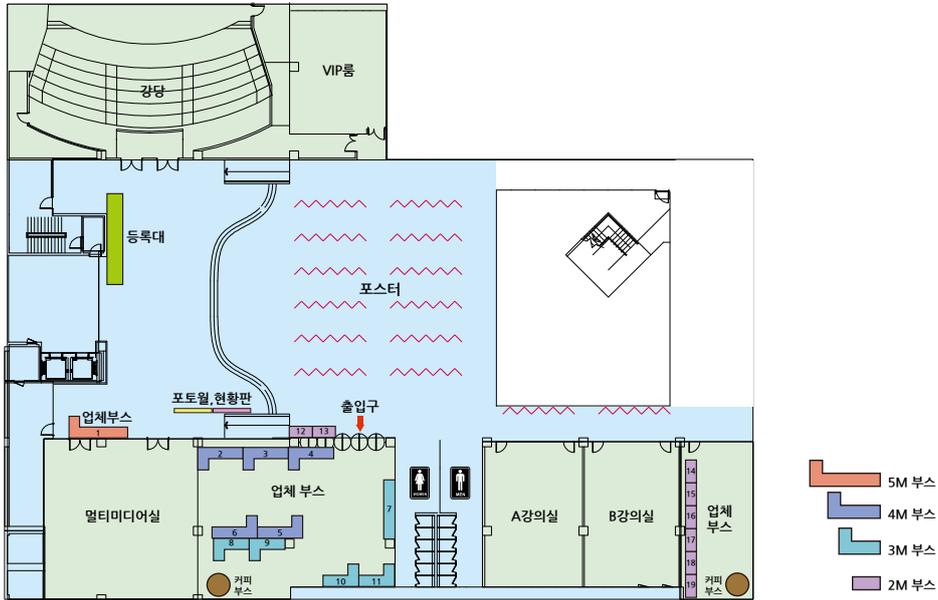
대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-185	허효영	순천향대학교 바이오 메디컬공학과	An Electrocardiogram-Based Personal Identification System Using SVM
P-186	김수정	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공	Automated Generation of Missing Regions in 3D Point Cloud of Intra-Oral Scans
P-187	김윤철	순천향대학교 의공학과	음주운전 방지를 위한 PPG 기반 호흡 중 알코올 농도 분류 모델
P-188	문정현	경희대학교 전자정보대학 생체 의공학과 바이오 메디컬 초음파 공학 연구실	HIFU 트랜스듀서와 피부 표면 사이의 거리와 각도에 따른 초음파 초점 위치 예측을 위한 다중 퍼셉트론 회귀모델 개발
P-189	이현준	부경대학교 컴퓨터·인공지능 공학부 컴퓨터공학과	Development of the Drinking capacity prediction model using the generalized linear model
P-190	고형일	경북대학교	효과적인 음성 향상을 위한 위상 정보가 반영된 이중 분기 인공지능 모델
P-191	이윤희	대구경북 과학기술원	Deep Learning-Assisted Diagnosis of Lung Cancer Using Exosome Analyzed via Atomic Force Microscopy
P-192	이재형	울산대학교 아산융합의학원 의공학전공	좌심방 3차원 해부생리 특징을 활용한 그래프 신경망기반 심방세동 재발 예측
P-193	몬돌	인하대학교 전기컴퓨터공학과	Data valuation for the small-scale Parkinson's speech data using Shapley value
P-194	고지형	전남대학교	Estimation of Periodontal Health Using PCA
P-195	김승민	전남대학교 의공학과	Development of a PCA-Based Post-Processing Algorithm for Individual Tooth Segmentation in Dental X-ray Images
P-196	누를	Kumoh National Institute of Technology	Drug Toxicity Assessment using Tomek In Silico Ventricular Models with Optimized Artificial Neural Networks
P-197	배도영	부경대학교 컴퓨터· 인공지능공학부	Predicting the degree of loneliness using machine learning algorithms
P-198	푸아다 윤엔 다나	국립금오공과 대학교 IT융합 공학과 컴퓨터 의학 연구실	Assessment of Drug-Induced TdP Risk with Ensemble Machine Learning Approach

대한의용생체공학회 2023년도 제62회 추계학술대회 및 IBEC 2023

발표코드/순서	성명	소속	초록제목
P-199	최수영	한국기계연구원 대구융합기술연구 센터 의료기계 연구실, 경북대학교	Production of an Otoscope–Stethoscope for Untact Diagnosis of Tympanic Membrane Disease and the Utilization of Digital Healthcare
P-200	김다엘	서울대학교 공과대학 협동과정 바이오 엔지니어링전공	CBCT 영상에서 딥 러닝을 이용한 전두동 자동 분할과 성별 분류 방법
P-201	최민	광주과학기술원	Predicting DTIs and binding regions based on CNN and Transformers networks
P-202	김민영	서울대학교병원 의생명연구원	Smart mental health Monitoring solution for Infectious disease management through Lifestyle Evaluation
P-203	김범조	부경대학교 컴퓨터/ 인공지능학부	Classification of twins using logistic regression model
P-204	조나경	서울대학교병원 의생명 연구원	COVID-19 Screening Method Using Cough Sound
P-205	당티향	경희대학교	Automatic detection of obstructive sleep apnea events from single-lead ECG using machine learning
P-206	홍승혁	수원대학교 데이터과학부	머신러닝 앙상블 기반 농업인 우울군 분류에서의 특성 중요도 연구
P-207	류지승	연세대학교 원주의과대학 정밀의학교실	Time series forecasting on continuous glucose monitoring in glycogen storage disease: A deep learning approach
P-208	강현영	연세대학교 의공학과	피부 상처영상 조직 분할 검출 딥러닝 알고리즘 개발
P-209	이예린	연세대학교 원주의과대학 정밀의학과	Nystagmus detection using anomaly detection in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo
P-210	박재성	충북대학교 의과대학 의공학교실	분류 정확도 개선을 위한 딥 러닝 기반 특징 추출
P-211	하시부 자만	광주과학기술원 의생명공학부	Dysarthric speech classification using autoencoder.
P-212	김성곤	인제대학교 의용공학부	인공지능 기반 구강내시경을 통한 치주질환 진단
P-213	숙사트 라 사시	전남대학교 바이오메디컬공학 협동과정	Dental Age Estimation using Panoramic Radiograph Images with AI-based method: A Review

Exhibitors



부스번호	기관/기업명
1	한국의료기기안전정보원
2	딥노이드
3	헬스리안
4	엘티바이오
5	엠아이텍
6	넥스트바이오메디컬
7	원주의료기기테크노벨리
8	오송첨단의료산업진흥재단
9	엠큐브테크놀로지
10	클라리파이

부스번호	기관/기업명
11	바텍
12	서울대학교병원 혁신의료기술연구소
13	알지인스트루먼트
14	동국대학교 의료기기산업학과
15	나노엔텍
16	레메디
17	연세대학교 융합의학과
18	연세대학교 의료기기산업학과
19	BMEL(영문의공학회지)

전시사 홍보 세션

No.	기관/기업명	세션 장소/일정
1	딥노이드	B112호 11월 9일(목) 13:00~13:30
2	헬스리안	B112호 11월 9일(목) 13:30~14:00
3	엘티바이오	B112호 11월 9일(목) 14:00~14:30
4	엠아이텍	B112호 11월 9일(목) 14:30~15:00
5	넥스트바이오메디컬	B112호 11월 9일(목) 15:30~16:00
6	클라리파이	B112호 11월 9일(목) 16:00~16:20
7	바텍	B112호 11월 9일(목) 16:20~16:40
8	알지인스트루먼트	B112호 11월 9일(목) 16:40~17:00
9	동국대학교 의료기기산업학과	B112호 11월 9일(목) 17:00~17:20
10	나노엔텍	B112호 11월 9일(목) 17:20~17:40



Plenary 1

좌장 : 김광기 가천대학교

11월 10일 (금)

강당 12:00~12:45

최승진 인텔리코드

Uncertainty Quantification in Deep Learning



최승진 / Seungjin Choi
연구소장 / Director
(주)인텔리코드 / Intellicode

딥러닝에서 불확실성 정량화 Uncertainty Quantification in Deep Learning

Abstract

While deep learning has demonstrated remarkable effectiveness in predictive tasks, diagnostic applications, and decision-making processes, it is imperative to acknowledge its inherent limitations. One notable aspect pertains to its challenge in effectively handling uncertainty. Predictive uncertainty plays a critical role in identifying unreliable predictions or detecting out-of-distribution, making uncertainty quantification a promising tool for establishing trust in deep learning. In this talk, I will provide an overview of predictive uncertainty and introduce exemplary methods for quantifying it. Moreover, I will underscore the importance of uncertainty calibration, particularly in high-risk decision making systems such as biomedical field. To this end, I will introduce a predictive inference technique known as conformal prediction. Conformal prediction represents a promising distribution-free uncertainty quantification, transforming any predictor into prediction sets or intervals with a high probability of containing the true outcome.

Brief Biosketch

- (현) 인텔리코드 ML 연구소 소장
- (전) 포스텍 컴퓨터공학과 교수
- (전) 삼성 종합기술원, 삼성리서치, 신한카드 빅데이터센터 자문 교수
- (전) 정보과학회 인공지능소사이어티 회장
- (전) 기계학습 연구센터 센터장



Plenary 2

좌장 : 김재관 광주과학기술원

11월 11일 (토)

강당 09:15~10:00

권동수 한국과학기술원

Flexible Endoscopic Surgery Robots with innovative functions using AI technology



권동수 / Dong-Soo Kwon

명예교수 / Emeritus Professor

한국과학기술원 / Korea Advanced Institute of Science and
Technology

Founder CEO, ROEN Surgical Inc.

AI 기술을 활용한 혁신 기능을 갖춘 유연 내시경 수술 로봇

Flexible Endoscopic Surgery Robots with innovative functions using AI technology

Abstract

The successful clinical adaptation of the da Vinci system in laparoscopic surgeries demonstrated the benefits of robotic assistance such as precise and dexterous instrument motion and intuitive and ergonomic manipulation. In endoscopic surgery, surgical robots are gradually transiting to flexible systems to reach the surgical site via narrow and tortuous pathways.

This presentation discusses the technical issues and challenges of flexible endoscopic surgery robots. Two types of flexible endoscopic robotic surgical systems have been developed overcoming several technical issues. The first robot system is “Zamenix” for ureter and renal stone removal which is capable of teleoperation of a flexible ureteroscope, a laser fiber, and a stone basket. The system can equip a commercial flexible ureteroscope. The system provides intuitive and comfortable remote manipulation of the ureteroscope and instruments by a single operator without wearing a lead gown. Moreover, the system provides innovative functions with AI technologies such as an automation capability that can record and replay the ureteroscope motion, and the detection of oversized stone retrieval to prevent ureteral injury. A first-in-human trial for approval by the Korean Ministry of Food and Drug Safety has finished with a favorable stone-free rate and without any major complications in 2022. Finally, Zamenix, the flexible robotic ureteroscopy system, was acknowledged publicly as the Innovative Health Technology in Sept. 2023 from the Ministry of Health and Welfare of Korea, and is ready to use in clinical operations.

The second robot system features a bendable overtube and multiple flexible surgical instruments. The robot can enhance the accessibility to the surgical site located in curved and confined spaces, and then provide complex surgical tasks such as dissection or suturing with intuitive teleoperation. The feasibility of the system in transoral surgery and gastrointestinal endoscopic submucosal dissection has been demonstrated through several animal trials.

Further advancement of such flexible robotic systems will overcome the limitations of a conventional endoscopy or a surgical robot and broaden the application of a minimum invasive surgery in various fields through transluminal and extraluminal approaches as well as an endoluminal approach.

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



Tutorial 1

좌장 : 김광기 가천대학교

11월 9일 (목)

강의실B119 13:00~14:00

김필한 한국과학기술원

Principles in Intravital Confocal & Two-photon Microscopy and Their Applications

김필한

한국과학기술원

Principles in Intravital Confocal & Two-photon Microscopy and Their Applications

Intravital microscopy is a unique imaging technique to visualize various *in vivo* cellular-level dynamics such as cell trafficking, cell-to-cell or cell-to-microenvironment interactions in a live animal. During the last decade, the intravital microscopy has become a highly valuable, indispensable technique in wide areas of biomedical sciences such as immunology, neuroscience, developmental and tumor biology. Additionally, it is a unique tool for the development of new therapeutics and diagnostics by providing improved accuracy and reliability in target validation with delivery monitoring and efficacy assessment *in vivo*.

In this tutorial, a working principle of intravital confocal and two-photon microscopy will be introduced. Then, examples of *in vivo* cellular-level imaging of internal organs in the live animal model for various human diseases will be described. Finally, recent studies utilizing a real-time intravital imaging technique to investigate dynamic cellular-level pathophysiology of various human diseases and develop novel therapeutics will be introduced.



Tutorial 2

좌장 : 김광기 가천대학교

11월 9일 (목)

강의실 B119 14:00~15:00

김영모 건양대학교

Design for licensing and reliability of medical devices



김영모 / Young Mo Kim
 교수 / Professor
 건양대학교 / Konyang University
 IEC TC 62A 전문위원 / IEC TC 62A member

의료기기에 대한 인허가용 설계와 신뢰성 설계
 Design for licensing and reliability of medical devices

Abstract

인허가를 받기 위해 의료기기의 설계 정보를 이용하여 기술문서를 작성해야 한다. 지금까지는 연구원들이 준 기초자료를 이용하여 RA 들이 기술문서를 만들었다. 그러나 인허가를 받았다고 제품의 신뢰성을 가진 것은 아니다.

인허가는 기본적으로 지켜야할 허들만 넘었을 뿐이다. 유럽의 인허가인 MDR 의 기준(허들)은 더 높다. 그러나 제대로 된, 신뢰성 가진 의료기기를 개발하려면 이보다 어떻게 더 해야 할까? 기본을 지켜야 하는데, 그 기본(표준, 설계관리, 위험관리, V&V 등)에 대해 알아보자.

Brief Biosketch

KAIST EE 박사 졸 (1989,2)
 메디슨 창립멤버
 12 가지 제품 연구개발

Graduated from KAIST EE (Feb. 1989)
 Cofounder of Medison
 R&D for 12 Products including US & X-ray Devices

IEC TC 62A 전문위원
 건양대 신뢰성 교육센터장
 University

Member of IEC TC 62/SCA
 Director of Reliability Education Center at Konyang

건양대 RA 교육센터장
 대한의용생체공학회 RA 분과위원장
 한국보건산업진흥원 의료기기전문가 자문위원
 건양대 의공학과 교수

Director of RA Education Center at Konyang University
 Director of the RA Subcommittee of the KMBA
 MDCC for the KHIDI
 BME Professor at Konyang University



젊은의공학자

좌장 : 김광기 가천대학교

11월 9일 (목)

강의실B119 16:00~18:00

김재경 한국과학기술원

Manifold exploration and consolidation during motor learning

최원석 가톨릭대학교

3D Multiparametric Photoacoustic/Ultrasound Tomography and Practical Image Correction Methods

강지연 광주과학기술원

Functional Robotic Intervention for Individuals with Special Needs

전용민 가천대학교

Next-generation Attachable Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs) based Wearable Photomedicine Healthcare



김재경 / Jaekyung Kim

조교수 / Assistant Professor

카이스트 생명과학과 / KAIST Dept. of Biological Sciences

운동학습동안 매니폴드의 새로운 탐색과 공고화 과정

Manifold exploration and consolidation during motor learning

Abstract

Systems consolidation - a process for long-term memory stabilization - has been hypothesized to occur in two-stages. Whereas new memories require the hippocampus, they become integrated into cortical networks over time, making them independent of the hippocampus. How hippocampal-cortical dialogue precisely evolves during this and how cortical representations (manifold) change in concert is unknown. In this study, we used a skill learning task to monitor the dynamics of cross-area coupling during Non-Rapid Eye Movement Sleep (NREMS) along with changes in primary motor cortex (M1) representational stability. Our results indicate that precise cross-area coupling between hippocampus, prefrontal cortex (PFC) and M1 can demarcate two distinct processing stages. The first stage is closely associated with rapid learning and variability of the M1 low-dimensional manifold (exploration). Notably, a sharp increase in PFC and M1 sleep slow oscillation (SO) coupling coincides with M1 representational stabilization (consolidation). This sharp increase then predicts a drop in hippocampal sharp-wave ripple (SWR)-M1 SO coupling - suggesting feedback to inform hippocampal disengagement and transition to a second stage. We thus suggest evidence for dynamic hippocampal-cortical dialogue associated with manifold exploration-consolidation during motor learning and adaptation.

Brief Biosketch

Dr. Jaekyung Kim is an Assistant Professor at the Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST) since July 2023. Prior to this appointment, he earned his Ph.D. in the Department of Bio and Brain Engineering in 2017. Following the completion of his PhD, he conducted postdoctoral research at the University of California, San Francisco (UCSF), and the Veterans Affairs Medical Center in San Francisco. Dr. Kim's research is centered around unraveling the intrinsic neural networks underlying motor learning and memory processes. His work also involves the integration of brain-machine interfaces into the motor cortex of rodents. These endeavors have deepened his fascination with exploring the fundamental principles of sleep-dependent processing and its role in forming motor memory during long-term periods of learning. Over the past five years, Dr. Kim has acquired several prestigious grants and awards, including the POSCO Science Fellowship, the K99 Pathway to Independence Award from the NIH NINDS, and the Excellent Research Award from the South Korean Ministry of Education. He has significantly contributed to the field by publishing cutting-edge research in high-impact journals such as Nature, Cell, and Cell Reports. His work has shed light on the intricacies of sleep-dependent memory processing, both in intact brains and in brains affected by conditions such as stroke.



최원석 / Wonseok Choi

조교수 / Assistant Professor

가톨릭대학교 의과대학 의공학교실 및 의생명건강과학과 /
Departments of Biomedical Engineering and Biomedicine
& Health Sciences, College of Medicine, The Catholic
University of Korea

3 차원 다중 파라미터 광음향/초음파 생체 영상 기술 및 실용적 영상 보정 기법 연구 3D Multiparametric Photoacoustic/Ultrasound Tomography and Practical Image Correction Methods

Abstract

Photoacoustic (PA) imaging technique is a hybrid molecular imaging modality that provides optical absorption contrast with spatial resolution of ultrasound (US) in biological tissues. To fully describe the spatial distribution of chromophores (e.g., hemoglobin, melanin, etc.), various forms of three-dimensional (3D) PA imaging systems have been developed. As 3D PA imaging suffers from highly complicated image distortion compared to 2D PA imaging in practical situations, more advanced researches on 3D PA image correction, including AI-based techniques, are urgently in need. This presentation introduces 3D PA/US imaging systems developed for various *in vivo* human studies and PA image correction methods including an artificial intelligence (AI) technique to compensate the acoustic distortion of PA images from *in silico* to *in vivo*. To meet the expectations on PA imaging as a molecular imaging modality, future researches are encouraged to provide practically and quantitatively reliable image correction.

Brief Biosketch

- (2020) 포항공과대학교 전자전기공학과 박사 / Ph.D. @ Dept. of Electrical Engineering, POSTECH
- (2020-2023) 포항공과대학교 IT 융합공학과 연구원 및 연구조교수/ Research Assistant Professor @ Dept. of Convergence IT Engineering, POSTECH (funded by PIURI Postdoctoral Scholarship)
- (2022-2023) Visiting Scholar @ Department of Radiology, Stanford University School of Medicine
- (2023-현재) 가톨릭대학교 의과대학 조교수 / Assistant Professor @ College of Medicine, The Catholic University of Korea
- (2023-현재) International Photoacoustic Standardisation Consortium (IPASC) - Data Management Team Co-leader



강지연 / Jiyeon Kang

부교수 / Associate Professor

GIST, 융합기술원 / AI 대학원

School of Integrated Technology/AI Graduate School

장애인 및 노약자 일상의 기능적 거동 보완 및 치료를 위한 로봇 기술

Functional Robotic Intervention for Individuals with Special Needs

Rehabilitation of neurological movement disorder requires voluntary control and coordination of the body. New types of robotic systems have been suggested to provide a unique environment to promote the rehabilitation of individuals with special needs. Especially, cable-actuated robots are often used for assistive or rehabilitation devices due to small inertia/constraints on the patient's body. Three different interventions with cable-actuated robot will be introduced in this talk. First robotic intervention leverages internal motor learning of the patients by walking in an environment with augmented gravity to strengthen the weak muscles of the leg. The second intervention uses a virtual hand created by the robotic device to correct the center of mass of the patients while walking. The last study uses the cable-actuated robot to train the user beyond their nominal range of motion by utilizing assist-as-needed forces. Other robotic research including mobile robots, prosthetic emulator, or parallel manipulator will be also briefly introduced.

Jiyeon Kang PhD is an associate professor of Gwangju Institute of Science and Technology (GIST) since 2023. Before joining GIST, she worked as an assistant professor in Mechanical and Aerospace Engineering in University at Buffalo (SUNY - Buffalo). She completed her postdoctoral training in rehabilitation biomechanics laboratory at University of Michigan. She obtained her Ph.D. degree in Mechanical Engineering from Columbia University. She received the B.S. and M.S. degrees in Mechanical Engineering from Seoul National University in 2008 and 2010, respectively. She worked as a researcher in Korea Institute of Science and Technology (KIST) for two years developing a power assist robot for active daily living. She served as a workshop chair for IEEE RAS/EMBS BioRob2020 & 2022. Her major interest is in rehabilitation/assistive robots and prosthetic devices to enhance the motor function of various patient groups.



전용민 / Yongmin Jeon

조교수/ Assistant Professor

가천대학교 의공학과 /

Dept. of Biomedical Engineering, Gachon University

차세대 인체 부착형 OLED 기반 웨어러블 광의학 헬스케어

Next-generation Attachable Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs) based
Wearable Photomedicine Healthcare

Abstract

The importance of research on AI and wearable devices is increasing to achieve innovation in digital healthcare. In particular, wearable biomedical applications based on light are being applied in various fields due to their non-invasive and effective advantages. However, conventional rigid point light sources such as LASER and light-emitting diodes (LEDs) for this purpose have clear limitations in wearable biomedical applications. To address these limitations, this presentation aims to discuss the advantages of next-generation flexible surface light sources, specifically attachable organic light-emitting diodes (OLEDs), and various research directions for wearable photomedicine healthcare.

Brief Biosketch

[1] 이력

- ▶ [2017.8 - 2020. 8] (Ph.D.) School of Electrical Engineering, KAIST
- ▶ [2020.7 - 2022. 1] Senior Research Engineer of CTO., LG Display
- ▶ [2022.2 - Current] Assistant Professor, Dept. of Biomedical Engineering, Gachon University

[2] 연구 및 대외활동

- ▶ OLED based Wearable Biomedical Application (Photomedicine, Photo Sensor, Optogenetics)
- ▶ 2022.11 - Technical Committee, ICBBB 2023
- ▶ 2023.01 - Technical Committee (OLED Frontplanes), IMID 2023



의료인공지능 Medical Artificial Intelligence

좌장 : 양세정 연세대학교

11월 10일 (목)

강당 09:00~11:00

유재준 울산과학기술원

How to Tame Large Generative Models?

김광수 서울대병원

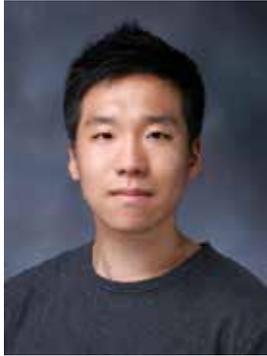
Constructing an Auscultation Database using Deep Learning

안창호 루닛

AI in Precision Oncology)

김병준 연세대학교

Self-supervised learning algorithms for low-dose CT image reconstruction



유재준 / Yoo, Jaejun
조교수 / Assistant Professor
울산과학기술원 / UNIST

거대 생성 모델 조련하기

How to Tame Large Generative Models?

Abstract

In an era dominated by colossal generative models powered by vast datasets and immense computational resources, the quest for scalable, efficient, and privacy-preserving mechanisms stands paramount. As the capabilities of these models surge, the emphasis on their efficiency, lightweight nature, and federated learning becomes indispensable. In this lecture, I introduce recent research from our lab addressing these very imperatives.

Brief Biosketch

2018 KAIST 박사 졸

2018 – 2019 네이버 글로벌 AI, AI research scientist, Generative Model Team Tech. Leader

2020 – 2021 EPFL (스위스 로잔공대) Postdoctoral researcher

2021.07 – present UNIST AIGS 조교수

대한의료인공지능학회 (Korea Society of Artificial Intelligence in Medicine) 총무이사

IEEE Signal Processing Society. Computational Imaging Technical Committee (CI TC member)

NeurIPS 등 Top tier AI 학회 Area Chair 및 Reviewer



김광수 / Kwangsoo Kim

부교수 / Associate Professor

서울대학교병원 / Seoul National University Hospital

딥러닝 기반 청진음 데이터베이스 구축

Constructing an Auscultation Database using Deep Learning

Abstract

Auscultation sounds, especially respiratory sounds, provide crucial insights into various health conditions. However, accurate interpretation requires seasoned expertise. With the advent of artificial intelligence, there is growing interest in leveraging deep learning for comprehensive analysis and automatic detection of anomalies in auscultation data. One major impediment is the limited availability of well-labeled public datasets for AI training. The establishment of a comprehensive auscultation database can significantly contribute to AI model development. This presentation will discuss preliminary efforts towards building such a database, with an emphasis on the automatic detection of respiratory cycles.

Brief Biosketch

- (2011.08) Ph.D. Industrial Engineering (Mathematical Optimization & Operations Research Lab), Korea University, Seoul, Korea
- (2012.03~2015.01) Postdoctoral Researcher, Bioinformatics Institute (Bio & Health Informatics Lab), Seoul National University, Seoul, Korea
- (2015.02 ~ 2020.07) Research Professor, Division of Clinical Bioinformatics, Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
- (2020.08 ~ Current) Associate Professor for Department of Transdisciplinary Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea



안창호 / Chang Ho Ahn
부서장 / VP of Medical Affairs
루닛 / Lunit

정밀 종양학에서 AI의 역할 AI in Precision Oncology

Abstract

Cancer is the most demanding disease of all. Precision oncology is aiming a tailored medicine that fits each individual patient, not like one-size-fits-all medicine. Lunit's goal is achieving precision oncology with various medical data. In this presentation, I will mainly discuss about applying artificial intelligence (AI) in digital pathology. Pathological images contain rich information of the patient's tumor biology. However, the interpretation of these images requires significant human effort, and quantifying small elements in whole slide images is not practical. AI can be used to interpret pathological images and extract valuable information. This AI-driven approach can potentially lead to the discovery of new biomarkers for predicting treatment responses or patient prognosis. We built AI models that understand H&E pathology images and IHC pathology images. Each model interprets patients' images and makes quantitative biomarkers that are related to treatment decisions. Our models have been validated in retrospective studies and prospective trials are now on-going.

Brief Biosketch

Board-certified endocrinologist previously worked as a clinical professor at Seoul National University Hospital and Seoul National University Bundang Hospital. MD and PhD degrees from Seoul National University. Currently, VP of Medical affairs department of oncology group in Lunit having central roles in the development of AI model, clinical research, and product strategies.



김병준 / Byeongjoon Kim
연구원 / Research Associate
연세대학교 인공지능학과 / Department of Artificial
Intelligence, Yonsei University

저선량 CT 영상 복원을 위한 자기지도학습 알고리즘

Self-supervised learning algorithms for low-dose CT image reconstruction

Abstract

Computed tomography (CT) is an X-ray imaging modality essential for accurate diagnosis and surgical planning. To reduce the patient's health risk related to radiation exposure, low-dose CT (LDCT) can be used, where CT scans are acquired with the lower X-ray tube current or sparse-view sampling. These conditions cause severe noise or streak artifacts in the reconstructed images, and deep learning approaches have been actively investigated to improve the image quality of LDCT in recent years. However, the requirement for a large amount of paired training data and limited generalizability to unseen data were identified as main problems in deep learning. This presentation introduces two self-supervised learning algorithms developed to deal with the data scarcity and generalization problems. The first algorithm is based on realistic image noise insertion and consists of noisier2noise training and progressive image denoising parts. The second algorithm is a self-supervised neural attenuation field for sparse-view CT image reconstruction, which is inspired from novel view synthesis using neural radiance fields.

Brief Biosketch

He received the B.S. and Ph.D. degrees in engineering from School of Integrate Technology, Yonsei University, in 2017 and 2023, respectively, with a focus on the development of deep learning-based image restoration techniques for low-dose computed tomography (CT). He is currently a Research Associate with the Department of Artificial Intelligence, Yonsei University. His research interests include weakly/self-supervised learning approaches for CT image denoising, artifact reduction, and novel view synthesis.



여성 의공학자 Rising Women Biomedical Engineer

좌장 : 신현정 (한국과학기술원)

11월 10일 (금)

강의실B119 09:00~11:00

임수빈 아주대학교

Multimiomics data analysis for precision medicine

정다운 한국과학기술원

How Foundation Models Can Advance AI in Healthcare

임혜림 국립금오공과대학교

Monitoring of human body information based on understanding and modeling of human body

한민아 연세대학교

Deep learning-based low-dose computed tomography image denoising method and diagnostic performance evaluation



임수빈/Lim Su Bin
조교수/Assistant Professor
아주대학교/Ajou University
의과대학 생화학교실/Department of Biochemistry

멀티오믹스 데이터 분석 연구

Multiomics data analysis for precision medicine

Abstract

The comprehensive examination of the genome, epigenome, transcriptome, proteome, and/or metabolome from single cells and tissues is revolutionizing our comprehension of cell biology in both health and disease contexts. With the emergence of barcode-based and imaging-based single-cell sequencing tools over the past decade, there has been a significant rise in the availability of publicly accessible omics datasets. However, the effective reuse of such data often encounters challenges stemming from limited cohort sizes, a restricted range of cell types, and inadequate information on cell type categorization. In this presentation, I will introduce a standardized informatics pipeline that generates a large, integrated dataset encompassing scRNA-seq datasets, thereby facilitating the identification of rare cell populations and novel biomarkers. Additionally, I will underscore the advancements in the rapidly evolving realm of single-cell and spatial transcriptomics technologies, along with the computational strategies essential for harmonizing information across these various molecular layers.

Brief Biosketch

Academic Background:

Ph.D., National University of Singapore, Singapore, 2011-2015

B.Eng., National University of Singapore, Singapore, 2015-2019

Professional Career:

Postdoctoral Fellow, Johns Hopkins University School of Medicine, USA, 2020-2021

Assistant Professor, Ajou University School of medicine, 2021-present

Scientific Data (Springer Nature) 편집위원 Editorial Board Member, 2022-present

Research Area:

Systems biology, omics data, single-cell analysis



정다운 / Dawoon Jung

연구원 / Researcher

한국과학기술연구원 /

Korea Institute of Science and Technology (KIST)

파운데이션 모델을 통한 헬스케어 인공지능의 발전

How Foundation Models Can Advance AI in Healthcare

Abstract

Artificial intelligence continues to amaze people with its advances. It is the foundation model that drives the evolution of artificial intelligence. Foundation models are pre-trained on large amounts of data, often from multiple sources, using self-supervised learning. Fine-tuning them for specific downstream tasks has achieved great success in various domains. They have particular potential in healthcare, where well-curated labeled data is scarce and model explainability is important. The future of foundation models in healthcare is promising, with numerous opportunities for more accurate diagnoses, personalized treatments, drug discovery, and a deeper understanding of complex health conditions.

Brief Biosketch

2019 - Present: Researcher, Center for Artificial Intelligence, Korea Institute of Science and Technology

2017 - 2018: Senior Engineer, Mobile Division, Samsung Electronics

2017: Ph.D., Biomedical Engineering, Seoul National University



임혜림 / Hyerim Lim

조교수 / Assistant professor

금오공과대학교 / Kumoh national institute of technology

인체의 이해 및 모델링 기반의 인체 정보 모니터링 시스템 개발

Monitoring of human body information based on understanding and modeling of human body

Abstract

After the COVID-19 pandemic, the rapid growth of telemedicine highlighted the importance of convenient measurement of health-related information at home. Consequently, many wearable sensors were developed for health monitoring. However, there are still challenges. It's difficult to get high-quality information and keep the sensor easy to use. For example, wearable sensors often struggle to provide information related to strength due to the challenges in measuring force data. Furthermore, the health information obtained from wearable sensors may not always meet accuracy standards. In addressing this challenge, many researchers have tried to implement machine learning techniques in estimating target information using wearable sensors. In my presentation, I'll talk about how understanding the human body and its movements can help machine learning work better in this area.

Brief Biosketch

Hyerim Lim received the B.S., M.S., and Ph. D. degrees in Mechanical Engineering from Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, South Korea in 2011, 2013, and 2018, respectively. After a year of postdoc in Biomechanics laboratory at KAIST, she worked as a staff researcher at Samsung Advanced Institute of Technology, Suwon, South Korea from 2019 to 2023. Recently, she joined Department of Mechanical System Engineering at Kumoh National Institute of Technology as an assistant professor.



한민아 / Han, Minah
연구원 / Researcher
연세대학교 / Yonsei University
(주) 바르넥스 이미징 / Bareunex Imaging

진단 성능 향상을 위한 딥러닝 기반의 저선량 CT 영상 노이즈 저감 방법 및 진단 성능 평가 방법

Deep learning-based low-dose computed tomography image denoising method and diagnostic performance evaluation

Abstract

The purpose of developing a denoising method for low-dose computed tomography (LDCT) images is to improve diagnostic accuracy. To increase diagnostic accuracy, we develop training strategies for deep learning-based denoiser to accurately restore diagnosis-related features. The first strategy to preserve diagnostic features is training denoiser to minimize a CT-specific perceptual loss, and the second one is highlighting diagnostic features in training images by applying an attention map. Furthermore, we introduce a task-based assessment that can more accurately evaluate diagnostic performance than the pixel-based image quality evaluation method and show the improved diagnostic performance of denoised LDCT images from denoisers trained using the proposed methods.

Brief Biosketch

[2013.09~2019.02] 공학 박사(연세대학교) / Yonsei University, Ph.D., School of Integrated Technology

- [2014.06~2014.08] 미국 FDA 인턴쉽 / U.S. Food and Drug Administration (FDA) Internship
- [2019.02~현재] 연세대학교 Medisys Lab 연구원 / Yonsei University Medisys Lab. Researcher
- [2022.08~현재] (주)바르넥스 이미징 연구소장 / Bareunex Imaging, Director of research center
- [Research of interest] 딥러닝 기반의 의료 영상처리 방법 개발 / Deep learning-based medical image processing, 의료 영상 평가 방법 개발 / Quality evaluation on medical images

생체소재 Biomaterials

11월 10일 (금)

강의실B120 09:00~11:00

이종범 서울시립대학교

Functional DNA Hydrogels via Module-assembly of DNA Scaffolds for Biomedical Applications

정승준 한국과학기술원

Printed soft platforms for bio/medical applications

최영빈 울산과학기술원

Neural Interface Technologies for High Precision Intraoperative Brain Mapping

김인기 성균관대학교

Optical Metamaterials for Quantum Biomedical Devices



이종범 / Jong Bum Lee

교수 / Professor

서울시립대학교 / University of Seoul

모듈 어셈블리를 통한 디엔에이 하이드로젤 제막 및 응용

Functional DNA Hydrogels via Module-assembly of DNA Scaffolds for Biomedical Applications

Abstract

Artificial ECM has often failed to achieve the required tissue compatibility to promote cell-to-cell communication and retention of cells at the target site. To address this challenge, we introduced a modulated clickable cells and DNA scaffolds to fabricate injectable cellular hydrogel assembled by click chemistry. In our system, metabolically engineered cells serve as active building units for the final construct as well as therapeutic agents. In contrast, DNA microscaffolds with pre-assigned clickable moieties serves as a depot for cells to maintain their biological functions in vivo localization. Notably, the final construct has ultra-soft mechanical properties, enabling the injection of an intact therapeutic matrix without surgery. In addition, our cellular DNA hydrogel incorporates multiple cell types for synergetic effect with controllable cell density. The active linkages between the cells and DNA scaffolds could be gradually diluted as the cells proliferate, allowing the desired dislodging of cells. The subsequent slow disintegration of the cellular DNA hydrogel also allows for the successful replacement of the damaged tissue.

Brief Biosketch

Ph.D. Department of Biological and Environmental Engineering, Cornell University, Ithaca, New York, 2004 -2009

- Postdoctoral Associate Department of Chemical Engineering, MIT, Cambridge, Massachusetts, 2010 - 2011
- Professor
Department of Chemical Engineering, University of Seoul, Seoul, 2011 - Current



정승준 / Seungjun Chung

책임연구원 / Principal Research Scientist

한국과학기술연구원 소프트융합소재연구센터 /

Korea Institute of Science and Technology

KU-KIST 융합대학원 / KU-KIST Graduate School of

Converging Science & Technology

바이오메디컬 응용을 위한 인쇄공정 웨어러블 플랫폼

Printed soft platforms for bio/medical applications

Abstract

Printing technologies have attracted tremendous attention in realizing customized soft electronics due to their advantages, such as non-vacuum, low-temperature, and non-contact processability. In this presentation, I would like to present our recent results of wearable platforms with printing solid-state elastic conductors into self-supporting three-dimensional (3D) geometries that promise the design diversity of soft bio/medical applications, enabling complex, multifunctional, and tailored human-machine interfaces. Our omnidirectional printing strategies achieve superior viscoelastic properties that provide the structural integrity of printed features, and pseudoplastic and lubrication behaviors that allow excellent printing stability simultaneously. Freestanding, filamentary, and out-of-plane 3D geometries of intrinsically stretchable conductors are directly written, achieving a minimum feature size $<100\ \mu\text{m}$ and excellent stretchability $>150\%$. To illustrate the feasibility of our approach, we demonstrate skin-mountable electronics that visualize temperature on a matrix-type stretchable display based on omnidirectionally printed elastic interconnects.

Brief Biosketch

정승준 박사는 서울대학교 전기공학부에서 박사학위를 받고, UC Berkeley 전기컴퓨터공학부에서 박사 후 연구원을 지냈다. 현재 한국과학기술연구원의 책임연구원으로 재직중이며 인쇄공정을 이용한 스킨일렉트로닉스와 나노반도체소자 및 소자응용에 대한 연구를 수행하고 있다.

Dr. Seungjun Chung received his Ph.D. degree in electrical engineering from Seoul National University, Korea in 2012. Then, he joined Prof. Subramanian's group in Dept. EECS, University of California, Berkeley as a postdoctoral researcher. He is now a principal research scientist in the Soft Hybrid Materials Research Center, Korea Institute of Science and Technology (KIST) and adjunct professor in KU-KIST Graduate School, Korea University. Dr. Chung is a KIST Young Fellow and expert in technology level evaluation, Ministry of Science and ICT, Korea. His current research interests are in printed skinelectronics and their physics, manufacturing of low-cost thin film nanoelectronics, and nanocomposites for next generation electronics.



최영빈 / Youngbin Tchoe
조교수 / Assistant Professor
울산과학기술원 / UNIST

정밀 뇌수술을 위한 고해상도 뉴럴 인터페이스 소자 기술

Neural Interface Technologies for High Precision Intraoperative Brain Mapping

Abstract

Electrophysiological devices are critical for mapping eloquent and diseased brain regions and therapeutic neuromodulation in clinical settings and are extensively utilized for research in brain-machine interfaces. However, the existing devices are often limited in either spatial resolution or cortical coverage. Here, we developed scalable manufacturing processes and dense connectorization to achieve reconfigurable thin-film, multi-thousand channel neurophysiological recording grids using low impedance platinum-nanorods (PtNRGrids).

In the clinical setting, PtNRGrids resolved fine, complex temporal dynamics from the cortical surface in an awake human patient performing grasping tasks. High gamma activities (HGAs) showed distinctive neural correlates of hand movements when compared to baseline. We also recorded phase reversal boundaries during motor mapping to precisely localize the central sulcus in mm scale resolution. Additionally, the PtNRGrids identified the spatial spread and dynamics of epileptic discharges in a patient undergoing epilepsy surgery, including activity induced by direct electrical stimulation.

Furthermore, to provide automated and real-time feedback directly from the cortical surface for efficacious and high-precision neurosurgery, we integrated a flexible micro-LED display with PtNRGrids. This system recorded the cortical activities, processed the data in real time, and displayed brain mapping information on the cortical surface. On top of the pig's brain, the LED+ECoG grid displayed the cortical functional boundary, HGAs, and the propagation of interictal discharges. By visualizing the cortical functional boundaries to the neurosurgeon, this technology has the potential to significantly shorten surgical time and enhance the precision of resective neurosurgery.

Brief Biosketch

Youngbin Tchoe is an assistant professor in the Department of Biomedical Engineering at Ulsan National Institute of Science and Technology (UNIST), Republic of Korea. He received his PhD degree in physics from Seoul National University, Republic of Korea, in 2018. From 2018 to 2023, he was a postdoctoral researcher at the Integrated Electronics and Biointerfaces Laboratory at the University of California, San Diego, spearheading the development of ultrahigh channel, ultrahigh-density brain interface devices using novel materials and fabrication techniques.



김인기 / Kim, Inki
조교수 / Assistant Professor
성균관대학교 / Sungkyunkwan University
생명물리학과 / Department of Biophysics

양자의공학을 위한 광학 메타물질 Optical Metamaterials for Quantum Biomedical Devices

Abstract:

Metamaterials or metasurfaces - materials that are engineered to have properties that are not found in natural materials - allow us to overcome physical limitations. Metasurface science is further not only expanding field of optics and photonics by providing ultra-compact and multifunctional flat optical devices, also resolves challenging problems in diverse sectors like healthcare, optical display, imaging, and military affairs. In this talk, I will introduce metasurface-enhanced multiplexed nanospectroscopy and molecular diagnostics. First, we report metasurfaces-driven hyperspectral imaging via multiplexed plasmon resonance energy transfer to probe biological light-matter interactions, which can detect quantum biological electron transfer. Second, we demonstrate a fast metaphotonic PCR device composed of a metamaterial perfect absorber that can rapidly go through thermocycling steps using a single infrared LED for quantitative studies of quantum enzymology.

Brief Biosketch:

Inki Kim is an Assistant Professor in Department of Biophysics, Institute of Quantum Biophysics (IQB) at Sungkyunkwan University (SKKU). He received his Ph.D degree (with Chang Kun Soo Memorial Award) in Mechanical Engineering at Pohang University of Science and Technology (POSTECH), and B.S. degree (with highest honor) in Mechanical Engineering at Ulsan National Institute of Science and Technology (UNIST). He has published 60+ peer-reviewed articles in journals such as Nature Nanotechnology, Nature Communications, Science Advances, Advanced Materials, Materials Today, and Light: Science and Applications. Currently his research interests are metamaterials, metasurfaces, plasmonics, nanofabrications, bionanophotonics, quantum biophysics, and quantum-integrated medical devices.



뇌공학 Brain Engineering

좌장 : 임창환 한양대학교, 김도원 전남대학교

11월 10일 (금)

강당 13:45~15:45

이현주 한국과학기술원

Ultrasound-mediated Neuromodulation

조일주 고려대학교

Wireless Brain Chip for Neural Signal Recording and Brain Stimulation

유광선 성균관대학교

Key Considerations and Advances in Brain-Based Predictive Modeling

이기현 전남대학교

Personalized Neuro-rehabilitation Digital Healthcare based on Hemodynamic Brain signal



이현주 / Hyunjoo Jenny Lee
부교수 / Associate Professor
한국과학기술원 / KAIST

초음파 기반의 전자약 기술

Ultrasound-mediated Neuromodulation

Abstract

In the current aging society, the number of patients suffering from degenerative brain diseases is continuously increasing. However, many of these brain disorders are intractable and difficult to treat. Non-invasive brain stimulation is an attractive alternative method to a pharmaceutical approach that attempts to treat brain disorders through physical stimulation. Among the various direct brain stimulation techniques, such as electrical, magnetic, and optical, ultrasound has been proposed as a new modality for neuromodulation due to its distinct advantages such as high spatial resolution and in-depth targeting. As ultrasound modality is still in the early stages of development, further investigations on various aspects such as neuromodulation mechanism, therapeutic effects, and safety are still required. In this talk, I will introduce new neurotools which are essential for uncovering the fundamental mechanisms of ultrasound brain stimulation and ultimately for developing an effective therapeutic means for brain disorders.

Brief Biosketch

Hyunjoo Jenny Lee is an Associate Professor in the School of Electrical Engineering and the KAIST Endowed Chair Professor at the Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST). She received the B.S. degree and M.Eng. degree in Electrical Engineering and Computer Science from the Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, MA, in 2004 and 2005, respectively, and the Ph.D. degree in Electrical Engineering from Stanford University, Stanford, CA, in 2012.



조일주 / Il-Joo Cho

교수 / Professor

고려대학교 의과대학 / College of Medicine, Korea University

뇌신호 측정 및 뇌자극을 위한 무선 브레인칩

Wireless Brain Chip for Neural Signal Recording and Brain Stimulation

Abstract

Understanding neural signals in behaving animals and their connection to specific brain regions is crucial for unraveling neural circuits linked to behavior and neurological disorders. Also, evaluating the neurological and behavioral effects of drugs is essential for developing pharmacological. In this presentation, we introduce a compact wireless neural probe system designed for drug administration and real-time monitoring of both behavioral and neural activities in socially interacting mice. We have successfully integrated a miniature pump into the neural probe system, allowing wireless drug injections directly into the brain. Our study demonstrates the wireless delivery of drugs and simultaneous monitoring of resulting neural and behavioral changes. Furthermore, we employ a food competition assay involving pairs of mice, where drug delivery modulates social interaction, and subsequent changes in neural activities are analyzed. By facilitating comprehensive investigations into the impact of drugs on behavior and neural activity, our system opens up new possibilities for research and development in this field.

Brief Biosketch

Before his current role, he served as Senior and Principal Research Scientist at KIST from 2010 to 2022. He earned a B.S. from KAIST in 1998 and M.S. and Ph.D. degrees in 2000 and 2004. His research focuses on neural interface systems for the brain and brain organoids.

2010년부터 2022년까지 한국과학기술연구원(KIST)에서 선임/책임 연구원으로 근무하였음. 1998년 KAIST에서 학사학위를, 2000년과 2004년에는 KAIST에서 석사 및 박사학위를 받았음. 연구 분야는 뇌 및 뇌 오가노이드와의 연결을 위한 신경 인터페이스 시스템임.



유광선 / Kwangsun Yoo

조교수 / Assistant Professor

성균관대 삼성융합의과학원 디지털헬스학과 /

Sungkyunkwan University, Samsung Advanced Institute
for Health Sciences and Technology (SAIHST),

Department of Digital Health

삼성서울병원 미래의학연구원 데이터사이언스연구소

Samsung Medical Center, Research Institute for Future
Medicine, Data Science Research Institute

뇌 기반 예측 모델링에서의 핵심 고려사항 및 최신 발전

Key Considerations and Advances in Brain-Based Predictive Modeling

Brief Biosketch

이력

2023-현재. 성균관대학교, SAIHST, 디지털헬스학과, 조교수 / 삼성서울병원, 데이터사이언스연구소, 조교수.

2017-2023. Yale University, 심리학과, Postdoc & Associate Research Scientist.

2015. KAIST, 바이오및뇌공학과, 박사.

2009. KAIST, 물리학과, 학사 (수리과학과 복수전공).

논문발표

Yoo et al. (2022) A brain-based general measure of attention. *Nature Human Behaviour*.

Yoo et al. (2022) A cognitive state transformation model for task-general and task-specific subsystems of the brain connectome. *NeuroImage*.

Wang and Yoo et al. (2022). Antagonistic network signature of motor function in Parkinson's disease revealed by connectome-based predictive modeling. *npj Parkinson's Disease*.

Kwon et al. (2021) Predicting multilingual effects on executive function and individual connectomes in children: An ABCD study. *PNAS*.

Jiang et al. (2023). Associations of physical frailty with health outcomes and brain structure in 483,033 middle-aged and older adults: a population-based study from the UK Biobank. *The Lancet Digital Health*.

Kardan et al. (2022) Differences in the functional brain architecture of sustained attention and working memory in youth and adults. *PLoS Biology*.



이기현 / LEE, Gihyoun

조교수 / Assistant Professor

전남대학교 헬스케어메디컬공학부 / School of Healthcare
and Biomedical Engineering, Chonnam National
University

전남대학교 바이오메디컬협동과정 / Department of
Biomedical Engineering, Chonnam National University

혈류역학적 뇌신호 기반의 개인맞춤형 뇌신경재활을 위한 디지털 헬스케어 기술 Personalized Neuro-rehabilitation Digital Healthcare based on Hemodynamic Brain signal

Abstract

In the neuro-rehabilitation treatment methods, non-invasive neuromodulation techniques to enhance neuroplasticity are developing, however, there were individual differences in treatment effects and technical limitations. The goal of this study is for personalized and optimized neuro-feedback-based digital healthcare therapeutics using hemodynamic brain signals and non-invasive neuromodulation technology. In order to achieve this goal, functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals are measured in stroke patients to analyze brain activity and optimization of hemodynamic response with neuro-feedback during high-resolution multi-channel transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). We confirmed the application of HD-tDCS technology based on neuro-feedback using hemodynamic response to stroke patients and the clinical effect.

Brief Biosketch

경북대학교 학사, 석사, 박사학위 취득

대구경북과학기술원 리서치펠로우 (2016~2018)

삼성서울병원 연구교수 (2019~2023)

전남대학교 조교수 (2023~현재)

연구분야: 생체신호처리, 계산뇌공학, 뇌재활공학

BS, MS, Ph.D. at Kyungpook National University

Research Fellow at DGIST (2016~2018)

Research Professor at Samsung Medical Center (2019~2023)

Assistant Professor at Chonnam National University (2023~present)

Research interest : Biomedical signal processing, Computational brain engineering, Brain rehabilitation engineering.



바이오센서 & 바이오칩 Biosensor & Biochip

좌장 : 정세훈 인제대학교

11월 10일 (금)

강의실B119 13:45~15:45

박민 한림대학교

Biosensors integrated with biomedical devices

유기준 연세대학교

Soft Bio-integrated Electronics for Unconventional Brain-machine Interfaces

김성찬 Northwestern University

A gene delivery nanoplatfoms for diagnosis of hepatitis C virus and treatment of chronic liver cancer.



박민 / Min Park

부교수 / Associate professor

한림대학교 융합신소재공학전공 / Major in Materials Science and Engineering, Hallym University

바이오메디컬 소자와 결합된 바이오센서

Biosensors integrated with biomedical devices

Abstract

A biosensor is an analytical device that can specifically quantify the target analyte in a physiological sample. Biosensors have the advantages of portability, simplicity, automation, cost-effectiveness, high stability, and a short detection time. Moreover, biosensors can provide real-time responses, and consequently, they are suitable for point-of-care testing. Biosensors are used in various fields, including clinical diagnosis, agriculture, the food industry, environmental monitoring, and quality control. In this presentation, analytical and diagnostic applications of biosensor are described in particular concerning improvement of sensitivity and integration with biomedical devices. First, immunoaffinity layer based on an autodisplay technology for immunoassays and immunosensors is introduced. Autodisplay is an expression system for the display of recombinant proteins on the outer membrane (OM) of gram-negative bacteria. Affinity proteins such as staphylococcal Z-domains, biotin-binding streptavidin, and streptococcal protein G have been autodisplayed on the OM of *Escherichia coli* for analytical and biomedical applications. Second, the integration of biosensors with biomedical devices such as organ-on-a-chips, microneedles and organoid analysis are introduced.

Brief Biosketch

2016.03 ~ Current: Tenured Associate Professor, Major in Materials Science and Engineering, Hallym University

2018 ~ Current: Associate Editor, Micro and Nano System Letters

2021 ~ 2022: Associate Editor, BioChip Journal

2013.02: Ph. D. in Materials Science & Engineering, Yonsei University

BioChip Journal 학술상(한국바이오칩학회, 2022, 2021), 신진연구자상(마이크로나노시스템학회, 2019), 바이오칩 젊은인재상 (한국바이오칩학회, 2017)



유기준 / Ki Jun Yu

부교수 / Associate Professor

연세대 전기전자공학과 / School of Electrical and Electronic Engineering at Yonsei University

뇌-기계교합을 위한 소프트 바이오일렉트로닉스

Soft Bio-integrated Electronics for Unconventional Brain-machine Interfaces

Abstract

My current research focuses on flexible and stretchable biocompatible electronics in the forms of wearable and implantable platforms. Conventional rigid systems have limitations in forming tissue interfaces due to a Young's modulus mismatch, resulting in poor device capabilities and noise. To overcome these limitations, we have been developing flexible and stretchable electronics with a low modulus to establish intimate contact with the skin, enabling the acquisition of high-quality signals and tissue actuation. Among the various soft bio-integrated electronics that we are developing, in this talk, I will primarily introduce recent advances on soft neural interfaces for unconventional brain-machine interfaces. Specifically, I will discuss our efforts on (1) 3D neural interfaces, (2) mri compatible neural interfaces, (3) space unrestricted optogenetics, and (4) bioresorbable hybrid neural interfaces for diverse applications, including the diagnosis and treatment of disorders, paving the way for the next generation of neuroscience and medical science.

Brief Biosketch

Dr. Ki Jun Yu is an Associate Professor of School of Electrical and Electronic Engineering at Yonsei University. He obtained his B.S., M.S., and Ph.D. degrees in Electrical and Computer Engineering from the University of Illinois at Urbana-Champaign in 2008, 2012, and 2015 respectively under the guidance of Prof. John A. Rogers. Subsequently, he pursued a postdoctoral training in the Department of Materials Science and Engineering at the University of Illinois at Urbana-Champaign, also under the guidance of Professor John A. Rogers. His research primarily focuses on developing soft electronics for biomedical applications. He has published 65 journal papers with an h-index of 41 and has accumulated more than 12,000 citations to date. In recognition of his research accomplishments, he received the Outstanding Achievement Professor Award (Research Category) from Yonsei University in 2023. Since 2019, he has held the position of Hwalchun Distinguished Professor and currently serves in that capacity.



김성찬 / Seongchan Kim

Research Fellow

Northwestern University

Korea Institute of Science and Technology

유전자 전달 나노플랫폼을 활용한 C 형 간염 바이러스(HCV) 진단과 간암 치료 연구

A gene delivery nanoplatforms for diagnosis of hepatitis C virus and treatment of chronic liver cancer.

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infects more than 180 million people worldwide. Moreover, the overexpression of HCV proteins has oncogenic potential by activating oncogenic molecular pathways and cellular proliferation, and over 70% of virus infection cases progress to chronic liver cancer. Since no vaccine for hepatitis C and early detection is difficult, a more focused strategy on "diagnosis" and "therapeutic" is needed. This talk introduces several approaches to detecting HCV gene at a molecular level and treating liver cancer using an animal model based on two-dimensional (2D) nanomaterials. Considering the specified interaction with nucleic acid or small drugs by the unique physical and chemical properties of 2D nanomaterials, we design the biosensors for simultaneous sensing and silencing the hepatitis C virus gene in liver cells. Moreover, novel drug delivery systems encapsulating different molecules for combinatorial therapeutics are developed based on the multifunctionalities of engineered 2D materials. Finally, we introduce the latest result of liver cancer treatment via electrotherapy using 2D nanomaterials. We expect that they will provide a promising multimodal platform for treating viral diseases and drug-resistant and refractory cancers in the near future.

Brief Biosketch

2023 - present	Research Fellow Feinberg School of Medicine, Northwestern University
2020 - present	Research Scientist, Postdoctoral Fellow Biomedical Research Division, Korea Institute of Science and Technology
2018 - 2020	Postdoctoral Associate Center for Biomaterials, Korea Institute of Science and Technology
2018 - 2018	Postdoctoral Fellow Chemistry and Molecular Engineering, Seoul National University
2012 - 2018	Graduated Research Fellow Center for RNA Research, Institute for Basic Science (IBS) Department of Chemistry, Seoul National University

Ph.D. from the Department of Chemistry at Seoul National University in 2018. Then has worked as a Postdoctoral Fellow at the Korea Institute of Science and Technology with award "Young Scientist Award" in 2020. Now worked as a Research Fellow at Northwestern University. Research interests cover synthesizing and functionalizing various nanostructures for sustainable materials and biomedical applications.

생체계측 Biomedical Instrumentation

11월 10일 (금)

강당 16:00~18:00

조백환 차의과학대학교

A Study on keystroke Dynamics as a Digital Biomarker for Healthcare

오윤배 Mayo Clinic

Elucidating Mechanism of Action of DBS in Drug Addiction

노승표 LG전자 Sleepwave Company

Sensing method and Sleep-tech for Consumer Electronics

최가영 고려대학교

Electroencephalography-Based Neuronavigation Using Deep Learning



조백환 / Baek Hwan Cho

부교수 / Associate Professor

차의과학대학교 의학전문대학원 정보의학교실

Dept. of Biomedical Informatics, School of Medicine, CHA University

헬스케어를 위한 디지털 바이오 마커로서 키스트로크 다이내믹스 연구

A Study on keystroke Dynamics as a Digital Biomarker for Healthcare

Abstract

Recently, there has been a growing interest in studying digital phenotypes that can be collected from mobile devices. These data are easy to obtain and offer the potential for long-term unconscious monitoring. Keystroke dynamics, extracted from smartphone keyboard typing data, can reflect the user's daily life and are associated with fine motor function, cognitive function, and mood. This study investigated the use of keystroke dynamics for health monitoring. We collected keyboard typing data on healthy Koreans using a custom keyboard for 6 weeks. We first analyzed the association between age and keystroke dynamics and developed a regression model to predict age. The results showed that all continuous keystroke feature values increased with age, while keystroke count tended to decrease. This suggests that typing speed-related keystroke feature distribution changes are linked to cognitive and fine motor brain function changes with age. We also investigated keystroke features for long-term stress monitoring. We classified the features according to Perceived Stress Scale (PSS) scores based on a machine learning model. As a result, 12 out of 102 features showed significant differences, and when stress was low, all features showed slower typing speed and broader distribution. In conclusion, our study underscores the potential utility of keystroke dynamics as a valuable tool for individual healthcare monitoring. The capacity to estimate an individual's mental stress condition and predict chronological age using keystroke dynamics offers promise for enhancing overall well-being and health. This research opens new horizons in the field of digital phenotyping, allowing for unobtrusive data collection from mobile devices and offering valuable insights into subtle physical and mental changes within an individual's daily life.

Brief Biosketch

Baek Hwan Cho currently holds the position of an associate professor at CHA University since 2022. Previously, he contributed his expertise to the Samsung Advanced Institute of Technology, where his research efforts were dedicated to deep learning-based breast ultrasound image analysis, gesture recognition, and autonomous driving technologies. Following this, Prof. Cho transitioned to the Samsung Medical Center, where he held positions as a research assistant and associate professor. Since then, his research has focused on the applications of artificial intelligence (AI) in the realm of medicine and healthcare. His work encompassed a wide range of medical data types, including medical images (MRI, CT, X-ray images, OCT images, endoscopy images, etc.), biosignals (EEG, ECG, etc.), and clinical structured data. He remains actively engaged in advancing AI applications within the medical field and continues to explore the potential of digital biomarkers for healthcare purposes.



오윤배 / Oh, Yoonbae
부교수 / Associate Professor
메요 클리닉 / Mayo Clinic

약물중독 뇌심부자극술

Elucidating Mechanism of Action of DBS in Drug Addiction

Abstract

Substance use disorder (SUD) is a prevalent problem globally. It is thought that drugs of abuse (DoA) increase tonic ventral tegmental area (VTA) dopamine output to the nucleus accumbens (NAc), contributing to addiction. We hypothesize that VTA DBS may inhibit dopamine release into the NAc, thereby mitigating the addictive potential of DoA. To test this hypothesis, we utilized multiple cyclic square-wave voltammetry (M-CSWV) to track tonic dopamine concentrations with high spatiotemporal resolution (~10s/scan) during DoA (cocaine, oxycodone, and ethanol) action and VTA DBS. A carbon fiber microelectrode was stereotactically implanted into NAc of urethane-anesthetized Sprague-Dawley rats. After one hour of baseline dopamine recording was obtained using M-CSWV, cocaine, oxycodone, or ethanol was administered. 30 minutes after drug administration, deep brain stimulation (90Hz, biphasic 200 μ s pulse-width, 0.2mA) was delivered continuously to the VTA for 30 minutes, and the resulting effects on tonic dopamine levels were tracked. To capture the entire time course of DoA action, 3 hours of tonic dopamine measurements were performed. As expected, tonic extracellular dopamine concentrations were increased from baseline by cocaine, oxycodone, and ethanol in the rat NAc as measured by M-CSWV. DBS of VTA abolished this DoA-elicited dopamine increase. In the case of ethanol, tonic dopamine levels rose again after discontinuation of stimulation. Electrical stimulation of the VTA reversed the acute dopamine increase resulting from DoA exposure. These results suggest the exciting possibility that DBS can modulate the addictive potential of DoA and may perhaps be a treatment for SUD.

Brief Biosketch

I received my PhD in Neural Engineering from the Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, South Korea. My work at the Neural Engineering Laboratory of Hanyang University involved developing novel neurochemical recording techniques to measure neurotransmitters in the brain, especially dopamine. Currently, I am an Associate Professor in the Department of Neurologic Surgery and co-Director of the Neural Engineering Laboratories at Mayo Clinic in Rochester, Minnesota.

My experience is in the areas of *in vitro* and *in vivo* electrochemistry and electrophysiological recordings and signal processing. In particular, I am the main developer of a novel technique for the quantification of tonic extracellular dopamine and serotonin levels in the brain.



노승표/Seungpyo Noh

대표 / Head of Sleepwave Company

LG 전자 Sleepwave Company / LG Electronics

소비자용 디바이스를 위한 센싱기술 및 슬립테크

Sensing method and Sleep-tech for Consumer Electronics

Abstract

Currently, various bio-signal measurement technologies are applied to consumer wearable devices. We are focus on bio-signal measurements method and considerations for consumer wearable devices in this presentation. In addition, wearable device application for sleep-tech industry will be covered.

Brief Biosketch

연세대학교 전기전자공학 학사/석사

University of Illinois Urbana-Champaign 기술경영 석사

LG 전자 책임연구원(2006~2021)

LG 전자 Sleepwave Company 대표(2022~)

BS/MS in Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University

MS Technology Management, University of Illinois Urbana-Champaign

Chief Research Engineer, LG Electronics (2006~2021)

Head of Sleepwave Company (2022~)



최가영 / CHOI GA YOUNG

박사후연구원 / Post-Doctoral Researcher

고려대학교 / Korea University

스마트시티 지능형 헬스케어 연구센터 / Smart Citi Intelligent
Healthcare Research Center

딥러닝을 이용한 뇌파 기반 뉴로네비게이션

Electroencephalography-Based Neuronavigation Using Deep Learning

Abstract

Various neurological disorders, such as stroke, Parkinson's disease, etc., are often accompanied by severe motor impairments. Recently, neurorehabilitation techniques based on transcranial electrical stimulation (tES) that utilize neuroplasticity have emerged to enhance the effects of motor function improvement. To maximize the positive effects of tES on motor rehabilitation, it is important to accurately locate the specific motor area on the scalp, called a motor hotspot. However, conventional methods for identifying motor hotspots require additional equipment such as transcranial magnetic stimulation (TMS) and electromyography (EMG). In addition, determining the location of the motor hotspot requires the technician's empirical judgment. Therefore, we proposed a deep learning-based automatically identifies individual motor hotspots using only electroencephalography (EEG), which can be an alternative to TMS.

Brief Biosketch

<Education & Carrer>

- Ph.D, Department of Electronics and Information Engineering, Korea University
- Visiting Researcher, Department of Software Engineering and Theoretical Computer Science, Technical University of Berlin (Machine Learning Laboratory)
- M.S., Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology
- B.S., Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology

<Keywords of Research Interests>

Computational biomedical signal analysis; Machine-learning/deep-learning algorithm; Neuromodulation & rehabilitation; Human-computer interaction (HCI); Biometrics



생체역학 & 의료로봇

Biomechanics & Medical Robotics

좌장 : 권보미 세종대학교, 태기식 건양대학교

11월 10일 (금)

강당 16:00~18:00

신현준 재활공학연구소

Development of selective passive/active switchable knee prosthesis based on multifunctional hydraulic cylinder for lower limb amputees

권순철 한국생산기술연구원

A Robotic Leg Mechanism for both Human-like Walking and Sprinting

이송주 한국과학기술연구원

Investigating alterations in muscle biomechanics caused by venous congestion

서승범 한국과학기술연구원

Bacteria based Micro/Bio Robot system



신현준 / Shin Hyunjun
책임연구원 / Senior researcher
근로복지공단 재활공학연구소 / KOREC

선택적 능동/수동 구동이 가능한 하이브리드 의족 개발

Development of selective passive/active switchable knee prosthesis based on multifunctional hydraulic cylinder for lower limb amputees

Abstract

Significant advances have been made in prostheses with the aim of enhancing the quality of life for transfemoral amputees. While commercially available transfemoral prostheses mainly focus on the developing passive prostheses that act only as dampers, academic research is centered round powered prostheses that can provide net-positive knee torque. Although recent active-powered prostheses have made excellent progress in terms of weight and battery life, it remains unclear if these prostheses can be effectively used in everyday life. This study presents a rotary hybrid prosthesis based on the combination of a multifunctional rotary hydraulic cylinder that is designed to operate as a brake, clutch, and damper with a 100 W active motor system. This prosthesis enables long-term level ground walking while supplying active power as needed. The passive and active components of this hybrid prosthesis are designed such that they can be decoupled when operated independently, allowing for quick switching between passive and active modes in 50-100 ms. The study outlines the aims and procedures for the design of rotary hybrid prostheses, as well as the feasibility tests for each module and the amputee's clinical test on the developed knee prosthesis.

Brief Biosketch

Hyunjun Shin received the B.S. degree from the University of Hanyang, Seoul, Republic of Korea, in 2003, and Ph.D. degree from KAIST(Korea Advanced Institute of Science and Technology), Deajeon, Republic of Korea, in 2014, both in mechanical engineering. He is currently a senior researcher in the Advanced Prosthesis R&D Team, Korea Orthopedics & Rehabilitation Engineering Center. His current research interests include the design, control, and testing of lower extremity prostheses and wearable robots.



권순철 / Kwon, Suncheol
선임연구원 / Senior Researcher
한국생산기술연구원
Korea Institute of Industrial Technology

걷기와 빨리달리기를 모사하는 로봇 메커니즘

A Robotic Leg Mechanism for both Human-like Walking and Sprinting

Abstract

Humanoid robots can mimic the human characteristics of gait as well as to run and jump. The robots but might struggle to mimic sprinting with human-like kinematics. In this study, a robotic leg mechanism that can be reconfigurable to approximately mimic both human-like walking and sprinting kinematics. The kinematic characteristics of lower limb joints was analyzed based on motion-captured data of repeated walking and sprinting on a treadmill. Kinematic approximation with crank-rocker type four-bar linkages were performed to find optimal solutions that can mimic both trajectories. The results indicated that the suggested mechanism can approximate both trajectories by adjusting the length of only one link in each linkage. We plan to extend this unilateral leg to bilateral legs.

Brief Biosketch

- 2022~ 한국생산기술연구원 융합기술연구소 AI 로봇연구부팀 선임연구원
- 2017~2022 국립재활원 공업연구관
국립재활원 의료재활로봇보급사업단 단장
국립재활원 재활로봇중개연구사업단 기술연구팀장
- 2015~2016 현대모비스 샤시설계센터, 책임연구원
- 2013~2015 현대중공업 의료로봇연구실, 선임연구원
- 2013 공학박사, 기계공학 전공, 한국과학기술원(KAIST)
- 2011 Special volunteer, Rehabilitation Medicine Department, NIH Clinical center (USA)



이송주/Song Joo Lee

책임연구원/ Principal Research Scientist

한국과학기술연구원/ KIST

UST 과학기술연합대학원대학교 KIST 스쿨/ UST KIST School

정맥울혈로 인한 근육 생체역학 변화 연구

Investigating alterations in muscle biomechanics caused by venous congestion

Abstract

Detecting diseases related to venous congestion (VC), such as deep vein thrombosis (DVT), early on is crucial to prevent severe and irreversible health issues. Currently, diagnosing DVT relies on identifying advanced symptoms like swelling, pain, and tightness in the affected limbs. This limitation may be because we do not have enough information about the biomechanical changes that occur with VC. Hence, the objective of this study was to examine the immediate muscle biomechanical alterations in muscle electrical activity and muscle stiffness when VC is induced. We selected eight pigs and analyzed how muscle stiffness changes based on acceleration and muscle activity measured through integral electromyography (IEMG) during three stages of VC. As a result, we observed a significant increase in both muscle stiffness and IEMG changes from the baseline to the VC stages ($p < 0.05$). Our findings and approach have the potential to facilitate the early detection of conditions associated with VC. This could serve as a foundation for further advancements in the development of early diagnostic tools for identifying VC-related diseases.

Brief Biosketch

이송주 박사는 현재 한국과학기술연구원 바이오닉스연구센터 책임연구원과 UST 키스트 스쿨 부교수이며, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering (TNSRE) 저널의 associate editor 이다. 노스웨스턴 대학과 구 Rehabilitation Institute of Chicago(현재 Shirley Ryan AbilityLab)에서 박사 및 박사 후 연구를 수행하였다. 신경역학, 재활공학, Brain-Computer Interface (BCI) 관련 연구를 하며, 신체 능력, 감각 및 운동 기능을 평가하고 증진시키는 연구를 수행하고 있다. Dr. Song Joo Lee currently serves as a principal research scientist at the Bionics Research Center at the Korea Institute of Science and Technology, while also holding the position of an associate professor at the KIST school at the UST. She also serves as an associate editor for the TNSRE. Dr. Lee pursued her doctoral and postdoctoral research at Northwestern University and the Rehabilitation Institute of Chicago. She conducts research related to neuromechanics, rehabilitation engineering, and Brain-Computer Interface (BCI). Her primary research objective is to assess and enhance physical abilities, sensory perception, and motor functions.



서승범 / SeungBeum Suh
선임연구원 / Senior Research Scientist
한국과학기술연구원 / KIST

박테리아 기반 마이크로로봇 개발

Bacteria based Micro/Bio Robot system

Abstract

Cancer drug delivery remains a formidable challenge due to systemic toxicity and inadequate extravascular transport of nanotherapeutics to cells distal from blood vessels. It is hypothesized that, in absence of an external driving force, the *Salmonella enterica* serovar Typhimurium could be exploited for autonomous targeted delivery of nanotherapeutics to currently unreachable sites. To test the hypothesis, a nanoscale bacteria-enabled autonomous drug delivery system (NanoBEADS) is developed in which the functional capabilities of the tumor-targeting *S. Typhimurium* VNP20009 are interfaced with poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles. The impact of nanoparticle conjugation is evaluated on NanoBEADS' invasion of cancer cells and intratumoral transport in 3D tumor spheroids in vitro, and biodistribution in a mammary tumor model in vivo. It is found that intercellular (between cells) self-replication and translocation are the dominant mechanisms of bacteria intratumoral penetration and that nanoparticle conjugation does not impede bacteria's intratumoral transport performance. Through the development of new transport metrics, it is demonstrated that NanoBEADS enhance nanoparticle retention and distribution in solid tumors by up to a remarkable 100-fold without requiring any externally applied driving force or control input. Such autonomous biohybrid systems could unlock a powerful new paradigm in cancer treatment by improving the therapeutic index of chemotherapeutic drugs and minimizing systemic side effects.

Brief Biosketch

- University of California, San Diego, CA (B.S) (2006)
- University of Michigan, Ann Arbor, MI (M.S.) (2007)
- Virginia Tech, Blacksburg, VA (Ph.D.) (2017)



의료기기/규제 Medical Device / Regulatory Science

좌장 : 김영모 건양대학교

11월 10일 (금)

강의실B120 16:00~18:00

이충근 식품의약품안전처

Machine Learning enabled Medical Devices Regulation and Challenges

최낙의 팀누비즈

Medical device development process securing safety and reliability for medtech startups through Intended Use

최수정 순천향대학교 부천병원

International Regulatory Harmonization with Medical Device Adverse Event Reporting



이충근 / Chungkeun Lee

주무관 / Assistant Director

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의료기기심사부

디지털헬스규제지원과 /

Digital Health Devices Division, Medical Device Evaluation

Department, National Institute of Food and Drug Safety,

Ministry Food and Drug Safety

기계학습가능의료기기의 규제와 그 이슈

Machine Learning enabled Medical Devices Regulation and Challenges

Abstract

Medical devices are regulated medical products and should be strictly approved by regulatory authorities before entering the market. In the process, their intended use and performance are verified, and they can only be used in the clinical field within the scope of the authorization. In recent research, AI models such as large-scale language models and vision-language models have become huge, and the general use of generative AI has become possible, and the consistency with the existing regulatory framework has begun to be inconsistent. The purpose of this presentation is to share recent research trends related to generative AI as medical devices and to highlight issues in the regulatory framework.

Brief Biosketch

이충근 박사는 연세대학교 의공학과에서 학사를, 전기전자공학과에서 석박사를 받았습니다. 현재는 식품의약품안전처에서 인공지능의료기기 등 시판전 허가를 위한 심사업무를 담당하고 있으며, 국제의료기기규제당국자포럼(IMDRF)의 인공지능/기계학습 의료기기 실무그룹에 참여하고 있습니다.

Dr. Chungkeun Lee received his bachelor's degree from Yonsei University's Department of Biomedical Engineering, and his master's degree and doctorate from the Department of Electrical and Electronic Engineering. He is currently in charge of the review process for premarket approval of AI/ML enabled medical devices at the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) and participates in the AI/Machine Learning Medical Devices Working Group of the International Medical Device Regulators Forum (IMDRF).

Medical device development process securing safety and reliability for medtech startups through Intended Use

(안전과 유효성 확보를 위한 의도된 용도 바탕의 의료기기)



by Nick Choi (최낙의)

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

(Abstract)

Developing safe and effective medical devices boils down to developing devices that are compliance for the manufacturer's "Intended Use". "Compliance for Intended Use" means the realization of a medical device that is safe and effective for a specified medical indication in a particular patient population, achieved through a trusted organization and engineering processes. In other words, it's all about medical device development in a nutshell. This article explains what that means.

Introduction

The development of a medical device starts with an analysis of the user needs. However, while user needs can be a driver for why you want to develop and bring a device to market, it's not the beginning of the actual development of the device. It's a kind of a necessity for a product or service, but qualitative and abstract.

To secure compliance for medical device international standards, it is necessary to explicitly translate the specified user needs into the "Intended Use" intended by a manufacturer. Once such a "Intended Use" is established, full-scale, formal medical device development can be started.

Definition of "Intended Use"

There are two international standards related to quality management systems that define Intended Use. One is ISO 14971 for risk management and the other is IEC 62366-1 for usability.

The definition of "Intended Use" as described in ISO 14971, clause 3.6 is herewith;

"use for which a product, process or service is intended according to the specifications, instructions and information provided by the manufacturer."

Furthermore, this standard is saying 6 items as the typical elements of the "Intended Use" like below;

- ① intended medical indication,
- ② patient population,
- ③ part of the body or type of tissue interacted with
- ④ user profile,
- ⑤ use environment, and
- ⑥ operating principle

On the other hand, this "Intended Use" is described in IEC 62366-1, clause 3.23 as follows;;

"summary of the important characteristics related to the context of use of the MEDICAL DEVICE"

And this standard is also saying 6 items as the typical elements of the "Intended Use" like below;

- ① intended medical indication,
- ② patient population,

- ③ part of the body or type of tissue interacted with
- ④ user profile,
- ⑤ use environment, and
- ⑥ operating principle

In the end, we can see that “Intended Use” is essentially the same concept in both of these standards, but the definitions they describe differ based on their different perspectives on risk management and usability.

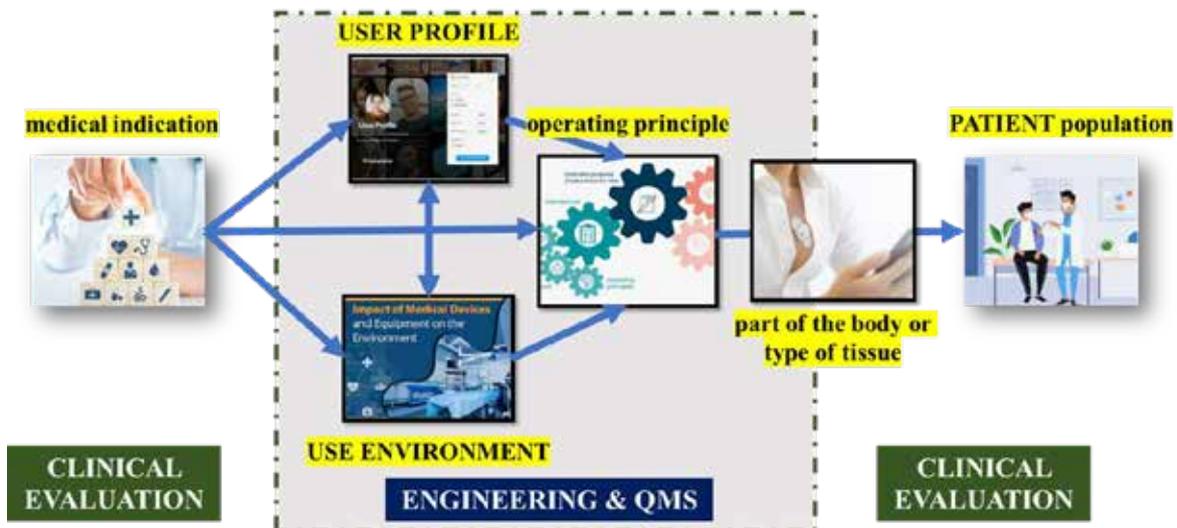
“Intended Use” and Device Development

Medical device design and development can be regarded as the realization of a device that performs as intended for the “Intended Use” by the manufacturer to meet the user needs. In other words, it's about implementing the device to

appropriate, including clinical investigations. The remaining element (part of the body or type of tissue) is covered by both.

To put this in terms of the work of the manufacturer implementing the realization of the device, in order to develop a device with a valid "medical indication" for a specific "patient population", the manufacturer considers the "use environment", "user profile", and "operating principle" of the device as input requirements to the development, and considers the " part of the body or type of tissue" in examining the interaction between the device and the user (including the patient population) to ensure good usability.

In the end, if we define the design and development characteristics of a medical device by focusing solely on its “Intended Use”, we can



(Fig-1, Conceptual schematic of Intended Use compliance and device development, by Teamnubiz)

secure compliance for its “Intended Use”.

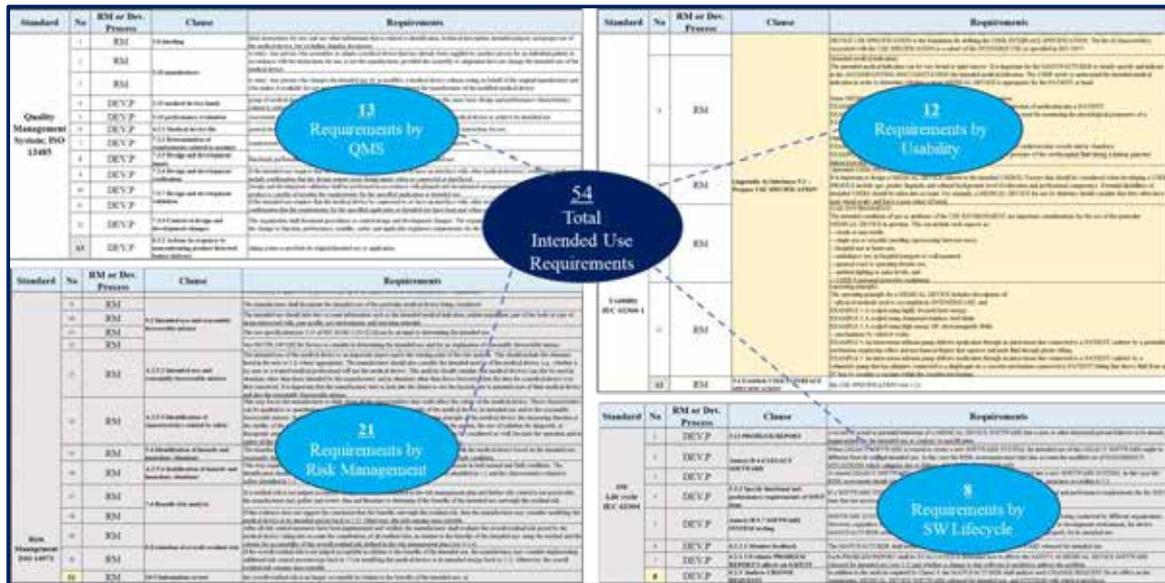
If we characterize the six elements that make up “Intended Use” mentioned above, we can see that they are interrelated, as shown in Figure 1. Three elements (user profile, use environment, and operating principle) are addressed in engineering and QMS processes. The other two elements (medical indication and patient population) are associated with clinical evaluation, when

say that;

Medical device development is the process of making a medical device fit for its “Intended Use”, and more specifically, it is the realization of a medical device that is safe and effective for its specified medical indication in a specific patient population and user profile through a reliable organization which can be achieved through QMS of ISO 13485 and engineering

process defined in ISO 14971 for risk management, IEC 62366-1 for usability and IEC

The development of safe and effective medical devices requires an integrated development



(Fig-2, 54 Identify requirements related with “Intended Use” in QMS and process standards, by Teamnubiz)

62304 for software lifecycle.

Identify the requirements related with “Intended Use” in QMS(ISO 13485) and process standards.

As shown in Figure 2, a total of 54 requirements related to “Intended Use” mentioned in the QMS standard (ISO 13485) and its associated mandatory process standards (ISO 14971, IEC 62366-1 and IEC 62304) are identified.

Breaking down these identified requirements, we need to ensure conformance for 13 requirements in QMS, 21 in risk management, 12 in usability, and 8 in SW lifecycle. In terms of how we practically address each requirement, we can divide them into development management processes and risk management processes, which are discussed in more detail in the following sections.

How to address the requirements related with “Intended Use” considering compliance in each harmonized standards.

management process and risk management process, as required by quality management systems (ISO 13485, FDA 820).

The purpose of addressing requirements related to “Intended Use” through the development control process is to achieve effectiveness of device functions and performance that are fit to achieve “Intended Use” through the process of development input, output, review, verification, and validation as described in ISO 13485. 7.3. for device system development and IEC 62304 for software development.

The other purpose of addressing requirements related to “Intended Use” through the risk management process is to secure safety of device functions and performance that are fit to achieve “Intended Use” through the process of risk analysis, evaluation, control, review overall residual risk and monitoring as described in ISO 14971 for device system risk management and IEC 62366-1 for usability.

A diagrammatic representation of the above description is shown in Figure 3.

Of the 54 requirements, 36(67%) can be



(Fig-3, Categorization of addressing requirements related with “Intended Use”, by Teamnubiz)

addressed by the risk management process, which in turn handles 21 in ISO 14971, 12 in IEC 62366-1 and 3 in IEC 13485.

Of the 54 requirements, 18(33%) can be addressed by the development process, which in turn handles 10 in IEC 13485 and 8 in IEC 62304.

Conclusion

To put this in terms of the work of the manufacturer implementing the realization of the device, in order to develop a device with a valid "medical indication" for a specific "patient population", the manufacturer considers the "use environment", "user profile", and "operating principle" of the device as input requirements to the development, and considers the " part of the body or type of tissue" in examining the interaction between the device and the user (including the patient population) to ensure good usability.

In the end, if we define the design and development characteristics of a medical device by focusing solely on its “Intended Use”, we can say that;

Medical device development is the process of making a medical device fit for its “Intended Use”, and more specifically, it is the realization of a medical device that is safe and effective for its specified medical indication in a specific patient population and user profile through a reliable organization which can be achieved through QMS of ISO 13485 and engineering process defined in ISO 14971 for risk management, IEC 62366-1 for usability and IEC 62304 for software lifecycle.

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



최수정 / SOO JEONG CHOI

교수 / Professor

순천향대학교 부천병원/

Soonchunhyang University Bucheon Hospital

Medical Device Clinical Research Center of

Soonchunhyang University Bucheon Hospital

의료기기 이상사례 보고로 본 IMDRF 규제조화의 중요성

International Regulatory Harmonization with Medical Device Adverse Event Reporting

Abstract

Medical devices provides revolutionized healthcare development, but can lead to serious adverse events for the affected patients and user. The International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) was established to promote cooperation and harmonization of medical device regulations around the world. The IMDRF Guidelines about Terminologies for Categorized Adverse Event Reporting was proclaimed in 2020. Regulatory harmonization of medical device adverse event reporting has advantages. First, safety information that was not known in pre-market clinical trials is helpful in evaluating the safety of medical devices through information exchange between countries. National competent authority report exchange provides timely and appropriate guidance worldwide. This results in strengthening post-market surveillance. Second, unifying the regulatory requirements for medical devices sold in various countries can save cost and time for manufacturers, which can promote innovation and growth in the medical device industry. Third, if regulatory harmonization for medical device were achieved, users can evaluate medical devices using the same standards.

Brief Biosketch

Soo Jeong Choi is a professor in division of nephrology, department of Internal Medicine at Soonchunhyang University Bucheon Hospital. She received her Ph.D. and M.S. degree in Soonchunhyang Graduate School of medicine. She worked at Harold Simmons Center for Kidney Research and Epidemiology, University of California Irvine in 2016~2018. She recieved commendation of the Minister of Food and Drug Safety about medical device safety management in 2021. Her research interests are adverse event reporting terminology, postmarket vigilance, and international haronization of medical device.

의료기기/임상 Medical Device / Clinical Practice

11월 11일 (토)

강당 10:00~12:00

이준녕 멜로잉팩토리

Development of a non-wearable ballistocardiogram based sleep monitoring system and clinical validation

김희진 서울대학교병원

Use of Medical Devices and Artificial Intelligence Technology in Clinical Trials

황동현 한국과학기술연구원

Tele-Monitoring/Operation System for Ventilators in ICU

임민혁 울산과학기술원

A Future Direction of Digital Twins in (Pre)clinical Trials



이준녕 / Joonnyong Lee

대표이사 / CEO

(주)멜로잉팩토리 / Mellowing Factory Co. Ltd.

논웨어블 심탄도 기반 수면 예측 기기 개발 및 검증

Development of a non-wearable ballistocardiogram based sleep monitoring system and clinical validation

Abstract

Ballistocardiogram represents the vibrations of the torso due to the actions of heart pumping and can be measured using a non-wearable sensor. It promises a wide range of use in a variety of settings such as home sleep monitoring. However, measuring the signal cleanly and extracting meaningful parameters from the signal can be difficult due to its non-stationary nature. In this study, we present the development process of the Wethm Sleep Enhancer (Mellowing Factory Co. Ltd.) which is capable of extracting heart rate from ballistocardiogram and predicting sleep stages. The system is composed of two parts, hardware and a set of A.I. models which extract relevant features and predict sleep stages. The overall system is described, and the A.I. prediction model is discussed in detail along with the clinical validation of its performance. The results indicate that the proposed system can achieve accuracy of 75% with Cohen's K of 0.55, and future direction for improvement are discussed.

Brief Biosketch

이준녕 박사는 2020 년 (주)멜로잉팩토리 창업 후 가정용 IoT 수면 모니터를 개발하고 있습니다. 시제품에 들어가는 모든 하드웨어 및 알고리즘 개발 부분을 리드하고 있으며, 생체신호 계측 및 생체신호 처리 연구도 활발하게 진행하고 있습니다. 최근에는 딥러닝 기반 수면 예측 방법에 대한 논문과 자체 지도 학습을 활용한 신호 분류 방법에 대해 논문을 게재했습니다.

Joonnyong Lee is the founder and CEO of Mellowing Factory Co. Ltd., where he is leading a team of engineers to develop an IoT sleep tracking device. His research areas include biosignal instrumentation, biosignal processing, and bioinformatics. Recently he has published one article on deep learning based sleep stage detection and one article on signal source separation using self-supervised methods.



김희진/Kim Heejin

연구교수/Research Professor

서울대학교병원/Seoul National University Hospital

임상시험센터/Clinical Trials Center

임상시험에서 의료기기와 인공지능기술의 활용 사례

Use of Medical Devices and Artificial Intelligence Technology in Clinical Trials

Abstract

As technologies such as mobile network and artificial intelligence (AI) have developed, attempts to apply the latest technological advances are continuing at clinical trial sites. In this presentation, cases of using wearable devices and AI technology at the Seoul National University Hospital Clinical Trials Center (SNUH-CTC) are introduced. The first is a technology that monitors the health of patients far from hospitals. Cardiovascular disease may occur due to the side effects of test drugs, and wearable electrocardiograph can be utilized to evaluate the occurrence of heart disease during clinical trials. The SNUH-CTC developed the Smart Clinical Trial Platform to implement the function of remotely monitoring the patient's electrocardiogram (ECG), and a deep learning model to detect arrhythmias from single-lead ECG. The second is an AI-based medication monitoring technology. A smartwatch has been developed to analyze patients' medication behavior and evaluate whether they take drugs on time. The SNUH-CTC evaluated the possibility of using such digital technology by conducting clinical trial using the InHandPlus smartwatch which was developed for medication monitoring.

Brief Biosketch

저는 현재 서울대학교병원 임상시험센터에서 연구교수로 근무하고 있습니다. 저의 주요 업무는 웨어러블 기기, 모바일 어플리케이션, 클라우드 등을 활용하여 분산형 임상시험을 수행하기 위한 임상데이터 수집 및 관리 시스템 개발입니다.

I am currently working as a research professor at the Seoul National University Hospital Clinical Trials Center. My main work is to develop a clinical data collection and management system to conduct decentralized clinical trials using wearable devices, mobile application, and cloud server.



황동현 / HWANG, Donghyun
책임연구원 / Principal Research Scientist
한국과학기술연구원 / KIST

중환자실 인공호흡기 원격 모니터링/조작 시스템 Tele-Monitoring/Operation System for Ventilators in ICU

Abstract

Since 2021, a joint research team at KIST and Asan Medical Center has been developing the integrated tele-control system for ventilator with an aim of realizing a novel medical device that can be applied to the isolation intensive care unit (ICU). The integrated system consisting of a kiosk-typed central controller and tele-controlled device installed on the ventilator enables the medical staff to tele-monitor the state of ventilator and to tele-operate its various user interfaces. In determining the functional specifications of this novel medical device, we attempted to reflect technical requirements of the medical staff into the proposed system considering the field therapeutic protocol of the ICU. In addition, for the practical use as a medical device, we designed the mechanical and electrical parts according to the field manual for the medical device utilization. The proposed system had been implemented as a functional prototype, and the functional efficacy and practical usability of the system were assessed based on the field demonstration test with a medical staff focus group. Recently, we are trying to propose this technology as an international standard so that the developed system will be applied to tele-ICU/e-ICU of future smart hospitals. In this talk, the background, progress, and future plan of this work will be presented.

Brief Biosketch

Dr. Donghyun Hwang is a Principal Research Scientist in the Center for Robotics Research at AI and Robotics Institute, Korea Institute of Science and Technology. He received the B.Eng. and M.Sc. degrees from Ajou University in 2008 and 2010, respectively, both in mechanical engineering and the Ph.D. degree in precision engineering from The University of Tokyo in 2014. He was a Visiting Researcher with the Department of Mechanical Engineering, University of Michigan in 2010. From 2014 to 2015, he was a Postdoctoral Research Fellow with the Center for Robotics Research at KIST where he was a Senior Research Scientist until 2020. His research interests include actuators and sensors, variable-stiffness mechanisms, and high-precision positioning systems for robotic applications including microsurgical robotic systems, wearable haptic interfaces, and robotic manipulators.



임민혁 / Min Hyuk Lim

조교수 / Assistant Professor

울산과학기술원 의과학대학원 / UNIST Graduate School of
Health Science and Technology

울산과학기술원 바이오메디컬공학과 /

UNIST Dept. of Biomedical Engineering

디지털 트윈을 적용한 (전)임상시험 미래 방향에 대한 제언

A Future Direction of Digital Twins in (Pre)clinical Trials

Abstract

In the era of artificial intelligence, digital twin technologies have improved, gaining the capability to deal with multimodal and complex data. If we can anticipate the conditions of patients and the responses induced by interventions before conducting clinical trials, both safety issues and costs could be reduced.

Not only should data-driven approaches be used, but physiological knowledge should also be integrated into digital twin technologies. In the area of artificial pancreas development, some computational studies and tools have supported the clinical trial processes of testing several artificial pancreas devices through in silico experiments.

Not limited to validating glucose control algorithms, simulation models that reflect real-world data can be helpful in various clinical applications. Thus, future directions for digital twins will be proposed in expanded areas, drawing from studies on medical devices for diabetes mellitus management as examples.

Brief Biosketch

2022-2023 Research Professor in Transdisciplinary Medicine, Seoul National University Hospital

2022 Ph.D., Medicine (Biomedical Engineering), Seoul National University

2011 M.D., Seoul National University



의료영상HW Medical Imaging Device

좌장 : 염정열 고려대학교

11월 11일 (토)

강의실B119 10:00~12:00

황재윤 대구경북과학기술원

Deep Learning-based In-Depth High-Resolution Imaging using an Attachable Dual-element Endoscopic Ultrasound Probe

이병철 한국과학기술연구원

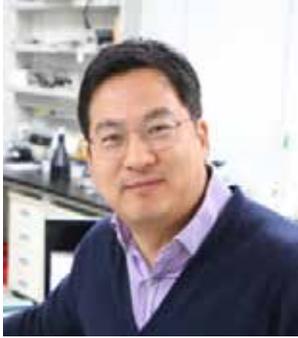
New possibilities of artificial intelligence in medical ultrasound hardware

류제황 경희대학교

Development of Chest 3D Tomosynthesis System Based on Multi Beam X-ray Sources

이제연 한양대학교

Neuroimaging-based Deep Learning Research in Dementia and Normal aging



황재윤 / Jae Youn Hwang

교수 / Professor

디지스트 / DGIST

탈부착 다중 소자 내시경 초음파 프로브를 이용한 딥러닝 기반 고해상도 심부 조직 영상 기술

Deep Learning-based In-Depth High-Resolution Imaging using an Attachable Dual-element Endoscopic Ultrasound Probe

Abstract

Endoscopic ultrasound (EUS) faces a resolution vs. penetration depth trade-off when imaging human organs in vivo. To address this, we introduce a novel deep learning-based high-resolution EUS probe, accommodating both low- and high-frequency ultrasound image pairs. Our system includes a dual-element EUS probe with customized transducers for maintaining the same imaging plane within hardware constraints. We validate our system using wire and tissue-mimicking phantoms, yielding 442 ultrasound image pairs. By applying various deep learning models, we successfully generate synthetic high-resolution in-depth images, highlighting the clinical potential of our approach. Our quantitative and qualitative analyses identify an optimal deep-learning model for the task, demonstrating the potential of our deep learning-based dual-element EUS probe in delivering high-frequency ultrasound images deep within tissues.

Brief Biosketch

I hold a B.S. degree from Korea University and an M.S. degree from Seoul National University. In 2009, I obtained my Ph.D. degree from the Department of Biomedical Engineering at USC. Currently, I am a Professor at the Department of Electrical Engineering/Computer Science and Artificial Intelligence at DGIST.



이병철 / Lee, Byung Chul

책임연구원 / Principal Researcher

한국과학기술연구원 / Korea Institute of Science and
Technology (KIST)

과학기술연합대학원대학교 / University of Science
and Technology (UST)

경희대학교 / Kyung Hee University

의료 초음파 하드웨어에서 인공지능의 새로운 가능성

New possibilities of artificial intelligence in medical ultrasound hardware

Abstract

In recent years, artificial intelligence (AI) has shifted from traditional machine learning to advanced deep learning techniques, making significant strides in various medical imaging applications. This noteworthy development is primarily underpinned by the improved image processing capabilities of computing hardware, in conjunction with the pervasive digitization of medical equipment. Within diagnostic ultrasound, AI is actively used for tasks like automating image data extraction and anatomical structure identification or segmentation. However, it is worth noting that the majority of AI applications have thus far focused on the analysis of pre-acquired ultrasound image data, with relatively little emphasis on enhancing the performance of ultrasound image acquisition hardware. In this presentation, we will introduce an innovative AI technique that mitigates the inherent 'ringing' artifact observed in piezoelectric ultrasonic transducers. This breakthrough promises significant enhancement of the ultrasound image resolution. This exciting development could have a profound impact on the field of medical imaging, improving diagnosis and patient care.

Brief Biosketch

Byung Chul Lee (S'03-M'07) received the B.S. degree (Summa Cum Laude) from Korea University, the M.S. degree from Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), and the Ph.D. degree from Stanford University, all in electrical engineering, in 2003, 2005, and 2015, respectively. His research interests include MEMS/NEMS technology for diverse biomedical applications such as bioelectronics, biosensors, micro-nanofluidics, micro-nanofabrications, and novel micromachined ultrasonic transducers including its ASIC and integrated systems.



류제항 / Ryu Jehwang

연구교수 / Research Prof.

경희대학교 의과대학 / Kyung Hee Univ. College of Medicine

멀티빔 엑스레이선원 기반 흉부용 3D 토모신테시스 시스템 개발

Development of Chest 3D Tomosynthesis System Based on Multi Beam X-ray Sources

Abstract

This study investigates the feasibility of utilizing a multi-beam system, integrated with carbon nanotubes (CNTs), as field emission X-ray sources for next-generation medical imaging methods, such as tomosynthesis. Due to their capacity to endure high temperatures and inherent digital properties, CNTs are ideally suited for multi-beam systems. Incorporating CNTs into a multi-beam setup can lead to faster image acquisition, a decrease in radiation exposure to patients, and enhanced image quality. Overall, this research underscores the benefits of employing a multi-beam system with CNT-based X-ray sources for progressive imaging and therapeutic procedures.

Brief Biosketch

흉부용 3D 토모신테시스 방사선 사업 연구책임자 (2018~2022, 5 년간, 연구재단 지원)

경희대학교 의과대학 나노방사선진단기 연구단 (2016 ~ 현재)



이제연 / Jeyeon Lee

조교수 / Assistant Professor

한양대학교 의과대학 의공학교실 / Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Hanyang University

치매와 노화 연구를 위한 뇌영상 기반 딥러닝 모델 개발

Neuroimaging-based Deep Learning Research in Dementia and Normal aging

Abstract

Healthcare is an area with great opportunity for Artificial Intelligence. Particularly, the vast volumes of neuroimaging data generated in healthcare and advancements in machine learning techniques have been augmenting our abilities in the analysis and interpretation of neuroimaging data, aiding researchers and clinicians in diagnosing, treating, and monitoring patients with neurological disorders. This talk will cover the speaker's recent studies in developing neuroimaging-based AI models for investigating dementia and normal aging.

Brief Biosketch

Dr. Jeyeon Lee received his Ph.D. degree in Biomedical Engineering at Hanyang University in 2017. Following doctoral study, he worked as a postdoctoral fellow and assistant professor at Mayo Clinic from 2017 to 2023. He is now an assistant professor in the Department of Biomedical Engineering, College of Medicine at Hanyang University. His current research involves developing a digital healthcare system as a clinical decision support tool, particularly using neuroimaging and electrophysiology data.



의광학

Biomedical Optics

좌장 : 김재관 광주과학기술원, 주철민 연세대학교

11월 11일 (토)

강의실B120 10:00~12:00

이승아 연세대학교

Fourier Ptychography for Building High-Throughput, Portable and Smart Computational Microscopes

김영래 Purdue University

Machine learning of colors for mHealth applications

송영민 광주과학기술원

Viral nanoparticle detection based on thin-film colorimetric sensors and deep learning



이승아 / Seung Ah Lee

부교수 / Associate Professor

연세대학교 전기전자공학부 / Department of Electrical and Electronic Engineering, Yonsei University

푸리에 타이코그래피 기반의 포터블 스마트 계산 영상 현미경의 개발

Fourier Ptychography for Building High-Throughput, Portable and Smart Computational Microscopes

Abstract

Fourier ptychography is a computational imaging technique that uses multiple low-resolution images illuminated at different angles to reconstruct complex transmittance of the object. It allows for high-resolution quantitative phase imaging of biological specimen at relatively simple and low-cost hardware, which can be useful in a wide variety of applications such as high-throughput imaging, label-free microscopy, and field diagnostics. In this talk, I present ultra-compact and low-cost realizations of FP microscopes and corresponding image reconstruction algorithms. For example, we show that modern organic LED displays can be used as programmable illumination for FP, allowing for smartphone-based portable microscope with high optical resolution and ultra-wide field-of-view. Modern display screens use emissive pixels with small pixel size in the order of micrometers, and small spacing of tens of micrometers, yielding spatial coherence at a reduced sample-to-illumination distance. I will also discuss the image reconstruction methods and algorithms based on both optimization techniques and deep-learning approaches, which can further increase the imaging speed and throughput of FP.

Brief Biosketch

Seung Ah Lee is an associate professor of Electrical and Electronic Engineering at Yonsei University in Seoul, Republic of Korea. She received her Ph.D. in Electrical Engineering from California Institute of Technology in 2014 and M.S and B.S in Electrical Engineering from Seoul National University. Prior to joining Yonsei University, Dr. Lee worked as a research scientist at Alphabet Inc. and a postdoctoral scholar at Stanford University. Her research interests involve computational imaging and microscopy, low-cost imaging system design and deep-learning for optical imaging. She serves as a chair and committee for numerous conferences including Optica Imaging Congress and the SPIE Photonics West.



김영래/Young L. Kim

교수/Professor and Associate Head

퍼듀대학교/Weldon School of Biomedical

Engineering, Purdue Quantum Science and Engineering

Institute, Purdue University

미국질병통제예방센터/Centers for Disease Control and
Prevention

색상의 기계 학습을 이용한 모바일 헬스

Machine learning of colors for mHealth applications

Abstract

“A picture is worth a thousand words.” A photograph is more than just a picture; it contains detailed spectral information that can be used for a variety of diagnostic applications. Hyperspectral learning enables the recovery of high-resolution spectra from three red-green-blue (RGB) color values acquired by the built-in camera of a smartphone. Simply put, no additional hardware components are necessary for hyperspectral learning. Diagnostic information can be reliably predicted from digital photos of peripheral tissue using a smartphone camera by taking advantage of ‘informed learning’ approaches. This presentation covers representative ongoing studies about noninvasive blood hemoglobin assessment among pregnant women, sickle cell patients, and malaria risk-stratification among school-age children in sub-Saharan Africa. This approach fosters reciprocal innovation, allowing mHealth technologies developed in resource-limited settings to be brought back to the US. Machine learning of colors, specifically hyperspectral learning, to mHealth technologies has the potential to provide mobility, simplicity, and affordability for rapid and scalable adaptation in various digital health applications.

Brief Biosketch

Young Kim’s current areas of research include data-centric biophotonics and hybridization of physical and digital properties and physics/biology-informed machine learning. Young Kim received his PhD from Northwestern University and postdoctoral training supported by NIH NCI Cancer Research Careers program.



송영민 / Young Min Song

교수 / Professor

GIST 전기전자컴퓨터공학부 / GIST EECS

박막형 비색센서 및 딥러닝을 이용한 바이러스 나노입자 검출

Viral nanoparticle detection based on thin-film colorimetric sensors and deep learning

Abstract

Quick, decentralized measurement of viral loads in infected patients is crucial for understanding disease severity and determining treatment plans. Microscopic imaging holds promise for direct diagnostics, but the tiny size (~ 100 nm) and low refractive index ($n \sim 1.5$) of bioparticles make accurate counting tough, raising detection limits. In this talk, I briefly introduce DeepGT, a unique combination of Gires-Tournois (GT) sensing and deep learning, which boosts the accuracy of nanoscale bioparticle detection. The GT platform amplifies bioparticle visibility in standard microscopy, enhancing color contrast. A specialized deep learning architecture refines imaging imperfections, drastically enhancing counting accuracy (MAE ~ 2.37 across 1596 images) compared to traditional methods (MAE ~ 13.47). Significantly, DeepGT's advanced detection capability can identify even nearly invisible particle groupings, achieving a limit of detection (LoD) of 138 pg ml $^{-1}$. This covers a broad spectrum of infection stages, from symptom-free to severe. DeepGT paves the way for prompt virus screening, potentially cutting diagnostic time and costs.

Brief Biosketch

Prof. Young Min Song is a distinguished professor at the School of Electrical Engineering and Computer Science at the Gwangju Institute of Science and Technology (GIST). His research interests encompass advanced optoelectronic sensors/systems, multifunctional nanophotonics, and semiconductor devices & systems. He has published more than 150 peer-reviewed research articles, including contributions to prestigious journals such as Nature, Science, and Nature Electronics. His extensive impact is reflected in his Google Scholar profile, which boasts over 10,000 citations and an h-index of 40. Prof. Song also plays an active role as an editorial board member for several respected journals, including IEEE Photonics Journal. Prior to his current position at GIST, Prof. Song worked as a postdoctoral research associate at the University of Illinois at Urbana-Champaign (UIUC) in the Department of Materials Science and Engineering. He has previously held the position of assistant professor of Electronics Engineering at Pusan National University (2013-2016), Korea. Prof. Song is an esteemed senior member of the Optical Society (OSA) and a member of the IEEE Photonics Society, the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE), and the Materials Research Society (MRS).



(SP) YONSEI 혁신의료 기기 실증지원센터 우수 성과 세미나

좌장 : 구성욱 연세 혁신의료기기 실증지원센터, 황성은 한국보건산업진흥원

11월 9일 (목)

멀티미디어실B115 13:00~15:00

임재준 (주)뷰노

인공지능기술 기반의 심정지 발생 위험 예측 의료기기의 임상적 유용성 확인

유양모 (주)엣지케어

초음파 방광용적 측정기의 측정 정확도에 대한 유효성 평가

손대우 (주)와이브레인

At-home Electroceuticals Platform (from Clinical Trials to Usability Tests)

배동환 (주)리브스메드

The results of the collaboration between Yonsei Innovation Center and ArtiSential, the globally innovative medical device born in Korea

최영환 C&R 리서치

Case study of usability process application to breakthrough medical devices for FDA 510(k) clearance



임재준
 법무정책실장
 (주)뷰노
 이듬법률사무소 대표변호사
 한국의료기기산업협회 보험위원회 부위원장
 한국보건산업진흥원 의료기기 전문가 자문위원회(MDCC) 위원 등

인공지능 기술 기반 심정지 위험 예측 의료기기의 임상적 유효성 확인

Clinical validation of an AI-based cardiac arrest risk prediction medical device

Abstract

Since the first AI-based medical device was approved in Korea in May 2018, a total of 149 AI medical devices have been approved by the MFDS as of December 31, 2022. Although it is clear that the AI-based medical device industry has achieved quantitative growth over the past five years, it is still rare to see a case where it has been actively used in the real medical environment and succeeded in generating revenue.

This is because, even after receiving approval from the MFDS, to enter the domestic medical market, AI-based medical devices must be allowed to claim insurance benefits or out of pocket payment through a strict review by the HIRA and NECA, as well as a notification from the MOHW, and the nature of the medical device industry requires continuous verification of the clinical validity of newly developed medical devices.

This speaker will explain the market entry of VUNO-Med DeepCARS, an artificial intelligence-based medical device that was approved for non-reimbursed payments for the first time in Korea, and the efforts to verify the clinical validity of the medical device and accumulate clinical evidence, and will point out the importance of clinical evidence in the medical device industry.

Brief Biosketch

이력

- 前 김·장 법률사무소 변호사
 - (주)뷰노 前 Chief Legal Officer, Chief Strategy Officer, 사업확본부장, 경영기획본부장
 - 前 (주)플라즈맵 감사

연구활동

- 미국의 혁신의료기술 지불보상제도: 인공지능 의료기기를 중심으로(공저, 보건행정학회지)
- Reimbursement Coverage Decision Making for Digital Health Technologies in South Korea: Does It Fit the Value Framework Used in Traditional Medical Technologies? (공저, Value in Health Regional Issues)

이력

- (former) Attorney at Kim&Chang
 - VUNO Inc. (former) Chief Legal Officer, Chief Strategy Officer, Head of Commercialization division, Head of Business Planning division

- (former) Auditor, Plasmapp (listed in KOSDAQ, MedTech company)

연구활동

- Medicare's Reimbursement for Innovative Technologies: Focusing on Artificial Intelligence Medical Devices (Co-author, Korean Academy of Health Policy and Management)
- Reimbursement Coverage Decision Making for Digital Health Technologies in South Korea: Does It Fit the Value Framework Used in Traditional Medical Technologies? (Co-author, Value in Health Regional Issues)



유양모 / Yangmo Yoo

대표

엣지케어 / Edgecare Inc.

서강대학교 / Sogang University

초음파 방광용적 측정기의 측정 정확도에 대한 유효성 평가

Validation of the Measurement Accuracy of Ultrasound Bladder Scanner

Abstract

Edgecare is a med-tech startup company established in 2020, specializing in ultrasound technology. Edgecare develops, manufactures, and distributes healthcare solutions and devices operated by breakthrough ultrasound probe technology and image-processing technologies. The EdgeFlow UH10, an ultrasound bladder scanner, enables quick and easy postvoid residual tests. Powered by DualActive probe technology, it simultaneously provides sagittal and transverse bladder images during live scanning.

We conducted a clinical trial at the urology department of Severance Hospital, supported by the YONSEI Innovation Medical Device Evaluation and Development Center. This study validated the measurement accuracy with 90 patients, comparing the bladder volume measured by our device to catheterized urine volume. The mid-term analysis results showed that the measurement difference is lower than that of conventional bladder scanners.

The EdgeFlow UH10 incorporates a deep learning algorithm that classifies and segments bladder areas in ultrasound images. These study results have been used to validate the deep learning networks, and we plan to publish them next year. Furthermore, the results demonstrate the feasibility of our future device, which is a patch-type bladder monitoring device.

Brief Biosketch

CEO of Edgecare, Seoul, Korea

Professor in the Department Of Electronic Engineering & Biomedical Engineering, and Director of Medical Imaging Computing Systems Lab at Sogang University, Seoul Korea

Ph.D in Bioengineering from the University of Washington, Seattle, WA, USA

M.S. & B.S. in Electronic Engineering from Sogang University, Seoul, Korea

System Design Engineer at Philips Healthcare, Bothell, WA, USA



손대우 / SON DAEWOO
팀장 / Team Leader
(주)와이브레인 / Ybrain Inc.

전자약의 사용적합성평가

At-home Electroceuticals Platform (from Clinical Trials to Usability Tests)

Abstract

In recent years, electroceuticals have garnered significant interest, not only within the research community but also among medical and healthcare industries. This presentation will introduce cutting-edge non-invasive brain and nerve stimulation devices as highly promising therapeutic approaches for neuropsychiatric disorders. Additionally, the speaker will elucidate how the integration of digital healthcare technologies is poised to revolutionize at-home depression treatment through the utilization of these innovative medical devices.

Brief Biosketch

하드웨어 개발 / Hardware(Digital) Development

ISO 9001/14001 인증심사원 / Quality Management System Certification Examiner

FDA 인허가 / FDA Submission Denovo, 510(k)

식약처 인허가(1,2,3 등급) / MFDS Regulatory Affairs



배동환 / Eden Bae
상무 / Managing Director
리브스메드 / LIVSMED Inc.

한국에서 탄생한 글로벌 혁신의료기기 <다관절 다자유도 수술기구 아티센셜>과 연세혁신센터의 협업 성과 발표

The results of the collaboration between Yonsei Innovation Center and
ArtiSential, the globally innovative medical device born in Korea

Abstract

▶ ArtiSential, designated as an innovative medical device by the Ministry of Food and Drug Safety in Korea, is a fully articulating handheld-type laparoscopic surgical device that allows operators to intuitively control the multi-jointed end tool.

While conventional laparoscopic surgical instruments have straight, jointless end tools that do not allow for multi-jointed movement and cannot move precisely,

ArtiSential is viewed as a product that can overcome surgical limitations due to its multi-degrees of freedom by its joint structure.

ArtiSential has obtained about 80 domestic and foreign certifications and licenses over the past three years, and is currently used in more than 50 countries through LIVSMED subsidiaries in the United States and Germany, as well as 36 overseas dealerships.

I would like to present the results this innovative Korean medical device produced through collaboration with the Yonsei Innovation Center, and our process of entering the global market.

Brief Biosketch

▶ Experience as Korea Joongang Daily Strategic Planning Department, SBC CEO. Currently director of LIVSMED's Strategic Planning Department.

▶ Consultant for Korea's medical device industry medium and long-term growth strategy.

▶ Lead researcher and participant of LIVSMED's national research and development projects & clinical studies.

▶ Research paper: Evaluation of the suitability of using ArtiSential ® in various renal surgery: IDEAL stage 1 study



최영환 / CHOI YOUNGHWAN
이사 / DIRECTOR
(주)씨엔알리서치 / C&R Research

FDA 510(k) 인증을 위한 혁신 의료기기의 사용적합성 적용 사례

Case study of usability process application to breakthrough medical devices for FDA 510(k) clearance

Abstract

최근 의료기기의 개발주기가 점점 빨리지고 있고, 다양한 종류의 제품들이 출시되고 있다. 이와 함께 의료기기 사용자 인터페이스(UI)의 다양한 기능, 복잡성으로 인해 사용 오류로 인한 위험(사고)이 증가하고 있다. 이를 대한 대응으로 규제당국의 사용성평가를 도입하여 제조자가 설계개발 단계에서 위험이 통제된 안전한 의료기기를 제조하도록 의료기기 제조자에게 요구하고 있다.

이번 혁신 해외 사용적합성 평가 실증의 과정을 통해 사용적합성 프로세스와 미국 FDA 의 규제요건의 적용사례를 살펴보고자 한다.

Brief Biosketch

(주)사이넥스 근무(2003~2020)

(주) 씨엔알리서치 이사(2020~)

성균관대학교 의료기기산업특성화학과(2020, 겸임교수)

연구>

의료기기 제조소의 품질관리를 위한 사용적합성 및 프로세스별 위험관리 국내 적용을 위한 연구(식약처, 2018)

일본 의료, 재활, 개호로봇 관련 제도 현황 조사 분석(한국로봇산업진흥원, 2016)

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



(SP)Healthcare를 위한 AWS 서비스와 적용사례

진행 : 김영웅 아마존웹서비스

11월 10일 (금)

강의실B119 12:50~13:40

김영웅 아마존웹서비스

Healthcare Solution on AWS and Customer Reference



김영웅 / Youngung Kim
세일즈 매니저 / Account Executive
아마존웹서비스 / Amazon Web Services

AWS 의 헬스케어 솔루션과 적용사례

Healthcare Solution on AWS and Customer Reference

Abstract

In this session, introduces the AWS Korea and basics of what cloud computing is. It also introduces specialized services for healthcare provided by AWS. Describe reference of healthcare customers using AWS in Korea.

Brief Biosketch

Work Experience

- IBM Korea: 2011-2015 / System Engineer (시스템 엔지니어)
- Oracle Korea: 2015-2020 / Database Sales Representative (영업대표)
- MongoDB: 2020-2021 / Enterprise Account Executive (영업대표)
- Amazon Web Services Korea: 2021 - Current / Healthcare Account Executive (세일즈 매니저)



(SP)커넥티드 의료산업 생태계 활성화촉진사업, 기업 컨설팅

11월 10일 (금)

강의실B111 13:45~15:45

참가기관 : 한국바이오특화센터협의회, 김해의생명산업진흥원

참가업체 : 딥노이드, 헬스리안, 엘티바이오

커넥티드 의료산업 생태계 활성화 촉진 사업 - 컨설팅 데이

커넥티드 의료산업 생태계 활성화 촉진 사업 - 컨설팅 데이

김해의생명산업진흥원에서는 커넥티드 의료산업 생태계 활성화 촉진 사업 중 마케팅 역량 강화 프로그램의 일환으로 대한의용생체공학회에 딥노이드, 헬스리안, 엘티바이오의 참가를 지원하였습니다. 이에 따라 수혜기업의 홍보부스 및 제품 컨설팅을 지원하여 커넥티드 의료기기의 시장 진출 도모 및 수요자를 연계시켜 수혜기업의 마케팅을 지원하고자 합니다.

참가기관 : 한국바이오특화센터협의회, 김해의생명산업진흥원

참가업체 : 딥노이드, 헬스리안, 엘티바이오



(SP)의료기기산업 특성화대학원 스페셜 세션

진행 : 정규환 성균관대학교

11월 10일 (금)

강의실B120 13:45~15:45

김범준 동국대학교

Analysis of Open Surgery and Laparoscopic Surgery Outcomes for Gastric Cancer Patients: A Study Using Health Insurance Claim data

강수림 동국대학교

Necessity of establishing the efficient framework for strengthened clinical regulatory of companion diagnostics

황수빈 성균관대학교

Exploring the use of interactive artificial intelligence chatbots in medical device research review and expediting the regulatory science process.

최영환 성균관대학교

Assessment of Skin Hydration Using a Smartphone Touch Screen

박시연 연세대학교

Proposal for Improving the EU MDR Clinical Evaluation Process for AI-based Medical Devices

박영철 연세대학교

Strategic Enhancement of Medical Devices Safety through Risk Assessment Models



김범준 / Beomjun Kim

석사과정생 / M.S. Candidate

동국대학교 의료기기산업학과 / Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University

(주)솔메딕스 / Solmedix co., Ltd

위암환자에서 개복 수술과 복강경 수술의 결과 분석

Analysis of Open Surgery and Laparoscopic Surgery Outcomes for Gastric Cancer Patients: A Study Using Health Insurance Claim data

Abstract

2017 부터 2020 년 까지의 국립암센터의 암등록통계자료에 따르면, 한국에서 위암은 전체 암 중에서 발병률이 10%이상으로 한국인에게 지속적으로 많이 나타나는 암이다. 위암의 최적의 치료는 위절제술로 개복 수술은 전통적인 근치적 수술 방법이었으나, 최근 복강경을 이용한 위절제술이 개복 수술에 비해 적은 출혈과 통증, 빠른 회복속도, 짧은 재원 기간의 장점이 무작위 배정 임상시험(Randomized Controlled Trials, RCT) 연구들을 통해 증명되었다. 이러한 RCT 연구들은 대상 인구집단 규모가 작거나, 실제 임상환경에서 발생하는 비용에 대한 분석을 할 수 없다. 따라서 실제 임상환경에서의 위암 환자의 복강경과 개복술에 대한 결과 연구가 중요하다.

의료시스템의 발전은 보편적인 의료의 질 향상으로 이어져 인구의 고령화현상과 만성질환자의 증가를 이끌었다. 위암 환자 중에서도 동반질환을 가진 환자의 수가 증가하고 있으며, 동반질환은 합병증, 사망률, 재원일수, 입원비용 등의 수술 예후에 영향을 미친다. 환자가 보유한 동반질환을 건강보험청구 데이터에서 보정하기 위한 도구로 Charlson 동반질환지수(CCI, Charlson Comorbidity Index)를 활용한 연구가 활발하게 진행되고 있다. CCI 는 환자의 청구데이터 내에서 동반질환 정보를 식별하여 식별된 동반질환을 가중치에 따라 부여된 점수로 합산하는 정량화 방식이다.

본 연구의 목적은 한국의 건강보험 청구데이터를 이용하여 위암 환자에서 복강경 수술과 개복 수술의 재원일수 및 입원비용의 차이를 비교하고, CCI 가 증가함에 따라 환자의 재원일수와 입원비용이 증가할 것이라는 가정하에 개복 수술과 복강경 수술의 재원일수 및 입원비용에 차이를 발생시키는 동반질환을 확인하고자 하였다.

Brief Biosketch

동국대학교 의료기기산업학과, 석사과정: 2022.03.02~

(주)솔메딕스 인허가팀, 인턴: 2023.04.03~



강수림 / Su lim kang

연구원 / Researcher

동국대학교 / Dongguk University

의료융합기술실용화연구원 / Research Institute for
Commercialization of Biomedical Convergence
Technology Researcher

강화된 동반진단 임상 규제에 대한 효율적인 프레임워크 마련의 필요성

Necessity of establishing the efficient framework for strengthened
clinical regulatory of companion diagnostics

Abstract

Companion diagnostics (CDx) is essential in precision medicine, which is changing to a personalized treatment approach. CDx is a test that identifies patients who can benefit from a specific drug and those who are experience side effects of drugs for safe and effective treatment. Given the importance of CDx for the clinical use of biomarkers, strict regulation is essential. Regulators are providing more stringent regulations developing or revising guidelines. However, if a new clinical performance test needs to be performed to meet the latest specifications or requirements for clinical data, problems such as securing clinical samples or institutions, cost, and time may occur. Therefore, an efficient clinical regulatory process may be required to meet stringent regulatory requirements. This study examines the need to strengthen the current clinical regulatory framework for CDx through an institutional comparison of regulatory agencies (FDA, EMA, and MFDS).

Brief Biosketch 동국대학교 의료기기산업학과 박사수료(Ph.D. Candidate from Dongguk University Department of Medical Device Industry), 동국대학교 의료융합기술실용화연구원(Research Institute for Commercialization of Biomedical Convergence Technology Researcher)



황수빈 / Hwang-Subin

대학원생 / A graduate school student

성균관대학교 의료기기산업학과

Department of medical device management and research,
Sungkyunkwan university

삼성융합의과학원 안과 연구실 (한종철 교수)

SAIHST of SKKU, Ophthalmology laboratory (Prof. Jong-
chul Han)

대화형 인공지능 챗봇의 의료기기 연구심의 활용 및 규제과학 프로세스 신속화 모색

Exploring the use of interactive artificial intelligence chatbots in medical device
research review and expediting the regulatory science process.

Abstract

Pursuant to Article 15, Paragraph 1 of the Bioethics Act, human subject research must undergo IRB review. Therefore, IRB review is essential for most medical device research. Chatbot is a compound word of chat and robot, and refers to an interactive system function in which robots and people interact with each other through an artificial intelligence conversational interface. This provides many benefits such as convenience, 24-hour response, and labor cost savings because it derives the most appropriate answer through self-learning. However, the medical industry has the problem that it can cause enormous damage from cyber threats because it deals with important information for patient treatment and sensitive personal information. In this situation, the purpose of this study was to identify areas where medical device research review work can be replaced by using chatbots, an interactive artificial intelligence, in the medical device IRB environment and to find ways to shorten the time required. To this end, we analyzed approximately 1,800 phone inquiry data from a certain tertiary general hospital and divided into areas that could be replaced by chatbot answers and areas that could not. Therefore, this research can be used to improve methods to enable further medical device research to proceed while maintaining the quality of medical device research and research participant protection work.

Brief Biosketch

Yonsei University Health System Severance Hospital Human Research Protection Center - Staff
(2022~2023)

SoonChunHyang University Seoul Hospital Research Administration Team - Staff (2022)

Yonsei Soocheon Dental Clinic Medical Department - Dental Hygienist (2019~2022)



최영환 / YoungHwan Choi

연구원 / Researcher

¹Department of Dermatology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,
Korea

²Department of Medical Device Management & Research,
SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Assessment of Skin Hydration Using a Smartphone Touch Screen

Abstract

Evaluating skin hydration is essential in both the cosmetic and dermatological realms. Conventionally, skin hydration is evaluated using devices that measure either capacitance or conductance. A novel approach has been introduced with the Biodisplay, which uses a smartphone touch screen panel to determine skin hydration at the contact site, eliminating the need for supplementary sensors or devices. This study sought to investigate the reliability of Biodisplay by conducting tests on 30 participants and comparing its results with hydration probe (HP) of DermaLab Combo®. Each participant underwent three measurements on specified forearm points. The study further explored the impact of moisturizers on these readings. Intraclass correlation coefficients (ICC) were employed to evaluate the reliability of both instruments, and their correlation was assessed through Pearson's correlation coefficients (PCC). Results indicated that Biodisplay demonstrated a moderate-to-excellent reliability range (ICC: 0.741-0.980), although it was slightly lower than HP (ICC: 0.953-0.980). Notably, a moderate correlation (PCC: 0.601) was observed between the two devices. In conclusion, while presenting certain limitations, Biodisplay offers a reasonably accurate and reliable method for skin hydration assessment, benefiting from its portability and accessibility.

Brief Biosketch

Education

Sungkyunkwan University, SAIHST, Department of Medical Device Management & Research
(Ph.D Candidate)

Sungkyunkwan University, School of Medicine (M.D.)

Professional experience

Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Department of
Dermatology (Dermatologist)



박시연, Siyeon Park

팀장/책임연구원, Team Leader/Principal Researcher

넥스트메디, NEXT MEDI

연세대학교 의료기기산업학과, Yonsei University,

Department of Medical Device Engineering and

Management

인공지능 기반 의료기기를 고려한 EU MDR 임상평가 제도 개선방안

Proposal for Improving the EU MDR Clinical Evaluation Process for AI-based Medical Devices

Abstract

As the size of the AI-based medical device market is expected to grow, the FDA and international organizations are moving quickly to establish regulations and guidelines for AI-based medical devices. On the other hand, the clinical evaluation system according to the EU MDR has limitations in not considering the characteristics of the AI-based medical device field. Among the characteristics of AI technology, various problem situations caused by opacity were presented, and the concept of a Continuously Effective Clinical Evaluation Process is proposed to improve the limitations and problems of the EU MDR clinical evaluation system. It is emphasized that it is urgent to establish EU regulatory policies related to medical device AI technology, and that the EU needs to proceed with an open and active regulatory framework in order to smoothly introduce regulations related to AI technology for medical devices without burdening the industry.

Brief Biosketch

[학력 및 연구활동]

- 1) 연세대학교 의료기기 산업학과 박사 재학중
- 2) 연세대학교 의료기기산업학과 석사 졸업 (연구주제: 인공지능 기반 의료기기를 고려한 EU MDR 임상평가 제도 개선방안)
- 3) 연세대학교 의공학부 학사 졸업

[이력 및 대외활동]

- 1) 의료기기 인허가 컨설팅 및 실무 경력 (EU MDD/MDR, FDA 510(k), MFDS, ISO13485, KGMP, MDSAP 등)
- 2) IMDRF AI/ML GMLP 실무그룹 위원 (2023~2024)
- 3) 한국의료기기안전정보원(NIDS) '의료기기 제품화 단계별 전주기 지원' 전문가(멘토) (2023~2025)
- 4) 2023 KIMES BUSAN (키메스 부산) EU MDR 개요 및 전략 강의 (23.10.13, 4 시간)



박영철 / Youngchol Park
심사원 / Auditor
연세대학교 의료기기산업학과
한국건설생활환경시험연구원 / KCL

Strategic Enhancement of Medical Devices Safety through Risk Assessment Models

Abstract

Despite the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) in Korea actively collecting and analyzing adverse event cases related to medical devices, the strategic utilization of this vital data remains suboptimal, revealing a significant potential for enhancement in device safety and efficacy. In a comparative context, the European Union employs the RAPEX system for managing electrical appliances' safety, and Japan utilizes R-Map, an accident case data-driven system. This research underscores the urgent need to elevate strategic enhancement in Korea's medical device sector, advocating for the introduction of risk assessment techniques that comprehensively review the frequency of product-specific adverse events. A proposed objective and data-driven risk assessment model could not only assure enhanced safety of medical devices but also realize their efficient management. For this to be achieved, securing detailed information regarding the safety and adverse events of medical devices by the government is crucial. Consequently, this will enable enterprises to produce competitively robust medical devices, bolstering the overarching competitive edge of the medical device industry.

Brief Biosketch

학력 (Education)

2021.03. - 2023.08.: Yonsei University, Medical Device Engineering and Management, Ph.D

2018.09. - 2020.08.: Yonsei University, Medical Device Engineering and Management, M.S.

2006.03. - 2014.08.: Yonsei University, Biomedical Engineering, B.S.

경력 (Professional Experience)

2019.07. - Present: Korea Conformity Laboratories (KCL)

2014.09. - 2019.07.: Korea Testing Research & Institute (KTR)



(SP)Advancement of Medical Device Regulatory Affairs in RAPS 2023 Convergence

진행 : 정혜경 콘메트코리아, 권병주 연세대학교

11월 10일 (금)

강의실B111 16:00~18:00

권경민 연세대학교

Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to Notified Bodies;
Ways to overcome these PART 1,2,3

정현주 연세대학교

Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to Notified Bodies;
Ways to overcome these PART 4,5,6

고다연 연세대학교

IVDR Technical Documentation Training for MANUFACTURERS

김나경 연세대학교

EU IVDR 2017/746 Technical Documentation

마유정 연세대학교

US Regulatory Essentials for Devices and IVDs

송응석 연세대학교

US Regulatory Essentials for Devices and IVDs



권경민 / KWON GYEONG MIN

연구원 / Researcher

연세대학교 의료기기산업학과 /

Department of Medical Device Engineering and

Management Yonsei University College Medicine

제조업체가 인증기관에 기술문서를 제출할 때 흔히 하는 실수들과 이를 극복하는
방법 1,2,3

Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to
Notified Bodies; Ways to overcome these PART 1,2,3

Abstract

There are common mistakes manufacturers make when submitting technical documentation to certification bodies. MDR Annex II is divided into six parts, and we'll discuss common mistakes, how to overcome them, and useful resources to help you in your work on the three parts: MDR Annex II - Part 1: Device Description, MDR Annex II - Part 2: Information to be supplied by the manufacturer, and MDR Annex II - Part 2: Information to be supplied by the manufacturer.

Brief Biosketch

연세대학교 의료기기산업학과 재학 ("22 ~ 현재)

인공지능 기반 중증악화 예측가능한 고성능 환자감시장치 시스템 개발 / Development of a high-performance patient monitoring system that predicts severe deterioration based on artificial intelligence ("22 ~ 현재)

신기술 의료기기 안전규제 관리기준 마련 연구 / Research to establish safety regulatory management standards for new medical devices ("22)

의료기기 품목 분류체계 선진화 방안 마련 연구 / Study to advance the classification system for medical devices ("23 ~ 현재)



정현주 / Hyun Ju Jeong

연구원 / Researcher

연세대학교 의과대학 의료기기산업학과 / Department of
Medical Device Engineering and Management, Yonsei
University College of Medicine

제조업체가 인증기관에 기술문서를 제출할 때 흔히 저지르는 실수와 이를 극복하는 방법
PART 4,5,6

Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to
Notified Bodies; Ways to overcome these PART 4,5,6

Abstract

I will be presenting Common pitfalls in Manufacturer technical documentation submissions to Notified Bodies and ways to overcome these. I will cover Part 4 General Safety and Performance Requirements, Part 5 Benefit-Risk Analysis and Risk Management, and Part 6 Product Verification and Validation of the MDR's technical documentation. GSPR is interconnected with and important to risk analysis and management. Common issues in Part 5 benefit-risk analysis and risk management include risk management planning and qualitative and quantitative assessment of risk. Part 6 product verification and validation will cover common pitfalls identified in clinical data and PMS.

Brief Biosketch

연세대학교 대학원 의료기기산업학과 석사과정('23 ~ 현재)

의료기기공급내역보고 선별적 적용방안마련연구/ A Study on the Improvement of the Reports on Details of Supply of Medical Device system through selective application ('22 ~ '23 :

식품의약품안전처)

의료기기 품목 분류체계 선진화 방안 마련 연구/ Establishment of a plan to advance the medical device item classification system ('23 ~ 현재 : 식품의약품안전처)



고다연 / Ko Dayeon
학생 / Student
연세대학교 / Yonsei University
올림푸스한국(주)

제조업을 대상으로 IVDR 기술 문서 교육

IVDR Technical Documentation Training for MANUFACTURERS

Abstract

The content of the best practice guidance is based on the interpretation of the In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation EU 2017/746 by Team NB and affiliated notified bodies. During a technical documentation assessment, it may be required that additional documentation/information needs to be submitted as part of the technical assessment that goes beyond what is listed in this guidance document, and each notified body reserves the right to request additional information.

Brief Biosketch

연세대학교 의료기기산업학과 석사 2021 년 9 월 ~ 현재

제일메디칼코퍼레이션 2018 년 7 월 ~ 2021 년 6 월

올림푸스한국(주) 2021 년 6 월 ~ 현재

Master of Science in Medical Device Industry, Yonsei University September 2021~present

Cheil Medical Corporation July 2018 to June 2021

Olympus Korea Co., Ltd. June 2021 to present.



김나경 / Kim Nakyeong

석사과정 / M.S. Candidates

연세대학교 의료기기산업학과 / Department of Medical Device Industry, Yonsei University

(주)엔도로보틱스 인허가팀 / Team leader for RA team at Endo Robotics Co., Ltd

제조업체를 위한 체외진단 의료기기 규정 (IVDR)

EU IVDR 2017/746 Technical Documentation

Abstract

In the context of the European In Vitro Diagnostic Directive (IVDD) Certificate of Conformity (CoC) and the impending transition to the In Vitro Diagnostic Regulation (IVDR), it is imperative for each company to formulate a customized response strategy. This strategy should encompass adjustments to the CoC certificate's validity period and its classification. Moreover, when planning for the review period under the IVDR prior to the expiration of the IVDD CoC certificate, manufacturers must account for predicting the review duration and allocating ample time for IVDR application preparation. In this complex regulatory landscape, manufacturers often seek guidance and counsel from Notified Bodies (NB) to adequately prepare for the transition to the IVDR. Therefore, we explore NB's direction and advice for manufacturers to prepare for IVDR.

Brief Biosketch

- 연세대학교 의료기기산업학과 규제과학 전공 석사과정
- (주)엔도로보틱스 RA 팀 팀장 재직중
- (주)메디아나 연구소 RA 팀 근무
- Master's course in regulatory science, Department of Medical Device Industry, Yonsei University
- Working as team leader for RA team at Endo Robotics Co., Ltd.
- Worked on the RA team at Mediana Research Institute Co., Ltd.



마유정 / Ma Yu Jeong

연구원 / Researcher

연세대학교 의료기기산업학과 / Department of Medical

Device Engineering & Management at Yonsei University

의료기기 설계 및 사용적합성 연구실 / Medical Device Design
& Usability Laboratory

의료기기 및 체외진단의료기기에 대한 미국 규제 필수 사항

US Regulatory Essentials for Devices and IVDs

Abstract

Medical device development and market entry is a critical and complex process. This presentation will provide useful information for medical device developers, manufacturers, and anyone interested in the field by highlighting key steps and points in the U.S. medical device clearance/approval process. Among the laws and policies that affect U.S. regulation of medical devices and IVDs, we will focus on how medical devices are classified and registered. We will discuss essential medical device clearance/approval process concepts driven by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), including product classification, 510(k) submission or PMA application, 513(g), De Novo pathway, pre-submission and Q-submission processes, and IDE requirements. This presentation will benefit individuals new to the regulatory professions or preparing for a RAC (US) review. It will help successful entry into the U.S. medical device market by complying with the FDA's rigorous regulatory process.

Brief Biosketch

연세대학교 의료기기산업학과 석사 연구원 / Master's course researcher at the department of Medical Device Engineering & Management at Yonsei University (2022.03 ~ 현재)

의료기기 설계 및 사용적합성 연구실 연구원 / Researcher at the Medical Device Design & Usability Laboratory (2022.03 ~ 현재)

사이넥스 조사연구부 인턴 / Inter in the Market Research Department of Synex (2023.02 ~ 2023.07)

덕성여자대학교 화학과 졸업 Bachelor in Chemistry, Duksung Women's University (2022. 02)



송응석 / EUNG-SEOK, SONG
석사과정 / The Master's course
연세대학교 의료기기산업학과 / Department of Medical
Device Engineering & Management at Yonsei University
알에이 / 큐에이 RA / QA
온코소프트/ Oncosoft

의료기기 및 체외진단의료기에 대한 미국 규제 필수사항 US Regulatory Essentials for Devices and IVDs

Abstract

Medical device development and market entry is a critical and complex process. This presentation will provide useful information for medical device developers, manufacturers, and anyone interested in the field by highlighting key steps and points in the U.S. medical device clearance/approval process. Among the laws and policies that affect U.S. regulation of medical devices and IVDs, we will focus on how medical devices are classified and registered. We will discuss essential medical device clearance/approval process concepts driven by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), including product classification, 510(k) submission or PMA application, 513(g), De Novo pathway, pre-submission and Q-submission processes, and IDE requirements. This presentation will benefit individuals new to the regulatory professions or preparing for a RAC (US) review. It will help successful entry into the U.S. medical device market by complying with the FDA's rigorous regulatory process.

Brief Biosketch

Department of Medical Device Engineering & Management at Yonsei University, since 2022.09.

RA/QA in Oncosoft, manufacturing SaMD which provide automatically segmentation, since 2022.

Data labeler in Oncosoft, manufacturing SaMD which provide automatically segmentation, since 2021~2022.

Radiation therapist & Dosimetrist in Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, since 2019

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



Student Award Session I

신경질환 치료를 위한 다기능 바이오센싱 및 광열 신경조절 디바이스

김두희^{1*}, 강서영^{1*}, 이지웅^{1*}, 강홍기¹

대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과¹

Multifunctional biosensing and photothermal neuromodulation device for neurological disease treatment

Duhee Kim^{1*}, Seoyoung Kang^{1*}, Jeewoong Lee^{1*}, Hongki Kang¹

Department of Electrical Engineering and Computer Science, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology, Korea

*hkang@dgist.ac.kr

Abstract

Neurological disease treatment using photothermal neural stimulation is important due to the advantage of optically controlling brain cell activity without genetic modification. For successful implementation of the photothermal neural stimulation, real-time monitoring of neural signals and cell temperature changes due to photothermal induced while avoiding light-induced artifacts must be possible. However, existing temperature sensing technologies cannot directly and precisely measure photothermal-induced temperature changes. Here, we propose a multifunctional biosensing device for recording electrophysiological signals and temperature change measurements during photothermal stimulation. The ultrathin gold layer-based microelectrodes (< 10 nm) showed excellent conductivity, transparency, and biocompatibility, allowing signal recordings from neurons with excellent signal-to-noise-ratio. A transparent RTD accurately measured temperature changes directly felt by cells. This outstanding device helps analyze the relationship between thermal energy transfer through photothermal stimulation and stability between neural cells, and the accurate photothermal sensing ability of the biomedical device will help to understand the temperature-dependent mechanisms of neuronal cell adjustment.

1. Introduction

Photothermal neural stimulation has shown great promise in optically modulating brain activities without genetic modification for neurological disorder treatments such as epilepsy or seizure [1]. To safely implement the photothermal effect in various biological models, simultaneous measurement of bio-signals, both neural signals and temperature changes during the photothermal modulation, is necessary [2]. For accurate measurement, signal recording electrodes and temperature sensors must satisfy several characteristics, such as optical transparency for a low photoelectric artifact, low electrochemical impedance for higher signal-to-noise ratio (SNR). However, due to the lack of conductive, biocompatible, and transparent electrode materials, existing biosensing devices could not provide the necessary information. Among various electrode materials, biocompatible ultrathin gold layer-based transparent microelectrodes can provide the optical, electrical, and electrochemical properties [3].

In this work, we propose a multifunctional transparent biosensing device to photothermally modulate neural cell signals while simultaneously recording neural signals using 40 channel microelectrode array (MEA) and measure the temperature changes of the cells through 4 resistance temperature detectors (RTD) (Fig.1a). All the MEA, RTD and photothermal layer were fabricated by thermal-evaporating ultrathin (<10 nm) Au film that shows excellent conductivity, transparency, and biocompatibility for clinical use, while allowing neural signal recording with excellent SNR. In addition, the RTDs accurately monitored the temperature increase of neural cells in various external environments. We show successful demonstration of neural recording,

temperature sensing, and photothermal neural inhibitory stimulation. The multifunctional biosensing device helps analyze the relationship between thermal energy transfer through photothermal stimulation and stability between neural cells.

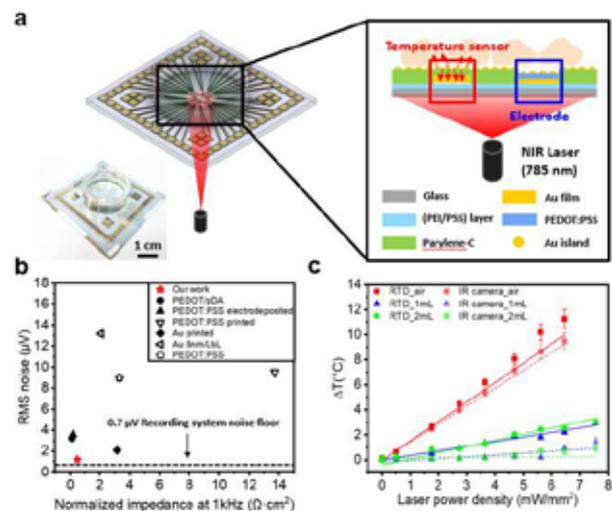


Fig. 1. (a) Schematic of multifunctional biosensing device capable of both recording neural signals through microelectrodes (MEAs) and monitoring the temperature of neurons by temperature sensors (RTDs) during photothermal stimulation. (b) Comparison of area-normalized impedance and RMS noise among transparent (uncolored) and non-transparent (colored) neural electrodes. (c) Measurement of photothermal-induced temperature changes using the transparent RTDs in various environments (air, with different volumes of cell culture media) as NIR laser intensity gradually increases.

2. Results

2.1. Optical, electrical, and electrochemical properties of ultrathin, transparent gold MEA

We fabricated the multifunctional biosensing device in Fig. 1a with 12 fabrication steps. As a polymer seed layer, positively charged polyethyleneimine (PEI) and negatively charged poly (4-styrene sulfonic acid) (PSS) were coated layer-by-layer (LbL) on a glass substrate to optimize the conductivity of the MEA and RTD electrodes (sheet resistance of $3.8 \Omega/\text{sq}$, 10 nm thermal evaporated gold). A 500 nm-thick Parylene-C passivated the devices, followed by 4 nm Au photothermal layer. Neural recording interface consists of Au 4 nm/PEDOT: PSS 15 nm/Au 10 nm/(PEI/PSS)₃/Glass which shows 57% of transparency at 530 nm wavelength. Our transparent MEA showed significantly better electrode characteristics (RMS noise: $1.22 \mu\text{V}$, impedance at 1 kHz: $0.49 \Omega\text{-cm}^2$) than existing electrodes (Fig. 1b).

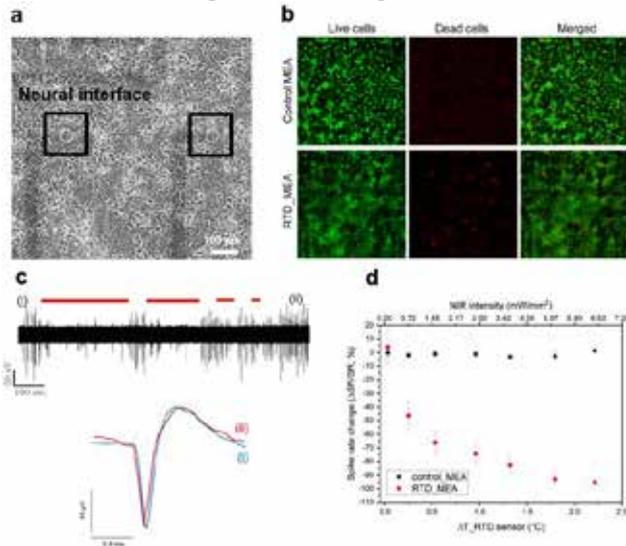


Fig. 2. (a) Phase-contrast images of cultured hippocampal neurons on the transparent RTD MEA. (b) Fluorescence images of live/dead assay of hippocampal neurons cultured on commercial MEA and RTD MEA (c) Recording traces during 7.55 mW/mm^2 NIR photothermal stimulation. Comparison of average spike waveforms before (i) and after (ii) the stimulation. (d) Quantification of spike rate changes (inhibition) on the RTD MEA during the NIR stimulation.

2.2. Photothermal effect sensing with transparent Au RTD

We confirmed that the fabricated transparent RTD can measure the photothermal effect induced by 785 nm near-infrared (NIR) laser irradiation. First, when the photothermal effect occurs in an air environment, the temperature changes read by the IR camera and RTD are accurately matched, confirming that the RTD is reliable. (Fig. 1c). Second, we determined temperature changes in cell culture media conditions where the neural cells are grown. As NIR laser power increased ($0.51\text{--}7.55 \text{ mW/mm}^2$), the RTD detected a much lower but linearly increasing photothermal effect (e.g. 3.07°C at 7.55 mW/mm^2 of NIR when irradiated for 10 sec). However, the IR camera could not accurately read the temperature value (Fig. 1c). On the other hands, RTD measured a constant temperature change regardless of the

volume of the added culture medium, confirming that the RTD can accurately sense the biochip surface temperature at which the cultured hippocampal neurons interface.

2.3. Photothermal neural stimulation

We cultured hippocampal neurons from E18 Sprague-Dawley rats on the MEA (Fig. 2a) with excellent imaging quality through the transparent sensors. Hippocampal neurons grew healthy on the multifunctional biosensing device (viability: 51.07%), confirming good biocompatibility (control: 51.7%) (Fig. 2b). Photothermal stimulation was performed between 14 and 21 DIV. Despite using gold, our multifunctional device has minimal photoelectric artifact noise, enabling accurate and stable measurement of neural signal changes before and after photothermal stimulation due to its high optical transparency (Fig. 2c). In addition, the neural activities of neurons decreased proportionally as the NIR laser intensity increases from 0.51 to 7.55 mW/mm^2 , showing a clear inhibitory stimulation effect (Fig. 2d).

3. Conclusion

In this paper, we proposed a multifunctional biosensing device to simultaneously measure neural cell signals and temperature changes during photothermal stimulation. Our transparent ultrathin Au electrodes secured electrical, optical, and electrochemical performance by including LbL-coated polymer seed layer and spin-coated transparent PEDOT:PSS in the fabrication process. We successfully cultured neural cells on the biosensing device, confirming biocompatibility. We recorded neural spike signals from hippocampal neurons during various intensities of photothermal stimulation. We accurately monitored the photothermal-induced temperature changes at the neurons through the transparent RTD device, which is impossible with existing temperature sensing technologies (e.g., IR camera). With the multifunctionality of our device, we measured the range of surface temperatures leading to the suppression of hippocampal neuron spike activities. Our achievements will serve as crucial basic research to safely implement photothermal stimulation for neurological disorder treatment.

4. Acknowledgements

This work was supported in part by the DGIST R&D Programs of the Ministry of Science and ICT (23-CoE-BT-03, 23-IJRP-01), and in part by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No. 2022R1A2C1091881).

5. References

- [1] Wang, Yingqiao, et al. "Neural modulation with photothermally active nanomaterials." *Nature Reviews Bioengineering* 1.3 (2023): 193-207.
- [2] Lee, J. W., Kang, H., & Nam, Y. (2018). Thermo-plasmonic gold nanofilms for simple and mass-producible photothermal neural interfaces. *Nanoscale*, 10(19), 9226-9235.
- [3] Hong, Woongki, et al. "Ultrathin Gold Microelectrode Array using Polyelectrolyte Multilayers for Flexible and Transparent Electro-Optical Neural Interfaces." *Advanced Functional Materials* 32.9 (2022): 2106493.

페닐보론산이 포함된 고분자 코팅 마이크로니들 혈당 측정 센서

한재훈^{1,†}, 김초림^{1,†}, 민창희¹, 김민지¹, 최영빈^{1,2,3,4,*}

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공¹

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소²

서울대학교 의과대학 의공학과³

서울대학교병원 혁신의료기술연구소⁴

Microneedle Sensor Coated with Phenylboronic Acid-containing Polymer for Glucose Measurement

Jae Hoon Han^{1,†}, Cho Rim Kim^{1,†}, Chang Hee Min¹, Min Ji Kim¹ and Young Bin Choy^{1,2,3,4,*}

Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul 08826, South Korea¹

Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 03080, South Korea²

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul 03080, South Korea³

Innovative Medical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul 03122, South Korea⁴

jghan320@snu.ac.kr

Abstract

Painless and continuous monitoring of blood glucose levels is highly beneficial for managing diabetes and providing optimal medication for patients. Microneedles (MNs) have emerged as a minimally invasive medical device for accessing glucose in interstitial fluid (ISF). Here, a MN sensor coated with glucose-responsive composites is developed for nonenzymatic and painless glucose monitoring. The composite consists of phenylboronic acid (PBA) containing polymer and carbon nanotubes (CNTs), which can reversibly swell in response to changes in glucose concentration. This glucose-responsive volume change of the polymer influenced the distribution of embedded CNTs, enabling electrical measurement of glucose through percolation effect. When tested in animal models, the MN sensor effectively monitored glucose fluctuations in ISF, showing accuracy comparable to that of a glucometer in clinical use.

1. 연구 배경

당뇨는 전세계적으로 가장 흔한 만성 질병 중 하나로, 약 5억 이상의 인구가 이로 인해 고통을 겪고 있다 [1]. 지속적인 고혈당 상태를 방지하게 되면 심혈관 질환, 안구 질환, 신장 질환 등과 같은 다양한 합병증을 유발할 수 있으므로, 이를 방지하기 위해서는 잦은 혈당 모니터링이 필수적이다. 그러나, 기존의 혈당 측정 방식은 손가락을 날카로운 바늘로 찔러 채혈하는 과정이 필요하므로 침습적이며, 이는 환자들에게 고통을 유발하며 결과적으로 환자들의 혈당 측정 빈도를 낮추고 당뇨 관리 효율을 저하시킨다 [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. 그러나, 이러한 CGM 디바이스들 역시 약 5 mm 크기의 측정 전극을 피부 아래로 삽입하는 과정이 필요하며, 장시간 착용으로 인한 피부 자극 등이 문제가 될 수 있다.

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) 덕분에 염증 반응이나 biofouling effect가 상대적으로 적다 [3]. 하지만 이런 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 발생하기도 한다.

이러한 효소의 불안정성을 극복하기 위해, 글루코스를 비효소적으로 센싱할 수 있는 물질들이 연구되어왔다. 가장 대표적인 물질로는 백금이 있으며, 전기촉매반응으로 글루코스를 센싱이 가능하다. 그러나 이러한 금속 기반 물질들은 높은 반응성으로 인해 ISF 내의 다른 물질들과도 반응할 수 있어, 글루코스만을 선택적으로 측정하는 것에 대한 어려움이 존재하였다.

페닐보론산(phenylboronic acid, PBA)은 글루코스와 선택적으로 결합하여 boronate esters를 생성하는 특성을 갖는 분자로, 비효소적 글루코스 측정 연구에 있어서 주목

받고 있다. 특히 PBA를 하이드로젤 네트워크에 결합시키면 글루코스와 반응했을 때 가역적인 팽윤 현상을 일으키는데, 이러한 하이드로젤의 부피 변화를 활용하여 글루코스의 농도를 역으로 추정이 가능하다.

이에 본 연구진은 PBA가 포함된 고분자를 마이크로니들에 코팅하여 마이크로니들 글루코스 센서를 개발하였다. 특히, 코팅 과정에서 탄소나노튜브(CNT)를 탑재하여 percolation 효과를 통해 글루코스 농도 변화에 따른 고분자의 부피 변화를 더욱 민감하게 센싱하였다 (그림 1). 마이크로니들에 코팅된 PBA의 중합 비율과 CNT의 탑재량을 *in vitro* 환경에서 최적화하였고, 최적화된 마이크로니들 센서를 *in vivo* 환경에서 평가하였다.

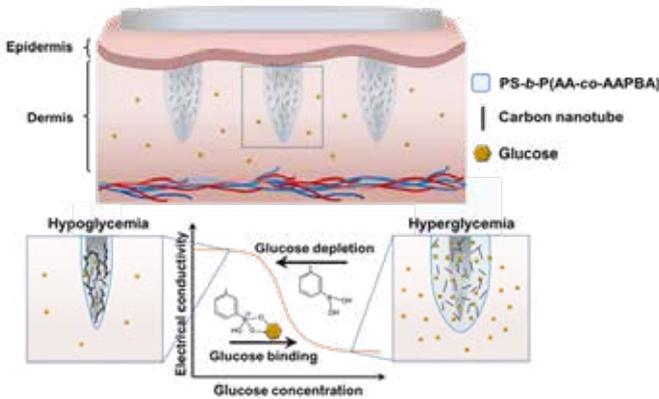


그림 1. 페닐보론산이 포함된 고분자가 코팅된 마이크로니들 전극에서의 글루코스 반응 모식도

2. 연구 방법

마이크로니들 전극 제작을 위해 의료용 스테인리스를 레이저 커팅하여 마이크로니들 형태로 가공하였다. 이후 합성한 고분자 내 PBA 비율 및 CNT 탑재량을 조절해가며 마이크로니들 팁에 코팅하였다. 센서는 삼전극 시스템으로 구성되었으며 (작동전극, 상대전극, 기준전극) 각 마이크로니들 전극들은 일정한 간격으로 PDMS 패치에 삽입되었다. *In vitro* 환경을 모사하기 위해 인공 ISF 용액에 일정한 양의 글루코스를 녹인 후 아가로스 젤을 제작하였다. 이후, 생체 글루코스 범위 내에서 가장 높은 민감도를 갖는 검량 곡선(calibration curve)을 획득하여, 이를 *in vivo* 내에서의 혈당 추정에 활용하였다.

동물 모델에서 본 센서의 성능을 평가하기 위해, 건강한 쥐의 등 피부에 센서를 인가하였다(IACUC#: 21-0136-S1A0). 쥐의 혈당 변동을 유발하기 위하여 글루카곤을 피하 주사하였으며, 이렇게 유도된 혈당 변동 프로파일에서 본 센서에서 추정된 혈당값과 의료용 혈당 측정기로 측정된 혈당값을 비교하였다.

3. 연구 결과

본 센서의 *in vivo* 실험 결과, 쥐의 혈당 변동 프로파일 내에서 높은 정확도로 혈당 모니터링이 가능함을 확인하였다. 본 센서로 추정된 혈당값과 의료용 혈당 측정기로 측정된 혈당값에 대한 Clark error grid 분석 결과, 모든 데이터가 zone A 와 B 에 위치하여 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 가능하며, 생체 적합하여 장시간 착용에도 염증 반응을 일으키지 않아 기존의 침습적인 혈당 측정 방식을 대체할 수 있는 효율적인 대안이 될 것으로 기대한다.

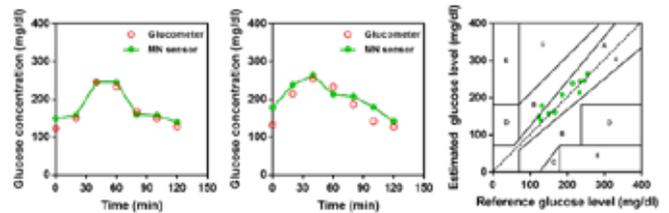


그림 2. 본 마이크로니들 센서로 추정된 혈당값과 의료용 혈당기로 측정된 혈당값 및 이를 통해 구성한 Clarke error grid

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.

설치류를 사용하는 전기 생리학적 실험에서 전원 공급 위해 페라이트를 도입한 무선전력전송 시스템의 효율 분석 및 평가

장준¹, 김영준¹

가천대학교 전자공학과¹

Efficiency Analysis and Evaluation of Wireless Power Transfer System Introduced Ferrite for Power Supply in Electrophysiological Experiments Using Rodents

Jun Jang^{1*}, Youngjoon Kim¹

School of Electric Engineering, Gachon University, Korea

*jangjun227@gachon.ac.kr

Abstract

The study proposed the use of a Wireless Power Transfer (WPT) system to eliminate the cumbersome wires and batteries attached to animals in rodent electrophysiological applications, thereby minimizing experiment interruptions and the risk of infection. The research paper provides a comprehensive evaluation of the efficiency relationship in the WPT system, comparing scenarios with and without a ferrite core. The experiment utilized four rectangular coaxial transmission coils, with the transmission coil having dimensions of $200 \times 260 \times 130 \text{ mm}^3$, and a compact reception coil measuring 8 mm in diameter and 5 mm in height. The results indicate that the system's efficiency lies between 0.8% to 14% without a ferrite core, whereas the improvement in efficiency ranges from 1.6% to 24% in the presence of a ferrite core, demonstrating significant superiority in terms of efficiency.

1. 연구 배경

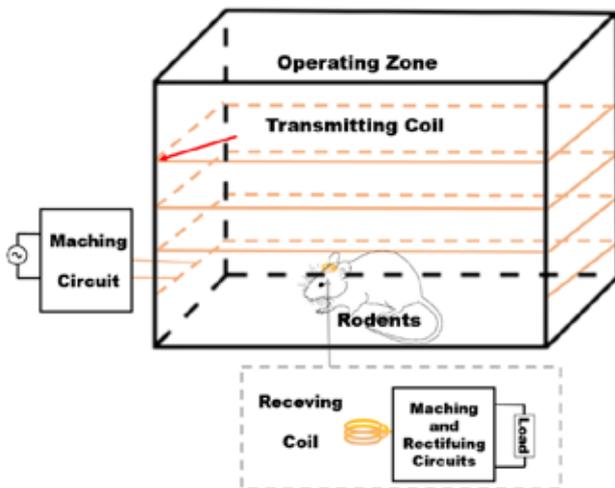


그림 1. 제안된 WPT 시스템

깨어있는 상태에서 자유롭게 행동하는 설치류를 사용하는 생리학적 실험에서 장기적인 생물학적 데이터 획득 및 자극 및 약물 전달에 사용되는 생체 전자기기에 전력을 공급하기 위해서 외부 배터리를 많이 사용하고 있다. 전기 생리학적 실험에서 생체 전자기기에 전력을 공급하기 위한 외부 배터리에 사용은 설치류에게 구속된 느낌과 무게로 인한 스트레스를 줄 뿐만 아니라 배터리에 저장된 에너지의 한계로 인하여 실험의 지속시간이 제한되는 문제점이 존재한다.

이러한 문제를 해결하기 위해 설치류를 사용하는 전기 생리학적 실험에서는 자기 공진 커플링(Magnetic Resonance Coupling, MRC)을 통한 무선 전력 전송(Wireless Power Transfer, WPT) 시스템을 도입하여 설치류에 부착된 번거로운 외부 배터리를 제거하는 시도가 제안되었다. [1]

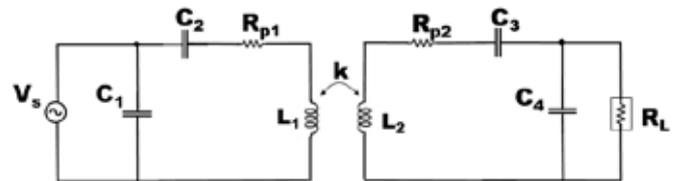


그림 2. 제안된 WPT 시스템 등가 회로도

그림 1. 설치류에 생체 전자기기를 충전하기 위한 제안된 WPT 시스템을 보여준다. 케이스 외부에 전력을 전달할 송신 코일이 위치되고, 작동 영역에서 자유롭게 행동하는 설치류 머리 위에 수신 코일이 위치하게 된다.

그림 2. 는 깨어있는 상태에서 자유롭게 행동하는 설치류의 생체 전자기기를 충전하기 위한 시스템의 등가 회로도이다. 송신 코일과 수신 코일의 인덕턴스와 기생 저항을 L_1 , L_2 , R_{p1} , R_{p2} 로 표현하고, 각 코일의 전력 전달을 최대화하기 위한 임피던스 정합 회로를 구성하기 위해 병렬 커패시터 C_1 과 C_4 , 직렬 커패시터 C_2 와 C_3 가 사용되었다.

설치류를 사용하는 전기 생리학적 실험에서 수신 코일 치수는 어플리케이션 특성상 작게 제한되어 수신되는 전력의 효율이 감소하는 문제가 발생하게 된다. 이를 해결하기 위해서 본 연구에서는 페라이트를 사용하면 송신 코일과 수신 코일 사이의 MRC를 높일 수 있는 물질적 특성을 [2] 이용해 수신 코일의 페라이트를 사용하여 치수가 작게 제한된 수신 코일에서의 효율 증가를 확인하고, 페라이트의 유무에 따라 효율의 변화가 얼마나 변화하는지 결과를 제시한다.

2. 연구 방법

그림 3. 은 본 연구에서 사용된 송신 코일 및 수신 코일의 치수를 보여준다. 본 연구에서 사용된 케이스는 상용 마우스(Mouse) 케이스가 사용되었다. 작동 영역과 케이스 치

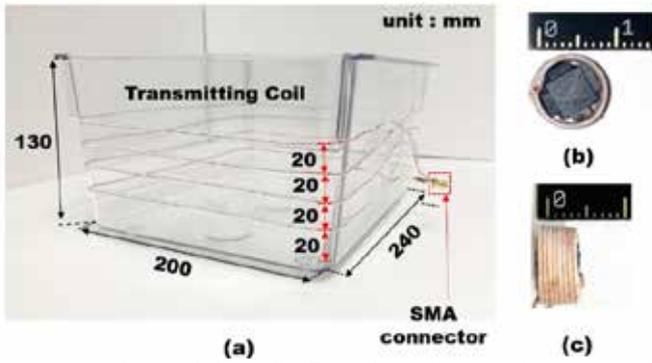


그림 3. 송신 코일 및 수신 코일의 치수

(a) 송신 코일, (b) 수신 코일 외경, (c) 수신 코일 높이

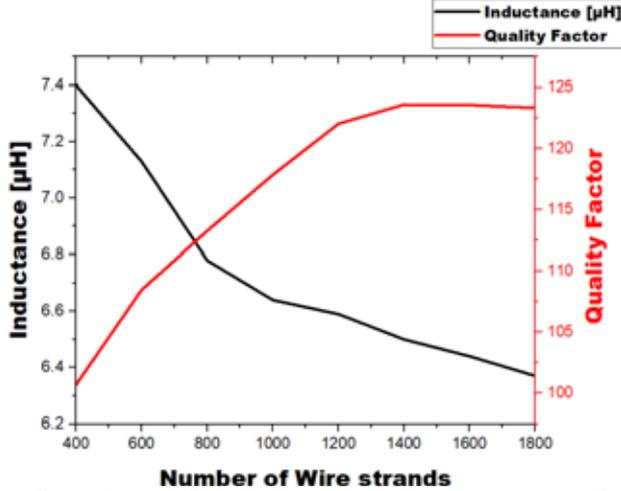


그림 4. 송신 코일 리프 와이어(Litz Wire) turns에 따른 측정된 Inductance와 Quality Factor

수는 $200 \times 260 \times 130\text{mm}^3$ 로 동일하게 선택되었고, 수신 코일의 외경은 8 mm, 높이는 5 mm로 선택되었다. 본 연구에서 제안된 WPT 시스템의 작동 주파수는 ISM(Industry-Science-Medical) band 6.78 MHz로 선택되었다.

그림 4. 에 송신 코일 리프 와이어(Litz Wire) 가닥 수에 따른 Inductance와 Quality Factor를 도시했다. 가닥 수가 증가함에 따라 Inductance가 감소하는 것을 알 수 있지만, Quality Factor는 1400 가닥까지 증가하다가 감소하는 것을 확인 할 수 있다. 전력전송효율(Power Transfer Efficiency, PTE) 측면에서 Quality Factor는 매우 중요한 파라미터이다. 따라서 Quality Factor가 가장 높은 가닥 수인 1400 가닥 수를 선택하여, 본 연구에서 송신 코일의 와이어는 리프 와이어(0.06 mm/ 1400 가닥)를 사용하였다.

그림 5. 에 수신 코일의 와이어 두께에 따른 kQ 그래프를 도시했다. kQ의 값이 높아지게 되면 PTE 역시 높아지게 되는 이유로 kQ가 가장 높은 0.455 mm 와이어 두께가 선택되었다. 따라서 본 연구에서는 수신 코일의 와이어는 두께가 0.455 mm인 리프 와이어(0.05 mm/ 50 turns)가 사용되었다.

3. 연구 결과

그림 6. 는 높이에 따른 작동 영역에서의 측정된 PTE를 보여준다. 페라이트가 없는 경우에는 PTE는 최소 0.8%, 최대 14%이고, 페라이트가 있는 경우에는 PTE가 최소 1.6%, 최대 24%로 페라이트를 사용한 경우 PTE가 전반적으로 크게 상승함을 알 수 있다.

또한 송신 코일 주변에서 MRC가 강하게 발생하기 때문에 송신 코일 주변인 작동 영역의 외각에서 작동 영역의 중심보다 PTE가 높음 역시 그림 6. 을 통하여 확인 할 수 있다.

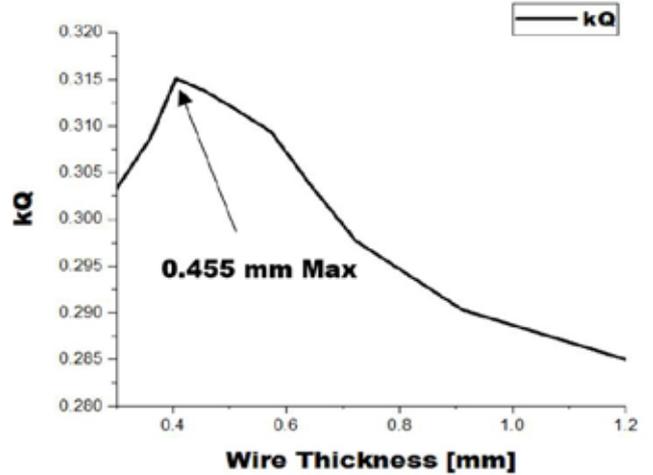


그림 5. 수신 코일의 와이어 두께에 따른 측정된 kQ

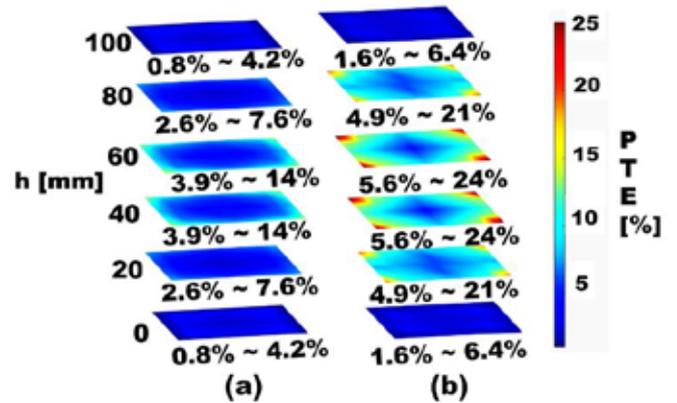


그림 6. 높이에 따른 작동 영역에서의 측정된 PTE
(a) 페라이트 없을 때, (b) 페라이트 있을 때

설치류의 머리는 전반적으로 40 mm에서 60 mm 사이에서 위치하게 되는데, 따라서 본 연구의 송신 코일은 높이가 40 mm에서 60 mm 사이의 구간에서 PTE가 가장 높은 값을 가질 수 있도록 설계되었고, 이에 따라 설치류를 사용하는 전기 생리학 실험의 어플리케이션에 본 연구의 송신 코일이 적절하게 설계되었음을 확인 할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020M3A9E4104385)

5. 참고 문헌

- [1] Y. Jia et al., "Position and Orientation Insensitive Wireless Power Transmission for EnerCage-HomeCage System," in IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 64, no. 10, pp. 2439-2449, Oct. 2017,
- [2] M. Wang, J. Feng, Y. Shi and M. Shen, "Demagnetization Weakening and Magnetic Field Concentration With Ferrite Core Characterization for Efficient Wireless Power Transfer," in IEEE Transactions on Industrial Electronics, vol. 66, no. 3, pp. 1842-1851, March 2019

수퍼픽셀 가이드 기반의 저선량 CT 디노이징 딥러닝 모델 경량화

장민희^{1*}, 최장환^{1†}

이화여자대학교 인공지능대학¹

Lightweight Deep Denoising Framework for Low-Dose CT

Minhee Jang^{1*}, Jang-hwan Choi^{1†}

Department of Artificial Intelligence Convergence, Ewha Womancs University, Seoul, Korea

[*minhee_jang@ewhain.net](mailto:minhee_jang@ewhain.net) [†choiji@ewha.ac.kr](mailto:choiji@ewha.ac.kr)

Abstract

Computed tomography (CT) is a medical imaging technique that uses X-rays to capture cross-sectional images of the human body. By analyzing the X-ray absorption rates within the body, CT technology produces sectional images with high photon flux. However, the frequent exposure of patients and clinicians to X-rays may lead to genetic mutations, heightening concerns regarding potential adverse effects on human health. Consequently, there is an emphasis on the use of low-dose radiation during CT scans. This low-dose approach, however, results in diminished resolution and texture detail, adversely affecting image quality. Additionally, increased noise in these images hampers diagnostic clarity and complicates the identification of complex diseases. Given recent advancements in medical image processing, new strategies have been developed to improve the resolution of low-dose CT images. Nonetheless, some denoising frameworks that rely on filter-based methods encounter challenges in enhancing image quality. Furthermore, the extensive parameter count in most deep learning-based denoising frameworks increases computational demands, necessitating substantial computing resources. In this paper, we introduce a lightweight denoising framework based on a single-frame design, aiming to minimize computational overhead while maximizing image clarity. This model is distinctive, as it operates with fewer parameters compared to other frameworks. Through efficient training processes, our method effectively mitigates noise, yielding sharp and detailed CT visuals.

1. 연구 배경

CT(computed tomography)는 x-선을 활용하여 인체의 단면 영상을 획득하는 기술로, 의료 영상 기법 중 하나이다. 인체의 x-선 흡수율을 비교하여 환자의 단면 이미지를 생성하는 CT 기술은 고 선량의 방사선을 사용한다. 따라서 환자와 의료진이 반복적으로 노출될 경우 유전자 돌연변이를 유발할 수 있어 인체에 부정적인 영향을 끼칠 수 있는 문제가 있다. 이로 인해 CT 촬영 시에는 저 선량 방사선을 사용하여 진행한다. 그러나 저 선량을 사용한 CT 촬영은 세부적인 해상도가 감소하여 이미지의 품질이 저하된다. 또한, 이미지에 노이즈가 증가하여 진단의 명확성을 감소시켜, 복잡한 질병 진단 시 방해가 될 수 있다. 최근 의료 영상처리 분야에서는 저 선량 CT의 영상들을 고해상도로 만드는 혁신적인 접근이 소개되었다. 그러나 filter-based denoising framework [1, 2]는 이미지 품질 향상에 한계가 있고 현재 사용하고 있는 대부분의 딥러닝 방식의 network [3, 4]는 매우 많은

parameter로 인해 모델의 계산 비용이 증가하여 많은 컴퓨팅 자원이 필요로 하게 된다. 본 논문에서는 싱글 프레임을 이용하여 계산 비용 감소와 이미지 품질 향상을 위한 경량화된 디노이징 프레임워크를 제안한다. 이 프레임워크는 다른 모델과 명확하게 대비되는 적은 수의 파라미터를 보유하고 있으며, 빠른 학습 시간 동안 효과적으로 노이즈를 제거하여 고해상도 CT 이미지를 생성한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 기존의 딥러닝 학습 방법을 사용하되, 최대한 적은 수의 parameter를 사용하기 위해 image denoising filter 중 하나인 Bilateral Filter [5]를 함께 사용한다. 그림 1은 본 연구에서 제안하는 framework인 Lite Bilateral Denoiser의 자세한 구조이다. 우리는 Bilateral Filter 사용 시 흐려지는 edge들을 위해 Edge-Block을 두어 CT 이미지의 미세 혈관과 크고 작은 edge를 보존하고자 했다. edge

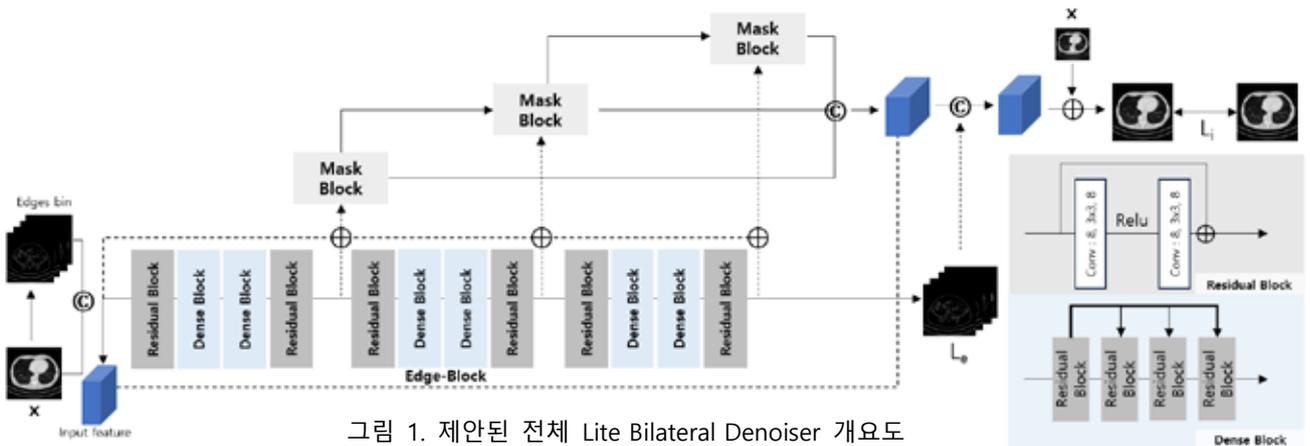


그림 1. 제안된 전체 Lite Bilateral Denoiser 개요도

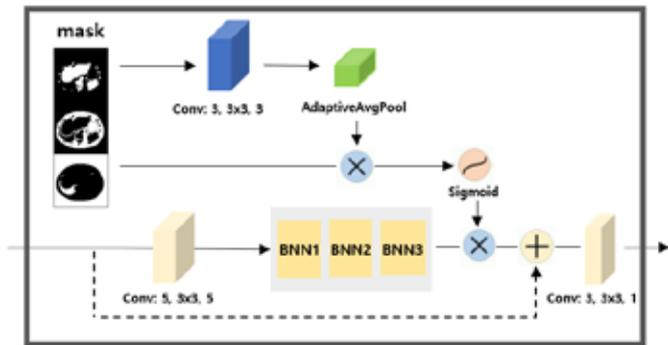


그림 2. Masks guided denoising module. (Mask-Block)
⊕과 ⊗는 pixel-wise의 sum과 multiplication을 의미한다

feature 추출 시, 다양한 feature의 추출과 보존을 위해 Residual Block [6]과 Dense Block [7]을 규칙적인 형태로 사용하였다. 불필요한 convolution layer를 줄이고, 중요 feature를 guide 할 수 있게 super-pixel 알고리즘 [8]을 이용하여 생성한 mask를 이용한다. 그림 2은 본 논문에서 제안하는 denoising framework에 사용되는 mask 이미지의 예시와 이를 이용한 guided denoising module의 구조를 보여준다. Data pre-processing 단계에서 super-pixel 기법을 사용하여 밀도 순으로 뼈, 근육, 간, 폐, 지방, 공기 등을 세 범위로 나누어 mask를 생성한다. mask에는 Pooling layer를 통해 나온 값을 곱해주고 filter를 통과한 input 이미지와 pixel-wise multiplication을 통해 이미지에 attention을 주는 역할을 하게 된다. Edge-Block을 통해 뾰족한 feature를 Mask-Block의 input과 pixel-wise sum operation을 통해 filter 처리 시 지워진 edge 정보들을 복원하였다. 또한 모델 학습 시, 성능 향상을 위하여 특정 사이즈로 자른 patch image가 아닌 full size의 이미지를 사용하여 filter를 통과하게 하였다. 학습 시 Batch Size는 2, Epochs 200, Learning Rate 0.001로 설정하였다. output과 target 프레임 간의 L2 loss를 사용하였고, Sobel Edge Filter를 이용하여 생성한 input과 output의 edge 간 L2 loss도 함께 사용하였다.

3. 연구 결과

본 논문에서는 실험을 위해 Poisson 노이즈를 삽입한 low-dose CT 영상인 Mayo CT [9]데이터를 사용하여, Bilateral Filter 및 BM3D와 같은 전통적인 필터 기반 알고리즘과, 딥러닝 방식의 우수한 성능을 보이는 DnCNN 모델과 비교하였다. 성능 평가는 peak signal-to-noise ratio(PSNR) 및 structural similarity index measure (SSIM) 값을 통해 수행되었다.

	Bilateral	BM3D	DnCNN	Ours
PSNR	30.946	35.374	36.956	36.908
SSIM	0.9088	0.9394	0.9622	0.9620
# of parameters			556K	60K

표 1. 알고리즘의 정량적 결과와 학습 Parameter 수 비교

표 1과 그림 3에서는 LDCT 이미지의 노이즈 제거를 위한 다양한 비교 알고리즘의 결과를 확인할 수 있다. Bilateral filter의 결과 이미지는 전체적으로 매우 흐려지고 BM3D의 PSNR수치는 꽤 높았으나 디테일한 texture들이 무너지는 모습이 관찰되었다. 반면, 본 논문에서 제안하는 알고리즘은 가장 좋은 성능을 보인 DnCNN의 PSNR값에 조금 못 미치는 수치이나, 사용된 parameter의 개수가 DnCNN의 1/10 수준임을 고려하면 매우 뛰어난 성능으로 볼 수 있다.

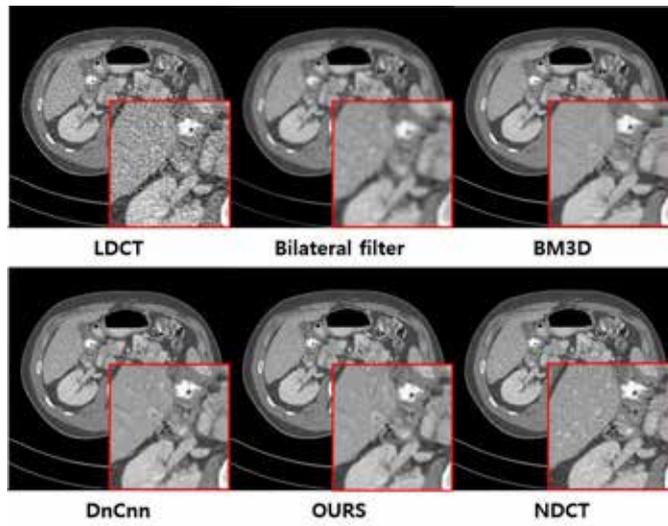


그림 3. 비교 알고리즘의 결과 이미지 평가

그림 3에서 우리의 알고리즘은 550K개의 학습 parameter를 사용한 DnCNN과 거의 유사한 image quality를 만들어 냈다. Bilateral filter를 통해 노이즈를 제거하면서도, 뼈와 장기들의 특징들을 손상하지 않고 섬세하게 유지하여 높은 PSNR값과 SSIM값을 가져 NDCT와 유사한 결과 이미지를 도출해낸다.

4. 결론

본 연구에서는 단일 프레임을 사용하여 경량화된 디노이징 네트워크인 Lite Bilateral framework를 제안한다. 다른 딥러닝 방식의 모델과 비교하면 매우 적은 약 6만 개의 parameter를 사용하지만, mask 생성을 통해 feature들을 guide하여 적은 parameter에도 훌륭한 품질의 이미지를 생성하는 네트워크를 개발하였다. Bilateral Filter를 활용하여 노이즈 제거 및 Edge-Block을 통해 edge를 보존함으로써, 우수한 PSNR과 SSIM값을 달성하였다. 이는 기존 디노이징 알고리즘들과 비교하여 뛰어난 성능을 보여주며, NDCT와 유사한 품질의 이미지를 얻을 수 있는 경량화된 모델임을 입증하였다. 본 연구 결과는 의료 기기 및 영상 진단 분야에서 더 나은 진단 및 의료 영상 확보를 위한 효과적인 도구로 활용될 것으로 기대된다.

5. Acknowledgment

This research was partly supported by the Technology development Program of MSS [S3146559]; by the National Research Foundation of Korea (NRF-2022R1A2C1092072); and 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: 1711174276, RS-2020-KD000016).

6.참고 문헌

[1] Dabov, K., Foi, A., Katkovnik, V., & Egiazarian, K. (2007). Image denoising by sparse 3-D transform-domain collaborative filtering. *IEEE Transactions on image processing*, 16(8), 2080-2095.
 [2] Tomasi, C., & Manduchi, R. (1998, January). Bilateral filtering for gray and color images. In *Sixth international conference on computer vision (IEEE Cat. No. 98CH36271)* (pp. 839-846). IEEE.
 [3] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, "U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation," 2015.
 [4] Zhang, K., Zuo, W., Chen, Y., Meng, D., & Zhang, L. (2017).

- Beyond a gaussian denoiser: Residual learning of deep cnn for image denoising. *IEEE transactions on image processing*, 26(7), 3142-3155.
- [5] Wagner, F., Thies, M., Gu, M., Huang, Y., Pechmann, S., Patwari, M., ... & Maier, A. (2022). Ultralow-parameter denoising: Trainable bilateral filter layers in computed tomography. *Medical Physics*, 49(8), 5107-5120.
- [6] 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).
- [7] Huang, G., Liu, Z., Van Der Maaten, L., & Weinberger, K. Q. (2017). Densely connected convolutional networks. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 4700-4708).
- [8] Achanta, R., Shaji, A., Smith, K., Lucchi, A., Fua, P., & Süsstrunk, S. (2012). SLIC superpixels compared to state-of-the-art superpixel methods. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 34(11), 2274-2282.
- [9] AAPM. (2017) Low dose ct grand challenge. [Online]. Available: <https://www.aapm.org/GrandChallenge/LowDoseC>

딥러닝 기반 CBCT영상의 동잡음 제거

최민혁^{1*}, 유지용¹, 양 수¹, 김다엘², 한지용², 임상현², 김수정², 송다현², 김고은², 이원진³

서울대학교 융합과학기술대학원 융합과학부 방사선융합의생명전공¹

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공²

서울대학교 치의학대학원 치의학과³

Deep learning based Motion Artifact Removal in Cone-Beam CT images

MinHyuk Choi^{1*}, JiYong Yoo¹, Su Yang¹, Da-El Kim², JiYong Han², SangHeon Lim², SuJeong Kim², Dahyun Song², Gooun Kim², and WonJin Yi³

Department of Biomedical Radiation Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University¹

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University²

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University³

*cmh9101@snu.ac.kr

Abstract

Cone-beam computed tomography(CBCT) is widely used due to its high resolution and low radiation dose. However, motion artifact is a frequent issue due to difficulty in maintaining a stable posture during long scanning time. Therefore, we propose a framework for motion artifact removal in CBCT images with D-Neural Radiance Fields(D-NeRF). Specifically, we generated synthesized projection images in unit time. The experimental results indicate our model significantly outperforms other methods when given rotational and translational motions.

1. 연구 배경

Cone-Beam Computed Tomography(CBCT)는 원뿔 형태의 방사선을 환자에게 투사하는 3차원 의료영상 장치로서, 치과 분야에서 널리 이용되고 있다[1]. CBCT는 일반-Computed Tomography(CT)와 비교하여, 높은 해상도와 낮은 방사선 피폭량이란 특징점을 지닌다[1]. 하지만, 촬영 시간이 길고 환자가 불안정한 자세(일어선 혹은 앉은 상태)를 유지해야 하기 때문에, 움직임으로 인한 동잡음(motion artifact)이 빈번하게 발생된다(그림1)[2]. 하물며, 소아나 노인과 같이 움직임 제어가 불완전할 경우, 동잡음은 더욱 심해진다[2]. 따라서, 이 문제를 해결하기 위해 효과적인 동잡음 제거 기술이 요구된다[1].

환자의 움직임을 방지하기 위해, 머리띠나 턱받침과 같은 물리적인 장치로 환자를 고정하였으나, 모든 잠재적인 움직임을 방지할 수 없었다[3]. 영상처리 기반의 동잡음 제거가 연구되었으나, 영상의 화질을 감소시켜 임상에 적용하기 어려웠다[3]. 즉, 현재 임상에서는 동잡음 발생 시, 재촬영이 유일한 해결 방법이지만, 이는 환자에게 불편함 및 피폭량 증가를 야기한다[2].

최근, 3차원 장면(scene)을 재구성하고 새로운 시점의 2차원 영상을 생성하는 Neural Radiance Fields(NeRF)가

주목되고 있다[4]. 하지만, NeRF는 물체가 고정된 정적인(static) 장면에서 높은 성능을 보여주었지만, 물체가 시간에 따라 움직이는 동적인(dynamic) 장면에서는 성능이 저하되었다. 이를 해결하기 위해, Dynamic NeRF(D-NeRF)가 개발되었다[4]. 이는 기존의 NeRF에 시간 정보를 추가하여, 단위 시간마다 물체의 움직임을 추적하고 장면을 재구성하였다. 따라서, 동적인 장면에서도 새로운 시점의 2차원 영상이 자연스럽게 생성될 수 있었다[4].

본 연구의 목적은 CBCT 동잡음을 제거하기 위하여 D-NeRF 기반의 새로운 프레임워크를 개발한다. 자세하게, 촬영 시간에 따라 환자의 움직임을 추적하여 단위 시간에서 투영영상들을 생성하고, 이들을 재건함으로써 동잡음을 제거한다(그림1). 이 프레임워크를 이용하면 동잡음이 발생되더라도 추가적인 촬영 없이도 동잡음이 제거된 CBCT영상을 획득할 수 있다.

2. 연구 방법

2-1) 데이터 획득 및 전처리

대규모 데이터로 학습하는 딥러닝 모델과 달리, D-NeRF는 한정된 2차원 영상을 이용하여 학습 후, 새로운 시점의 2차원 영상 생성을 주목한다[5].

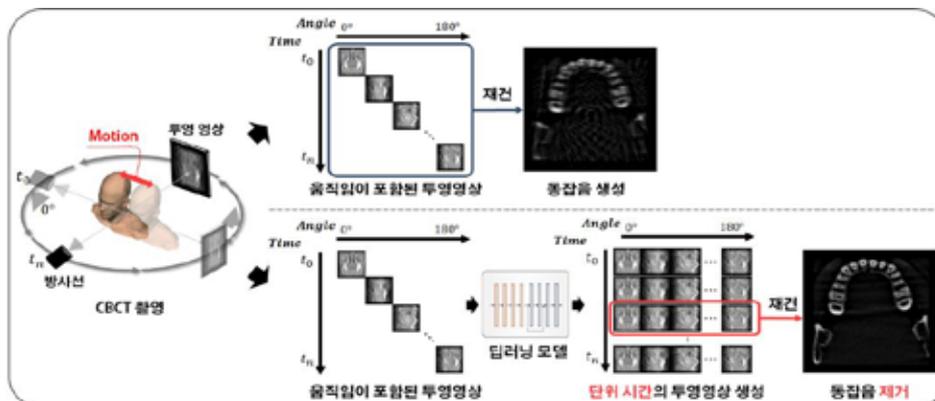


그림 1. CBCT영상의 동잡음 제거 프레임워크; 종래의 CBCT영상 재건 과정(위)과 제안된 프레임워크 기반 CBCT영상 재건 과정(아래)

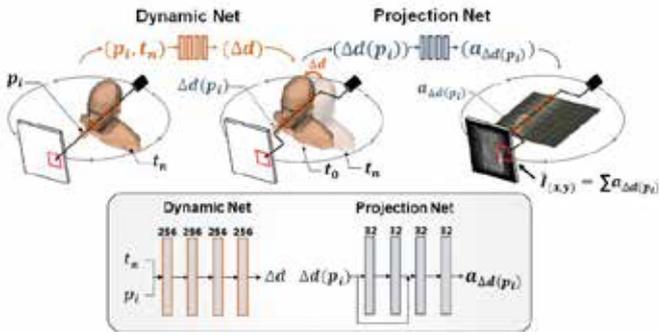


그림 2. 동잡음 제거 모델 구조

본 연구에서는 두개골을 모형화한 2종류의 팬텀을 촬영한 CBCT영상에 가상의 움직임을 적용하여, 움직임을 포함한 투영영상 360장을 획득했다. 즉, 원본 CBCT영상은 동잡음이 없는 정답영상으로 활용하였고, 움직임을 포함한 투영영상은 모델의 학습 및 평가에 이용하였다. 가상 움직임은 $\pm 5^\circ$ 와 $\pm 5\text{mm}$ 의 회전과 병진 운동을 적용하였다.

2-2) 모델 구조

Dynamic Net과 Projection Net으로 구성된 모델은 기준 시간(t_0)에서 3차원 공간(p)에 대응된 감쇠량(a_p)을 맵핑한다(그림2).

자세하게, Dynamic Net은 투영영상의 픽셀을 생성하기 위한 일련의 X선 좌표 집합(p_i)과 현재시간(t_n)을 입력 받아, 기준시간(t_0)과 현재시간(t_n) 간 좌표(p_i)의 변화량(Δd)을 추론한다(그림2). Projection Net은 변화량(Δd)이 적용된 기준시간(t_0)에서의 X선 좌표($\Delta d(p_i)$)를 입력 받아, 대응된 X선 감쇠량($a_{\Delta d(p_i)}$)을 추론한다(그림2).

두 신경망은 multi-layer perceptron(MLP) 레이어로 구성되며, 특징(feature)의 차원은 각각 256과 32이다(그림2). 활성화함수는 각각 softsign과 sigmoid로 설계 되었다.

2-3) 손실 함수

투영영상은 방사선이 환자를 통과하면서 감쇠된 크기를 영상화 한것이다. 이를 이용하여, 합성-투영영상(\hat{I})은 각 픽셀로 입력되는 X선 위치에 대응된 감쇠량의 총합으로 생성한다(수식1). 최종적으로 모델을 최적화시키기 위한 손실함수는 입력-투영영상(I)과 생성된 합성-투영영상(\hat{I}) 간 차이로 구성된다. (수식2).

$$\hat{I}_{(x,y)} = \sum_i a_{\Delta d(p_i)} \quad \text{수식. 1}$$

$$Loss = I_{(x,y)} - \hat{I}_{(x,y)} \quad \text{수식. 2}$$

2-4) 딥러닝 구현

모델은 Pytorch 라이브러리를 이용하여 Python3로

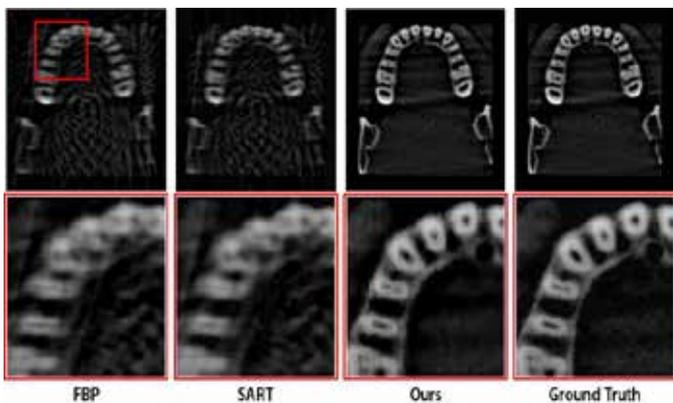


그림 3. CBCT영상 재건 결과

구현되었다. 학습 간 모델의 매개변수는 학습률(1.0×10^{-4})을 따라 Adam 함수를 통해 최적화 되었으며, 50회 반복 학습하였다. 학습시간은 1시간이 소요되었다

2-5) 동잡음 제거된 CBCT영상 획득

학습 후, 모델로부터 기준시간(t_0)에서 $0^\circ \sim 180^\circ$ 까지 합성-투영영상(\hat{I})들을 생성하였다. 이 투영영상들은 순간적인 단위시간의 투영영상이기 때문에, 움직임이 포함되어있지 않다. 최종적으로 Filtered Back projection(FBP) 재건 알고리즘을 생성된 합성-투영영상들에 적용함으로써, 동잡음이 제거된 CBCT영상을 획득하였다.

2-6) 평가

동잡음 제거의 성능을 평가하기 위해, 정답 CBCT영상과 동잡음이 제거된 영상 간 Peak Signal-to-noise ratio(PSNR), Structural Similarity Index Measure(SSIM)를 측정하였다. 종래의 방법과 비교를 위하여, 움직임을 포함한 투영영상에 단순히 FBP만을 적용하여 획득된 영상, 그리고 반복적 영상재건을 통해 잡음을 감소시키는 Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique(SART)를 적용한 영상을 이용했다.

표 1. 재건된 CBCT영상과 정답 CBCT영상 간 PSNR/SSIM 결과

Motion	FBK	SART	Ours
$\pm 5\text{mm}$	25.26 / 0.66	28.21 / 0.82	29.86 / 0.90
$\pm 5^\circ$	24.75 / 0.64	26.79 / 0.78	31.92 / 0.92
$\pm 5\text{mm} \ \& \ 5^\circ$	25.54 / 0.67	26.53 / 0.79	30.65 / 0.91
Mean	25.18 / 0.66	27.17 / 0.80	30.81 / 0.91

3. 연구 결과

그림3은 제안된 프레임워크를 이용하여 회전운동의 동잡음이 제거된 CBCT영상 결과를 보여준다. 특히, FBP영상은 동잡음 제거가 적용되지 않은 상태의 영상으로, 구조물을 판단하기 어려운데 반해, 우리의 영상은 구조물의 경계를 확인할 수 있다. 표1은 정답영상과 PSNR/SSIM 측정 결과이다. 모든 움직임에서 우리의 결과가 가장 높은 성능을 보여주었다.

본 연구는 D-NeRF 기반 CBCT영상의 동잡음 제거 프레임워크를 개발하였고, 정량적/정성적 분석을 통하여 효과가 있음을 입증하였다. 다만, D-NeRF는 단일 객체를 학습하는 모델로, 환자마다 1시간 가량의 학습시간이 요구되는 단점이 있었다. 앞으로 동잡음에 큰 제한을 받는 동물CT에 본 기술을 적용하여 연구를 확장하고자 한다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MST) (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, RS-2020-KD000011 / 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147).

5. 참고 문헌

[1] S.N. Rubens, and W. Ann. " Patient movement and motion artefacts in cone beam computed tomography of the dentomaxillofacial region: a systematic literature review." *Oral Surg Oral Med Oral Radiol*, Vol.121, No.4, p.425-433, 2016

[2] M. E. Eldib, M.A. A. Hegazy, M. H. Cho, M. H. Cho, and S. Y. Lee. "A motion artifact reduction method for dental CT based on subpixel-resolution image registration of projection data." *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 103, no 1, pp. 232-243, December, 2018

[3] T.Sun, and R. Jacobs. "A motion correction approach for oral and maxillofacial cone-beam CT imaging." *Phys Med Biol*, Vol.66, No.12, 2021

[4] B. Mildenhall, P.P. Srinivasan and M. Tancik. "NeRF: Representing Scenes as Neural Radiance Fields for View Synthesis." arXiv:2003.08934, March, 2020

VOG 영상에서 딥러닝 기반 프레임별 실시간 안진 진단

문새별^{1*}, 김영재², 조성호³, 이주형⁴, 한규철⁴, 김광기^{1,2}

가천대학교 가천융합의과학원 융합의과학과 ¹

가천대학교 IT 융합대학 의공학과 ²

(주)에이엠제이 ³

가천대 길병원 이비인후과 ⁴

Real-time Deep Learning-Based Frame-by-Frame Nystagmus Diagnosis in VOG

Sae Byeol Mun^{1*}, Young Jae Kim², Sung Ho Cho³, Ju Hyoung Lee⁴, Gyu Cheol Han⁴, Kwang Gi Kim^{1,2}

Department of Health Sciences and Technology, GAIHST, Gachon University¹

Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University²

AMJ Co., Ltd. ³

Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery, Gachon University of College Medicine⁴

*kimkg@gachon.ac.kr

Abstract

In this paper, we propose a model for automatic nystagmus diagnosis in infrared videos obtained through video nystagmus examinations, utilizing a 3D deep residual neural network. The proposed model demonstrated excellent overall classification performance with a recall of 86.63%, precision of 88.83%, accuracy of 88.16%, F1 score of 88.49%, and AUC of 92.96%. Furthermore, the results provide frame-wise nystagmus diagnosis outcomes, contributing to a more accurate and detailed diagnosis of nystagmus.

1. 연구 배경

안진(Nystagmus)이란 대표적인 눈 운동 이상 질환 중 하나로 느린 안구 운동으로 시작하는 안구의 불수의적인 왕복운동으로 정의된다[1]. 과거에는 안진 진단을 위해서 전기안진도 (Electro-nystagmography, ENG) 검사나 공막 탐색 코일 시스템(SPSS)을 사용하여 눈 운동의 진폭을 측정하여 안진을 진단하였다. 하지만 해당 방법은 안구 운동 시 발생하는 전기적 신호를 피부에서 아날로그 형태로 받아오기 때문에 외부의 잡신호에 영향을 받으며, 별도의 암실이 필요하다는 단점이 있다[2].

비디오 안진 검사(Video-oculography, VOG)는 적외선을 이용하여 얻은 동영상에서 얻은 동공의 움직임으로 안구 운동을 정량화하여 나타낸 그래프를 분석하는 기기로, 최근 디지털화된 카메라를 수용함으로써 보편화되고 있다. 해당 검사는 전기 안진계 검사에 비해 암실이 필요하지 않아 외래에서도 간단하게 이용할 수 있다는 장점이 있다[3]. 하지만 이 역시 비디오 안진 검사를 통해 나타난 결과를 검사자의 판단에 의해 진단되기 때문에 의료진의 주관적인 의견이 개입될 가능성이 있다.

따라서 더욱 신뢰성 있고 정확하며 편리한 안진 진단을 위해 본 연구에서는 비디오 안진 검사를 통해 획득한 적외선 영상에서 자동으로 안진을 진단하는 모델을 제안한다.

2. 연구 방법

2.1. 개발 환경

본 논문에서 딥러닝 학습을 위한 시스템은 4개의 NVIDIA Tesla V100 (NVIDIA, Santa Clara, CA, USA) 그래픽 처리 장치 및 1.2 TB RAM으로 구성하였으며, Ubuntu 18.04.5 운영체제에서 Python 3.6 및 TensorFlow 2.2.0 프레임 워크를

통해 수행되었다. 또한 데이터 로드 및 전처리를 위해 OpenCV 4.5.1 라이브러리를 사용하였다.

2.2. 데이터 수집

학습에 사용된 데이터는 가천대 길병원에서 안진 검사 환자의 기본적 의무 기록과 비디오 안진 검사 데이터를 사용하였다. 2021년 11월 2일~2022년 9월 7일까지 가천대 길병원을 방문하여 비디오 안진 검사를 진행한 830명의 비디오 안진 검사 영상 3,380개를 수집하였다. 수집된 동영상은 30 fps의 길이가 다른 320x120 크기를 가지며, 적외선 환경에서 촬영되었다.

학습의 정답 결과로 사용되는 Ground Truth(GT)의 경우, 가천대학교 의공학교실에서 개발된 안진 전용 레이블링 프로그램을 사용하였다[4]. 안과 전문의에게 해당 프로그램을 교육하여 프레임마다 안진 구간을 수동으로 레이블링 하였다.

2.3. 데이터 전처리

딥러닝 학습용 데이터를 구축하기 위해 하나의 영상에서 나타난 눈의 좌, 우 영역을 180x120 크기로 각각 분할하여 양안 영역을 개별적으로 추출하였다. 추출된 영상은 80x80 크기로 Resampling 하였으며, 적외선 영상의 특성상 Grayscale로 영상을 변환하여 사용하였다.

동영상 길이는 검사 영상마다 다양하게 존재하였는데, 전체적인 데이터를 분석해 보았을 때 안진이 존재하는 환자의 경우 짧은 구간 내에서도 안진의 유무를 나타낼 수 있다고 판단되었다. 따라서 본 연구에서는 각 동영상을 3 초 분량의 clip으로 나누어, 총 157,740개의 clip으로 분리하여 사용했다.

2.4. 데이터 구성

수집된 데이터를 대상으로 딥러닝 모델의 학습과 검증을 위해 학습 데이터(Training data)와 검증 데이터 (Validation

data), 테스트 데이터(Test data)로 분리하였다. 환자 수 단위로 각각 8:1:1 비율만큼 분리하였으며, 각 데이터는 3초 분량으로 나뉜 90 frames clip이 125,038개, 17,860개, 14,842개로 이루어져 있다.

2.5. 딥러닝 기반의 안진 진단 모델 개발

본 연구에서는 동영상 안진 진단을 위해 심층 잔차 신경망(Residual neural network, ResNet)을 사용하였다. ResNet 은 Microsoft에서 개발한 모델로, 잔류 학습 프레임워크를 사용하여 심층 신경망 교육을 용이하도록 만들어 정확도를 향상시킨 모델이다[5]. 본 연구에서 제안된 모델은 동영상 프레임을 depth로 갖는 3차원 입력 데이터를 학습시키기 위해 기존의 ResNet 구조에서 2D 컨볼루션을 3D 컨볼루션으로 교체하여 사용하였으며 제안된 모델의 구조는 표 1과 같다.

Table 1. Proposed 3D-ResNet structure.

Layer name	Output size	101-layer
Conv1	45x40x40	7x7x7, 64, stride 2
Res_1	23x20x20	3x3x3 maxpool, stride 2
		$\begin{bmatrix} 1x1x1, & 64 \\ 3x3x3, & 64 \\ 1x1x1, & 256 \end{bmatrix} \times 3$
Res_2	12x10x10	$\begin{bmatrix} 1x1x1, & 128 \\ 3x3x3, & 128 \\ 1x1x1, & 512 \end{bmatrix} \times 4$
Res_3	6x5x5	$\begin{bmatrix} 1x1x1, & 256 \\ 3x3x3, & 256 \\ 1x1x1, & 1024 \end{bmatrix} \times 23$
Res_4	3x3x3	$\begin{bmatrix} 1x1x1, & 512 \\ 3x3x3, & 512 \\ 1x1x1, & 2048 \end{bmatrix} \times 3$
Avg pool & FC	1x1x1	Average Pool and Sigmoid
No. of parameters		85,345,921

하이퍼 파라미터(Hyper-parameter)는 실험을 통해 최적의 성능을 나타내는 값을 찾았으며, 미니 배치(Mini-batch)의 크기는 16, 학습률의 초기 설정값은 0.0001을 사용하였다. 또한 아담(Adam) 최적화 알고리즘을 사용하여 200번의 반복학습을 수행하였으며, 과적합방지를 위해 조기종료 알고리즘을 적용하였다.

3. 연구 결과x

제안된 모델의 유효성을 평가하기 위해 혼동 행렬(Confusion matrix)을 통해 분류 모델의 결과를 진양성(True Positive, TP), 위양성(False Positive, FP), 진음성(True Negative, TN), 위음성(False Negative, FN)으로 각각 산출하였다. 산출된 혼동 행렬을 통해 재현율(Recall), 정밀도(Precision), 정확도(Accuracy, ACC), F1 score 및 AUC를 분석하였다. 해당 지표에 따라 검증한 정량적 평가 결과는 표 2와 같이 나타났다.

Table 2. The performance results of trained model.

Recall	Precision	Accuracy	F1 score	AUC
86.63%	88.83%	88.16%	88.49%	92.96%

비디오 안진 검사 데이터에서 안진 분류 모델의 결과는 재현율 86.63%, 정밀도 88.83%, 정확도 88.16%, F1 score 88.49%, AUC 92.96%로 나타났다.

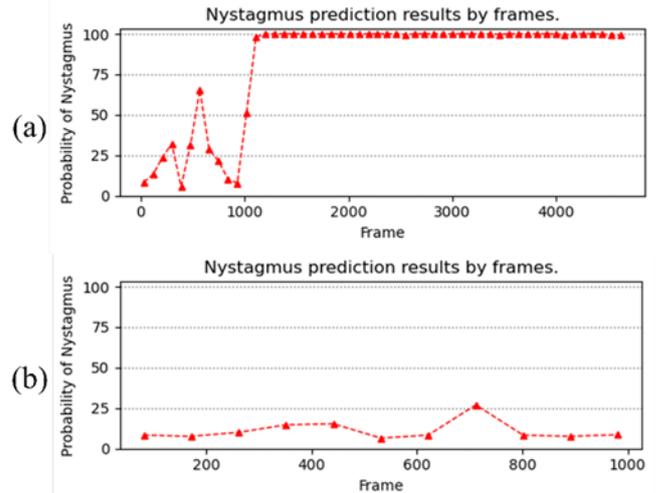


Figure 1. Graphs for the probability of nystagmus per frame. (a) Result of the video where Nystagmus appears, (b) Result of video where Nystagmus does not appear.

본 논문에서는 3차원 심층 잔차 신경망을 사용하여 비디오 안진 검사를 통해 획득한 적외선 영상에서 자동으로 안진을 진단하는 모델을 제안하였다. 본 논문에서 제안된 모델은 재현율 86.63%, 정밀도 88.83%, 정확도 88.16%, F1 score 88.49%, AUC 92.96%로 전체적으로 우수한 분류 성능을 나타냈다. 또한 해당 결과를 통해 프레임별로 안진 진단 결과를 제공함으로써 더욱 정확하고 세분화된 안진 진단 결과를 제공하였다.

본 연구를 통해 개발된 딥러닝 기반 안진 진단 시스템은 기존의 육안으로 진단하는 과정에서 발생할 수 있는 inter-intra observer 간의 편차를 줄여 보다 객관적이고 정확한 진단이 가능하도록 도울 수 있을 것이다. 또한 휴대용 안진 검사 장치에 탑재된다면 환경의 제약 없이 어지럼 질환의 진단을 하는데 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 산업통상자원부 및 산업기술평가관리원(KEIT) 연구비 지원에 의한 연구임('K_G012001187801', 인공지능 기반 영상분석 기술을 탑재한 영상진단 의료기기 개발)

5.참고 문헌

- [1] Kyu-Hee Han, and Ja-Won Koo. " Interpretation of Nystagmus." Research in Vestibular Science 11 (2012): 19-24.
- [2] Seung-Han Han. " Eye Movements Recording with Video-oculography (VOG)." (2007): 343-347.
- [3] Gyu-Cheol Han, and Won-Ho Jung. " Laboratory Vestibular Function Testing." Journal of the Korean Medical Association 51.11 (2008): 975-983.
- [4] Gi-Pyo Lee, et al. "An Algorithm for Analysis of Pupil Motion in Nystagmography Videos Using Deep Learning." (2022).
- [5] He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016.

강화학습을 활용한 혈압 예측 모델의 재보정 주기 결정

윤성민^{1*}, 이지홍¹, 류한웅¹, 박철수^{1**}

광운대학교 컴퓨터공학과¹

A Reinforcement Learning Approach to Determine the Calibration Interval of a Blood Pressure Prediction Model

Sungmin Yoon^{1*}, Jihong Lee¹, Hangwoon Ryu¹, Cheolsoo Park^{1**}

Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

*sungmin0509@kw.ac.kr, **parkcheolsoo@kw.ac.kr

Abstract

Blood pressure (BP) plays crucial role in the diagnosis and prevention of cardiovascular diseases, necessitating continuous monitoring due to daily fluctuations. While traditional cuff-based methods are widely used, their inherent discomfort and bulk restrict daily use. To address this, current innovations employ biometric signals – electrocardiography (ECG) and photoplethysmography (PPG) - for BP estimation. Advancements in wearable technology and Deep learning enable real-time BP prediction via biometric signals. For guaranteed accuracy, however, recalibration process is essential in these biometric methods. This paper introduces a novel approach to determine recalibration timing for BP utilizing Advantage Actor-Critic (A2C) and Proximal Policy-Optimization (PPO) reinforcement learning algorithms. With data sourced from 9 subjects and utilizing a RepVGG-inspired neural architecture, the proposed method leverages both ECG and PPG inputs. The results exhibit significant performance enhancements in BP prediction, notably under erratic conditions. Though further studies are necessary, the advancements achieved through this research offer notable contributions to the realm of BP monitoring.

1. 연구 배경

혈압은 심혈관 질환의 예방 및 진단에 핵심적이다. 혈압의 변동은 하루에도 여러 조건에 의해 발생하므로, 지속적으로 관리하는 것이 필요하다. 혈압 측정에 일반적으로 사용되는 것은 상완 동맥에서의 오실로메트릭 커프 기반 방식이다. 하지만 커프의 압력으로 발생하는 불편함과 부피로 인해 일상적인 사용에 제약이 있다. 이를 해결하기 위해 ECG와 PPG 등의 생체 신호를 통해 혈압을 추정하는 연구가 활발히 진행되고 있다.

생체 신호를 사용하는 방법으로는 특징 추출 기반 방법과 딥러닝 기반 방법이 있다. 특징 추출에는 혈압과 연관성이 있는 Pulse transit time(PTT)을 주로 사용하는데, 잡음에 민감하며 정확도가 떨어진다. 딥러닝 모델의 경우 정확도는 높지만 연산량이 많아 옛지 디바이스에서 실시간 처리에 한계가 있다. 그럼에도 웨어러블 기기의 보급과 기기에 내장된 센서를 이용하여 실시간 생체 신호 기반 혈압 예측이 가능해졌다. 또한 OMRON HEM-6232T와 같이 상완대신 손목에 감는 형식으로 휴대가 용이한 커프형 혈압계도 등장하였다.

하지만 여전히 예측 오차가 존재하며 심혈관 질환 환자나 불안정한 상태의 혈압 변동 패턴에는 대응하기 어렵다는 단점이 있다. 또한 재보정을 자주 할 경우 측정에 따르는 불편함과 압박으로 인한 내출혈이 발생할 수 있어 재보정을 얼마나 할 것인지에 대한 문제가 제기되어 왔다. 본 논문에서는 이러한 재보정 타이밍에 대한 문제를 A2C와 PPO 강화학습 알고리즘을 통해 결정하도록 하는 방안을 제안한다.

2. 연구 방법

2.1. 데이터 수집 및 전처리

본 연구에 사용한 데이터는 총 9명의 피실험자를 대상으로 광운대학교 기관심사위원회(IRB No. 7001546-202300131-HR(SB)-001-03)의 승인을 받아 수집되었다. 혈압의 경우 Finometer를 왼손 중지, PPG 신호는 Biopac MP36을 오른손 검지에, ECG 신호는 Einthoven의 삼각형을 활용하여 측정하였다. [1]

각 신호는 총 30분의 시간동안 1kHz의 주파수로 동시에 샘플링 되었고, 실험 시작 후 5분, 15분, 25분 경과 후 1분 동안 피험자의 오른발을 얼음물에 담가 혈압에 변동성을 주었다. bandpass filter를 사용하여 잡음을 제거하였는데, ECG의 경우 고주파 통과 필터와 저주파 통과 필터의 임계값을 각각 0.5Hz, 35Hz로 하였고, PPG의 경우 0.5Hz, 15Hz로 하였다.

2.2. 네트워크 구조 및 실험 방법

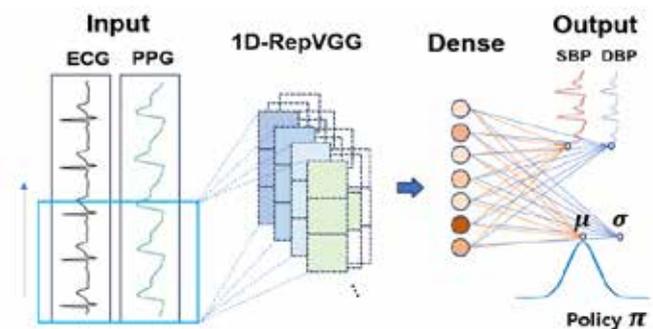


그림 1. 1D RepVGG[2]를 통해 학습된 네트워크를 압축한 뒤, 이를 모델의 혈압 예측과 강화학습 알고리즘의 정책 샘플링에 활용한다.

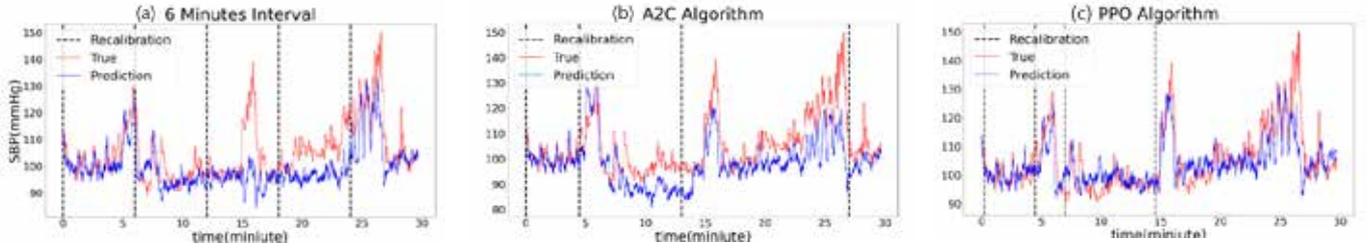


그림 2 : 동일한 데이터에 대하여 세 가지 재보정 알고리즘을 사용해 혈압을 추정한 결과이다. 검정색 점선은 재보정 시점, 빨간색 선은 혈압 측정값, 파란색 선은 1D RepVGG 모델을 통해 추정한 혈압 예측값이다. (a) : 첫 샘플부터 6분 간격으로 재보정을 수행한 결과. 두 번째 얼음을 처리에 반응하지 못하였다. (b) : 1분마다 A2C 알고리즘을 통해 재보정 여부를 결정한 결과. (c) : 1분마다 PPO 알고리즘을 통해 재보정 여부를 결정한 결과.

9 명의 피실험자 각각에 대하여 재보정 예측 테스트를 위한 모델을 총 9 개 준비했다. 이 때 각 모델은 테스트할 피실험자의 데이터를 제외하여 학습시켰다. 연구에 사용된 딥러닝 모델은 RepVGG [2]에서 영감을 받아 정확성과 실시간 성능을 모두 만족하도록 하였다. 신호의 지역적 특징을 학습하기 위해 1D-CNN 을 사용하였고, structural reparameterization 을 통해 학습에 사용한 세 개의 branch 를 하나로 압축하였다. 학습된 네트워크는 혈압 예측에 사용되며, 효율을 위해 CNN 계층의 파라미터는 고정시키고 출력의 Fully-Connected layer 만 변경하여 강화학습에 활용한다.

A2C [3]는 기존 Actor-Critic 의 변형으로, Actor 는 특정한 Action 을 취할 확률을 결정하고 Critic 은 그 행동의 가치를 평가한다. Actor 는 Critic 의 피드백을 기반으로 정책을 업데이트하는데, Advantage 개념을 도입해 정책의 분산을 줄여 성능을 개선시켰다. PPO [4]는 TRPO(Trust Region Policy Optimization)의 아이디어를 기반으로, 정책을 큰 변동없이 갱신하며 효율적으로 학습하는 방법을 제안한 알고리즘이다.

두 알고리즘은 매초 입력신호인 ECG 와 PPG 를 Observation 으로 받고, Action 으로 재보정 여부를 결정한다. 적은 보정으로 혈압의 변동성을 정확하게 예측하기 위해 보정 횟수와 오차를 사용해 보상을 설계하였다. 보상은 다음과 같이 재보정 결정 시마다 실제 혈압과 예측한 혈압의 MSE 를 사용하였고, Episode 종료 시점에서 재보정 횟수와 전체 MSE 를 보상으로 추가하였다.

$$MSE_k = \frac{1}{k-t+1} \sum_{i=t}^k (p_i - g_i)^2 \quad (1)$$

$$R_t = -MSE_{ta} \text{ where } a \in \{0, 1\} \quad (2)$$

$$R_{Calib} = -\alpha n_{Calib} \quad (3)$$

$$R_T = -\beta MSE_T \quad (4)$$

$$R = R_t + R_{Calib} + R_T \quad (5)$$

Action a는 0 또는 1의 값으로 재보정 여부를 결정한다. α 와 β 는 하이퍼 파라미터로 실험적으로 찾았다. 커프형 혈압 측정의 경우 일반적으로 40 초 정도가 걸리며, 측정을 통해 얻은 1 틱의 데이터는 학습에 사용하기에 너무 적어 40 초 동안의 입력 데이터에 대응시켜 40 개의 데이터로 증강시켜 재보정을 수행하였다.

3. 연구 결과

그림 1을 보면, 6분 주기로 총 5번 재보정을 하여 얻은 혈압 예측 결과와 A2C 알고리즘, PPO 알고리즘의 성능을 비교하였다. 6분 주기로 재보정을 하였을 때 두 번째 얼음을 변동에 반응하지 못한 것과 대비하여, 두 강화학습 알고리즘 모두 혈압 변동이 매우 크게 나왔음에도 결과를 적은 오차로 구하였다.

재보정 방법	SBP(MAE)	DBP(MAE)	재보정 횟수
재보정 전	23.264	18.775	0
10분 간격	19.463	13.75	3
6분 간격	15.774	8.708	5
A2C	11.7	7.121	4.22
PPO	9.836	6.362	3.89

표1. 알고리즘 별 9명의 피실험자에 대한 평균 결과 (MAE와 재보정 횟수).

본 논문에서는 강화학습을 이용한 혈압 재보정 결정 방법을 제안하였다. 혈압 재보정의 경우 많은 연구에서 그 필요성을 언급하고 있으나, 혈압 재보정 주기에 대한 일반적인 기준은 없다. 본 연구는 비교적 짧은 길이의 데이터로 실험하여 아직 검증이 필요하지만, 불안정한 혈압 데이터에서 성능 향상을 얻어내었다는 점에서 의의가 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596).

5.참고 문헌

- [1] Sunarya, Unang, and Cheolsoo Park. "Optimal Number of Cardiac Cycles for Continuous Blood Pressure Estimation." IEEEE Transactions on Smart Processing & Computing 11.6 (2022): 421-425
- [2] Ding, Xiaohan, et al. "Repvgg: Making vgg-style convnets great again." Proceedings of the IEEE/CVF conference on computer vision and pattern recognition. 2021.
- [3] Schulman J, Wolski F, Dhariwal P, Radford A, Klimov O. Proximal policy optimization algorithms. arXiv preprint arXiv:1707.06347. 2017 Jul 20.
- [4] Konda V, Tsitsiklis J. Actor-critic algorithms. Advances in neural information processing systems. 1999;12.

3차원 디지털 치과 스캐너 데이터의 치아 축 예측을 위한

사원수기반의 Point-Net 회귀 모델 개발

김근혜¹, 이세나¹, 진용규², 양세정^{1*}

연세대학교 정밀의학과¹, (주)디오코²

Development of a Point-Net regression model based on the number of quaternions for tooth axis prediction from 3D digital dental scanner data

Geunhye Kim¹, Sena Lee¹, YongKyu Jin², Sejung Yang^{1*}

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea¹

Diorco, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17095, Republic of Korea²

*syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Detecting the exact tooth axis from a tooth surface model digitized by a recent 3D dental scanner is an important process for analysis and realignment of tooth position. Therefore, in this study, we extract Point-Net-based 3D tooth features to automatically detect the axis of the tooth on the 3D tooth surface, and set the axis of the tooth by predicting quaternions through regression analysis. The data used for learning was studied in four combinations, and the results were cross-analyzed. As a result of tooth axis detection for various data combinations, the teeth characteristics of the upper and lower jaw were different, so separating them and learning them separately showed better accuracy. In this study, we developed a model to automatically detect tooth axes from digitized tooth surface data obtained with a 3D dental scanner.

1. 연구 배경

최근 3차원 치아 스캐너에 의해 디지털화된 치아 표면모델에서 정확한 치축을 탐지하는 것은 치아 위치의 분석 및 재배열을 위해 중요한 과정이다. 치축은 치아의 기울기를 의미하며 치축을 탐지하는 기능은 디지털 교정 소프트웨어에서 치아를 올바른 방향으로 배열하기 위해 중요한 부분이다. 3차원 치아 표면에서 치축을 자동으로 탐지하는 것은 치아 모양이 대상에 따라 크게 달라지기 때문에 어려운 작업이다.

기존에는 치축을 설정하는 작업은 대부분 육안으로 치아의 회전 정보를 확인하고, 수동으로 치축을 찾아 올바른 방향으로 회전시키는 작업을 수행한다. 하지만 많은 환자의 치아 데이터를 확인하고 치아의 축을 설정하는 것은 많은 시간이 할애되며, 정확도가 떨어지고, 피로감을 느낄 수 있게 된다.

따라서 치축 탐지를 자동화 하기 위해 3차원 디지털 치과 스캐너 데이터를 이용하여 사원수 기반의 Point-net 회귀 모델을 개발하는 것을 목표로 한다.

기존의 연구에서 3D 치아의 데이터에서 축을 예측하는 방법으로는 6D pose estimation[1]과 ICP(Iterative Closest Point)[2]가 있다. 6D pose estimation기반의 모델은 공간, 색상, 질감, 조명이 약간만 변해도 추정할 포인트 클라우드와 정확한 타겟 모델과 잘 일치하지 않아 정확도가 떨어지며, ICP기반의 모델은 Point-Net[3]기반의 모델보다 성능이 떨어졌다. 따라서 본 연구에서는 치축을 정확하게 탐지하기 위해 Point-Net기반의 모델을 이용하여 3D 치아의 특징을 추출하고, 이러한 특징을 기반으로 회전각도를 예측하는 회귀 모델을 이용하여 치축을 예측하는 모델을 개발하고자 한다.

2. 연구 방법

2-1) 데이터셋

본 연구에서는 3차원 디지털 치아 스캐너를 이용하여

획득한 70명의 피험자의 치아 데이터를 사용했다. 피험자 별로 상악과 하악 각각 한 개씩 구성되어 있으며, 환자 70명의 치아 개수인 상악 하악에 존재하는 앞니, 송곳니, 작은 어금니, 큰 어금니들을 포함하여 1,918개이다.

딥러닝 모델을 안정적으로 학습시키기 위해 치아 데이터수가 매우 적기 때문에 데이터 증강 기법중 회전변환을 사용하여 데이터 수를 늘렸다.

회전변환은 (0,0,1)벡터 기준으로 x축, y축, z축을 기준으로 45°~45°도 범위로 무작위로 각도를 설정하여 회전시켰고, 원본 데이터를 포함한 다양한 방향을 갖는 데이터셋은 총 28,315개의 점구름(point cloud) 데이터로 구성되었다.

이를 통해 딥러닝 모델의 입력 데이터는 회전된 치아의 점구름 데이터이며, 치축을 예측하고자 하는데에 사용된 정답 데이터(label)는 점구름 데이터와 동일하게 회전 변환이 적용된 사원수(quaternion)[4]값이다.

2-2) 사원수

3차원 공간에서 회전을 표현하는데 오일러 각도(Euler angle)와 사원수(quaternion)가 사용된다. 본 연구에서는 사원수를 사용하여 치축을 예측하였다. 그 이유는 오일러 각도는 회전을 하다보면 특정 시점에 한 축이 축 자체의 역할을 잃어버리게 되는 현상인 짐벌락 문제가 발생하는 반면 사원수의 경우 한 축을 기준으로 해당 각도만큼 회전시키기 때문에 즉 다른 축에 대한 의존성이 없기 때문에 짐벌락 현상이 발생하지 않는다. 또한 오일러각의 경우 회전시마다 9개의 행렬 원소를 필요로 하지만 쿼터니언의 경우 4개의 원소로만 표현되기 때문에 연산 효율이 좋다는 장점이 있다.

$$q = q_0 + iq_1 + jq_2 + kq_3 \quad (1)$$

사원수(quaternion)은 식 (1)과 같이 표현되며, 각도를 표현하는 스칼라(q_0)와 회전 축인 벡터($iq_1 + jq_2 + kq_3$)로

구성된다. 여기서 i, j, k 는 3D 공간에서 각각 x, y, z 축 회전을 나타내는 허수 단위이다.

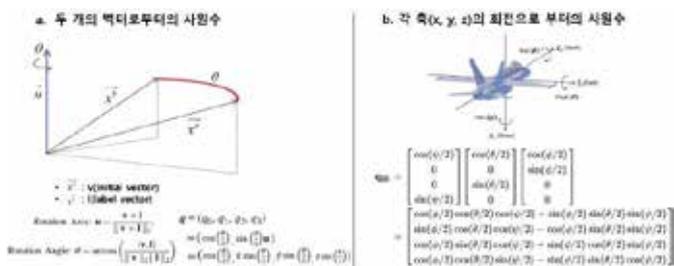


그림 1. 사원수 변환

2-3) 모델 및 파라미터

model은 Point-Net을 사용했으며, Point-Net을 사용해서 input에 teeth segmentation으로 얻게 되는 3d 치아 매쉬를 점으로 샘플링(point-sampling) 후 얻은 점구름(point-cloud)을 입력으로 하여 출력은 사원수(quaternion)이다. 학습에 사용된 하이퍼파라미터는 다음과 같다. optimize는 Adam을 사용하고, learning rate는 1e-4로 epoch는 250으로 설정하여 학습했다. 손실함수는 회귀모델에서 사용하는 MSE(Mean Squared Error)를 사용하였다.

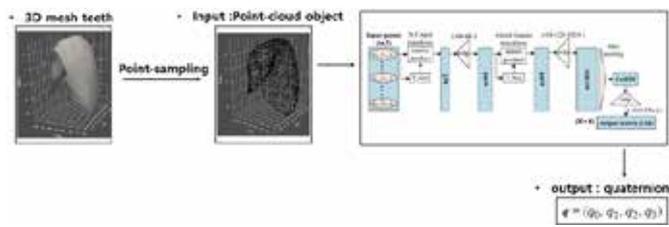


그림 2. Point-Net기반 사원수 예측 모델 구조

2-3) 데이터셋 분류

실험은 치아의 케이스별마다 모델을 나누어 진행했으며, 총 4번의 실험을 했다. 각 조건별로 학습에 사용된 치아 번호는 파란색 박스안에 나타냈다.



그림 3. 케이스별 학습 데이터셋 구성

2-3) 모델 훈련

각 경우의 데이터에서 학습(train)에 쓰이는 데이터 수를 전체 데이터의 80%, 검증(validation)에 쓰이는 데이터 수는 전체 데이터의 15%, 나머지는 5%는 Test-set으로 나누었다. 학습속도증가를 위해 Automatic Mixed Precision(AMP)[5]을 활용했다.

3. 연구 결과

3-1) 학습 조건 별 손실(Loss) 비교 결과

표 1에서는 Case별로 Test-set을 기반으로 각 3D 치아의

점구름(point-cloud)을 모델에 넣고 나온 output과 label을 통해 얻은 손실값들의 평균이다.

	Case1	Case2	Case3	Case4
Loss	0.018	0.022	0.36	0.056

표 1. 학습 조건 별 손실값

3-3) 평가(evaluation)

평가는 Test-set으로 진행했으며, 정답과 예측 벡터 사이 각도의 평균(Average)과 사이 각도중에서 제일 작은 각도(Minimum)와 제일 큰 각도(Maximum)를 가지고 성능을 평가했다.

	Case1	Case2	Case3	Case4
Average	20.4°	21.58°	25.2°	18.9°
Minimum	0.69°	3.0°	1.14°	3.45°
Maximum	75.28°	67.47°	64.3°	42.72°

표 2. Case별 평가 표

3-4) 실험 결과

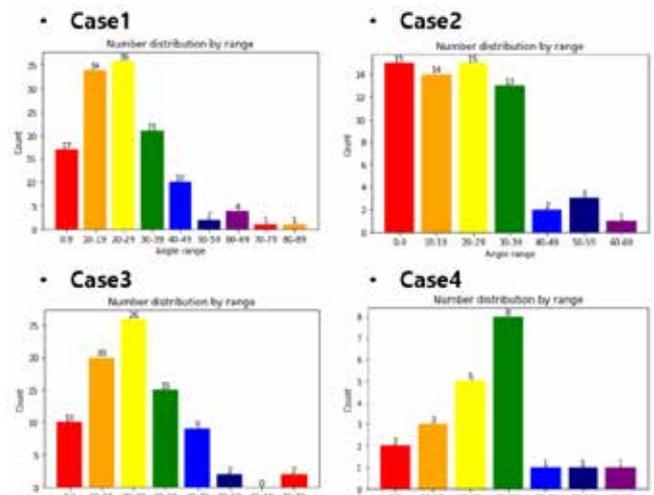


그림 5. 학습 조건 별 각도 오차 결과 (정답과 예측 벡터 사이 각)

3-5) 고찰

본 연구에서는 치측을 정확하게 탐지하기 위해 Point-Net기반의 모델을 이용하여 3D 치아의 특징을 추출하고, 이러한 특징을 기반으로 회전각도를 예측하는 회귀 모델을 이용하여 치측을 예측하는 모델을 개발했다. 표1과 같이 정답 벡터와 예측 벡터 사이의 오차가 제일 낮은 경우는 상악 앞니와 하악 앞니 데이터가 포함된 경우(case 1)였다. 제일 큰 오차를 갖는 경우는 상악의 11치아만 포함된 경우(case 4)이다. 이는 데이터셋을 분석한 결과, case1에 비해 case4의 데이터 수가 비교적 작았다. 상악 앞니만 포함된 (case 2)와 상악 및 하악의 앞니가 포함된 (case 3)를 비교했을 때, 상악과 하악의 치아를 분리하여 학습된 결과 오차가 더 작은것으로 확인했다. 이러한 이유는 상악과 하악의 앞니 형태가 다르기 때문에 분리하여 학습한 결과 더 적은 오차를 보이는 것이다. 표 2를 통해서 case별 마다 평균은 18°~25°를 나타냈다. 그림 5에서 정답과 예측 벡터의 사이 각 범위를 살펴보면, 0°~39°까지의 범위가 많이 분포해 있는 것을 확인할 수 있었다.

추후 연구에서는 각도 범위를 0°~10°로 하는 것을 목표로 하고 있으며, 이를 위해서 다양한 point-cloud의 특징을

추출하는 모델들(Point-Net++, DGCNN 등) 및 다양한 손실 함수(MAE, RMSE 등)을 적용하여 추출된 특징을 회귀모델을 통해 사원수(quaternion) 예측의 성능 향상을 목표로 연구를 진행하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160)

5.참고 문헌

- [1] He, Zaixing, et al. "6D pose estimation of objects: Recent technologies and challenges." *Applied Sciences* 11.1 (2020): 228.
- [2] Chetverikov, Dmitry, et al. "The trimmed iterative closest point algorithm." *2002 International Conference on Pattern Recognition*. Vol. 3. IEEE, 2002.
- [3] Qi, Charles R., et al. "Pointnet: Deep learning on point sets for 3d classification and segmentation." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2017.
- [4] Shoemake, Ken. "Animating rotation with quaternion curves." *Proceedings of the 12th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. 1985.
- [5] Micikevicius, Paulius, et al. "Mixed precision training." *arXiv preprint arXiv:1710.03740* (2017).

SNN 기반 UWB-Radar를 활용한 호흡 수 추정 시스템

안재원^{1*}, 최상호²

광운대학교 컴퓨터공학과¹

광운대학교 컴퓨터정보공학부²

SNN-based Respiratory rate estimation system Using UWB-Radar

Jaewon An^{1*}, Sang Ho Choi²

¹Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

²School of Computer and Information Engineering, Kwangwoon University, Korea

*jaewonan95@gmail.com

Abstract

Recently, unrestrained vital monitoring has been used in many areas of daily life. Cameras were used in a no-holds-barred way, which is causing privacy problems. To replace this, vital signs such as respiratory rate can be obtained by measuring chest movement through ultra-wideband (UWB) radars. UWB radar can be measured for a long time due to its high permeability and low power characteristics and can solve privacy problems. In addition, the existing deep learning models CNN and LSTM were mainly used, which has the disadvantage of high power consumption through many operations. Spiking Neural Network (SNN) is intended to be replaced by reducing power consumption by using only discrete information. In addition, Latency Encoding was used as a process of converting to Spike image for application to SNN models. We tried to obtain results through comparison of computational amount and accuracy with existing deep learning models. Therefore, this study proposes an SNN-based respiratory estimation system using UWB radar

1. 연구 배경

현대 사회에서 코로나 19 등으로 인해 헬스케어 및 건강 모니터링에 대해 많은 관심이 떠오르는 추세이다. 노인, 고혈압, 당뇨 등 지속적인 모니터링이 필요한 사람뿐만 아니라 건강한 사람들도 꾸준히 관리의 필요성을 깨닫고 있다. 이러한 모니터링을 하기 위해 기존에는 병원 및 지정 장소에 입원 후 모니터링과 전문가의 도움이 불가피했다. 또한 측정을 하기 위해 전극 및 와이어를 통해 신체의 직접 부착함으로 인해 많은 불편함과 피부염 등의 부작용이 발생할 수 있다. 이로 인해 무구속적인 무선 측정 방식이 많이 이용되고 있다.

무선 방식 중 하나인 UWB 레이더는 바이탈 신호 모니터링[1], 사용자 인식[2], 낙상 검출[3] 등 헬스케어 및 바이탈 모니터링 다방면에서 사용되고 있다. UWB 레이더는 다른 레이더에 비해 높은 투과성 및 저전력 특성으로 인해 무구속적으로 장기간 측정 가능하다는 장점이 있다. 또한 카메라에 비해 가정환경에서 사용하기에 프라이버시 이슈가 적다는 특성도 가지고 있다.

이를 토대로 UWB 레이더로 딥러닝 모델을 활용한 호흡 및 심박을 추정하는 많은 연구들이 진행되어 왔다. [4]는 More-Fi라는 UWB 레이더를 이용하여 딥러닝 모델을 활용한 Motion-robust 호흡 추정 시스템을 연구하였다. 호흡의 경우 움직임의 Noise에 취약하다는 단점이 있어 이를 해결하기 위해 CNN 모델을 활용하여 인코더와 디코더로 호흡 파형을 선별하는 시스템을 구성하였다. 이 실험은 12명의 피실험자 및 66시간의 데이터셋을 사용하였고 레퍼런스 호흡 파형과 Cosine Similarity가 약 95%에 해당하는 결과를 얻어 냈다. 또 다른 연구로 [5]는 UWB 레이더 기반 무호흡-저호흡 이벤트 감지를 위한 CNN-LSTM

시스템이다. 이 연구에서는 CNN과 LSTM을 결합한 딥러닝 모델을 사용하였는데 CNN은 노이즈 필터링 및 신호 또는 이미지에서 중요한 특징을 추출하였고 LSTM은 CNN에서 시간 종속성을 추출할 수 없었던 부분을 해결하기 위해 추가하여 진행하였다. 이에 따른 결과로 $\kappa : 0.728$, Accuracy : 93%에 해당하는 값을 얻었다.

이와 같이 UWB 레이더 기반 딥러닝 모델로 CNN 혹은 LSTM을 많이 사용하였다. 그러나 기존 딥러닝 모델의 경우 텐서 또는 float형의 행렬곱을 통해 연산이 이루어져 많은 행렬 연산을 필요로 하여 상당한 전력 소모가 이루어진다. 이를 대체하여 CNN 및 LSTM과 같은 인공신경망의 한 종류인 Spiking Neural Network(SNN)은 인간의 뇌를 모방한 모델이다. SNN은 spiking이 정보의 단위가 되고, 뉴런과 시냅스로 구성이 된 네트워크를 통해 정보를 전파한다. SNN의 특징으로 이산적인 정보만을 사용함으로써 적은 연산을 통해 전력 소모가 기존 딥러닝 모델에 비해 적다는 장점이 있다.

따라서 본 연구에서는 UWB 레이더를 활용한 SNN 기반 호흡 수 추정 시스템을 제안하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구의 목표는 레이더 데이터를 스파이크 이미지로 변환 후 SNN 모델에 적용하여 Regression으로 호흡 수를 추정하는 시스템을 연구하고자 한다.

먼저 사람의 호흡수를 추정하기 위해 UWB 레이더를 통해 사람이 호흡 부근의 signal을 획득해야 한다. 이러한 데이터셋을 직접 얻기 위해 앉아있는 상태에서 2분씩 30번의 측정을 통해 약 60분 가량의 데이터셋을 획득하였다. 이를 토대로 UWB 레이더로 호흡을 추정할 때 흉곽의 움직임의 레이더 signal을 토대로 측정함으로 호흡 추정 부근에서 +-15씩 거리를 뽑아내어 호흡의 특성을 추출할 수 있도록 하

었다.

2분간의 레이더 이미지는 그림 1-(a)의 형태를 따른다. 이를 바탕으로 얻은 Signal을 학습을 진행하기 위해 20fs의 signal을 10초씩 구성하여 이미지로 변환하였다. 그림 1-(b)과 같은 형태로 이미지는 31 x 200으로 구성하였다. 총 2분간 데이터를 window shift 1초씩 진행하여 한 번의 측정당 110개의 dataset으로 총 3300개의 이미지를 얻었고 3000개의 데이터를 Train으로 300개의 데이터를 Test로 분할해 주었다.

레이더 신호를 이미지로 변환한 후 이를 SNN에 적용하기 위해 Spike encoding의 한 종류인 Latency Encoding을 적용하여 Spike 이미지로 변환해 주었다. Latency Encoding은 값이 threshold 값을 통해 큰 순서대로 spike가 발생하도록 하는 Encoding이다. 이 때 threshold는 0.2로 진행하였고 time-step은 8로 하였다. 그림 2는 기존 레이더 이미지를 Spike Encoding을 통해 Spike Image로 변환한 결과이다.

Regression으로 SNN 모델을 구현하기 위해서는 Backpropagation을 직접 구현해 주어야 한다. SNN의 경우 이산적인 정보만을 가지고 있기 때문에 Gradient descent 방식을 적용할 수 없어 surrogate function을 이용하여 Gradient descent 방식을 구현해 주었다. 그림 3은 해당 방식을 이용하여 Input layer, hidden Layer, Output Layer로 구현한 모델이다. 이산적인 정보만을 가진 SNN은 Layer 개수가 늘어날 경우 과도한 학습으로 인해 오히려 학습이 잘 되지 않아 Layer는 3개로 구성하였다.

이를 바탕으로 레이더 이미지를 Spike Image로 변환한 후 SNN 모델에 적용하여 실험을 진행하였다.

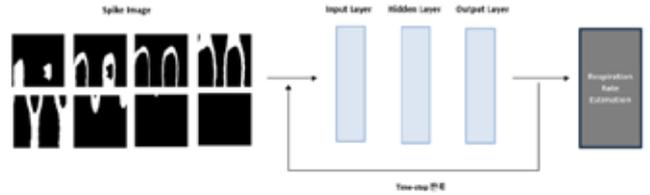


그림 3. 제안된 SNN 모델을 적용한 전체적인 Process

3. 연구 결과

직접 측정된 레이더 이미지를 SNN 이미지로 변환하여 SNN 모델에 적용을 진행하고 있다. 이를 토대로 SNN 모델을 활용한 호흡 수 추정에 대해 Accuracy 및 Loss 결과를 추출할 예정이며 기존 CNN 및 LSTM 모델과의 Computational complexity를 비교하여 방식과 모델의 우수성을 증명하고자 한다.

4. 향후 연구 방향

기존 딥러닝 모델을 SNN 모델로 변환하여 호흡 수 추정을 진행하고자 하였다. 이를 토대로 기존 CNN 및 LSTM과 같은 딥러닝 모델에 비해 Computational complexity의 우월성을 입증하고자 한다. 또한 호흡 수 추정을 넘어 심박 및 다른 바이탈 신호를 SNN에 적용하는 연구를 추후에 진행하고자 한다..

5. Acknowledgements

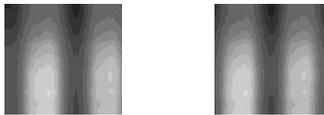
본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 대학ICT연구센터육성지원 사업(IITP-2023-RS-2022-00156225) 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2011-0031866 and NRF-2018M3A9D7079485)

6. 참고 문헌

[1] Ding, Yipeng, et al. "A novel real-time human heart rate estimation method for noncontact vital sign radar detection." *IEEE Access* 8 (2020): 88689-88699.
 [2] Qi, Rui, et al. "Multi-classification algorithm for human motion recognition based on IR-UWB radar." *IEEE Sensors Journal* 20.21 (2020): 12848-12858
 [3] Maitre, Julien, Kevin Bouchard, and Sebastien Gaboury. "Fall detection with UWB radars and CNN-LSTM architecture." *IEEE journal of biomedical and health informatics* 25.4 (2020): 1273-1283.
 [4] Z.Tianyue, C.Zhe et al, "More-Fi: Motion robust and Fine-grained Respiration Monitoring via Deep-Learning UWB Radar", *SenSys*, 2021: 111-124
 [5] HB Kwon, D Son, SH Choi, et al. "Hybrid CNN-LSTM Network for Real-Time Apnea-Hypopnea Event Detection Based on IR-UWB Radar, *IEEE Access*, 2021



(a) 전체 2분간의 레이더 데이터 이미지



(b) 10초의 레이더 데이터 이미지

그림 1. 레이더 신호를 이미지로 변환한 결과

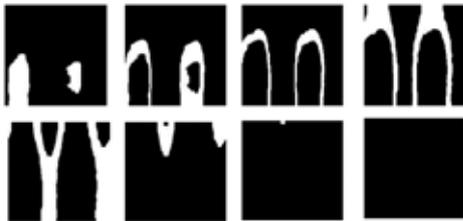


그림 2. 레이더 이미지를 Spike Image로 변환

Ordinal Logistic Regression with Multiple *in silico* Biomarkers for Cardiac Drug Toxicity Evaluation: A Pilot Study.

Ali Ikhsanul Qauli¹, Yunendah Nur Fuadah¹, Nurul Qashri Mahardika T¹, Muhammad Adnan Pramudito¹, Aroli Marcellinus¹, Ki Moo Lim^{1,2*}

¹Department of IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi, Korea.

²Meta Heart Co., Ltd., Gumi, Korea

*kmlim@kumoh.ac.kr

Abstract

Drug-induced *torsade de pointes* (TdP) has become a crucial concern for regulatory boards and researchers worldwide. The new cardiac safety paradigm entitled the Comprehensive *In vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) has been proposed that allows various research using multiple *in silico* biomarkers to predict TdP risk of drugs with highly complicated machine learning (ML) structures. The results have shown good performance in classifying TdP risk of drugs into low, intermediate, and high risk. However, the sophisticated ML models may hinder the classifier system's interpretability, thus reducing the mechanistic insight of the role of *in silico* biomarkers in affecting the TdP risk of drugs. We proposed a simple ML structure using ordinal logistic regression (OLR) with *in silico* biomarkers, namely membrane potential rate during repolarization from *in silico* simulations of two ventricular cell models. The classifier showed a relatively good performance compared to previous study with more mechanistic insight.

1. Introduction

The *torsade de pointes* (TdP) has been known as a dangerous arrhythmia that can lead to sudden cardiac death. International regulatory boards and researchers have proposed the Comprehensive *In vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA) to classify the drugs that can lead to TdP.

A study proposed by [1] utilized a simple machine learning (ML) model of ordinal logistic regression (OLR) using qNet as the sole biomarker to predict the TdP risk of drugs. The authors deployed *in silico* studies with and without the dynamic hERG model. The model with dynamic hERG was much superior to that without dynamic hERG. However, the *in vitro* data for dynamic hERG is very rare, and the reproducibility is also limited, making it practically difficult to follow.

Furthermore, some studies have attempted to build a classifier model to predict TdP risk of drugs using complex ML models such as artificial neural networks (ANN) with a considerably good performance [2]. However, the sophisticated ML models may be complicated to interpret, and the physiological insight may be lost. Therefore, we propose a simple ML structure using OLR with multiple *in silico* biomarkers to predict the TdP risk of drugs and ensure the drug classifier system's sufficient performance and interpretability.

2. Methods

The general formula for the electrophysiological model of the cardiac cell can be expressed as follow:

$$dV_m/dt = -(I_{stim} + I_{ion})/c_m$$

where the V_m is membrane potential, I_{stim} is the stimulus current, I_{ion} is the sum of ionic currents, and c_m is the cell's membrane capacitance. Various cardiac cell models incorporate different ionic currents. In this study, the cardiac cell models utilized for TdP classification were models proposed by [3] and [4].

The drug effect followed the model proposed by [5,6]. The inhibition effect from drug can be expressed as follows:

$$\text{inhibition effect} = [1 + (IC_{50}/D)^H]^{-1}$$

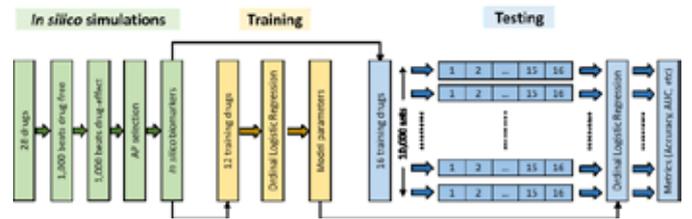


Figure 1. The proposed workflow of cardiac drug toxicity evaluation.

where the H is the drug's Hill coefficient and IC_{50} is the 50% inhibition concentration of drug. Then, the ion channel conductance under drug's effect can be expressed as follows:

$$g_i = g_{control,i} \times (1 - \text{inhibition effect})$$

where g_i is the maximum conductance of ion channel i under drug effect and $g_{control,i}$ is the maximum conductance of ion channel i without drug. There were 12 training drugs and 16 testing drugs incorporated in this study, found in <https://github.com/FDA/CiPA/tree/Model-Validation-2018>.

The simulation protocol for obtaining *in silico* biomarkers was the same as the one proposed by [7]. At first, the simulation of 1,000 drug-free beats was conducted, followed by 1,000 beats under drug effect. From the last 250 beats (under drug effect), the action potential (AP) with the highest maximum membrane potential rate during repolarization was selected to generate *in silico* biomarkers.

The OLR model with two input features to classify the TdP risk of drugs into low, intermediate, and high-risk can be expressed as follows:

$$z_1 = \alpha_1 - \beta_1 x_1 - \beta_2 x_2$$

$$z_2 = \alpha_2 - \beta_1 x_1 - \beta_2 x_2$$

$$P(\text{risk} \leq \text{low}) = (1 + e^{-z_1})^{-1}$$

$$P(\text{risk} \leq \text{intermediate}) = (1 + e^{-z_2})^{-1}$$

where α_1 and α_2 are the intercept, β_1 and β_2 are the weight of features (x_1 and x_2), and $P(\text{risk} \leq \text{Risk})$ is the cumulative probability of risk being less than or equal to "Risk". The β_1 is the weight for the first feature (dV_m/dt_{repol} from [3] model) and β_2 is the weight for second feature (dV_m/dt_{repol} from [4] model).

Table 1. The comparison of results from 10,000 tests with previous studies.

Number of feature(s)	1	9	2	
ML model	OLR	ANN	OLR	
Model's parameters	-	-	$\beta_1 = 27.1607$ $\beta_2 = -3.8742$ $\alpha_1 = -8.4072$ $\alpha_2 = 0.8641$	
AUC	Low	0.86 (0.82-0.90)	0.98 (0.91-1)	0.93 (0.91-0.92)
	Intermediate	-	0.83 (0.73-0.91)	0.73 (0.54-0.87)
	High	0.86 (0.81-0.90)	0.92 (0.85-0.96)	0.91 (0.77-0.96)
Accuracy	Low	-	-	0.81 (0.63-0.94)
	Intermediate	-	-	0.68 (0.50-0.81)
	High	-	-	0.87 (0.81-0.88)
Reference	[1]	[2]		

The probability of a drug sample to be in a particular class can be expressed as follows:

$$P(\text{risk} = \text{low}) = P(\text{risk} \leq \text{low})$$

$$P(\text{risk} = \text{intermediate})$$

$$= P(\text{risk} \leq \text{intermediate}) - P(\text{risk} \leq \text{low})$$

$$P(\text{risk} = \text{high}) = 1 - P(\text{risk} \leq \text{intermediate})$$

Finally, using the trained models, the 10,000 tests as proposed by [1] were conducted to quantify the performance of the ML models.

3. Results

The results from 10,000 tests and their comparison with previous studies are shown in **Table 1**. Our proposed model resulted in a fairly good performance compared to previous research. The AUC scores for classifying low and high-risk drugs are within "excellent" criteria (AUC > 0.9), while the AUC scores for predicting intermediate-risk drugs are "minimally acceptable" (AUC > ~0.7). The results from [1] without dynamic hERG model showed "good performance" (AUC > ~0.8) for classifying low and high-risk drugs. Moreover, the AUC scores from [2] yielded "excellent" results for classifying low and high-risk drugs and "good" for intermediate-risk classification.

However, even though the performance from [2] showed superior results than our proposed model, the ML architecture utilized (ANN) was much more sophisticated and complex to interpret. From the model parameters of β_1 and β_2 indicated that the dV_m/dt_{repol} resulted from [3] was more significant in influencing the TdP risk prediction of the OLR model.

Furthermore, our proposed model is superior to the single in silico feature model as proposed by [1], indicating that the in silico simulation without dynamic hERG model could perform quite well in classifying TdP risk of drugs, minimizing the need for dynamic hERG *in vitro* experiments.

4. Acknowledgements

This research is 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), the MSIT (Ministry of Science and ICT) 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), and Korea Ministry of SMEs and Startups under Industry-University-Research Institute platform cooperation R&D(S3310623).

5. References

- [1] Z. Li et al. "Assessment of an In Silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the CiPA Initiative" *Clin. Pharmacol. Ther.*, 105: 466-475, 2018
- [2] Y. Yedam et al. "Assessment of Drug Proarrhythmicity Using Artificial Neural Networks With in silico Deterministic Model Outputs" *Front. Physiol.*, Vol 12, 2021
- [3] S. Dutta et al. "Optimization of an In silico Cardiac Cell Model for Proarrhythmia Risk Assessment" *Front. Physiol.*, Vol 8, 2017
- [4] J. Tomek et al. "Development, calibration, and validation of a novel human ventricular myocyte model in health, disease, and drug block" *eLife* 8:e48890, 2019
- [5] G. Mirams et al. "Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk" *Cardiovasc. Res.* 91 (1), 53-61, 2011
- [6] A. V. Hill. "The heat produced in contracture and muscular tone" *J. Physiology* 40, 389-403, 1910
- [7] K. C. Chang et al. "Uncertainty Quantification Reveals the Importance of Data Variability and Experimental Design Considerations for in Silico Proarrhythmia Risk Assessment" *Front. Physiol.*, Vol 8, 2017

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



Student Award Session II

HiRENet: 뇌파 디코딩을 위한 원시 뇌파와 힐베르트 변환한 뇌파를 입력으로 사용하는 새로운 합성곱 신경망 구조

김민수^{1*}, 임창환^{1,2}

한양대학교 인공지능학과¹

한양대학교 바이오메디컬공학과²

HiRENet: Novel Convolution Neural Network Architecture with Raw and Hilbert-Transformed EEG Inputs for EEG Decoding

Minsu Kim^{1*}, Chang-Hwan Im^{1,2}

¹Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Korea

²Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*ich@hanyang.ac.kr

Abstract

Convolutional neural networks (CNNs) are prevalently utilized in electroencephalogram (EEG) analysis due to their ability to extract hierarchical features from high-dimensional EEG data. In this study, we proposed a novel CNN architecture for electroencephalography (EEG) decoding using raw and Hilbert transformed (HT) EEG. To evaluate the performance, two binary emotion classification tasks were conducted for valence and arousal emotion states, with comparison of the three input types: raw EEG, HT EEG, and both signals. The proposed method was evaluated with a 2-class emotional state classification problem, which showed that the performance can be improved by using both raw and HT EEG as inputs.

1. 연구 배경

뇌파(electroencephalogram)는 뇌의 상태를 측정하는 여러 방법의 하나로 안전성, 비침습성, 높은 시간 해상도 등의 장점을 가져 많은 연구 분야에서 사용되고 있다. 기존에는 뇌파를 분석하는 방법으로 여러 신호 분석 기법들과 기계학습(machine learning) 기법들을 사용했으나, 최근 심층학습(deep learning) 분야의 발전과 함께 여러 뇌파 기반 연구에서 높은 성능을 보이며 많이 사용되고 있다. 하지만 뇌파 데이터의 고차원성, 피험자마다 달라지는 뇌파의 특징 등 때문에 낮은 범용성, 과적합(overfitting) 등의 문제가 발생하고 있다. 이를 해결하기 위해서 데이터 증강(data augmentation), 여러 신호 분석 기법들과 결합 등 여러 방법이 제시되고 있다.

뇌파 기반 딥러닝 분야에서는 합성곱 신경망(convolutional neural networks)이 고차원의 뇌파 데이터에서 계층적인 특징을 추출할 수 있어 가장 많이 사용되고 있다. 합성곱 신경망 모델을 사용할 때 ShallowFBCSPNet[1]과 같이 원 뇌파를 그대로 입력으로 사용하는 경우와 뇌파의 특징을 그래프 형태로 바꿔서 입력으로 사용하는 것처럼 원시 뇌파 그대로 사용하는 것이 아닌 다른 신호 분석 기법 등을 사용하여 입력을 만들어주는 방법이 있다. 하지만 신호 분석 기법을 같이 이용하는 방법은 특정 작업에서 좋은 성능을 보여주지만 비교적 범용성은 떨어질 수 있다. 그러므로 본 연구에서는 원 뇌파의 정보를 그대로 유지하면서 특정한 정보를 얻는 방법으로 원시 뇌파와 힐베르트 변환(Hilbert transformed)된 뇌파 두 가지 입력을 동시에 사용하여 원시 뇌파 정보와 위상각(phase)에 대한 정보를 추가로 얻을 수 있는 신경망 모델을 설계했다. 두 가지 신호를 동시에 사용해 위상각에 대한 정보를 얻어 성능을 올림과 동시에 범용성을 유지할 수 있다.

본 연구에서는 원시 뇌파와 힐베르트 변환된 뇌파를 동시에 입력으로 사용하는 새로운 합성곱 신경망 구조

HiRENet을 제안한다. HiRENet의 설계는 GoogLeNet의 Inception module[2]에서 추가 입력을 평행한 입력 경로로 전달하여 특징추출(feature extraction)후에 특징지도(feature map) 결합(concatenation)을 하는 구조에서 영감을 받아 제작되었다. HiRENet은 ShallowFBCSPNet과 잔차 연결 블록을 사용하는 컨볼루션 신경망 (ResCNN) 두 개의 컨볼루션 신경망 모델을 기반으로 제작되었다. HiRENet은 Russel의 감정 차원 모델[3]을 기반으로 측정된 뇌파 감정 데이터셋을 사용하여 이진 감정 분류를 통해 평가되었다.

2. 연구 방법

HiRENet 구조의 핵심적인 특징은 원시 뇌파 신호의 정보를 유지하면서 동시에 위상각 관련 정보를 힐베르트 변환한 뇌파 신호에서 얻는 것이다. 제안된 신경망 구조는 Inception module의 이전 레이어의 입력을 받아서 여러 갈래의 평행한 다중 크기의 컨볼루션 및 풀링(pooling) 레이어로 전달되어 특징지도를 생성하고, 생성된 특징지도들이 하나로 연결되어 출력되는 구조에서 영감을 받아 제작되었다. HiRENet에서는 힐베르트 변환된 뇌파를 Inception module에서의 평행한 다른 갈래의 특징지도처럼 원 뇌파에서 파생된 특징지도로 본다.

HiRENet은 HiRENet-S와 HiRENet-R의 두 가지 버전으로 제작되었고, 각각의 모델은 ShallowFBCSPNet과 ResCNN을 기반으로 제작되었다. 전반적인 두 버전의 HiRENet 구조는 그림 1. 에 표현되어 있다. HiRENet의 두 버전 모두 두 개의 입력, 평행한 입력 경로, 특징지도 결합 총 3가지의 주요 요소로 구성되어 있다. 각 입력 경로로 원 뇌파와 힐베르트 변환된 뇌파가 입력으로 전달되고, 컨볼루션 레이어를 통해 특징 추출을 거친 다음 생성된 특징지도들이 결합되어 하나의 특징지도가 출력으로 생성된다. 제안된 모델의 성능은 원 뇌파, 힐베르트 변환된 뇌파, 그리고 두 가지 신호 전부, 총 3종류의 입력에 대한 학습 결과를 비교하여

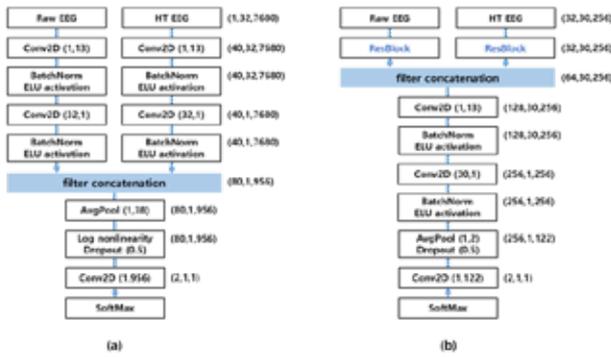


그림 1. 전반적인 HiRENet의 구조. 각 레이어의 출력 값은 각 레이어의 왼쪽에 표기되어 있다. (a) HiRENet-S. (b) HiRENet-R.

평가되었으며, 원 뇌파와 힐베르트 변환된 뇌파를 입력으로 사용했을 때는 기반 모델인 ShallowFBCSPNet과 ResCNN으로 학습하였고, 두 가지 신호 전부를 입력으로 사용했을 때는 HiRENet으로 학습하였다.

뇌파 데이터는 68명의 건강하고 젊은 실험 참가자들이 기쁨, 슬픔, 화남, 평온 4가지 목표 감정을 유도하는 8개의 영상을 보면서 측정되었다. 각 목표 감정들은 Russel의 2차원 감정 원형 모델을 기반으로 긍정적/부정적 감정과 높은/낮은 각성 상태로 분류되었다. 전처리 과정으로 뇌파 신호의 샘플링 레이트는 2048 Hz에서 128 Hz으로 다운 샘플링 되었으며, 선형 경향성이 제거되었다. 그리고 뇌파 신호는 공통 평균 기준 도출법(common average reference)을 통해 공통 잡음 성분(common noise)을 제거하였으며 4차 영위상 버터워스 필터(4th order zero-phase Butterworth filter)를 통해 0.5 Hz 에서 55 Hz 사이로 필터링 되었다.

68명의 참가자로부터 얻은 데이터로 리브-원-서브젝트-아웃 교차검증 (leave-one-subject-out cross-validation)을 통해 검증을 시도했다. 각 교차검증 과정당 한 참가자로부터 얻은 8개의 trial을 모델의 성능 검증을 위해 사용했고, 나머지 67명의 참가자로부터 얻은 536개의 trial을 학습 데이터로 사용하였다. 다중 비교를 위해 허위 발견율 (false discovery rates) 보정한 윌콕슨 부호 순위 검정 (Wilcoxon signed-rank test)을 진행했다. 통계적 유의 수준은 $p=0.05$ 로 설정하였다. 이 연구는 한양대학교의 기관생명윤리위원회 (Institutional Review Board)를 통해 승인되었다 (HYU-2019-11-007-2).

3. 연구 결과

제안된 방법은 원 뇌파, 힐베르트 변환된 뇌파, 두 신호 전부를 각각 입력으로 사용하여 ShallowFBCSPNet, ResCNN, HiRENet 3가지 신경망 모델의 이진 감정 분류 실험을 통해 평가되었다. 각 입력에 대한 모델들의 정확도는 그림 2. 에 표현되었다. 원 뇌파와 힐베르트 변환된 뇌파를 입력으로 사용했을 때의 결과를 비교하면, 모든 모델에서 두 입력 간의 평균 정확도의 차이는 작게 나타났다. HiRENet-S의 평균 정확도는 긍정적/부정적 감정 분류에서 $76.10\% \pm 1.76\%$, 각성 상태 분류에서 $76.65\% \pm 1.96\%$ 로 다른 두가지 입력을 사용했을 때 성능을 뛰어넘는 결과를 보여주었다. 그리고 HiRENet-R의 평균 정확도는 ResCNN의 평균 정확도보다 높게 나타났으며, 긍정적/부정적 감정 분류와 각성 상태 분류에서 각각 $86.03\% \pm 1.57\%$, $84.01\% \pm 1.64\%$ 로 나타났다. 전반적으로 제안된 HiRENet은 컨볼루션

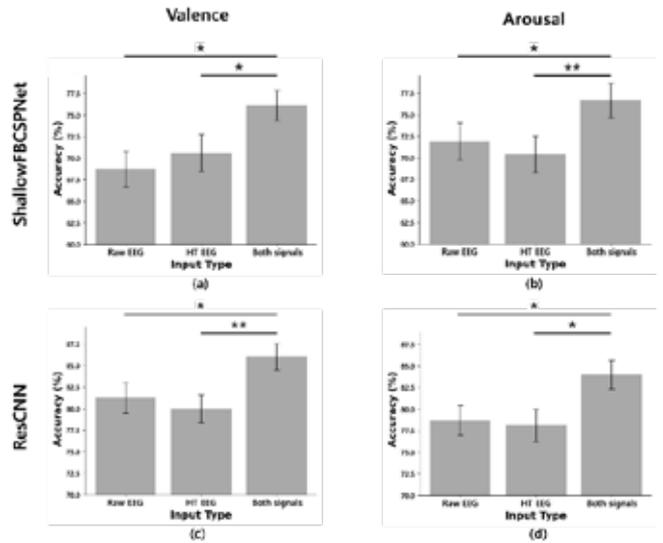


그림 2. 3가지 종류의 입력을 사용해서 학습했을 때 ShallowFBCSPNet, ResCNN, HiRENet 각 모델의 평균 정확도. 오차 막대는 표준 오차를 의미한다. *와 **는 각각 허위 발견을 보정 후 $p<0.05$, $p<0.01$ 을 의미한다. (a) ShallowFBCSPNet과 HiRENet-S의 긍정적/부정적 감정 분류 정확도. (b) ShallowFBCSPNet과 HiRENet-S의 각성 상태 분류 정확도. (c) ResCNN과 HiRENet-R의 긍정적/부정적 감정 분류 정확도. (d) ResCNN과 HiRENet-R의 각성 상태 분류 정확도.

신경망 모델의 정확도를 향상시켰고 더 작은 표준 오차를 보여주어 다른 입력을 사용했을 때 보다 더 안정적인 결과를 보여줄 수 있음을 보였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국 정부의 Institute for Information & communications Technology Promotion (IITP) 연구비 지원을 받아 수행하였음. (MSIT) (2017-0-00432).

5.참고 문헌

- [1] R. T. Schirmer, et al. "Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization." Human brain mapping 38.11, 5391-5420, 2017.
- [2] C. Szegedy, et al. "Going deeper with convolutions." Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2015.
- [3] Russell, James A. "A circumplex model of affect." Journal of personality and social psychology 39.6: 1161, 1980.

생체 외 뇌졸중 모델을 이용한 주파수 의존적 전기 자극 효과 평가

고은민^{1*}, 박은영¹, 고웅현¹, 신현정^{1†}

한국과학기술원 기계공학과¹

Assessment of frequency dependent electrical stimulation effects using *in vitro* stroke model

E. M. Ko¹, E. Y. Park¹, U. H. Ko¹ and Jennifer H. Shin^{1†}

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

† Corresponding author, j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Stroke stands as one of the leading causes of mortality and disability. Although clinical rehabilitation treatments employing exogenous electrical stimulation (ES) have shown promise, the precise mechanisms behind the success remain elusive. In this study, we first developed a three-dimensional stroke model using multicellular spheroids and simulating conditions of oxygen-glucose deprivation and reperfusion (OGD-R). Subsequently, we evaluated the impact of ES on the cells within this stroke model, focusing on alterations in gene/protein expressions and phenotypic changes. Our results highlight that the benefits of electrical stimulation on the stroke model vary based on frequency, promoting nerve cell adaptation and reducing inflammation.

1. 연구 배경

뇌졸중은 생명을 유지하는 뇌 부분에 손상을 입혀 환자의 사망을 초래할 수 있으며, 생존한 경우에도 뇌에 부분적 혹은 광범위한 손상을 일으켜 다양한 장애를 유발하여 환자의 삶의 질을 저하시키는 질환이다. 최근 연구에 따르면, 뇌졸중은 현재 생활 중 5명 중 1명이 경험할 정도로 빈발하며, 이로 인해 주요 사망 원인 중 하나로 꼽히며 장애의 주요 원인 중 하나로 지목되고 있다. 이러한 위험성과 빈발성으로 인해 뇌졸중 후 치료에는 다양한 방법들이 시도되고 있지만, 현재까지도 큰 부분을 차지하는 것은 재활 치료이다.

그렇기에 많은 연구들이 재활의 효과를 높이는 것에 초점을 맞추어 진행되고 있다. 신경 전달 물질을 활용한 약물, 줄기 세포, 성장 인자, 그리고 로봇 등을 활용한 연구들이 대표적이며 이 외에도 다양한 연구들이 진행되고 있다[1]. 이 중에서 전기 자극을 활용한 방법이 주목받고 있는데, 2022년 연구에서는 경두개 직류전기자극을 마우스 뇌졸중 모델에 적용하여 신경 가소성이 증가하고, 이로써 모터 기능 회복이 증가함을 확인하였다[2]. 이외에도 수많은 연구가 수행되고 있으며, 마우스 모델 뿐 아니라 환자 대상 실험에서도 유망한 성과가 얻어지고 있다.

그러나 이러한 전기 자극의 효과에도 불구하고, 해당 메커니즘은 아직 완전히 밝혀지지 않고 있다. 그 대표적인 원인 중 하나로는 적절한 모델의 부재가 있다. 현재 가장 많이 사용되는 생체 내 모델은 비교적 임상에 가까운 결과를 제시하지만, 다수의 변수와 이미징의 어려움으로 인해 이를 활용한 메커니즘 연구에 한계가 있다. 이 한계를 극복하기 위한 방안 중 하나는 2차원 배양 플랫폼 기반의 생체 외 모델을 활용하는 것인데, 이러한 모델은 때로는 생체 내 반응과 다른 결과를 나타내기도 한다.

메커니즘 이해의 한계는 결과적으로 재활 뿐만 아니라 다양한 임상 상황에서 전기 자극의 활용을 제약한다. 그래서 이번 연구에서는 3차원 다세포 스페로이드를 활용하여 생체 내 미세 환경을 모방하고, 뇌졸중 모델을 구축하고자 한다. 더 나아가, 구축된 뇌졸중 모델에 전기 자극을 가하고 발생하는 생물학적 및 형태학적 변화를 조사하여 뇌졸중 상황에서의 전기 자극의 효과에 대한 평가를 진행하고자 한다.

2. 연구 방법

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 배양하였다. 이후 뇌졸중 상황을 모사하기 위하여 산소와 포도당을 배제한 상태에서 4시간 배양하였으며(5% CO₂, 94% N₂, 1% O₂) 이후 정상 배양 상황에서 1일을 추가로 배양하였다. 전기 자극은 2.0V/cm의 사각파를 60분간 인가하였으며 조건에 따라, 0hz, 100hz, 500hz의 다른 주파수를 활용하였다. 스페로이드의 신경 돌기의 성장을 확인하기 위해서 poly-d-lysine (PDL) 코팅이 된 cover glass에 3일간 배양하였으며 이후 면역 형광 염색을 진행하였다. 세포의 침투력 변화를 확인하기 위해서는 Matrigel®을, traction force microscopy를 위해서는 1.2kpa의 PDL 코팅이 된 polyacrylamide gel를 활용하였으며 3일간 live imaging을 진행하였다.

* 동물실험은 KAIST 동물실험윤리 위원회 규정을 준수하여 수행하였습니다

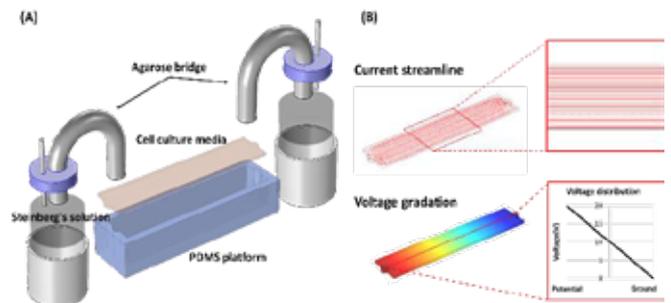


그림 1. 전기 자극 플랫폼. (A) 전기 자극 플랫폼의 구조 및 구성 (B) 플랫폼 내의 전류 및 전압 변화 시뮬레이션 결과

3. 연구 결과

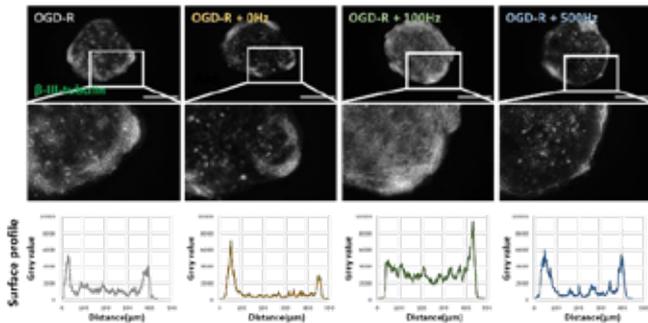


그림 2. 뇌졸중 모델에서 전기 자극 이 후 스페로이드 내부 신경 돌기의 분포 변화. 대조군 및 0hz, 100hz 그리고 500hz 전기 자극 조건에서 동결 절편 이 후 신경 세포(βIII-tubulin, 초록색)의 염색 결과

그림 2에서와 같이 뇌졸중 모델에 대한 전기 자극 이 후의 신경 돌기의 변화는 주파수에 영향을 받았다.

전기 자극 전 후 스페로이드의 내부를 확인하였을 때 전기 자극을 인가하지 않은 대조군에서는 스페로이드의 외곽을 제외한 중심부에서 낮은 신경 돌기의 분포를 보였으며 0hz와 500hz 자극 조건에서 또한 동일한 양상의 분포를 보였다.

하지만 100hz 자극 조건에서는 스페로이드의 중심의 신경 돌기의 분포가 눈에 띄게 증가하였으며 이러한 분포의 변화는 Surface profile를 통해 다시 한번 확인 가능하였다.

100hz에서 가장 유의미한 변화를 보이는 경향성은 신경 돌기의 성장과 신경 발화의 변화에서 다시 한번 확인할 수 있는데 100hz 조건에서 재 배양 이 후 신경 돌기의 수와 길이 뿐 아니라 신경 발화 마커인 Arc mRNA와 Zif268 mRNA의 발현 또한 가장 유의미하게 증가하였다.

0hz 자극에 반응하여 가장 낮은 발현 값을 보이고 있다.

더 나아가 0hz 자극 조건은 단순히 유전자 수준에서 머무르지 않고 정상 세포와 미세 아교세포의 발현과 분포에 영향을 주었으며 또한 이들의 상호작용의 증가에도 영향을 주는 것을 확인하였다. 결과적으로 이러한 변화들은 스페로이드를 구성하는 세포들의 이동성 및 이들이 발현하는 traction force의 변화에 영향을 주는 것을 확인하였다.

이번 실험에서 우리는 뇌졸중 모델에서 0hz 자극 조건이 염증 및 면역 반응과 관련된 변화를, 100hz 조건이 신경 가소성과 관련된 변화를 유발하는 것을 확인하였다. 앞선 결과들은 뇌졸중 상황에서 전기 자극이 세포의 기능에 영향을 주며 이러한 영향이 주파수에 따라 변화하는 것을 의미한다. 주파수에 따른 반응의 차이는 전기 자극을 받아들이는 세포의 종류에 따라 변화하는 것으로 생각되는데 신경 세포와 신경 교세포 사이 존재하는 안정막전압 (Resting membrane potential)과 전기적 흥분 가능성에 기인한 것으로 생각된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단의 기초연구실지원사업의 지원으로 수행되었음 (N01230384)

5.참고 문헌

- [1] DIMYAN, Michael A.; COHEN, Leonardo G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7.2: 76-85.
- [2] LONGO, Valentina, et al. Transcranial direct current stimulation enhances neuroplasticity and accelerates motor recovery in a stroke mouse model. *Stroke*, 2022, 53.5: 1746-1758.

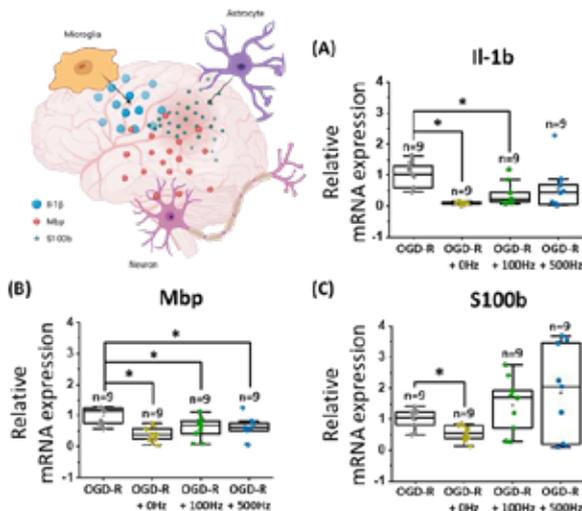


그림 3. 뇌졸중 모델에서 전기 자극 이 후 면역 반응 관련 유전자 (Il-1b, Mbp, S100b)의 변화

흥미롭게도 신경 가소성 관련 변화들과는 다르게 면역 반응과 관련된 변화는 0hz에서 가장 유의미한 변화를 보여주었다.

그림 3은 각 주파수에서 면역 반응 관련 유전자의 변화를 확인한 결과이다. 이때 전기 자극 이 후 해당 유전자들이 증가 혹은 감소하는 양상을 보이는데 모든 유전자 조건에서

의료형 IoT 센서 통합 인공지능 기반 엣지 시스템: 생활 속 스트레스 판독

김승민¹, 김남호², 이성재², 박성민^{1, 2}

¹포항공과대학교 융합대학원 의과학전공

²포항공과대학교 IT융합공학과

Artificial Intelligence-Computable Edge System Embedded onto Medical IoT Sensor: Toward Real-world Stress Monitoring in a Daily Life

Seungmin Kim¹, Namho Kim², Seongjae Lee², and Sung-Min Park^{1, 2}

¹Department of Medical Science and Engineering, POSTECH, Korea

²Department of Convergence IT Engineering, POSTECH, Korea

Abstract

Mental stress has widespread implications for both individual well-being and society. As bio-signals are increasingly used for stress measurement, the management of large data volumes led to the necessity of a cloud system for Artificial Intelligence (AI) computations. Due to latency and privacy issues associated with using a cloud system, we propose an AI-computable edge system embedded onto a wearable medical sensor for stress assessment. In this study, we designed an abdominal wearable sensor capable of collecting electrocardiogram, electrogastrogram, and respiratory waveform. The sensor incorporates a deep neural network (DNN)-based model for stress detection and triggers alerts when high level of stress is detected. The DNN-based stress detection model we developed achieved an average accuracy of 88.8%, sensitivity of 88.7%, specificity of 89.0%, and F1-score of 0.885. As future works, we will evaluate the feasibility of our stress-monitoring edge system through human subject experiment.

1. Introduction

Mental stress, defined as a state of worry or mental tension caused by a difficult circumstance [1], not only affects an individual's overall well-being but also has far-reaching implications on society as a whole. It is closely linked to various health issues, including cardiovascular diseases, anxiety, and depression. On a societal level, widespread mental stress results in significant consequences such as strained relationships, decreased community cohesion, and even crime rates [2]. To prevent stress from becoming chronic and causing irreversible harm, it is crucial to identify and manage it in daily life in a timely manner.

Commonly, mental stress assessment relies on methods such as questionnaires or expert counseling. However, these conventional approaches cannot provide an immediate response when stress occurs. Furthermore, they can contribute to the subject's stress as they require active participation [3]. In response to these limitations, analyzing bio-signals can be a practical alternative for monitoring mental stress, as bio-signals can be obtained in real-time by using wearable sensors.

Monitoring bio-signals from wearable sensors on individuals necessitates a substantial amount of real-time data analysis. Typically, this process involves transmitting a considerable volume of data to a cloud through internet communication, such as Wi-Fi [4]. However, this approach introduces time delays as the signal undergoes two rounds of internet communication from raw signals to result. Moreover, there exists a notable privacy concern, because significant personal information contained in bio-signals can be leaked during transmission *via* internet. To circumvent these drawbacks, the integration of an edge device, which does not require internet connection to a cloud but achieve on-device inference, becomes necessary.

In our preceding study, it has been proved that electrocardiogram (ECG), electrogastrogram (EGG), and respiratory waveform (RESP) are effective in assessing mental stress [5]. Therefore, in this paper, we develop a deep neural network (DNN)-deployable multimodal wearable sensor that measures ECG, EGG, and RESP. Additionally, we develop and evaluate a DNN-based model for mental stress detection from ECG, EGG, and RESP.

2. System Implementation

Our patch-type wearable sensor is affixed to user's abdomen and captures bio-signals. It achieves on-device analysis of stress assessment through a DNN-based model. When high level of stress is detected, the sensor sends an alert to the user's smartphone *via* Bluetooth Low Energy (BLE) (**Fig. 1(a)**).

To develop an Artificial Intelligence (AI)-computable edge system embedded Medical IoT sensor, we opted for the nRF52840 (Nordic Semiconductor ASA, Trondheim, Norway) as the main computing unit which features 1MB of flash memory and 256KB of RAM [6]. In other words, the embedded microcontroller unit (MCU) possesses sufficient memory and computing power to deploy and operate a DNN model. The nRF52840 supports Arduino IDE and various libraries of TinyML, streamlining the integration of a DNN model. The MCU, a key component in our system, manages data acquisition from the Analog Front-End (AFE) and hosts a DNN model for mental stress detection.

The MAX30003 (Maxim Integrated., San Jose, CA, USA) AFE operates as the primary interface between the human body and the sensor. It captures bio-signal from the electrodes, utilizing built-in signal conditioning and noise filtering to enhance signal clarity. The MAX30003 also employs high-quality analog-to-digital conversion processes to ensure

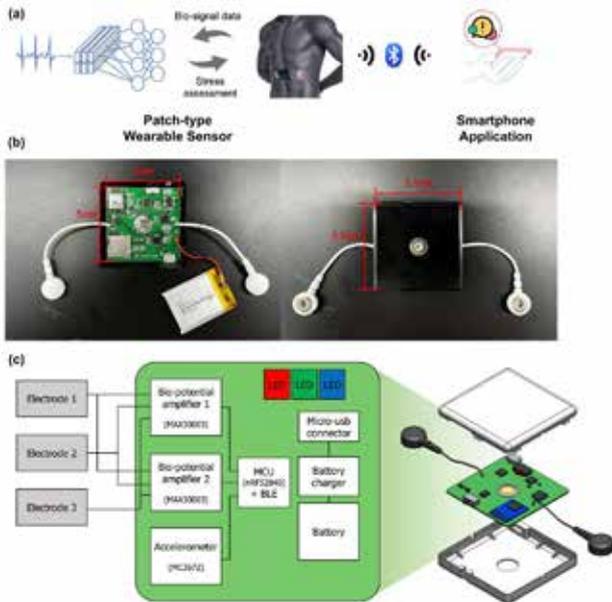


Fig. 1. (a) Proposed stress monitoring edge system, (b) developed wearable sensor, and (c) detailed design of the wearable sensor

accurate signal representation [7]. Using the 3-axis accelerometer sensor, MC3672(Memsic Inc., Tianjin, China), the sensor receives RESP signal from human body. All electronic components are compactly integrated within a 5.5cm x 5.5cm package, ensuring seamless integration into users' daily life (Fig. 1(b)).

The DNN-based stress detection model comprises three independent 1D convolutional neural networks (CNNs) and a consecutive dense layer. Each CNN extracts features from one-min-long ECG, EGG, and RESP, respectively. The extracted feature vectors are concatenated then fed into the dense layer for decision making of stress detection.

A database containing ECG, EGG, and RESP, which is for generating a training dataset, was acquired through an experiment using an earlier version of our patch-type wearable sensor. 26 recruited subjects participated in the experiment involving alternately given three relaxing tasks and two stressful tasks. For the relaxing task, the subjects were instructed to rest comfortably for 15 min. For the stressful task, the subjects were required to conduct a visual stimuli (VS) task or a cold pressor test (CPT) for the initial five min, followed by a 10-min rest. The VS task refers to watching emotionally arousing images, while the CPT refers to immersing a hand in cold water. Throughout the entire experiment, the subjects' ECG, EGG, and RESP were continuously recorded, and their mental stress levels were assessed through salivary cortisol level tests after each relaxing or stressful task. This experiment received approval from the Pohang University of Science and Technology Ethics Committee (PRIB-2021-E030).

Following a series of segmentation and preprocessing on the acquired database, a dataset consisting of one-min-long ECG-EGG-RESP clips, along with binary labels indicating mental stress levels (i.e., "stressed" or "non-stressed"), was generated. As a result of stratified five-fold cross-validation utilizing the generated dataset, our DNN-based stress detection model achieved an average accuracy of 88.8%, sensitivity of 88.7%, specificity of 89.0%, and F1-score of 0.885 (Table I).

TABLE I

PERFORMANCE OVER STRATIFIED FIVE-FOLD CROSS-VALIDATION				
	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	F1-score
Fold 0	88.6	90.4	87.0	0.886
Fold 1	88.4	88.4	88.3	0.880
Fold 2	88.8	87.2	90.3	0.882
Fold 3	88.7	89.3	88.2	0.885
Fold 4	90.0	87.9	91.6	0.893
Average	88.8	88.7	89.0	0.885

3. Conclusion & Future Works

In this study, we developed both an AI-computable wearable sensor and a DNN-based model for mental stress detection. By deploying the DNN-based model on the wearable sensor, it is possible to implement an edge system for real-time mental stress monitoring. As future works, we plan to conduct human-subject experiment to verify the feasibility of the edge system in real-world mental stress monitoring.

Acknowledgements

This work 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), 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] World Health Organization. (2023, February, 21). Stress: What is stress? WHO.
- [2] Madhu Kalia, "Assessing the economic impact of stress - The modern day hidden epidemic," *Metabolism-clinical and experimental*, vol. 51, no. 6, pp. 49-53, Jun. 2022.
- [3] Ane Alberdi, Asier Aztiria, and Adrian Basarab, "Towards an automatic early stress recognition system for office environments based on multimodal measurements: A review," *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 59, pp. 49-75, Feb. 2016.
- [4] F. Akhtar, M. B. Bin Heyat, J. P. Li, P. K. Patel, Rishipal and B. Guragai, "Role of Machine Learning in Human Stress: A Review," *2020 17th International Computer Conference on Wavelet Active Media Technology and Information Processing (ICCWAMTIP)*. 2020.
- [5] N. Kim, W. Seo, S. Kim and S. -M. Park, "Electrogastrogram: Demonstrating Feasibility in Mental Stress Assessment Using Sensor Fusion," in *IEEE Sensors Journal*, vol. 21, no. 13, pp. 14503-14514, July, 2021.
- [6] Nordic Semiconductor. nRF52840 Product Specification V1.7. Nordic Semiconductor. Nov. 2021.
- [7] Analog Devices, Inc. MAX30003 - Ultra-Low Power, Single-Channel Integrated Biopotential (ECG, R-to-R Detection) AFE. Analog Devices, Inc. 2021.

근전도와 관성측정장치 기반 VR 환경에서의 직관적인 사용자 인증 기술

유다영^{1,2}, 이형탁^{1,2}, 김영삼³, 노종혁³, 김수형³, 황한정^{1,2*}

고려대학교 전자및정보공학과¹

고려대학교 인공지능 스마트융합기술 융합전공²

한국전자통신연구소 사이버보안연구본부 암호인증기반기술연구실³

Intuitive Biometric Authentication in Virtual Reality Based on Electromyography and Inertial Measurement Unit

Da-Young Yu^{1,2}, Hyung-Tak Lee^{1,2}, Youngsam Kim³, Jong-hyuk Roh³, Soohyung Kim³, Han-Jeong Hwang^{1,2*}

Department of Electronics and Information Engineering, Korea University, Korea¹

Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University, Korea²

Cyber Security Research Division, Electronics and Telecommunications Research Institute (ETRI), Korea³

* hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

The proliferation of virtual reality has led to its widespread use in various applications including mobile, finance, and shopping. Concurrently, the demand for robust security measures to prevent escalating cyber incidents such as data theft has become important. In this regard, biometrics based on electromyogram (EMG) signals have received significant attention due to its superior security offered by unique muscle characteristics that are difficult to replicate or transfer. However, most EMG-based biometric methods currently utilize gestures that are not intuitive or commonly used in everyday life. To address this limitation, we introduce a gesture-based user authentication system leveraging the characteristics of EMG signals and an inertial measurement unit (IMU). We collected EMG and IMU data from eight specific gestures (three static and five dynamic gestures), chosen for their intuitiveness in VR environments and efficacy in extracting EMG and IMU features. We performed user authentication and identification using a linear discriminant analysis classifier, achieving validation accuracies of 94.77% and 93.84%, respectively. Our research proposes a secure user authentication method in VR environments, utilizing the combined strengths of EMG signals and IMU sensors, while enhancing user convenience through natural gesture interactions.

1. 연구 배경

가상 현실(virtual reality; 이하 VR)의 발전은 모바일, 금융, 쇼핑, 게임 등 다양한 분야에서 혁신적인 변화를 가져오고 있다. 이와 동시에 전자금융사기, 데이터 유출과 같은 사이버 사고가 지속적으로 증가하며 강력한 보안을 위해 도움이 불가능한 생체인증(biometrics) 분야가 주목받고 있다[1].

근전도(electromyogram: EMG), 심전도(electrocardiogram), 홍채와 같이 선천적 신체 특징을 가진 생체 정보를 이용한 생체인증은 개인 정보, 가상 자산 등을 다루는 가상현실과 메타버스 환경에서 비밀번호 및 패턴을 생성하거나 보안 토큰을 휴대해야 하는 타 인증에 비해 사용성 및 보안에 많은 이점을 제공하여 최근 많은 연구개발이 수행되고 있다[2, 3].

근전도는 근육의 수축에 의해 유발된 운동 신경 활동을 측정하는 것으로 피부 위에 표면 전극을 배치하여 근육 활동을 감지할 수 있다. 이러한 근전도 신호는 사용자의 근육 모양, 근육량에 따라 특성이 상이하여 위조 및 변조가 어렵고 장비 착용이 쉬워 타 생체 정보에 비해 상대적으로 높은 편리성과 보안성을 제공한다.

하지만, 근전도 신호는 근육 수축 시 비주기적이고 변동성이 크다는 한계가 존재하며 수행하고자 하는 제스처 수가 증가함에 따라 분류가 어려울 수 있다. 이러한 한계점은 제스처 수행 중 위치 변화 특성을 반영할 수 있어 제스처의 자유도가 올라갈 수 있는 관성측정장치(inertial measurement unit: IMU) 신호를 함께 사용하여 해소할 수 있다[4].

최근 다양한 연구 그룹에서 근전도와 관성측정장치를 이용한 멀티모달 기반 사용자 인증 시스템을 개발하는 연구들이 수행되고 있다[5]. 그러나, 기존에 개발되고 있는 사용자 인증

연구들은 제한된 공간적 환경에서의 데이터 측정하거나 직관적이지 않고 일상에서 익숙하지 않은 제스처를 사용하여 실용성이 떨어지고 VR 환경처럼 사용자의 움직임이 자연스러운 환경에서의 사용자 인증 연구는 찾아보기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 사용자의 편의성을 고려한 제스처를 고안하고 이를 활용한 멀티모달 기반 사용자 인증 시스템을 개발하고자 한다.

2. 연구 방법

데이터 수집은 근골격계 관련 질환이 없는 36명(남자 21명, 여자 15명)의 건강한 피험자를 대상으로 진행되었으며, 밴드 형식의 무선 장비(OYMotion 사의 gForcePro+ EMG armband)를 전완근에 착용하여 8개의 근전도 센서와 9축의 관성측정장치를 이용하여 생체 신호를 동시에 수집하였다.

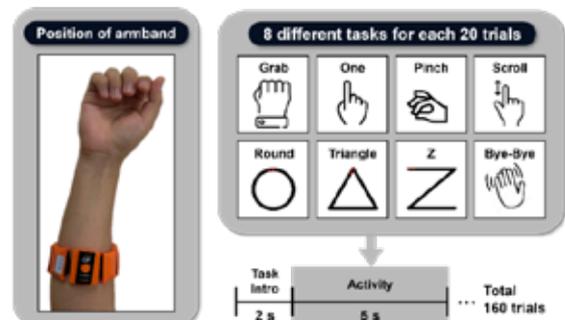


그림 1. (좌) 근전도 및 관성측정 장치 착용 장면, (우) 실험에 사용한 8가지 동작과 실험 패러다임

실험에 사용된 제스처는 근전도의 특성을 잘 추출할 수 있는 주먹을 쥐는 동작(Grab), 검지를 펴는 동작(One), 엄지와 검지를 붙이는 동작(Pinch)과 같은 정적 제스처와 VR 환경에서 활용성이 높은 스크롤(Scroll), 동그라미(Round), 세모(Triangle), 제트(Z), 손을 좌우로 흔드는 동작(Bye-Bye)과 같은 동적 제스처로 구성하였다.

피험자는 일어선 상태에서 자연스럽게 팔을 올려 모니터에 제시된 제스처를 수행하였다. 피험자가 제스처를 정확히 수행할 수 있도록 제스처 수행 전 모니터에 제스처에 대한 사진을 2초 동안 제공하였으며 비프음이 재생된 이후 5초 동안 제스처를 수행하였다. 각 제스처는 랜덤하게 20회 반복 수행되었으며 총 160개의 시행(trial)을 수행하는 동안 근전도 및 관성측정장치 신호가 측정되었다(그림 1).

데이터 분석에는 제스처를 수행한 5초 동안의 근전도 및 관성측정장치 신호가 활용되었다. 신호 측정 시 유입되는 외부 잡음(noise)을 제거하기 위해 8개 채널에서 측정된 근전도 신호는 1 - 240 Hz 주파수 구간에 대해 대역통과필터가 적용되었으며 3개의 축으로(X, Y, Z) 측정된 관성측정장치의 가속도(acceleration)와 각속도(gyroscope) 신호는 0.1 - 15 Hz 주파수 구간에 대해 대역통과필터가 적용되었다. 근전도 신호와 관성측정장치 신호에 대해 시계열 특징(root mean square, mean average deviation, variance)을 추출하였으며 근전도와 관성측정장치 신호의 특징을 개별적으로 사용하는 것과 함께 사용하는 것에 대한 인증 정확도를 비교하고자 추출한 특징을 근전도와 관성측정장치의 합성(EMG + IMU), 근전도(EMG), 관성측정장치신호(IMU)의 3가지 유형으로 특징 벡터를 생성하여 분류기를 학습하였다. 분류기는 선형 판별 분석(linear discriminant analysis)을 사용하였으며, 과적합 문제를 방지하고자 5겹 교차검증(5-fold cross-validation)을 기반으로 사용자 인증 정확도를 산출하였다.

사용자 인증은 36명의 피험자 각각을 하나의 클래스(class)로 할당하여 분류하는 개인식별(identification)과 피험자 1명과 그 외의 피험자를 별도의 클래스로 할당하여 분류하는 개인인증(authentication)으로 나누어 수행하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 제스처에 따른 개인식별 평균 분류 정확도를 나타낸다. 모든 제스처에서 근전도와 관성측정장치 신호를 함께 사용하였을 때 평균 94.77%의 분류 성능을 보였으며 각 신호를 개별로 사용하였을 때보다 통계적으로 유의미하게 성능이 높은 것을 확인하였다(Kruskal-wallis test, Wilcoxon signed rank, Bonferroni corrected $p < 0.05$).

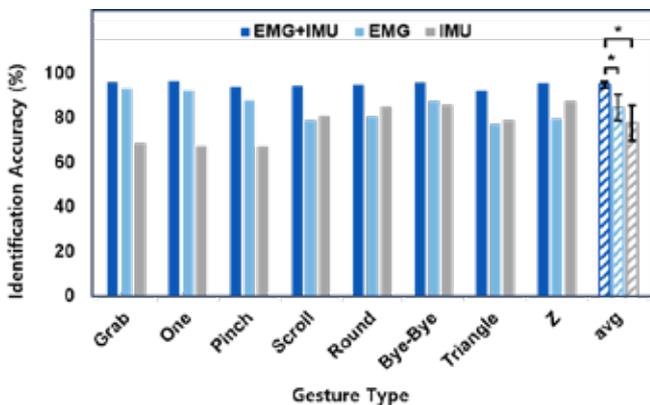


그림 2. 제스처별 개인식별 평균 분류 정확도(* $p < 0.05$)

그림 3은 제스처에 따른 개인인증 평균 분류 정확도를 나타낸다. 개인식별 분류 결과와 동일하게 모든 제스처에서 근전도와 관성측정장치 신호를 함께 사용하였을 때 평균 93.84%로 가장 높은 성능을 보였으며 각 신호를 개별 신호로 사용하였을 때와 비교해 통계적으로 유의미하게 높은 것을 확인하였다(Kruskal-wallis test, Wilcoxon signed rank, Bonferroni corrected $p < 0.05$).

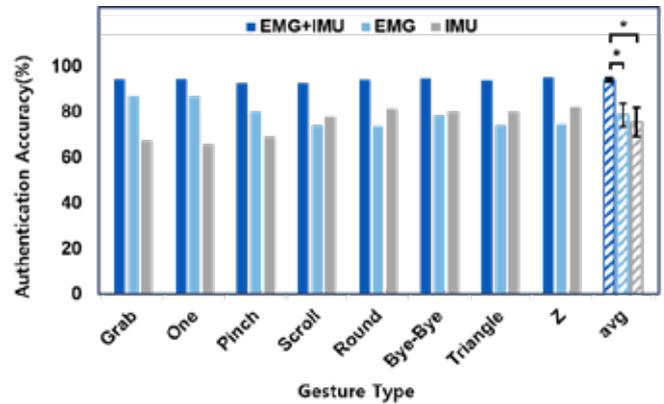


그림 3. 제스처별 개인인증 평균 분류 정확도(* $p < 0.05$)

본 연구에서는 사용자의 편리성을 고려한 제스처를 근전도와 관성센서의 멀티모달 장치를 이용하여 사용자 인증을 수행하였다. 이를 위해 간편하고 직관적임과 동시에 근전도, 관성측정장치 특성을 충분히 반영할 수 있는 제스처를 선정하여 개인식별과 개인인증을 통해 사용자 인증 가능성을 확인하였다. 그 결과, 개인식별은 평균 94.77%, 개인인증은 평균 93.84%의 정확도로 사용자를 인증할 수 있음을 검증하였다. 후속 연구에서는 다양한 주파수 기반의 특징 추출 및 딥러닝을 적용하여 사용자 인증 정확도를 향상시킬 예정이다. 또한, 실제 VR 환경에서 특정 콘텐츠를 사용하는 동안 자연스럽게 유발되는 제스처 기반의 실용적인 인증 시스템을 개발할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임(2020-0-00321, 5G 서비스 환경에서 프라이버시가 보장되는 자기통제형 분산 디지털 신원 관리 및 보안 기술 개발)

5.참고 문헌

- [1] Kürtünlüoğlu, Pınar, Beste Akdik, and Enis Karaarslan. "Security of virtual reality authentication methods in metaverse: An overview." arXiv preprint arXiv:2209.06447 (2022).
- [2] Raurale, Sumit A., John McAllister, and Jesús Martínez Del Rincón. "EMG biometric systems based on different wrist-hand movements." IEEE Access 9 (2021): 12256-12266.
- [3] Prakash, Allam Jaya, et al. "BAED: A secured biometric authentication system using ECG signal based on deep learning techniques." Biocybernetics and Biomedical Engineering 42.4 (2022): 1081-1093.
- [4] Vásconez, Juan Pablo, et al. "Hand Gesture Recognition Using EMG-IMU Signals and Deep Q-Networks." Sensors 22.24 (2022): 9613.
- [5] Jiang, Yujian, et al. "Multi-category gesture recognition modeling based on sEMG and IMU signals." Sensors 22.15 (2022): 5855.

전극 위치가 HRV 측정에 미치는 영향을 조사하는 파일럿 연구

Lina Agyekumwaa Asante¹, 최준원¹, 박성빈², 김한성^{3*}

연세대학교 의공학과¹, 연세대학교 원주의과대학 정밀의학과² 연세대학교 의공학부³

A Pilot Study Investigating the Influence of Electrode Positions on HRV Measurements

Lina Agyekumwaa Asante¹, Jun won Choi¹, Sung Bin Park², Han Sung Kim^{3*}

¹ Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju-si, Gangwon-do, Republic of Korea

² Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20, Ilsan-ro, Wonju-si, Gangwon-do, Republic of Korea

³ Department of Biomedical Engineering, Yonsei University College of Software and Digital Healthcare Convergence, Wonju-si, Gangwon-do, Republic of Korea

*hanskim@yonsei.ac.kr

Abstract

This study investigates heart rate variability (HRV) as a key indicator of cardiovascular health and explores the influence of electrode placement in HRV measurement devices. Two experiments were conducted with ten subjects using BIOPAC MP150 and HiCardi+ devices, known for their different electrode configurations. Experiment 1 compared HRV data from both devices with minimal differences. Experiment 2 examined how body positioning affected autonomic modulation using HiCardi+. The results showed that, position 1 induced enhanced parasympathetic activity and relaxation, highlighting the intricate link between body positioning and autonomic balance. The findings have implications for cardiovascular health assessment and potential applications in sleep-related research, including the design of conductive textile-based homecare bedding systems.

1. Background

The autonomic nervous system (ANS) plays a pivotal role in regulating heart rate variability (HRV), a valuable indicator of cardiovascular health [1]. The dynamic interplay between its sympathetic and parasympathetic branches is crucial for maintaining homeostasis and adaptability in response to internal and external stimuli. Over the years, HRV research has witnessed remarkable advancements in measurement techniques and data acquisition methodologies [2, 3]. One key aspect that significantly influences HRV analysis is electrode placement [4].

In the realm of electrocardiography (ECG), the choice of electrode configuration plays a pivotal role in capturing and interpreting cardiac signals. Two-lead and three-lead ECG electrodes represent two fundamental approaches to signal acquisition. Two-lead ECG, often utilizing the standard lead I and lead II configurations, provides valuable insights into the heart's electrical activity by measuring voltage differences between two points on the body. In contrast, three-lead ECG introduces an additional electrode, enabling the recording of signals from three different anatomical positions, typically representing the frontal plane of the heart. The choice between these electrode configurations can profoundly impact the quality and specificity of ECG recordings, making it a critical consideration for clinical applications and research.

This study presents the findings of two experiments aimed at comparing HRV data acquired using two commercial devices. BIOPAC MP150 uses three-lead electrodes, whilst HiCardi+ uses two. The primary objective of the first experiment was to compare HRV data acquired by both devices using their manufacturer-approved electrode positions. In the second experiment, we explored the effects of different electrode positions on HRV, particularly on autonomic activity, using HiCardi+.

2. Methodology

The study involved ten (10) subjects, without cardiovascular diseases, with their average age, weight and height recorded

as: 29.8 ± 5.55 years, 77.08 ± 13.94 kg and 170.35 ± 9.48 cm. In experiment 1, ECG data was collected from the two devices simultaneously. In experiment 2, though the same subjects were used, three different electrode positions were adopted. Each position consisted of two of the three positions. Both devices recorded at a sampling frequency of 250 samples/sec to ensure consistency in the data collection. Data processing involved the use of Acqknowledge for the BIOPAC MP150 device and LiveStudio® for HiCardi+. An algorithm generated with Spyder IDE was used for analysis. ECG signals were filtered using band-pass and low-pass filters to remove noise and baseline wander, and quality control procedures were applied to ensure data reliability. A 4th order band-pass filter with a bandwidth of 3-45 Hz was further applied to the ECG signal. Heart rate (HR), time domain HRV parameters like RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences), pNN50 (percentage of successive RR intervals differing by more than 50 ms), and frequency domain measures such as LF (Low Frequency) Power and HF (High Frequency) Power were determined. Statistical analysis compared results from the two devices using paired t-tests.

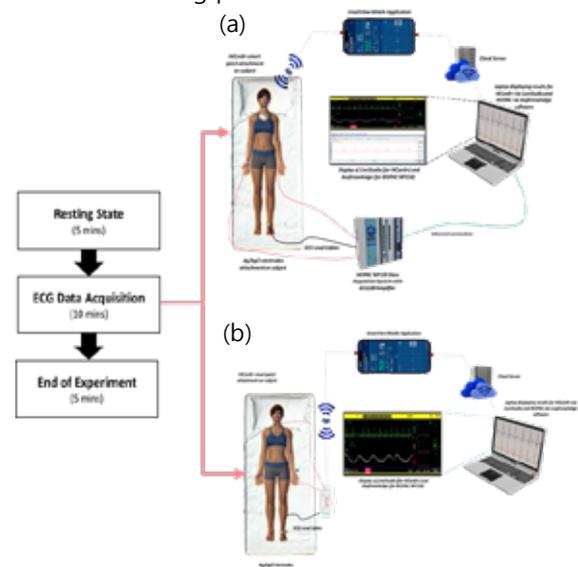


Figure 1 (a) Experiment 1 set-up using BIOPAC MP150 and HiCardi+ in their manufacturer-approved positions. Figure 1 (b) Experiment 2 set-up for newer positions using HiCardi+.

Table 1. Data from BIOPAC MP150 and HiCardi+ Devices for 10 Subjects at Rest in Supine Position

Parameter	BIOPAC MP150	HiCardi+	p-value	% change (δ)
Avg. HR [BPM]	77.1319 \pm 2.7274 (70.9621 – 83.3016)	77.1805 \pm 2.7306 (71.0035 – 83.3575)	0.001	1.08
pNN50 [%]	6.4000 \pm 2.0987 (1.6525 – 11.1475)	10.6000 \pm 4.2195 (1.0548 – 20.1452)	0.376	4.51
RMSSD [ms]	0.0533 \pm 0.0253 (-0.0039 – 0.1106)	0.0003 \pm 0.0000 (0.0003 – 0.0004)	0.660	2.53
LF Power [ms ²]	0.005 \pm 0.0001 (0.0003 – 0.0007)	0.0005 \pm 0.0001 (0.0003 – 0.0007)	0.538	0.00
HF Power [ms ²]	0.0004 \pm 0.0001 (0.0000 – 0.0006)	0.0005 \pm 0.0001 (0.0002 – 0.0008)	0.213	0.00

Table 1 presents the average results obtained from both BIOPAC MP150 and HiCardi+ devices, along with the results of the paired t-test. The values are represented in the form mean \pm SEM (95% Confidence Interval). The % change (δ) indicates the amount of deviation between the measurements obtained from the BIOPAC MP150 and HiCardi+ devices for each parameter.

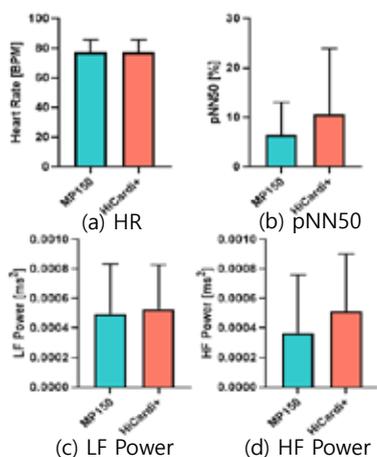


Figure 2. HRV parameters of BIOPAC MP150 and HiCardi+ from Experiment 1

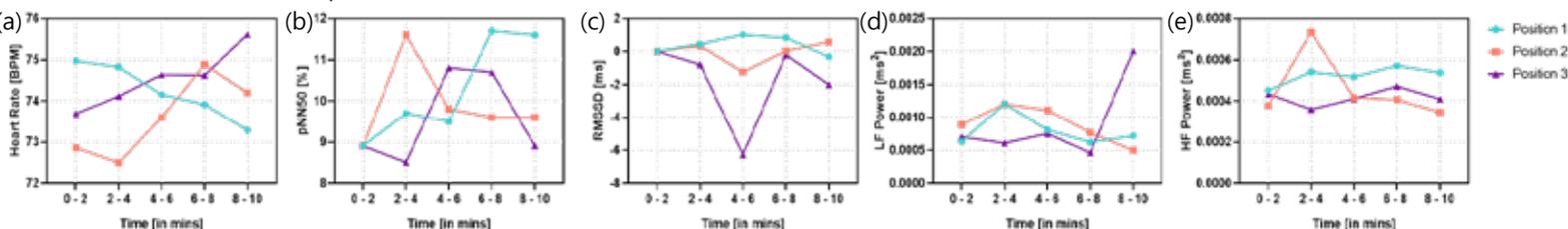


Figure 3. Time series trend of various HRV metrics using HiCardi+ in different positions for the same subjects

(a) HR (b) pNN50 (c) RMSSD (d) LF Power (e) HF Power

Position 1: nape and left hand (wrist); Position 2: nape and left leg; Position 3: left hand (wrist) and left leg

3. Results

This research paper presents the results of two experiments comparing HRV data acquisition using commercial devices with different electrode configurations. Two-lead ECG is suitable for basic monitoring and quick assessments, while three-lead ECG provides additional spatial information and is more appropriate for in-depth diagnostic purposes.

In experiment 1, it is evident from the p-values in table 1 that, aside from HR where there seem to be a significant distinction, there are no disparities in the other HRV parameters. This discrepancy may be attributed to device-specific factors such as electrode placement or data processing algorithms. The error margins between both devices for all the parameters are however very minimal. This provided the basis for experiment 2 which investigated the influence of three different electrode positions on the various HRV parameters, using HiCardi+; with particular interest in the influence of these positions on the autonomic nervous system.

The data in experiment 2 were analysed at 2-minute intervals over a span of 0-10 minutes. Lying in a resting state can have various effects on HR, RMSSD, pNN50, LF and HF. During the period, position 1 displayed signs of increased parasympathetic activity, as reflected in figure 3 above. Parameters such as pNN50, RMSSD and HF exhibited upward trends whilst HR and LF showed decreasing trends indicating enhanced parasympathetic (vagal) tone. This suggested that position 1 induced a state of relaxation and recovery, which has implications for autonomic nervous system balance. The divergence in positions 2 and 3 highlights the complexity of how body positioning can influence the autonomic nervous system.

When the body is at rest, HRV impacts both autonomic and sleep-related diseases. Higher HRV at rest is linked to better cardiovascular health and a reduced risk of heart diseases. Reduced HRV is associated with conditions like hypertension,

diabetes, and sleep disturbances like sleep apnea, insomnia, and restless leg syndrome. Monitoring HRV can provide insights into autonomic health and potential risks, however it is essential to consider other factors such as stress, anxiety, age respiratory rate or even time of day.

Comparing two-lead HiCardi+ and three-lead BIOPAC MP150 for HRV measurement shows that, HiCardi+ is more convenient to use due to its simpler set up and reduced number of electrodes. However, if the error difference is to be factored, then both devices could be used regardless.

These findings underscore the intricate relationship between body positioning and autonomic modulation. The findings could also contribute valuable insights for future studies using conductive textiles as electrodes to design a homecare bedding system which can be used to address sleep-related deaths.

4. Acknowledgement

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.RS-2023-00221762).

5. References

- [1] Von Borell, E., et al., *Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals—A review*. *Physiology & behavior*, 2007. **92**(3): p. 293-316.
- [2] Kranjec, J., et al., *Non-contact heart rate and heart rate variability measurements: A review*. *Biomedical signal processing and control*, 2014. **13**: p. 102-112.
- [3] Alghoul, K., et al., *Heart rate variability extraction from videos signals: ICA vs. EVM comparison*. *IEEE Access*, 2017. **5**: p. 4711-4719.
- [4] Athavale, Y., & Krishnan, S. (2017). *Biosignal monitoring using wearables: Observations and opportunities*. *Biomedical Signal Processing and Control*, **38**, 22-33.

고신축성, 생분해성 탄성 고분자 poly(l-lactide-co-ε-caprolactone) 기반 심장 질환 치료 및 모니터링용 비봉합 전자 심장 자켓

고관진¹, 한원배¹, 황석원^{1,2,3,*}

1. 고려대학교 KU-KIST융합대학원
2. 한국과학기술연구원 (KIST) 생체재료연구단
3. 고려대학교 융합에너지공학과

Highly-stretchable, Biodegradable Elastomer poly(l-lactide-co-ε-caprolactone)-based Suture-free Electronic Cardiac Jacket for Therapy and Monitoring of Heart Diseases

Gwan-Jin Ko¹, Won Bae Han¹, 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(phosphate 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).

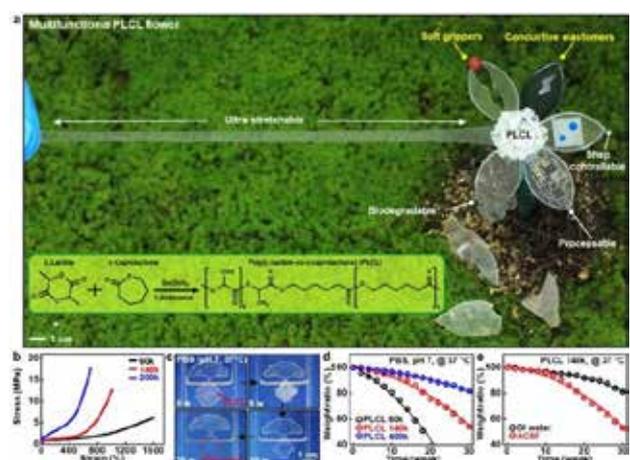


그림 1. (a) 통합형 생분해성 시한성 전자 장치의 다양한 기능을 표현한 것으로 구성된 탄성 고분자 PLCL 기반 인공꽃. (b) 분자량에 따른 PLCL의 스트레스-스트레인 커브. (c) 37°C에서 PBS pH 7에서의 열화에 대한 일련의 광학 이미지와 PLCL의 분자량 (d) 및 용액 종류 (e)에 따른 PLCL 필름의 중량비 변화.

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 가스제인 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/cm¹)을 보였고 ~500% 연신 시에도 전도 특성을 유지한다. 스텔실 마스크를 사용한 PLCL/PP의 스크린 인쇄는 PLCL 기반의 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 숨의 무게(10 및 20mg)도 측정할 수 있는 다중 픽셀 압력 센서 어레이의 구성을 가능하게 한다(그림 2d).

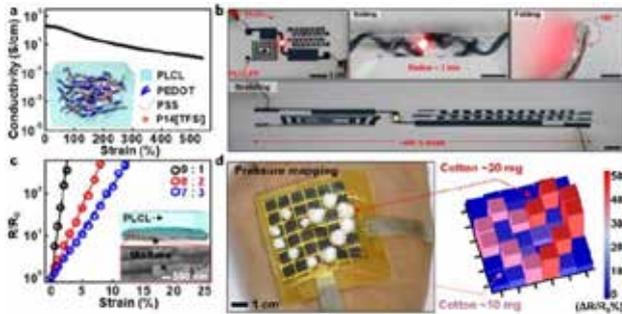


그림 2. (a) PLCL의 기계적 변형에 따른 전기적 특성. (b) PLCL/PP 기반의 전자회로와 다양한 변형에 따른 안정적인 동작의 예시 이미지. (c) PLCL/Mo의 변형에 민감한 전기 응답. (d) PLCL/Mo 기반 압력 센서 시스템 및 숨의 압력 분포 측정.

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 일치화를 위한 메쉬형 인공 심장, 2) 봉합 없이 장치를 심장에 결합하기 위한 가오리 침 모양의 실(그림 3a). 그림 3b는 메쉬 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 생의학 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.

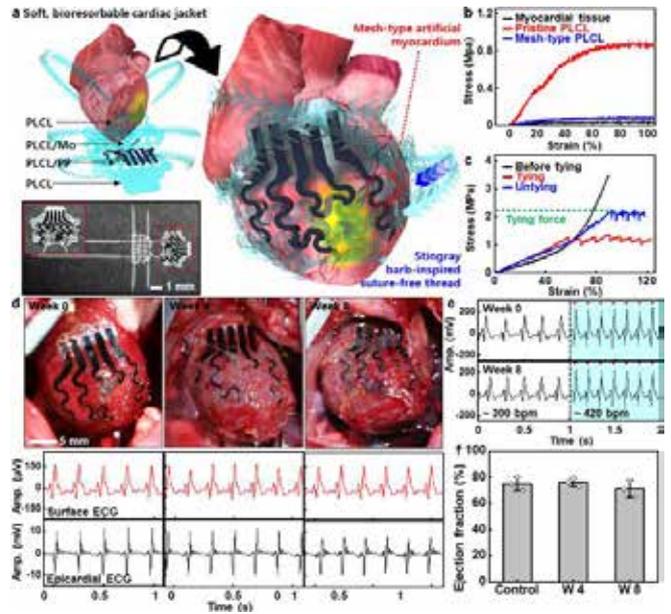


그림 3. (a) 가오리 미늘에서 영감을 받은 봉합사 없는 실이 있는 생체 흡수성 메쉬형 심장 재킷의 개략도와 삽입된 장치의 광학 이미지. (b) 메쉬 구조를 사용하여 심장 재킷과 심근 조직의 기계적 계수 매칭. (c) 장치를 심장에 견고하고 쉽게 통합할 수 있도록 가오리 미늘에서 영감을 받은 봉합사 없는 실의 묶고 푸는 힘. (d) 심장에 대한 이식 0주, 4주 및 8주차의 심장 재킷 및 대표적인 표면 ECG 신호 및 심외막 ECG 신호의 사진. (e) 이식 0주 및 8주에 이식된 심장 재킷으로 전기 자극 전과 동안 측정된 ECG 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, 한국과학기술연구원(KIST) 기관 프로그램(2E32501), 한국 정부(과학기술정보통신부)의 국립연구재단(NRF) 장학금(RS-2022-00165524, NRF-2022R1A2C4001425), 한국 정부(과학기술정보통신부)의 전기의약품 기술 개발 프로그램(NRF) (RS-2023-00220534), 국립연구재단(NRF)을 통한 나노 및 소재 기술 개발 프로그램, 한국 과학기술정보통신부(MSIT)에서 지원하는 (NRF-2020M3D1A2102869), 그리고 IITP(정보통신기술기획평가원)가 감독하는 ICT 창의적 융합 프로그램(IITP-2023-2020-0-01819) 아래의 한국 과학기술정보통신부(MSIT)에 의해 수행되었음.

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

하중 변화에 따른 근육 피로의 능동 회복

윤우진^{1*}, 신관섭¹

울산과학기술원 바이오메디컬공학과¹

Active recovery for muscle fatigue with varying load conditions

Woojin Yoon^{1*}, Gwanseob Shin¹

Department of Biomedical Engineering, Ulsan National Institute of Science and Technology, South Korea

*wyoona@unist.ac.kr

Abstract

Active recovery, which occurs during lowered intensity exercises after muscle fatigue, is a popular method for reducing muscle fatigue. In the industrial fields, time for active recovery has been reported to provide workers time for physical recovery without spontaneous and disguised pauses, resulting in increased work efficiency and prevention of injuries. However, there is a lack of research investigating the amount of active recovery according to the load intensity and the threshold for load reduction for effective active recovery. This study investigates the effectiveness of active recovery with varying load conditions on muscle fatigue in the biceps brachii muscle. Results show that greater load reduction leads to the greater active recovery of muscle fatigue in terms of changes in both maximal isometric voluntary contraction (MVIC) and spectral changes in electromyography (EMG). These findings suggest that exploring a detailed relationship between load changes and active recovery would enable maximum recovery with minimal impact on work efficiency, and it would be important for athletes and workers in industrial settings to optimize work schedules and training programs.

1. 연구 배경

능동 회복 (active recovery)은 근육 피로 발생 후 낮은 강도의 운동을 통해 근육 피로를 감소시키는 방법 중 하나이다 [1,2]. 따라서 능동 회복 방법은 산업 및 스포츠 분야에서 노동자와 운동 선수들의 근육 피로 관리에 적용되어 왔다. 능동 회복은 정적인 휴식 대비 혈액 순환을 촉진하고 근육 피로로 인해 생성된 대사산물의 제거를 촉진하여 근육 피로 회복을 높일 수 있는 것으로 보고되었다 [1]. 특히, 산업 분야에서는 고강도 작업 이후 정적 휴식보다 하중을 줄이고 작업을 유지하여 능동 회복을 유도함으로써 작업 효율성 향상과 신체 회복을 도모하는 데 도움이 된다고 보고되었다 [3, 4].

실제 산업 현장에서 노동자들의 작업 부하를 주기적으로 교대하는 작업 부하 회전 (workload rotation)의 활용이 증가하고 있으나, 능동 회복에 대한 정량적 연구가 미흡하여 최적의 작업 부하 회전 일정에 대한 합의가 부족한 상황이다. 특히, 얼마만큼의 하중 강도의 감소가 능동 회복을 일으키는지와 그 회복량에 대한 정량적인 평가가 부족하다. 본 연구는 이완 후 상완 이두근 근육에서 부분 근육 피로 정도와 하중 변화에 따른 근육 피로의 능동 회복의 특성을 조사하는 것을 목표로 한다.

본 연구는 다음과 같은 두 가지 가설을 검토하였다. (i) 근육 피로가 발생한 후 근육 하중을 감소시키면 근육 최대 등장기 수축 강도 (Maximum Voluntary Isometric Contraction: MVIC) 및 근전도 (Electromyography: EMG) 신호의 근육 피로 지표가 회복될 것으로 예상된다. (ii) 하중 강도가 크게 감소할수록 근육 피로 회복 정도도 커질 것으로 예상된다.

2. 연구 방법

아홉 명의 건강한 남성 (평균 연령 23.8 ± 2.4 세)이 최소한 48시간 간격을 두고 네 번의 실험에 참가했다. 각 실험에서 참가자들은 상완 이두근의 피로를 유발하기 위해 팔꿈치 굴곡-신전 운동을 수행했다. 이 피로 작업은 4분 동안 3kg

덤벨을 사용하여 3초 주기로 이두근을 사용한 팔꿈치 굴곡-신전 운동으로 이루어졌다 (그림 1.1).



그림 1.1 실험 장면 및 측정 장비

'피로 작업' 이후에 진행된 4가지 조건의 '피로 후 작업'은 무작위로 하중 조건 중 하나 (1kg, 2kg, 3kg)를 사용하여 4분 동안 팔꿈치 굴곡-신전 운동을 수행하거나, 정적인 휴식을 취하는 것으로 구성되었다 (그림 1.2).

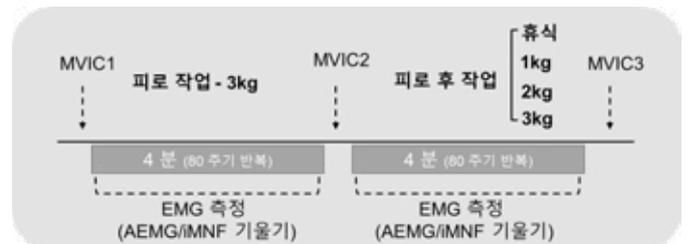


그림 1.2 실험 프로토콜 및 근육 피로 측정 지표들

근육 피로도의 변화는 각 실험 전에 측정된 MVIC (MVIC1) 대비 피로 작업에 이어 측정된 MVIC (MVIC2)와 피로 후 작업에 이어 측정된 MVIC (MVIC3)의 변화를 통해

평가되었다 (그림 1.2). 각각의 MVIC는 등속성 근력 측정 장비 (Biodex System 3; Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, NY, USA)를 통해 상완을 몸통 옆 지면과 수직하게 유지하고 하완을 상완 대비 90도로 유지한 채로 이두근의 최대 정적 수축을 일으키는 것으로 측정되었다. MVIC의 감소는 근육 피로의 발생을 의미하며, 증가는 피로의 감소 혹은 회복을 의미한다.

또한, 팔꿈치 굴곡-신전 운동 중에 이두근의 EMG 신호가 2,000Hz로 수집되었으며 (Noraxon Ultium EMG; Noraxon USA, Scottsdale, AZ, USA) (그림 1.1), 4차 Butterworth Filter를 사용하여 각각 6 Hz 의 cut-off frequency로 필터링되었다. 또한 EMG 신호의 세기 (EMG amplitude: AEMG)는 최대 등장기 근수축 동안 발생된 신호의 세기로 표준화 되었다 (%MVC). EMG 신호의 주파수 분석을 위해 웨이블릿 트랜스폼 (wavelet transform)을 이용하여 시간당 평균 파워 주파수 (instantaneous mean power frequency: iMNF)를 계산하였다. 근육 피로도 평가를 위해 계산된 팔꿈치 굴곡-신전 주기 당 평균 AEMG 와 iMNF를 1차 다항식에 피팅하여 기울기를 계산하였다. AEMG의 양의 기울기 (예: 근전도 신호 세기 증가)와 iMNF의 음의 기울기 (예: 평균 파워 주파수 감소)는 근육 피로의 증가를 나타내며, 반대의 AEMG의 음의 기울기와 iMNF의 양의 기울기는 피로의 감소 혹은 회복을 의미한다.

3. 연구 결과

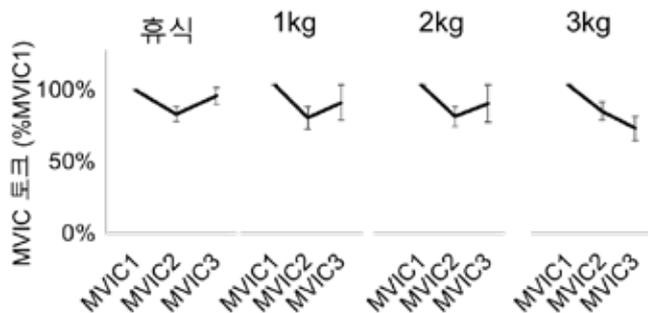


그림 3.1 피로 전 MVIC (MVIC1) 대비 피로 작업 이후 MVIC (MVIC2) 그리고 피로 후 작업 이후 MVIC (MVIC2) 변화

	피로 작업		피로 후 작업		
	휴식	1kg	2kg	3kg	
EMG iMNF 기울기 (Hz/주기)	-1.11 (0.92)	NA	+2.18 (1.01)	+1.13 (1.00)	-1.87 (1.92)
AEMG 기울기 (Hz/주기)	+2.68 (1.90)	NA	+0.43 (0.52)	+1.13 (1.01)	+4.96 (2.25)

표 1. 피로 작업과 피로 후 작업 중 EMG 피로 지표들의 변화

피로 작업은 피로 전 MVIC (MVIC1) 대비 평균 19.4% 감소된 MVIC2 (그림 3.1)와 AEMG 증가 기울기 및 EMG iMNF 감소 기울기 (표 1)를 유발했다. 이는 피로 작업이 피험자의 상완 이두근에 피로를 발생시켰음을 의미한다. 피로 작업 이후 진행된 피로 후 작업의 경우 1kg 과 2kg 조건에서 MVIC와 EMG iMNF가 회복되는 것을 확인 할 수 있었으며, 1kg 조건의 회복량이 2kg 조건의 회복량 보다 컸다 (그림 3.1, 표 1). 이는 2kg까지의 하중 감소는 능동

회복을 일으키지만, 하중 감소가 클수록 능동 회복의 정도가 더 큼을 의미한다. 하지만 1kg과 2kg 조건에서의 능동 회복으로 인한 MVIC의 회복 정도는 (각 7.6%MVIC1 와 6.9%MVIC1) 휴식 조건의 MVIC 회복 정도 (12.7%MVIC1) 보다 낮은 수준이었다 (그림 3.1).

또한, 3kg 하중을 사용한 피로 후 작업은 더 큰 MVIC 감소와 함께 더 큰 AEMG 기울기 증가 및 EMG iMNF 기울기 감소를 유발 시키며, 더 많은 근육 피로를 발생 시킴을 확인 할 수 있었다 (그림 3.1, 표 1).

이 연구는 서브맥시멀 (submaximal) 근육 피로가 발생한 후, 더 큰 하중 감소가 근육 피로의 더 큰 능동 회복을 이끌어 낸다는 것을 밝혔다. 구체적으로, 3kg 하중을 사용한 피로 작업 이후에 진행한 1kg 하중 조건은 2kg 하중 조건 대비 MVIC 및 EMG iMNF 측면에서 더 큰 회복량을 나타냈다.

따라서 본 연구는, 하중을 더 많이 감소시킬수록 더 큰 능동 회복이 나타남을 확인하고, 본 실험의 조건에서는 2kg까지의 하중 감소는 능동 회복을 유발할 수 있음을 보여주었다. 추후 연구에서는 하중 감소와 능동 회복 양 사이의 더 자세한 관계를 탐구하고 작업 효율에 미치는 영향을 최소화하면서 최대 회복을 위한 최적의 하중 변경을 조사할 수 있을 것이다. 이러한 결과는 운동선수와 산업 분야 노동자들에게 중요하며, 줄어든 하중으로 능동 회복이 근육 피로 회복에 효과적일 수 있다는 것을 시사한다. 고용주와 코치는 이 정보를 활용하여 작업 일정과 훈련 프로그램을 최적화하여 효율성을 높이고 부상을 예방할 수 있다.

4.참고 문헌

- [1] Akagi. R et al., "Active recovery has a positive and acute effect on recovery from fatigue induced by repeated maximal voluntary contractions of the plantar flexors". Journal of Electromyography and Kinesiology. 2020;50:102384.
- [2] Bishop. PA et al., "Recovery from training: a brief review: brief review". The Journal of Strength & Conditioning Research. 2008;22(3):1015-24.
- [3] Gallis. C. "Increasing Productivity and Controlling of Work Fatigue in Forest Operations by Using Prescribed Active Pauses: a Selective Review". Croatian Journal of Forest Engineering : Journal for Theory and Application of Forestry Engineering. 2013;34:103-12.
- [4] Motabar. H et al. "The effect of task rotation on activation and fatigue response of rotator cuff muscles during overhead work". Applied Ergonomics, Volume 97, 2021, 103461.

의료 디바이스 보안 강화를 위한 GNN-GRU 이상 감지 모델

권동욱^{1*}, 강영신², 박철수^{2*}

광운대학교 전자통신공학과¹

광운대학교 컴퓨터공학과²

Enhancing Medical Device Security with GNN-GRU Anomaly Detection Model

Dongwook Kwon¹, Youngshin Kang², Cheolsoo Park^{2*}

Department of Electronics & Communications Engineering, Kwangwoon University, Korea¹

Department of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea²

tomyadragon@gmail.com¹, ysin0414@gmail.com², parkcheolsoo@gmail.com^{2*}

Abstract

This research prioritizes enhancing the security and reliability of implantable medical devices within cyber-physical systems (CPS) by innovatively employing a Graph Neural Network (GNN)-integrated prediction model for improved anomaly detection. Addressing the challenges posed by data imbalances and nuanced differences between normal and anomalous states, the model utilizes a three-layer bidirectional GRU alongside GNN, sharpening detection while reducing false positives. Tested against the HAI dataset, reflecting CPS's complexity, the model exhibits superior aberration identification, signaling a potent potential for integration into healthcare CPS and fortifying the security of critical implantable devices against disruptions and unauthorized access.

1. 연구 배경

인체에 직접적으로 삽입하게 되는 삽입형 디바이스의 경우 여러 시스템이 유기적으로 연결되어 있어 복잡하고 시스템에 작은 문제라도 생긴다면 큰 사고로 이어질 수 있을 가능성이 높다. 여러 시스템들이 서로 연결되어 있는 디바이스의 경우 모든 파트를 체크하는 데에도 어려움이 있다.

주로 사용되는 이상과 정상을 구분하는 분류(Classification) 딥러닝 방식을 사용하더라도 분류는 서로 비슷한 크기의 두 그룹을 범주화 하는 문제로서 비슷하진 않더라도 증강(Augmentation)으로 해결할 수 있는 크기의 그룹을 비교하게 된다. 하지만 이러한 이상치 탐지(Anomaly Detection)[1] 문제는 극단적인 불균형 데이터를 가지고 있다. 분류를 하게 된다면 특이도(Specificity)만 굉장히 높게 나와 제대로 학습이 되지 않는다.

이를 위해 의료용 디바이스와 같은 사이버-물리 시스템(Cyber-Physical System)은 주로 이상치 탐지(Anomaly Detection)를 사용해서 작동 중 일어나는 오류나 이상 신호 및 침입을 탐지하고 모니터링 하게 된다. 본 연구는 이상치 탐지 알고리즘 중 딥러닝 예측(Prediction) 모델을 사용해서 이상치 탐지를 진행할 것이다.

다변량 신호 시스템은 여러 시스템들이 유기적으로 연결되어 있으며 이에 대한 관계성이 명확한 경우가 대부분이다. 이러한 다변량 신호 시스템에서 기존 데이터에 더불어 관계에 대한 데이터를 사용할 수 있다면 시스템 사이의 상호작용 또한 모델이 고려할 수 있을 것이다. 기존의 이상치 탐지는 수치 값의 이상치만 탐지가 가능했지만, 특정 수치 값이 갑자기 증가하거나 변동이 있더라도 사실 정상적인 작동 환경일 가능성이 크다. 관계성을 그래프로서 적용한다면 정상적인 작동 환경의 여부를 시스템들의 상호작용으로서 판단할 수 있게 된다.

본 연구에서는 데이터에서 이상치를 탐지할 수 있는 이상치 탐지 알고리즘을 개발한다. 이상치 탐지 알고리즘을 사용하여 사이버-물리 시스템의 이상치를 탐지할 것이며

예측 모델에 GNN(Graph Neural Network)를 사용하여 상관관계를 모델에 적용하여 시스템의 상호관계를 모델에 적용하고자 한다.

2. 연구 방법

사이버-물리 시스템의 예시로서 증기 발전 및 양수 수력 발전의 시뮬레이션 데이터인 HAI(HIL-Based Augmented ICS Security) 데이터셋[2][3][4]을 사용한다. 데이터의 주제는 다르지만 의료용 디바이스와 같은 사이버-물리 시스템으로서 이상치 탐지 모델의 성능도 충분히 평가할 수 있다

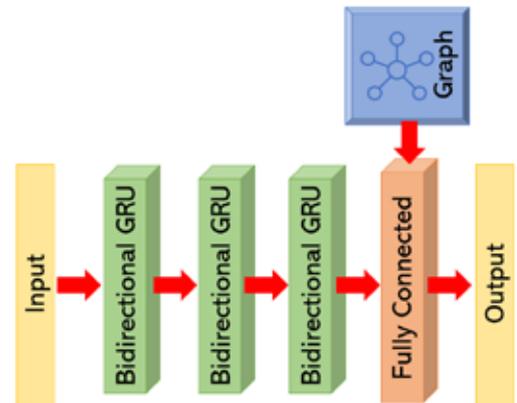


그림 1. GNN을 적용한 3층 적재 양방향 GRU로 구성된 예측형 이상치 탐지 모델의 흐름도

모델은 GRU를 사용한 예측형 이상치 탐지 모델에 GNN을 적용한 방식으로 구성된다. GRU를 사용한 예측형 이상치 탐지는 3층으로 쌓인 양방향 GRU를 사용해서 예측을 진행하게 된다. 모델은 정상 데이터만으로 학습하게 되며 정상 데이터를 예측하는 모델로 학습된다. 윈도우 슬라이딩 방식으로 40초 구간의 정상신호를 입력으로 받으며 그 다음에 나올 정상 신호를 예측할 수 있게 구현된다. 이런 40초 구간의 윈도우를 1초씩 진행방향으로 예측해가며 실시간으로 실제 신호를 예측하게 된다. 이렇듯

학습된 모델에서 예측한 정상 신호와 실제 신호와의 비교를 통해 이상치를 탐지하게 된다. 모델이 예측한 정상 신호와 실제 신호의 차이가 이상치 점수이다. 이상치 점수가 높다면 시스템의 비정상 또는 이상이라고 판단하게 되며 이상치 점수가 낮다면 정상이라고 판단하게 된다.

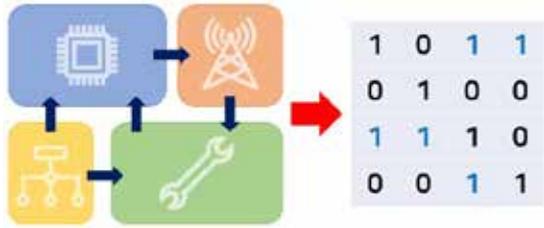


그림 2. 다중 시스템은 연결 관계를 기반으로 GNN에 사용되는 인접행렬 형태로 변환됨

본 연구에서는 예측형 이상형 탐지 모델에 GNN을 적용하여 시스템을 구성하는 각 부분의 관계도를 이상치 탐지에 사용하게 된다. 시스템 사이의 관계도를 그래프 형태로 나타내는 GNN은 관계도를 그래프 형태로 나타낸 인접 행렬 (Adjacency Matrix)를 모델의 마지막 출력 단계 행렬 곱을 취함으로써 연관성 있는 센서의 값에 가중치 형태로 구현되게 된다. 서로 연결되어 있는 파트들끼리 가중치를 줌으로써 시스템들의 관계도를 모델 학습에 이용하는 것이다. GNN에 사용되는 인접행렬은 해당 데이터셋의 시스템 흐름도를 기반으로 작성되었으며 방향성을 고려하여 작성되었다. 해당 인접행렬을 마지막 출력단계 곱함으로써 GNN 예측형 이상치 탐지 모델을 구현했다.

3. 연구 결과

모델은 3층으로 적재된 양방향 GRU 모델에 GNN의 인접 행렬을 완전 연결 계층에 행렬 곱한 형태로 구성된다. 윈도우 사이즈는 40으로 설정했으며 윈도우의 이동 보폭은 1이다. 연결 계층의 파라미터 수는 100 그리고 배치 사이즈와 에포크는 각각 512와 70으로 설정하였다. 이상치 탐지에 사용하는 하이퍼파라미터 중 하나인 임계값은 0.02로 설정했다.

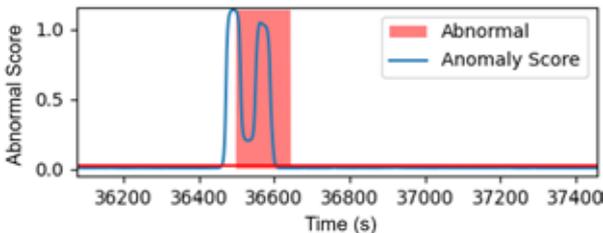


그림 3. 모델이 정상으로 예측한 신호와 실제 신호의 차이인 이상치 점수가 높을 경우 비정상이라고 탐지

그림3은 탐지한 이상치 중 하나이며 이상치 점수에 대한 그래프이다. 실제 신호가 아니라 모델이 예측한 정상 신호와 실제 신호와의 차이로서 차이가 커서 임계값을 넘었다면 비정상으로 차이가 작아 임계값을 넘지 않았다면 정상으로 판단한다. 파란색 선은 이상치 점수, 빨간색 선은 임계값을 나타낸다. 투명도가 있는 빨간 상자는 모델이 탐지한 이상치를 나타낸다.

벤치마크는 같은 데이터셋을 사용해 학습 모델로서 LSTM과 GRU를 사용한 이상치 탐지 모델을 사용해 성능을 검증

한다. 성능 평가 지표로는 TaP (Time-Series Aware Precision and Recall for Anomaly Detection)와 TaR (Time-Series Aware Recall)로 계산된 F1 점수[4]를 기반으로 평가된다. TaP와 TaR은 각각 예측 결과가 오탐 없이 이상치를 찾아 내는가에 대한 0에서 1사이의 점수와 얼마나 다양한 비정상 범위를 찾아내는가에 대한 0에서 1사이의 점수이다. 이상치 탐지의 경우 극심한 불균형 데이터로서 Precision과 Recall을 사용했을 때에 성능을 제대로 나타내지 못하는 문제점이 있다. 이를 해결하기 위해 시간 축에 의존적인 TaP와 TaR을 사용해 이상치 탐지의 성능을 평가한다.

Method	TaP	TaR	F1 Score
LSTM	0.846	0.888	0.867
GRU	0.880	0.913	0.896
Bidirectional GRU+GNN	0.940	0.909	0.924

표 1. 제안한 GNN을 적용한 양방향 GRU와 벤치마크인 LSTM과 GRU의 성능 비교

표1을 확인하면 TaP(정밀도)에서는 본 논문이 제안한 GNN을 적용한 양방향 GRU 모델이 가장 높은 성능을 가지는 것을 볼 수 있다. TaR(재현율)에서는 GRU가 가장 높은 성능을 보여주고 있지만 TaP와 TaR 모두 성능이 높아 F1 점수가 가장 높은 것은 GNN을 적용한 양방향 GRU 모델이 가장 정확도 높은 이상치 탐지를 진행했다는 것을 확인할 수 있다.

데이터의 흐름도를 기반으로 인접행렬을 구성하여 양방향 GRU에 적용했을 경우 해당 방향성을 가지고 있는 시스템의 경우 각자의 학습된 파라미터들에 가중치를 부하를 주는 것으로 연관되어 있는 시스템과의 연관성을 모델에 적용하여 사용하였다. 해당 방법을 통해 이상치 탐지 모델의 정확도가 확연하게 향상된 것을 확인할 수 있었다. 이를 통해 추후 GNN 뿐만 아니라 GCN과 GAT의 경우를 적용함으로써 더욱 향상된 모델을 구성하고자 한다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00165231) 그리고 이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596).

5.참고 문헌

[1] R. Chalapathy and S. Chawla. "Deep Learning for Anomaly Detection: A Survey," CoRR, vol.abs/1901.03407, 2019.
 [2] H. Shin, W. Lee, S. Choi, J.-H. Yun, and B.-G. Min, "HAI security datasets," 2023.
 [3] H. Shin, W. Lee, J.-H. Yun, and B.-G. Min, "Two ICS Security Datasets and Anomaly Detection Contest on the HIL-Based Augmented ICS Testbed," in Cyber Security Experimentation and Test Workshop, Virtual, CA, USA, 2021, pp. 36-40. doi: 10.1145/3474718.3474719.
 [4] W.-S. Hwang, J.-H. Yun, J. Kim, and B. G. Min, "Do You Know Existing Accuracy Metrics Overrate Time-Series Anomaly Detections?" in Proceedings of the 37th ACM/SIGAPP Symposium on Applied Computing, Virtual Event, 2022, pp. 403-412. doi: 10.1145/3477314.3507024.

측후방 요추부 추간체유합보형재의 척추체 종판 접촉 특성 제어를 통한

추간체유합보형재 침강 저하 효과 평가

배준수¹, 최혜원², 유경주³, 안윤호³, 임도형^{1,3*}

세종대학교 기계공학과¹, 브이엔티씨(주)², 알엔엑스(주)³

Decrease of Subsidence of Transforaminal Lumbar Interbody Fusion (TLIF) through Control of Contact Characteristics with Vertabral Endplate

JunSu Bae¹, Hae Won Choi², Kyeong-ju Yoo³, Yoon-Ho Ahn³, Dohyung Lim^{1,3*}

Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Korea¹

Value and Trust Co.Ltd, R&D Center, Korea²

RNX Co.Ltd, Korea³

*dli349@sejong.ac.kr

Abstract

Currently, side effects such as dislocation, subsidence of interbody fusion device used in intervertebral body fusion are frequently reported. However, there are few studies about subsidence reduction effects of TLIF. Aim of this study is to control the contact characteristics of top and bottom of TLIF in contact with the vertebral endplate to improve subsidence reduction effect. We designed open type, close type, lattice type TLIF. Maximum stress values applied to TLIF in squat motion were 76.7MPa, 70.9MPa, 64.7MPa in open type, lattice type, close type, respectively. These values showed significant differences of 7.6% in lattice type, 15.6% in close type compared to open type TLIF, nevertheless there were no significant changes of stress applied to vertebral endplate in close type and lattice type. These results suggest that if shape of the lattice is controlled, positive results from a biomechanical perspective such as bone union and meaningful results in TLIF subsidence reduction can be obtained.

1. 연구 배경

추간체 유합술(Intervertebral body fusion)에 있어 사용되는 추간체유합보형재(Interbody fusion device)는 이탈, 침강 등의 부작용을 갖고 있다. 2020년에 보고된 연구결과에 따르면 추간체유합보형재의 침강 전체 발생률은 34.1%로 보고되고 있다. 높은 침강 발생률에도 불구하고 추간체유합보형재의 침강 완화 효과에 대한 연구가 부족한 실정이다[1]. 그리하여 본 연구에서는 추간체 유합술에서 발생하는 침강 저하 효과를 증진하기 위해 척추체 종판(Vertebral endplate)과 접하는 측후방형 요추부 추간체유합보형재(TLIF)의 접촉 특성을 제어하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1. 요추 유한요소 해석 모델 구현

그림 1.의 (a)과 같이 본 연구에서는 Choi 등[2]의 연구에 사용되어 검증된 정상 요추 유한요소 모델(L1-S1)을 활용하였다. 척추체 종판과 접촉 특성 제어를 통한 TLIF의 침강 저하 효과를 검증하기 위해 TLIF 삽입부 크기를 측정하였고, TLIF의 접촉면인 척추체 L4 하종판 및 L5 상종판을 Hypermesh(v2019, Altair, USA)를 이용하여 재구성하였다. 근육이 지지해 주는 힘(Follower load)을 구현하기 위해 각 요추 분절 사이를 이어주는 Connector element를 구성하였다.

2.2. TLIF 유한요소 해석 모델 구현

그림 1.의 (b) 과 같이 정상 요추 유한요소 해석 모델에서 측정된 삽입부 크기를 기반으로 Open 유형, Close 유형, Lattice 유형 등 세 가지 유형의 TLIF(RNX Inc., Korea) 유한요소 해석 모델을 구현하였다. 그림 1.에서와 같이 TLIF의 Open 유형은 상하부가 완전히 개방된 구조로 접촉 면적을 최소화하였고, Close 유형은 상하부가 완전히 막힌

구조로 접촉 면적을 최대화하였다. Lattice 유형은 상하부에 격자 구조를 형성하였다. 이 세 가지 유형의 TLIF는 척추체 종판의 3/4 부분에 위치화 시술 모델을 구축하였다. TLIF의 침강 저하 효과 평가를 위해서는 응력은 중요한 요소이므로 이를 기반으로 척추체 종판과의 맞는 접촉 면의 중점적으로 TLIF의 디자인을 고안하였다.

2.3. 물성치

이전 연구들을 참고하여 척추체 구성 요소 및 인대에 물성치를 적용하였다. 세 가지 유형의 TLIF 모두 티타늄(Ti-6Al-4V)의 물성치를 적용하여 해석을 진행하였다[3][4][5][6][7].

2.4. 경계 조건 및 하중 조건

본 연구에서는 Abaqus(v2022, Dassault system, France)를 통한 유한요소 해석에 있어 L5 종판, S1 상판, 골반(Pelvis), 천골(Sacrum), 미골(Coccyx)에 모든 방향에 대하여 움직임이 없도록 모든 절점을 완전히 구속하였으며, Rigid body 조건을 부여하였다. L4와 L5 사이에 삽입된 TLIF의 상단면과 L4의 하종판, TLIF의 하단면과 L5의 상종판에 Surface to surface contact 조건을 부여하였다.

척추체 요추부에서 Follower load를 구현하기 위해 Abaqus 프로그램 상에서 Connector force를 이용하여 각 요추 분절마다 하중을 인가하였다. 일상 생활 속 많이 하는 동작인 Standing(체중의 1배), Sitting(체중의 1.4배), Squat(체중의 3배), 동작을 구현을 위해 요추에 발생하는 하중을 Follower load를 더하여 700N, 1000N, 2100N의 부하 하중을 각각 인가하였다(성인 남성, 70kg 기준). 이후 유한요소 해석을 수행하여 세 가지 유형의 TLIF 및 척추체 종판에 대한 응력분포, 최대 응력을 통해 침강 저하 효과를 평가했다.

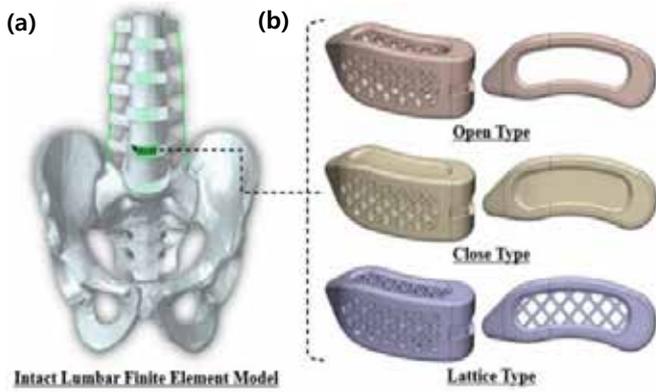


그림 1. (a)요추 및 (b)TLIF 유한요소 해석 모델 구현

3. 연구 결과 및 토의

3.1. 결과 분석

TLIF의 경우 Standing, Sitting, Squat 동작 모두 접촉 면적에 비례하여, 면적이 작을수록 높은 응력 값을 보인다. 표 1.을 과 같이 가장 부하를 많이 받는 동작인 Squat 동작(2100N)의 경우 Open 유형의 경우, Lattice 유형보다 7.6%, Close 유형보다 15.6% 큰 최대 응력 값을 보인다. 이러한 결과는 접촉 면적의 증가를 통해 TLIF에 받는 영향을 줄일 수 있다는 것을 의미한다. TLIF의 침강 가능성은 PVMS를 통하여 확인할 수 있다. 표1.을 보면 L4 Endplate의 경우 최대 응력 값이 차이가 Standing 동작의 경우 0.6% ~ 2.6%, Sitting 동작의 경우 0.4% ~ 2.4%, Squat 동작의 경우 0.8% ~ 3.1% 정도의 최대 응력 차이를 보인다.

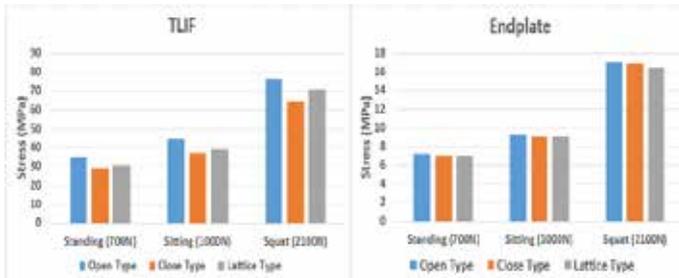


그림 3. 동작 별 TLIF 및 Endplate의 최대 응력 그래프

Position	TLIF			Endplate		
	Standing (700N)	Sitting (1000N)	Squat (2100N)	Standing (700N)	Sitting (1000N)	Squat (2100N)
Open Type	35.2	44.3	76.7	7.22	9.3	16.99
Close Type	29.3	37	64.7	7.03	9.12	16.85
Lattice Type	30.6	39.4	70.9	7.07	9.38	16.47
Open vs Close	16.8	16.5	15.6	2.6	1.9	0.8
Open vs Lattice	13.1	11.1	7.6	2.1	2.4	3.1
Lattice vs Close	4.2	6.1	8.7	0.6	0.4	2.3

표 1. 동작 별 TLIF 및 Endplate의 최대 응력 표

하중이 증가할수록 최대 응력의 차이가 커지는 것을 볼 수 있다. 그림 3.을 참고하여 각 유형별 TLIF를 보았을 때 Open 유형의 경우 면적이 좁아 다른 유형의 TLIF들 보다 지지하는 부분에 응력이 집중되는 것을 볼 수 있다. Close 유형의 경우 넓은 면적을 통해 응력이 분산되는 것으로 보이고, Lattice 유형의 경우 구조물에 응력이 집중되어 분산되는 것을 볼 수 있다.

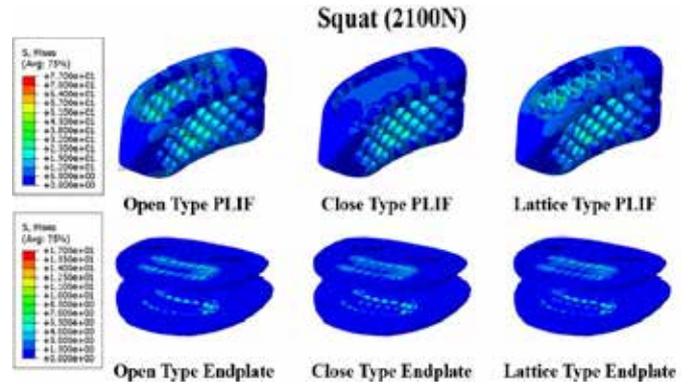


그림 2. Squat 동작에서의 TLIF 및 Endplate의 응력 분포

3.2. 토의

Close 유형의 경우 침강 저하 효과 증진을 위해 접촉 면적을 극대화하였지만 골유합과 같은 생체역학적 관점에서는 취약하다. Endplate의 최대 응력 경우 Standing 동작인 작은 하중에서는 예상대로 Lattice 유형보다 Close 유형이 작은 값을 보이나, Sitting, Squat 동작의 경우 Lattice 유형이 Close 유형보다 미비하지만 작은 값을 보인다. 이러한 결과는 Lattice 구조의 형상 제어를 통해 골유합 등과 같은 생체역학적 관점에서 긍정적인 영향을 미칠 뿐만 아니라 TLIF 침강 저하 효과를 증진될 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2023년도 산업통상자원부의 병원-기업 협력 공동사업화 기반 수요 연계형 기술개발 사업 지원에 의한 연구임.[RS-2023-00233521]

5.참고 문헌

- [1] Yao Y-C, Chou P-H, Lin H-H, et al. "Risk Factors of Cage Subsidence in Patients Received Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion." *Spine*, 45(19), p.1279-E1285, 2020
- [2] Young Eun Kim, Hae Won Choi. "Variation of Paraspinal Muscle Forces according to the Lumbar Motion Segment Fusion during Upright Stance Posture" *Journal of the Korean Society for Precision Engineering*, 27(2), p. 130-136,2010
- [3] V.K. Goel, B.T. Monroe, L.G. Gilbertson, P. Brinckmann. "Interlaminar shear stresses and laminae separation in a disc: Finite element analysis of the L3-L4 motion segment subjected to axial compressive loads.", *Spine*, Vol. 20, no. 6, p. 689-698, 1995.
- [4] S.A. Shirazi-Adl, S.C. Shrivastava, A.M. Ahmed. "Stress analysis of the lumbar disc-body unit in compression: A three-dimensional nonlinear finite element study.", *Spine*, Vol.9, p. 120-134, 1984.
- [5] M. Sharma, N. A. Langrana, J. Rodriguez. "Role of ligaments and facets in lumbar spinal stability.", *Spine*, Vol. 20, no. 8, p. 887-900, 1995.
- [6] T.H. Smit, A. Odgaard, E.Schneider. "Structure and function of vertebral trabecular bone.", *Spine*, Vol. 22, p. 2823-2833, 1997.
- [7] T. Zander, A. Rohlmann, J. Calisse, G. Bergmann, "Estimation of muscle forces in the lumbar spine during upper-body inclination," *Clinical Biomechanics*, vol. 16, p. 73-80, 2001.

Development of real-time surface tracking method for non-contact large-area conjunctiva imaging

Jungbin Lee¹, Seonghan Kim¹, Wan Jae Choi², Jin Suk Ryu², Chang Ho Yoon², Ki Hean Kim^{1*}

¹Dept. of Mech. Eng., Pohang Univ. of Sci. and Tech., Pohang, Rep. of Korea

²Lab. of Ocular Regenerative Medicine and Immunology, Biomedical Research Institute, SNU Hospital, Seoul, Rep. of Korea

*kiheankim@postech.ac.kr

Abstract

Conjunctival goblet cells (CGCs) are specialized epithelial cells that secrete mucins to form the mucous layer of the protective tear film. Although CGCs are an important biomarker for diagnosing ocular surface diseases, rapid and noninvasive examination methods have not been available. We have developed a new imaging system, high-speed extended depth-of-field wide-field microscopy with surface tracking, to enable non-contact real-time CGC imaging in human subjects. A novel long-range surface detection method was developed for rapid large-area imaging with lateral translation. Large-area CGC imaging and density quantification in human subjects was demonstrated.

1. Introduction

Mucin-secreting conjunctival goblet cells (CGCs) in the eye play important roles for ocular surface homeostasis by forming the mucous layer of the protective tear film [1] and by playing immune tolerance functions [2]. Dysfunctions or loss of CGCs are observed in various ocular surface diseases, including dry eye disease and other autoimmune diseases. Therefore, CGCs are an important biomarker for the precision diagnosis and optimal treatment of these diseases [3]. However, CGC examination for diagnosis has not been possible due to the limitations of current examination methods. We have been developing moxifloxacin-based fluorescence microscopy (MBFM) techniques for noninvasive CGC imaging and examination. MBFM visualizes CGCs in high contrast by using moxifloxacin ophthalmic antibiotic solution for clinically compatible and specific labeling. Noninvasive CGC examination of MBFM was verified in several animal models, including healthy and chemical burn mouse models, and healthy and clinically relevant ocular surface damage rabbit models. However, before MBFM can be effectively utilized in human subjects, certain challenges need to be addressed, including the need to reduce imaging time and enable large-area imaging. In animal models, MBFM imaging was conducted under anesthesia with an imaging time of approximately 1 minute. A few images were captured at different locations for statistical analysis of CGC density. The long imaging time was primarily due to the curved surface of the eyeball and conjunctiva, and the need of axial re-adjustment of the imaging system when laterally moved to different locations. Implementing surface tracking could significantly reduce the imaging time. A shortened imaging time of approximately 10 seconds would minimize subject discomfort.

Herein, we developed a high-performance MBFM system for imaging CGCs in human subjects. This new system was high-speed extended depth of field (EDOF) microscopy with surface tracking for rapid and noninvasive CGC imaging over large conjunctival regions. EDOF microscopy was implemented by axially sweeping the focal plane with an electrically tunable lens (ETL), and a novel long-range surface detection method was developed for real-time surface tracking during large-area imaging with lateral translation. After development and characterization, the new MBFM system was applied to both rabbit models and healthy human subjects for demonstration. The results suggest that this new imaging system has potential for noninvasive CGC examination in patients and thus could support

precision diagnosis and optimal treatment of ocular surface diseases.

2. Methods

Schematics and characterization results of the imaging system are shown in Figure 1. The system is comprised of two major parts: EDOF imaging and surface tracking (Fig. 1a). The EDOF imaging part was enhanced from a previous EDOF imaging system by using the ETL instead of the deformable mirror. The surface tracking part was based on a novel long-range surface detection method using oblique plane microscopy (OPM). OPM is a light sheet microscopic technique using a single objective lens for both oblique light sheet illumination and 3D planar imaging along the illumination light sheet. We used OPM to detect the surface of samples by illuminating with an oblique light sheet and collecting reflection along the light sheet. The position of reflected light in the image would be shifted with the change of the axial position of the sample as shown in Fig. 1b. Because reflected light was collected along the illumination light sheet, reflection intensity did not change with the axial position of the sample surface. The surface tracking automatically adjusted the axial position of the imaging system by detecting the position of the sample surface in real time during lateral translation to new imaging locations.

3. Results

After the characterization, EDOF microscopy with surface tracking was applied to healthy human volunteers for CGC imaging and

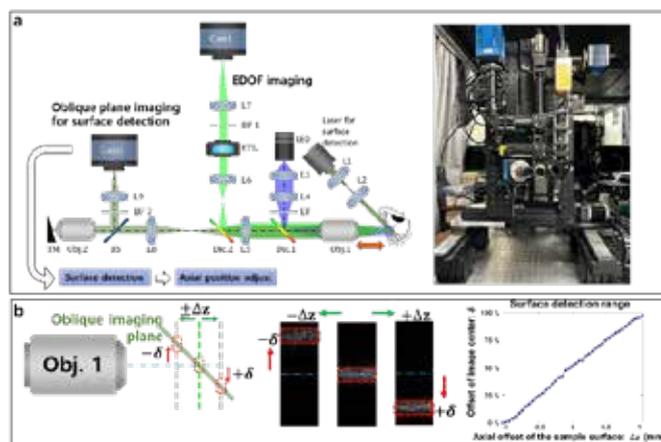


Fig.1 EDOF microscopy with surface tracking

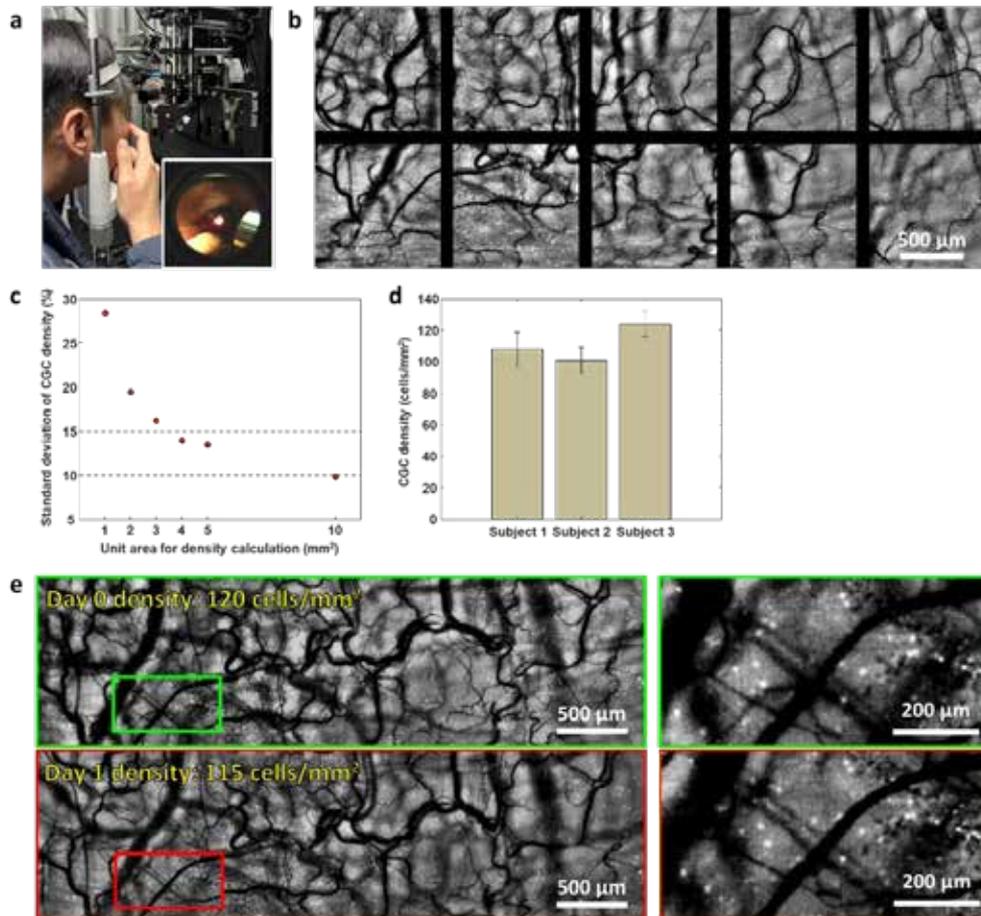


Fig.2 EDof microscopy imaging of human volunteers

examination (Fig. 2). The subjects placed their faces on a head and chin holder and lowered the inferior eyelid with their fingers during imaging (Fig. 2a). The subjects were asked to look up at a fixation target with their eyes open during imaging, although eye blinking was allowed. 5×2 patches were imaged in the inferior bulbar conjunctiva at 5 mm away from the cornea for large-area examination. A representative patch image of the human volunteer 1 is shown in Fig. 2b. The patch image could not be combined as a mosaic image due to a large lateral step size with no overlap among images. Individual images showed some spatial variations in CGC distribution, and the large imaging area would be helpful for statistically robust density analysis. The patch imaging was repeated with the same subjects and the standard deviation of CGC density was analyzed as a function of the imaging area. The standard deviation was approximately 28 % with 1 mm² imaging area and it decreased with the increase of imaging area. The standard deviation was under 10 % with 10 mm² imaging area. Therefore, 5×2 patch imaging was sufficient for reliable CGC density measurement. Three subjects in total were imaged and the measured CGC densities were 108 ± 10 , 101 ± 8 , and 124 ± 8 cells/mm², respectively (Fig. 2d). All the acquired CGC densities showed the relatively low standard deviations. The same conjunctival region was imaged over 2 consecutive days with the subject 1 to validate the effectiveness of longitudinal imaging. A large region (8×4 mm²) was imaged as mosaic images to locate identical regions. A ROI was selected in the large-area images and magnified to visualize CGCs (Fig. 2e). Two magnified CGC images on day 0 and 1 were presented, and the same conjunctival region could be identified based on vasculature. The images on the two days showed the identical

CGCs being captured. CGC densities in the region were 120 and 115 cells/mm² on the first and second days, respectively. Although verification is still needed in patients with ocular surface diseases, the new imaging system has the potential for noninvasive examination of CGCs in patients, enabling precise diagnosis and treatment.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Samsung Research Funding and Incubation Center of Samsung Electronics under Project SRFC-IT2101-05.

5. Reference

- [1] J. C. Moore and J. M. “Tiffany, Human ocular mucus. Origins and preliminary characterization.” *Exp. Eye Res.* Vol. 29, No. 3, p.291-301,1979
- [2] C. Baudouin, et al., “Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases.” *Prog. Retinal Eye Res.* Vol. 71, p.68–87, 2019
- [3] K. S. Kunert, A. S. Tisdale, I. K. Gipson, “Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine.” *Arch. Ophthalmol.* Vol. 120, No. 3, p.330–337, 2002

정상혈압 쥐와 후천성 고혈압 모델링 쥐에서의 혈압 변화양상 및 조직병리학적 연구

오창화^{1,2*}, 김유경^{1,2}, 홍성준¹, 김태경^{1,2}, 손영민^{1,2,3}

삼성서울병원 의공학연구센터¹

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과²

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과³

Blood pressure change patterns and histopathological studies in normotensive rats and acquired hypertension modeling rats

Changhwa Oh^{1,2*}, Yu-Gyeong Kim^{1,2}, Sung Jun Hong¹, 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

*changhwa.oh@sbsri.co.kr

Abstract

Hypertension is the most common chronic disease in the world, but the exact cause of elevated blood pressure cannot be determined in most patients. High blood pressure is caused by a combination of environmental and genetic factors. If high blood pressure persists for an extended period, it can lead to cardiac hypertrophy and heart failure, as well as various complications such as kidney dysfunction and coronary artery sclerosis, all of which pose life-threatening risks. To confirm this, the objective of this study is to monitor the weekly changes in blood pressure in normotensive rats and high-salt diet hypertensive model rats, and to identify histopathological changes after the experiment. After conducting high-salt dietary hypertension modeling for 20 weeks, it was confirmed that systolic blood pressure, the standard measure for high blood pressure, remained above 160 mmHg from the 12 weeks onwards. Additionally, body weight gradually increased over the modeling period, with higher body weight observed in the experimental group. When the kidneys, heart, and aorta were removed from the modeled hypertensive rats and the tissues were stained, it was evident that the glomeruli were enlarged and the left ventricle and aorta wall thickness were greater in the experimental group compared to the control group. This study is expected to serve as a valuable foundation for further research on hypertension.

1. 연구 배경

고혈압은 세계에서 가장 흔한 만성 질환이며 상당한 이환율과 사망률을 초래한다. 그러나 대부분의 환자에게서 혈압 상승(Blood Pressure, BP)의 정확한 원인을 파악할 수 없다. 고혈압은 환경적 요인과 유전적 요인이 복합적으로 작용하여 발생한다. 오랫동안 고혈압이 지속되면 이로 인해 심장 비대와 더불어 심장 부전이 초래되고 신장기능장애, 뇌경색, 관상동맥경화증 등 여러 가지 합병증이 초래되어 생명에 위협을 일으킨다.

고염분 섭취는 혈압 상승 및 심혈관 질환 위험 증가와 관련이 있다. 중재 연구에 따르면 나트륨 섭취를 제한하면 혈압이 감소하는 것으로 나타났으며, 최근에는 미국 성인 인구의 전반적인 소금 섭취량 감소는 심근경색, 뇌졸중 및 전반적인 사망률을 상당히 감소시키는 극적인 건강상의 이점을 가져올 것이다. 더욱이 손상된 신장 기능은 소금 섭취를 고혈압과 연관시키는 데 중심적인 역할을 한다.

따라서 본 연구에서는 정상혈압 쥐와 고염 사료 식이를 한 후천성 고혈압 쥐의 모델링 기간 별 혈압 변화양상 및 조직에서의 병리학적 변화를 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

동물 실험은 삼성서울병원 전임상센터 동물실험윤리위원회(IACUC, 심의번호 20230428002)의 지침에 따라 수행되었다.

실험에 사용된 쥐는 9주령의 Sprague Dawley(SD)계통의 수컷 rat을 (주)오리엔트 바이오로부터 구입하여, 동물사육실 사육환경에서 1주간의 순화를 거친 후 실험에 사용하였다.

고혈압 모델링을 위한 고염 사료는 ENVIGO 사의 4% NaCl Diet(TD.92034) 제품을 구입하여, 고혈압 모델링 실험군에게 급여하였다.

고혈압 질환 모델을 만들기 위해 Control 그룹 (n=2)에는 0.5 % NaCl의 일반 사료를, 4% NaCl 그룹 (n=10)은 4% NaCl의 높은 염도 사료를 20주간 제공하였으며 매주 1회 body weight를 측정하였다.

고혈압 모델 성공 여부를 확인하기 위해 rat의 꼬리를 이용해 혈압을 측정하였다. 혈압 측정 장비는 비침습적으로 혈압(Blood Pressure, BP)을 측정하는 "CODA High Throughput system(Kent Scientific)"을 이용하여 측정하였다. 스트레스로 인한 혈압 변화를 최소화하기 위해 실험 일주일 전부터 holder에 대한 training을 진행하였다. 실험 전에는 holder를 warming platform에 위치시켜 rat의 체온이 32 ~ 33°C가 될 때까지 대기하며, rat을 holder 안에서 순화시키는 시간을 가진 후 혈압을 측정하였다. 수축기혈압 (Systolic Blood Pressure, SBP)을 매주 2 회씩 총 30 ~ 45 회 측정하여 평균값을 계산하였다. 평균 SBP가 160 mmHg 이상을 고혈압 모델로 결정하였다.

쥐의 몸무게는 실험용 저울을 사용하여 일주일에 한 번씩 각 개체 별 무게를 측정하여 변화를 확인하였다.

조직은 실험종료 후 식염수로 관류하여 신장과 심장 대동맥 떼어냈다. 10% NBF(10% Neutral Buffered Formalin) 고정액에 조직을 고정시키고, 조직염색을 위해 수세하여 파라핀 블록 제작 후 박절하여 슬라이드 제작하였다.

조직염색은 Hematoxylin & Eosin (H&E, Hematoxylin(BBC

Biochemical, 3550) & Eosin(BBC Biochemical, 3610)), Periodic Acid Schiff(PAS) Stain Kit(BBC Biochemical, SSK5020) 시약을 사용하였으며, 샘플 별로 제작된 슬라이드를 ScanScope AT2(Leica Biosystems) 20배로 관찰하였다.

3. 연구 결과

고혈압 모델링 진행 후 20주차까지 혈압(BP)을 측정하여 수축기혈압(SBP)의 변화를 확인하였다. 모델링 초반에는 대조군(n=2)과 실험군(n=10) 두 그룹 사이의 혈압 수치에서 큰 변화가 없었으나, 모델링이 진행됨에 따라 두 그룹 간의 격차를 확인하였다. 고혈압 모델링 그룹은 12주차부터 고혈압 기준 수치인 SBP 160 mmHg 이상으로 유지되는 것을 확인하였다(그림 1).

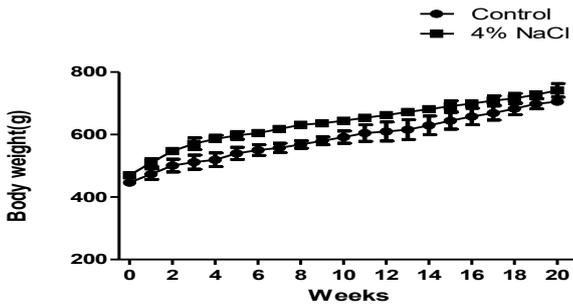


그림 2. 그룹 간 주차 별 몸무게 변화

고혈압 모델링을 진행하는 동안 각 주차 별로 rat의 몸무게를 측정하여 변화를 관찰하였다. 혈압 수치와 동일하게 모델링 초반에는 몸무게가 대조군과 실험군 사이에 큰 차이가 없었으며 더디게 증가하였다. 모델링이 진행됨에 따라 몸무게가 빠르게 증가하였고, 대조군에 비해 실험군에서 더 많이 증가하는 것을 확인하였다(그림 2).

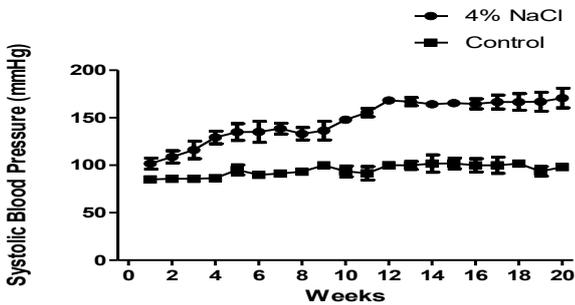


그림 1. 20주간의 Systolic Blood Pressure(mmHg)

고혈압 모델링 후 대조군(Con, n=1)과 실험군(Hyp, n=2))에서 조직 병리학적인 확인을 위해 신장, 심장, 대동맥을 떼어내 슬라이드 제작 후 현미경을 통해 관찰하였다.

신장의 사구체에서는 대조군에 비해 실험군에서 사구체 크기가 비대해진 것을 확인하였다. 심장의 좌심실 벽과

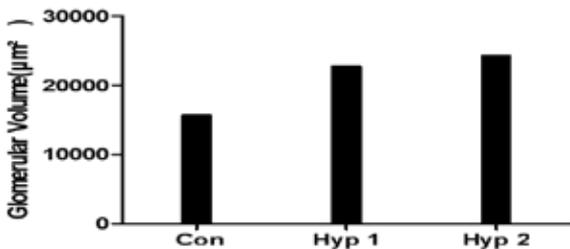


그림 3. 그룹 간 신장의 사구체 크기

대동맥의 두께 모두 대조군에 비교하여 실험군에서 벽 두께가 더 두꺼워진 것을 확인하였다(그림3-6).

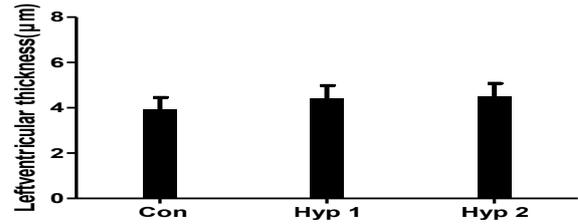


그림 4. 그룹 간 심장의 좌심실 두께

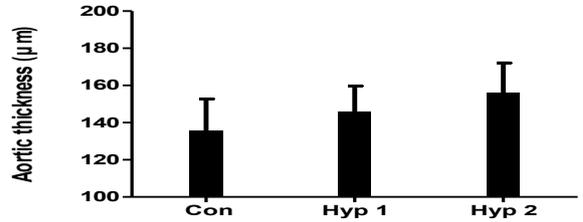


그림 5. 그룹 간 대동맥의 혈관벽 두께

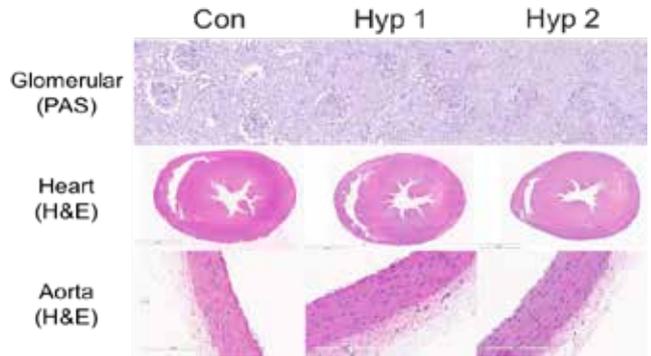


그림 6. 각 조직 별 조직염색(200X)

본 연구를 통해 장기간 고염 식이 섭취를 통해 설치류 동물에서 고혈압을 유발할 수 있고, 고혈압 모델의 조직에서 변화를 확인하여, 고혈압 관련하여 추가적인 연구에 활용될 수 있을 것이라 생각된다.

또한, 추가적인 연구를 통해 사회적 난제인 난치성 만성질환 극복을 위한 신경 항상성 불균형 복원 연구 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] Lerman, L. O., Kurtz, T. W., Touyz, R. M., Ellison, D. H., Chade, A. R., ... Crowley, S. D. "Animal Models of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 73(6): e87–e120, 2019

[2] Dobrian, A. D., Schriver, S. D., Lynch, T., & Prewitt, R. L. "Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity". *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 285(4), F619–F628, 2003

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



Student Award Session III



박시연, Siyeon Park
팀장/책임연구원, Team Leader/Principal Researcher
넥스트메디, NEXT MEDI
연세대학교 의료기기산업학과, Yonsei University, Department of
Medical Device Engineering and Management

인공지능 기반 의료기기를 고려한 EU MDR 임상평가 제도 개선방안, Proposal for Improving the EU MDR Clinical Evaluation Process for AI- based Medical Devices

Abstract: As the size of the AI-based medical device market is expected to grow, the FDA and international organizations are moving quickly to establish regulations and guidelines for AI-based medical devices. On the other hand, the clinical evaluation system according to the EU MDR has limitations in not considering the characteristics of the AI-based medical device field. Among the characteristics of AI technology, various problem situations caused by opacity were presented, and the concept of a Continuously Effective Clinical Evaluation Process is proposed to improve the limitations and problems of the EU MDR clinical evaluation system. It is emphasized that it is urgent to establish EU regulatory policies related to medical device AI technology, and that the EU needs to proceed with an open and active regulatory framework in order to smoothly introduce regulations related to AI technology for medical devices without burdening the industry.

Brief Biosketch

[학력 및 연구활동]

- 1) 연세대학교 의료기기 산업학과 박사 재학중
- 2) 연세대학교 의료기기산업학과 석사 졸업 (연구주제: 인공지능 기반 의료기기를 고려한 EU MDR 임상평가 제도 개선방안)
- 3) 연세대학교 의공학부 학사 졸업

[이력 및 대외활동]

- 1) 의료기기 인허가 컨설팅 및 실무 경력 (EU MDD/MDR, FDA 510(k), MFDS, ISO13485, KGMP, MDSAP 등)
- 2) IMDRF AI/ML GMLP 실무그룹 위원 (2023~2024)
- 3) 한국의료기기안전정보원(NIDS) '의료기기 제품화 단계별 전주기 지원' 전문가(멘토) (2023~2025)
- 4) 2023 KIMES BUSAN (키메스 부산) EU MDR 개요 및 전략 강의 (23.10.13, 4 시간)

대화형 인공지능 챗봇의 의료기기 연구심의 활용 및 규제과학 프로세스 신속화 모색

황수빈^{1*}, 유현우², 황소명³, 류규하¹, 한종철¹

성균관대학교 일반대학원 의료기기산업학과¹, 고려대학교의료원 연구대상자보호센터², 고려대학교구로병원 임상시험센터³

Exploring the use of interactive artificial intelligence chatbots in medical device research review and expediting the regulatory science process

Subin Hwang^{1*}, Hyunwoo Yoo², Somyeong Hwang³, Gyu Ha Ryu¹, Jong Chul Han¹
Department of Medical Device Management and Research, SAIHST, Sungkyunkwan University, Korea¹
Human Research Protection Center, Korea University Medicine, Korea²
Clinical Trial Center, Korea University Guro Hospital, Korea³

* hsubeen94@skku.edu

Abstract

Pursuant to Article 15, Paragraph 1 of the Bioethics Act, human subject research must undergo IRB review. Therefore, IRB review is essential for most medical device research. Chatbot is a compound word of chat and robot, and refers to an interactive system function in which robots and people interact with each other through an artificial intelligence conversational interface. This provides many benefits such as convenience, 24-hour response, and labor cost savings because it derives the most appropriate answer through self-learning. However, the medical industry has the problem that it can cause enormous damage from cyber threats because it deals with important information for patient treatment and sensitive personal information. In this situation, the purpose of this study was to identify areas where medical device research review work can be replaced by using chatbots, an interactive artificial intelligence, in the medical device IRB environment and to find ways to shorten the time required. To this end, we analyzed approximately 1,800 phone inquiry data from a certain tertiary general hospital and divided into areas that could be replaced by chatbot answers and areas that could not. Therefore, this research can be used to improve methods to enable further medical device research to proceed while maintaining the quality of medical device research and research participant protection work.

1. 연구 배경

생명윤리법 제15조 제1항에 의해 인간대상연구는 IRB 심의를 받아야한다. 따라서 대부분의 의료기기 연구도 IRB 심사가 필수적이다. 챗봇이란 채팅과 로봇의 합성어로서 인공지능의 대화형 인터페이스에 로봇과 사람이 서로 상호작용하는 대화형 시스템 기능을 뜻한다. 스스로 학습을 통해 가장 적절한 해답을 이끌어내므로 편리성과 24시간 응대 및 인건비 절약 등 편익이 많아 고객 상담 또는 민원 응대 분야에서 챗봇의 역할에 대한 관심이 많아지고 있다.[1]

게다가 2020년 사상 초유의 사태인 코로나 19로 인해 콜센터가 마비되는 경험을 하면서 챗봇은 상담사를 대신할 human-like 서비스로 뜨거운 관심[2]을 받고 있다. 기존의 검색 방식에 익숙해진 다양한 연령층의 고객들이라도 사용방법이 그리 어렵지 않기 때문에 서비스 제공에 있어서 중요한 요소가 될 것[3]으로 전망된다.

하지만 의료 산업은 환자의 치료를 위한 중요한 정보와 민감한 개인 정보를 다루는 점에서 사이버 위협으로부터 막대한 피해를 초래할 수 있다는 문제점[4]이 있다. 특히나 임상시험은 대상자의 이름, 성별, 나이, 과거 병력 등과 임상시험 과정 중 중재 과정에서 생성되는 민감한 의료정보를 포함한 개인정보와 관련된 데이터가 수집이 되고 임상시험의 시작 시점부터 종료 시점까지 수집되는 데이터는 모두 의료 정보에 속하므로 주의가 필요[5]하다.

이러한 상황 속에서 이 연구는 의학연구심의(IRB) 환경에서 대화형 인공지능인 챗봇을 활용하여 IRB업무를 대체할 수 있는 영역을 파악하는 데에 목적을 두었다. IRB 행정실은 개인정보 및 민감정보가 오갈 수 있으며,

외국인이나 연령에 따른 인지능력 문제를 가지는 등 취약한 연구대상자의 보호를 위한 동의 취득 방안에 대해 IRB 행정간사나 위원회의 판단이 아닌 인공지능을 통한 문의를 하는 것은 다소 이례적인 방법이자, 지금까지 시도되지 않아왔던 방법으로 파악된다. 이에 따라 원내 연구진과 원외 연구 담당자의 문의가 빗발치는 IRB 업무 환경에서 어떠한 주안점을 가지고 챗봇을 활용한 업무의 대체가 가능할지에 대해 알아보고자 한다.

2. 연구 방법

이 연구에 포함된 내용을 구체적으로 살펴보면 다음과 같다. 첫째, 연구중심병원인 고려대학교 구로병원의 2023년 5월 1일부터 2023년 7월 31일로 1개 분기 기간의 IRB 행정실로 들어온 전화와 이메일을 전수 조사하여 발신자와 문의 내용을 살펴보았다. 둘째, 해당 데이터 가운데 챗봇을 통해 즉시 답변이 가능한 영역과 불가한 영역을 분류하였다. 마지막으로 챗봇을 통한 IRB 행정간사 업무 대체의 한계점과 전망에 대해 분석하였다.

3. 연구 결과

연구 결과로 고려대학교 의과대학 부속 구로병원의 3개월 간 IRB 행정실로 들어온 의학연구 심의 관련 전화 및 이메일 질의를 전수조사한 결과 총 1,803건이었다. 이중 발신인은 원외 담당자인 임상연구 수탁 기관 임상시험 모니터요원(이하 CRA)의 문의가 1,059건(59%)으로 가장 많았고, 원내 문의 744건 중 원내 연구진 문의는 657건(36%)으로 세부적으로 임상시험 코디네이터(이하 CRC)

479건(27%), 책임연구자(교수) 109건(6%), 그 외 연구진 69건(4%)이었으며, 기타 행정적 연락이 87건(4.83%)이었다. 발신 사유에 있어서는 과제 제출 및 진행이 1,303건(72%)으로 가장 많았다. 이어 연구행정 문의가 192건(11%), 개인계정 관련 이슈가 174(10%)건, 정책 및 규정에 관한 기타 문의는 134건(7%)이었다.

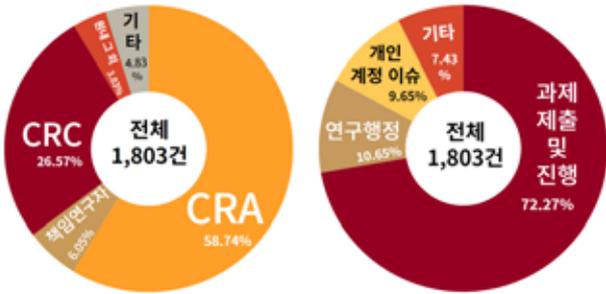


그림1. 고려대학교구로병원 의학연구 심의 관련 발신자 및 문의 내용 추이

'과제 제출 및 진행'에 대한 문의 1,303건은 세부적으로 심사신청 관련 문의가 450건(34%), 심사 및 결과 통보와 보고기한 일정 문의가 340건(25%), 행정검토 문의 163건(12%), 동의서 관련 문의 152건(11%), 심사결과 답변 문의 132건(10%), 수정요청 전환 요청이 66건(5%)이었다. '연구행정'에 대한 문의 192건은 세부적으로 세금계산서 문의 79건(41%), 문서 이관 문의 75건(39%), 심의비 문의 23건(12%), 담당자 문의 전화가 15건(8%)이었다. '개인계정 이슈'에 대한 문의 174건은 세부적으로 임상시험 종사자 교육 관련 문의가 85건(49%), 계정 생성 및 관리 문의가 65건(37%), 연구이력(CV) 문의가 24건(14%)이었다. '정책 및 규정 기타'에 대한 문의 134건은 세부적으로 통보서 관련 문의가 19건(14%), 이해 상충 확인을 위한 위원 명단 문의가 16건(12%), 고려대학교의료원 산하 3개 병원 상호인정제도 관련 문의가 13건(10%), 심사 사전 검토 관련 위원 질의 전화 12건(9%), 데이터심의위원회 문의가 9건(7%), 그 외 타 대학교 의료원 IRB 행정실의 IRB 인력 배치 관련 문의를 비롯한 원내 타 부서와의 행정적 기타 연락이 65건(49%)이었다.

문의사항 중 '보고기한 일정 문의'(147건, 8%) 유형과 '심사 일정 질문'(97건, 5%) 유형, '심사결과통보서 발급 관련 문의'(96건, 5%) 유형, '연구자 임상시험 종사자 교육 관련 문의'(85건, 5%) 유형, '위원명단 문의'(16건, 1%) 유형의 총 441건은(전체의 24%) 공지사항으로 게시된 내용임에도 유선 전화로 질의를 하는 건이므로 해당 질문은 챗봇을 활용하여 응대가 즉시 가능할 것으로 사료되었다.

한편 의료산업 현장에서 이루어지는 임상연구에 있어서 개인정보와 민감정보 등의 정보 보안의 문제 역시 고려해 보아야한다. 챗봇 대체가 가능할 것으로 판단하는 전체의 약 24%에 해당하는 보고기한 일정 문의, 심사 일정 질문, 심사결과통보서 발급 관련 문의, 연구자 임상시험 종사자 교육 관련 문의, 위원명단 문의 등은 e-IRB 공지사항에 게시된 공개용 자료 안에서 응답할 수 있는 내용이므로 정보 유출의 문제는 일어나기 어려울 것으로 해석한다.

따라서 IRB 행정실에서 업무일 기준 평균 하루에 29.1통의 전화를 응대하고 있는데, 이중 약 7통의 전화를 대체가 가능할 것으로 생각된다. 업무 시간의 대체를 통하여 의료기기 심의 업무가 신속화 될 수 있어, 각 의료기기 연구에 있어 보다 빠른 IRB 심사 결과를 받을 수 있을 것으로 기대해볼 수 있다.

뿐만 아니라, 설계변경에 따른 인허가 문서 작성 등의 규제과학 업무의 영역에서도 관련 딥러닝에 대한 모델링만 수행된다면 인허가 인력 축소가 가능하며, 의료기기 제품 개발 단계부터 RA 부문을 챗봇에게 질문하며 준비해 개발기간을 단축시키는 효과를 볼 수 있을 것으로 기대된다.



그림2. 의학연구 심의 관련 문의 내용 기록과 이를 기반으로 구축한 의학연구 심의 IRB 챗봇의 모습

이로서 고려대학교 구로병원에서 3개월 간의 의학연구 심의 관련 문의를 전수조사를 통하여 IRB 행정실의 문의 유형을 알아보았다. 그리고 그중 챗봇 등의 미래 기술을 활용하여 응대가 가능한 유형들을 살펴보았다.

변화에 적응하지 못한 산업은 그 근간이 흔들리며 도태된다. 챗봇을 통한 임상연구 문의 응대 업무를 일부 대체하는 방안 외에도, 지속적으로 의료기기 심사를 맡는 임상시험실시기관(대학병원)들은 노하우를 공유함으로써 IRB 심사 본연의 업무에 집중할 수 있는 환경을 구축하는 것이 의학연구심의 업계에 필요할 것으로 전망한다.

2023년 대한의용생체공학회 추계학술대회의 슬로건으로 '인공지능이 바꾸는 헬스케어 패러다임'을 정하였다. 책임감을 가지고 신뢰할 수 있는 발전을 도모하기 위해서는 무조건적인 인공지능과 같은 신기술의 도입이 아니라 기술의 도입이 가능한 영역과 불가능한 영역을 나누는 기준이 필요할 것이다. 챗봇이 답변하는 것으로 대체할 수 있는 영역과 불가한 것을 나누어 보는 금번의 연구처럼 연구와 연구대상자보호의 업무의 질을 유지하면서 행정적으로는 신속한 방향으로 나아갈 방법에 대해 함께 탐색해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다.

4.참고 문헌

- [1] Mi Kung Hwang, " Effects of the Characteristics of Experience of the Chatbot on the Hospital Image : Medicating effects of satisfaction and intent of use." Dept. of Public Health, Graduate School of Gachon University, 2020.
- [2] Park Cheol, & Kim Soo Jeong, "The Effect of Chatbot Characteristics on Customer Experience and Intention to Reuse.", The Academy of Customer Satisfaction Management, 23(1), 119-142. 10.34183/KCSMA.23.1.6, 2021.
- [3] So Yeon Kim, "Effects of chatbot characteristics on intention of use : focusing on empathetic characteristics." Dept. of Business Administration, Sungkyunkwan University, 2020.
- [4] Ah Young Kim, "A Study on Countermeasures of Cybersecurity Issues in Medical Devices and Medical Information.", Dept. of Medical Device Management and Research, Sungkyunkwan University, 2021.
- [5] Kwon Tae In, Seek on Ethical Standards for Protecting Personal Information in Clinical Trials Based on ICT, Dept. of Biomedical Ethics, Dong-A University, 2018.

2023년 대한의용생체공학회
추계학술대회



Poster

성상세포와 미세아교세포와의 상호작용을 연구하기 위한 뇌졸중 모델 개발

제갈 옥¹, 박은영¹, 고은민¹, 연제민², 임성갑², 신현정^{1*}

한국과학기술원 기계공학과¹

한국과학기술원 생명화학공학과²

Development of a spheroidal stroke model to study interactions with astrocytes and microglia

Uk Jegal¹, Eunyoung Park¹, Eunmin Ko¹, Jemin Yeon², Sung Gap Im² and Jennifer H. Shin^{1*}

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

² Dept. of Chemical & Biomolecular Engineering, KAIST, Republic of Korea

* j_shin@kaist.ac.kr

Abstract

Astrocyte activation plays a critical role in the pathophysiology of stroke. In this study, we developed a spheroidal stroke model by isolating initially unactivated astrocytes from a pCHMA substrate and activating them using lipopolysaccharide (LPS). The pCHMA substrate allowed for the isolation of spheroidal astrocytes with minimal physical stimulation and co-culture with microglia. After LPS stimulation, we found that the activation of astrocytes differed depending on the presence of microglia. Chemicals secreted from activated microglia induced activated astrocytes to become A1 astrocytes, suggesting a complex interaction between the two cell types. Our spheroidal stroke model provides a valuable tool for studying glial pathophysiology related to the interaction between astrocytes and microglia in stroke.

1. 연구배경

세포 부착(cell adhesion)은 세포-기질 부착(cell-substrate adhesion)과 세포 간 부착(cell-cell adhesion)으로 분류된다. 대부분의 세포에는 세포-기질 부착이 존재하는데, 세포 간 부착의 경우에는 세포의 종류에 따라 존재하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 뇌신경아교세포(glia cell) 중 성상세포(astrocyte)는 세포간 부착과 더불어 세포-기질 부착 모두가 존재하는 반면, 미세아교세포(microglia)에서는 오직 세포-기질 부착이 존재한다. 또한, 성상세포는 다른 신경아교세포들에 비해 상대적으로 강한 세포-기질 부착력을 가지고 있기 때문에, 다양한 신경아교세포 내에서 성상세포를 분리하기 위해, 일반적으로 회전 진탕기(orbital shaker)를 활용하여 세포-기질 부착력이 약한 다른 신경아교세포들을 10시간 이상 장시간 진탕을 통해 제거함으로써 성상세포를 분리하게 된다 [1]. 그러나 이 과정에서 진탕에 의한 유체 전단(fluid shear)의 자극으로 인해 성상세포가 의도치 않게 활성화 될 수 있어, 기존 방법은 비활성 상태의 대조세포군을 확보하기 어렵다는 문제가 있다. 따라서, 물리적 자극에 의한 활성화 가능성을 최소화 하여 대조세포군으로써 활용할 수 있는 성상세포를 분리할 수 있는 방법을 고안할 필요가 있다.

세포 배양접시는 세포의 부착을 용이하도록 하기 위해 화학적 처리가 되어있으며, 일반적으로 60° 정도의 표면의 젖음각(contact angle)을 보인다. 하지만, 상대적으로 더 친수화가 되거나 소수화가 될 경우, 세포가 배양접시 표면에 잘 부착하지 못하는 것으로 알려져 있다 (그림 1). 한편, 배양접시 표면의 젖음성(wettability)은 iCVD(Initiated Chemical Vapor Deposition) 공정을 활용하여 조절이 가능하다 [2]. 선행연구에 따르면, CHMA(Cyclohexyl Methacrylate)라는 단량체를 활용하여 iCVD 공정을 통해 CHMA 동종 중합체(poly(cyclohexyl methacrylate), (pCHMA))를 배양접시 표면에 증착 시켰을 때, 표면의 접촉각이 80°가 되어 상대적으로 소수화가 되기 때문에, 세포간 부착에는

아무런 영향을 주지 않으면서 세포와 배양접시 표면과의 부착은 방지되는 상태로 세포를 배양할 수 있게 된다 [2].

이 연구는, pCHMA를 증착시킨 배양접시 표면에 세포간 부착이 존재하는 성상세포를 3차원으로 스페로이드화하여 신경아교 세포들을 분리시키는 선행연구 방법을 바탕으로 [2], 회전 진탕에 의해 유체전단 자극을 받으며 분리된 성상세포와의 활성화 양상을 비교함으로써, pCHMA가 증착된 접시에서 분리시킨 spheroidal astrocytes가 비활성 대조세포군으로써 활용될 수 있음을 보여준다. 또한, 이러한 분리 방법은 다른 세포들을 제거하는 진탕에 의한 성상세포 분리와는 달리, 바닥에 부착된 미세아교세포가 함께 배양된 상태에서 spheroidal astrocytes를 분리시킬 수 있다는 장점이 있다. 선행 연구들에 의하면, stroke과 같은 뇌질환의 경우, 독소인 Lipopolysaccharide(LPS)가 증가하게 되고 그로 인해 미세아교세포와 성상세포가 활성화되는데, 이 때 성상 세포의 활성화는 활성화된 미세아교세포의 영향을 받는다고 알려져 있다. 이와 관련하여 본 연구에서는, pCHMA가 증착된 배양접시로부터 분리된 spheroidal astrocytes와 미세 아교세포를 함께 배양할 수 있다는 장점을 활용하여, LPS 자극으로 인해 나타나는 미세아교세포에 의한 성상세포 활성화 양상이 어떻게 나타나는지 보여준다.

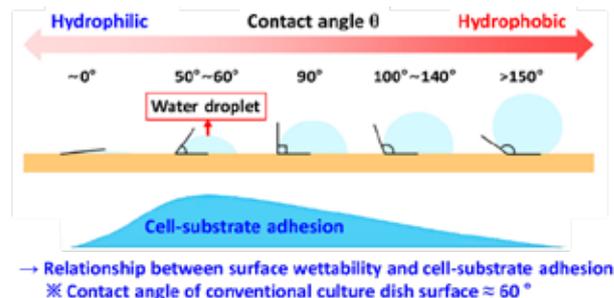


그림 1. 세포-기질 부착(cell-substrate adhesion)과 표면젖음성(wettability)과의 상관관계

2. 연구방법

회전 진탕기를 활용한 성상세포 분리의 경우, 생후 1~2일이 지난 쥐의 대뇌피질로부터 신경아교세포를 채취해야 한다. 이렇게 채취한 세포들은, DMEM 배양액에 10% FBS와 1% Penicillin-streptomycin을 추가한 배양액에서 37°C, 5% CO₂ 조건에서 10~14일 간 Poly-D-lysine(PDL) coated T-75 flask에 배양한다. 마지막으로 회전 진탕기를 활용하여, 250 rpm 으로 18시간 동안 진탕함으로써, 세포-기질 부착력이 약한 다른 신경아교세포들을 제거하고 성상세포를 분리한다 (그림 2(a)).

p(CHMA)가 증착된 배양접시 표면을 활용한 성상세포 분리의 경우, 마찬가지로 우선 생후 1~2일이 지난 쥐의 대뇌피질로부터 신경아교세포를 채취해야 한다. 이렇게 채취한 세포들은, DMEM 배양액에 10% FBS와 1% Penicillin-streptomycin을 추가한 배양액에서 37°C, 5% CO₂ 조건에서, 표면이 p(CHMA)로 증착된 배양접시 내에 배양한다. 배양을 시작한 이후로부터 3~4일차에서, 표면으로부터 세포 간 부착을 지닌 성상세포가 3차원 스페로이드화 되어 분리 되는데, 4일차에서 분리되었던 스페로이드가 다시 표면에 부착할 수 있기 때문에, 이를 방지하기 위해 모든 세포를 새로운 배양접시에 같은 방식으로 배양함으로써 표면에 부착되었던 스페로이드를 다시 분리한다.

p(CHMA)가 증착된 배양접시 표면으로부터 분리된 spheroidal astrocytes(그림 2(b))와 진탕을 통해 분리된 성상세포에 대하여, 2차원으로 재배양 한 뒤, Glial fibrillary acidic protein(GFAP)에 대한 면역형광염색 결과를 비교하고, qRT-PCR을 활용하여 성상세포의 활성화와 관계된 유전자 발현 양상을 확인한다.

또한, 이렇게 분리된 spheroidal astrocyte를 활용하여, 4일차에서 새로운 배양접시에 재배양할 때, 배양액 내 1ng/mL 농도의 LPS를 첨가한다. 특히 LPS를 자극할 때, spheroidal astrocyte를 microglia와 함께 자극하거나 그렇지 않은 경우로 나누어서 배양한다. 마지막 5일차가 되었을 때 LPS를 자극(24hr)한 경우와 자극하지 않은 경우에 대한 spheroidal astrocyte의 활성화 양상을 qRT-PCR을 통해 확인한다.

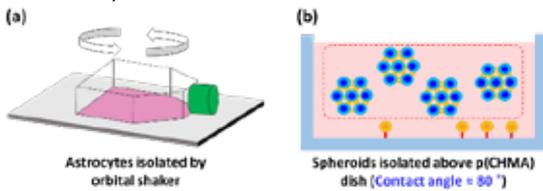


그림 2. (a) 회전진탕기를 활용(250rpm, 18hr)한 성상세포 분리, (b) pCHMA가 증착된 배양접시 표면을 활용한 성상세포 분리

3. 연구결과

회전진탕기에 의해 분리된 성상세포에서의 GFAP에 대한 면역형광염색 영역(그림 3(a))과 비교했을 때, pCHMA 배양접시로부터 분리된 성상세포에서의 GFAP에 대한 면역형광염색 영역(그림 3(b))이 정량적 분석을 통하여 상대적으로 작게 나타나는 것이 확인되었다 (그림 3(c)).

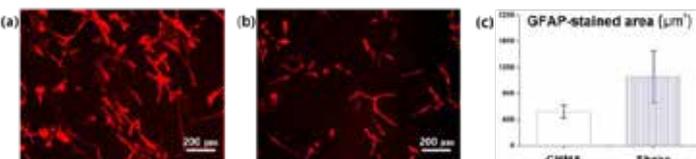


그림 3. (a) 회전진탕기에 의해 분리된 성상세포에서의 GFAP에 대한 면역형광이미지와 (b) pCHMA 기질로부터 분리된 성상세포에서의 GFAP에 대한 면역형광이미지 (Scale bar : 200 µm) (c) GFAP에 대한 면역형광염색 영역의 정량적 비교

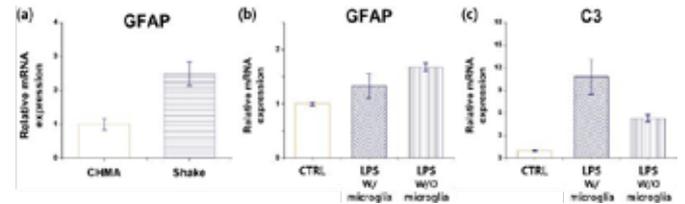


그림 4. pCHMA 배양접시 표면 위의 spheroidal astrocytes와 진탕을 통해 분리된 성상세포에서의 (a) GFAP에 대한 유전자 발현, 및 LPS 자극을 받지 않은 spheroidal astrocytes와 LPS 자극(24hr)을 microglia와 함께 받거나 그렇지 않은 spheroidal astrocytes에서의 (b) GFAP과 (c) C3에 대한 유전자 발현 결과

배양 환경에 따른 성상세포의 활성화 정도를 확인하기 위하여, pCHMA와 진탕을 통해 분리된 성상세포에 대해 각각 유전자 분석을 수행했다. GFAP은 활성화된 성상세포, 즉 반응성 성상세포에 대한 마커로서 널리 사용된다. 진탕을 통해 분리시킨 성상세포와 비교했을 때, pCHMA가 증착된 배양접시로부터 3차원 스페로이드화 되어 분리된 성상세포에서, GFAP 발현이 상대적으로 2배 이상 낮게 나타났음을 확인하였다 (그림 4(a)). 이는 물리적 자극을 최소화하여, 성상세포를 분리하고자 했던 실험 목적에 맞는 긍정적인 결과로 볼 수 있다. 한편, 선행연구들에 따르면, stroke과 같은 뇌질환 발병 시, 독소인 LPS가 증가하고, 이로 인해 신경아교세포와 성상세포가 활성화되는 것으로 알려져 있다. 이때 활성화된 미세아교세포로부터 분비되는 다양한 생화학적 물질은 성상세포를 반응성 성상세포(A1 성상세포)로 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 선행연구 내용을 바탕으로, LPS로 오직 성상세포를 자극한 경우에 비해 성상세포와 미세아교세포를 함께 자극했을 때 상대적으로 A1 성상세포에 대한 발현이 높게 나타날 것임을 예상할 수 있는데, A1 성상세포에 대한 마커인 C3의 발현이 미세 아교세포와 함께 자극했을 때 현저히 높게 발현되는 것을 실제로 확인할 수 있다 (그림 4(c)). 또한, LPS의 자극을 받지 않은 spheroidal astrocyte에 비해 LPS 자극을 받은 경우에서 GFAP과 C3 발현 모두 높게 발현되는 것을 확인할 수 있었다 (그림 4(b), 4(c)).

이러한 연구 결과들은, pCHMA가 증착된 배양접시를 활용함으로써, 물리적 자극에 의한 성상세포의 활성화 가능성을 최소화하여 성상 세포를 분리할 수 있음을 보여주고, 비활성 상태의 대조 세포군으로써 실제 실험에 활용할 수 있음을 보여준다. 따라서, 해당 연구 내용은 성상세포에 대한 비활성 상태의 대조 세포군을 확보하여 실제 실험에 적용하는데 용이하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

This research was supported by the Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the MSIT(NRF-2021R1A4A1031198).

5. 참고문헌

- Hu, Y., et al. (2021). "Matrix stiffness changes affect astrocyte phenotype in an in vitro injury model." *NPG Asia Materials* 13(1).
- Park, E., et al. (2022). "Wettability-Based Cell Sorting: Exploring Label-Free Isolation Strategy for Mixed Primary Glial Cell Population." *Advanced Materials Interfaces* 9(22).

매니폴드 특징을 이용한 편두통 환자의 뇌 구조적 연결성 변화 관찰

노은찬¹, 박영준², 남궁종영³, 이미지⁴, 박보용^{3, 5*}

인하대학교 의예과¹

인하대학교 컴퓨터공학과²

인하대학교 데이터사이언스학과³

서울대학교병원 신경과, 서울대학교 의과대학 의학과⁴

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단⁵

Identification of structural connectome alterations in patients with migraine using manifold features

Eun Chan Noh¹, Yeong Jun Park², Jong Young Namgung³, Mi Ji Lee⁴, Bo-yong Park^{3, 5*}

¹College of Medicine, Inha University, Incheon, Republic of Korea

²Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea

³Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea

⁴Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

⁵Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea

*boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Migraine is a neurological condition showing symptoms of headache accompanied by vomiting and sensitivity to light and sound. Previous brain imaging studies based on functional magnetic resonance imaging found differences in functional brain connectivity in patients with migraine, but how the structural brain organization is altered is relatively underinvestigated. In this study, we assessed structural connectome alterations in patients with migraine using manifold learning techniques. First, we generated cortex-wide low-dimensional representations of structural connectivity and calculated the Euclidean distance between different brain regions on the manifold space. When we compared the distance measure between the patient and control groups, we observed significant differences in the limbic regions. We also captured substantial differences in the subcortico-cortical connectivity in the caudate and amygdala. Our findings could be potential markers for developing migraine diagnosis models.

1. 연구 배경

편두통은 두통을 동반한 신경학적인 상태로, 구토나 빛과 소리에 대한 민감성과 같은 증상을 보인다[1]. 기능적 자기공명영상을 이용한 이전의 뇌 영상 연구에서는 비침습적인 방식으로 편두통 환자들의 기능적 뇌 연결성 변화를 관찰하였다[2][3]. 휴지 상태 기능적 자기공명영상을 활용한 연구에서는 편두통 환자들의 기능적 연결성이 일반적으로 통증 처리 네트워크에서 증가하는 반면 통증 조절 회로에서는 감소한다는 것을 밝혀냈다[2]. 또한, 비선형 차원 축소 기술을 활용한 기능적 연결성의 저차원 표현을 생성한 연구에서는 편두통 환자들이 편도체, 체감각, 변연계 등의 영역에서 비정형적인 연결 양상을 보인다는 것을 밝혀냈다[3]. 그러나, 뇌의 구조적 연결성이 편두통 환자에서 어떻게 변화하는지는 상대적으로 알려진 바가 적다. 본 연구에서는 확산 텐서 영상을 이용하여 계산한 뇌의 구조적 연결성에 매니폴드 러닝 기법을 적용하여 계산할 수 있는 매니폴드 기반의 영상 특징을 제안하고, 이를 바탕으로 편두통 환자와 정상인의 뇌 구조 차이를 관찰하는 것을 목표로 한다.

2. 연구 방법

우리는 삼성서울병원에서 47명의 편두통 환자(나이 = 34.3 ± 8.3, 74.5% 여성)와 41명의 정상인(나이 = 35.2 ± 7.7, 75.6% 여성)의 T1 강조 자기공명영상과 확산 자기공명영상 데이터를 획득했다. T1 강조 데이터는 *FuNP* 소프트웨어를

이용하여 전처리되었다[4]. 확산 자기공명영상 데이터는 *MRtrix3*를 이용하여 전처리 되었으며, eddy 전류, 머리 움직임에 의한 왜곡이 보정되었다[5]. 구조적 연결성 행렬은 전처리된 확산 자기공명영상 데이터에서 확률론적 트랙토그래피를 통해 구축되었으며, 300개 영역으로 구분된 Desikan-Killiany 아틀라스를 기반으로 생성되었다[6]. 이후 연결성 행렬에 비선형 차원 축소 기법인 *diffusion map embedding*을 적용하여 저차원 고유벡터를 추정했다. 개인의 고유벡터는 집단 템플릿에 정합시켰으며, 집단 고유벡터 템플릿은 모든 참가자들의 연결성 행렬에 거리 기반 역치를 적용하여 구성되었다[7]. 추정한 *N*개의 고유벡터를 축으로 하는 *N*차원의 매니폴드 공간에서 각 데이터와 데이터 중심 사이의 거리를 계산하여 manifold eccentricity 값을 정의하였다[8](그림 1.).

편두통 환자와 정상인 간 manifold eccentricity의 차이는 독립표본 *T* 검정을 통해 계산하였다. 이 때 연령과 성별을 통제하여 통계적 결과에 영향을 미칠 수 있는 요인을 제거하였고, false discovery rate(FDR)을 적용해 뇌 영역 간 다중 비교를 보정하였다.

피질의 차이뿐만 아니라 피질하부의 구조적 연결성 변화를 보기 위해, 각 피질하부 영역과 연결된 대뇌 피질들의 연결성 강도를 기반으로 degree centrality를 계산하였다. 피질하부 영역들의 degree 값의 집단 차이는 연령, 성별 보정 후 독립표본 *T*검정을 이용하여 수행하였고, FDR을

적용해 다중 비교를 보정하였다.

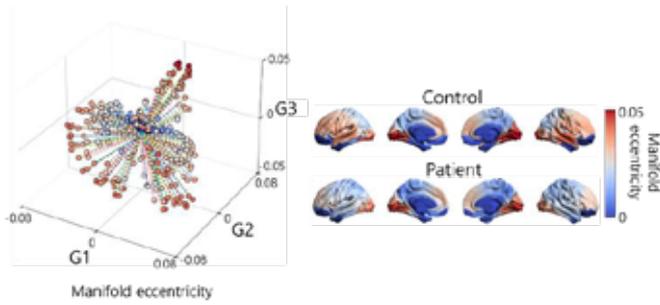


그림 1. Manifold eccentricity. (좌) Manifold eccentricity의 개요도. (우) 정상, 환자 집단의 평균 manifold eccentricity.

3. 연구 결과

집단 간 manifold eccentricity의 차이를 살펴본 결과, orbitofrontal cortex, temporal pole, somatomotor 영역에서 유의한 차이가 나타났다(그림 2). 통계량을 기능적 네트워크와 피질 계층에 따라 통계량을 요약했을 때, 대뇌 변연계에서 가장 큰 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었고, 그 다음으로는 frontoparietal과 default mode 네트워크를 포함하는 association 영역에서 큰 차이를 보였다.

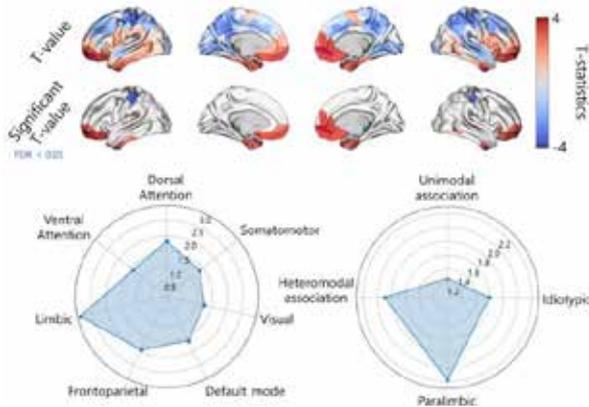


그림 2. 편두통 환자와 정상인 간 manifold eccentricity 값의 차이. 전체 뇌 영역과 유의한 차이를 보인 영역에 대한 통계량이 뇌 표면 상에 표시되었고, 이를 7개의 기능적 네트워크와 4개의 피질 계층에 따라 요약하였다.

피질하부의 degree 값을 검정한 결과, caudate, amygdala, thalamus, accumbens에서 유의한 차이를 보였으며, 특히 caudate와 amygdala에서 그 차이가 컸다(그림 3).

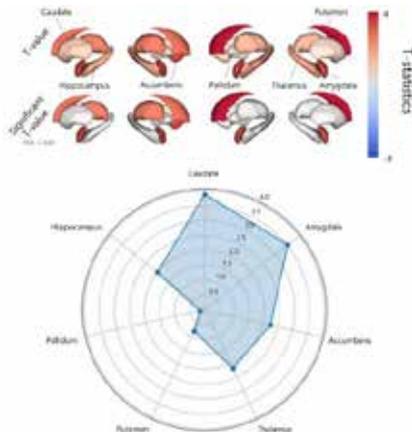


그림 3. 집단 간 피질하부 degree 값의 차이.

본 연구를 통해, 편두통 환자들은 대뇌 변연계와 amygdala-caudate 시스템에서 구조적 연결성 차이가 나타난다는 것을 확인하였다. 이는 추후 편두통 진단 모델이나 예후 예측 모델을 구축하는데 의미 있는 마커로 사용될 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF-2020R1A2B5B01001826; 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), Institute for Basic Science (IBS-R015-D1), 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-2023-00229484)의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Walter K. "What Is Migraine?" *JAMA*, Vol 327, No. 1, p.93, 2022

[2] Colombo B., Rocca M.A., Messina R. et al. "Resting-state fMRI functional connectivity: a new perspective to evaluate pain modulation in migraine?" *Neurological Sciences*, Vol 36, pp.41-45, 2015

[3] Lee CH, Park H, Lee MJ, Park BY. "Whole-brain functional gradients reveal cortical and subcortical alterations in patients with episodic migraine." *Human Brain Mapping*, Vol 44, No. 6, pp.2224-2233, 2023

[4] Bo-yong Park, Kyoungseob Byeon, Hyunjin Park. "FuNP (Fusion of Neuroimaging Preprocessing) Pipelines: A Fully Automated Preprocessing Software for Functional Magnetic Resonance Imaging." *Frontiers in Neuroinformatics*, Vol 13, 2019

[5] J-Donald Tournier, Robert Smith, David Raffelt et al. "MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualization" *Neuroimage*, Vol 202, e116137, 2019

[6] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B et al. "An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest." *Neuroimage*, Vol 31, No.3, pp.968-80, 2006

[7] Richard F. Betzel, Alessandra Griffa, Patric Hagmann, and Bratislav Mišić. "Distance-dependent consensus thresholds for generating group-representative structural brain networks" *Network Neuroscience*, Vol 3, No.2, pp.457-496, 2019

[8] Bo-yong Park, Richard AI Bethlehem, Casey Paquola et al. "An expanding manifold in transmodal regions characterizes adolescent reconfiguration of structural connectome organization" *eLife*, VOL 10, e64694, 2021

체질량지수에 따른 대뇌 피질 미세구조의 차이

박윤서¹, 남궁종영¹, 김채연¹, 박영준², 박보용^{1,3*}

인하대학교 데이터사이언스학과¹

인하대학교 컴퓨터공학과²

기초과학연구원 뇌과학이미징연구단³

Differences in cortical microstructure according to body mass index

Yunseo Park¹, Jong Young Namgung¹, Chae Yeon Kim¹, Yeong Jun Park², Bo-yong Park^{1,3*}

Department of Data Science, Inha University, Incheon, Republic of Korea¹

Department of Computer Engineering, Inha University, Incheon, Republic of Korea²

Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Republic of Korea³

*boyong.park@inha.ac.kr

Abstract

Variations in body mass index (BMI) are associated with changes in the cortical morphology of the brain. Still, the relationship between BMI and the microstructural organization of the brain has not been 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 and curvature along the cortical surface. Finally, the meta-analytic cognitive decoding revealed related cognitive functions of neutral as well as nociceptive. Our findings may provide evidence of the associations between cortical microstructure and BMI.

1. 연구 배경

체질량지수(BMI)는 비만의 정도를 평가하는 지표이다[1]. 높은 체질량지수는 제2형 당뇨병, 심혈관 질환 등의 발병률이 높기 때문에 지속적인 관리가 중요하다[2]. 이전 연구에서는 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)을 이용하여, 체질량지수와 관련된 뇌의 형태학적 구조 변화를 다수 확인하였으나[3], 대뇌 피질 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 밝기값의 분포를 정량화하는 방법으로써 뇌 영역 간의 미세구조 유사성을 측정할 수 있게 해준다. 본 연구에서는 MPC 기법을 활용하여 체질량지수와 대뇌 피질 미세구조 간의 연관성을 살펴보고, 그 연관성이 대뇌 피질 형태 또는 인지 기능과 어떠한 관계가 있는지 살펴보고자 한다.

2. 연구 방법

Human Connectome Project (HCP) 데이터베이스에서 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 포함하였다. T1-, T2-강조 영상을 획득하였고, HCP의 minimal preprocessing pipelines을 사용하여 전처리되었다[5]. 전처리 된 영상들의 T1, T2 강조의 비율을 기반으로 한 유사 미세구조 영상을 계산하였고, Schaefer 아틀라스를 이용하여 300개의 뇌 영역을 구분하였다[6]. 대뇌 피질을 14개의 층으로 구분하여 각 층에 따라 밝기값을 추출하고, 서로 다른 영역 간 밝기값

분포의 상관관계를 계산하여 MPC 행렬을 구축하였다. 뇌 미세구조의 특징을 저차원 공간에서 정의하기 위해 비선형 차원축소 기법인 diffusion map embedding 알고리즘을 MPC 행렬에 적용하여 저차원 뇌 미세구조 고유벡터를 계산하였다[7]. 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 T² 통계량을 추정하였으며, 유의성은 스피ن 회전 기법을 통해 검증하고[8] false discovery rate를 이용하여 다중검정을 보정하였다. 해당 연관성 정도는 대뇌 피질 측지선 거리, 곡률과 비교하였으며, NeuroSynth를 이용하여 인지 기능과의 연관성도 살펴보았다[9].

3. 연구 결과

체질량지수와 고유벡터의 연관 분석을 통해 limbic, visual, dorsal attention 영역이 유의한 연관성이 나타난다는 것을 확인하였다(그림 1).

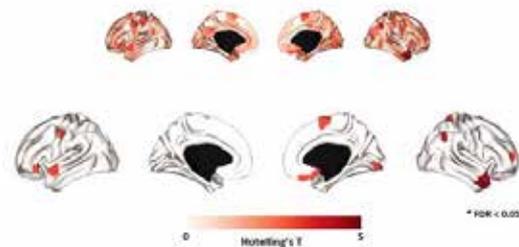


그림 1. 체질량지수와 미세구조 고유벡터 간의 연관성. 위 그림은 전체 뇌 영역에 대한 통계량을 나타내고, 아래 그림은 유의성을 통과한 영역에 대한 통계량을 보여준다.

체질량지수와 미세구조 간의 연관성과 피질의 위상적 특성 간의 관련성을 파악한 결과, 측지선 거리($r = 0.17$, $p_{\text{spin-FDR}} = 0.02$)와 곡률($r = 0.14$, $p_{\text{spin-FDR}} < 0.01$)에서 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다(그림 2). 이는 체질량지수에 따른 미세구조의 변화가 대뇌 피질의 형태학적 특징과 연관이 있다는 것을 시사한다.

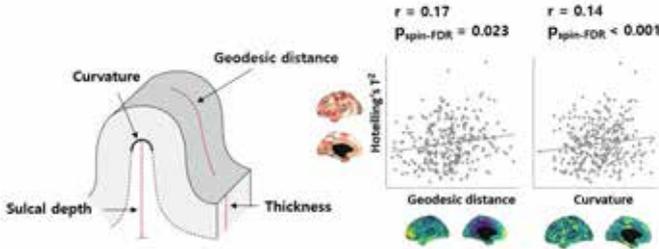


그림 2. 체질량지수-미세구조 간의 연관성 정도와 측지선 거리, 곡률 사이의 관계

체질량지수와 미세구조 간의 연관성이 어떠한 인지 기능과 관련이 있는지 확인하기 위해 meta-analytic cognitive decoding 분석을 진행하였다. 그 결과, conditioning, neutral, nociceptive, stress와 같은 용어들과 강한 연관성을 보였다(그림 3). 이는 미세구조 변화가 부정적인 감정 상태와 관련이 있을 수 있음을 시사한다.



그림 3. Cognitive decoding analysis 결과. 높은 상관관계일 수록 큰 글꼴로 표시하였다.

본 연구는 향후 체질량지수에 따른 뇌 미세구조의 변화를 확인하는 연구에 도움이 될 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 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), Institute for Basic Science (IBS-R015-D1)의 지원을 받아 수행하였음.

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."
- [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] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] T. Yarkoni, R. A. Poldrack, T. E. Nichols, D. C. Van Essen, and T. D. Wager, "Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data," *Nat Methods*, vol. 8, no. 8, pp. 665–670, Aug. 2011, doi: 10.1038/nmeth.1635.

Analysis of prefrontal cortical activity during emotion-expressing motions using fNIRs

Ratna Aditya Apsari, Young-Gyun Park

ABSTRACT

Emotion-expressing motions, such as frowning, laughing, clapping or covering the face, have been found to affect and furthermore change our mood. For example, clapping frequently induces more positive emotions, whereas frowning induces more negative emotions. However, it remains unclear whether executing those motions without any emotional stimuli would affect the brain. This study aims to investigate the underlying brain activities during emotion-related tasks by focusing on the prefrontal cortex's cerebral hemodynamics during the tasks. Subjects were asked to do motions expressing positive or negative emotions without any given external stimuli and their prefrontal cortical activity was recorded using functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS). We implemented a thorough pipeline for signal processing that included motion artifact removal and signal-quality check to process our data. General linear modelling with short-separation regressors and block averaging of signal concentrations were used to analyze the signals. We discovered that emotion-related tasks, even if done without stimuli, can influence the hemodynamic response in certain areas of the prefrontal cortex. This research provides a starting point to reveal the emotional connection between brain-body, which might provide an in depth understanding of our emotional sensation as well as engender future therapies of mood disorders.

뇌와 척수의 1초 미만 도파민 감지 및 다중 모드 상호 작용을 위한

다기능 신경 프로브

김예지^{1*}, 이윤흠^{1*}, 유정은¹, 박성준^{1*}

한국과학기술원 바이오및뇌공학과¹

A Multimodal Neural Probe for Sub-Second Dopamine Detection and Multimodal Interactions in Brain and Spinal Cord

Yeji Kim^{1&}, Yunheum Lee^{1&}, Jeongeun Yoo¹, Seong jun Park^{1*}

Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 34141, Korea

&These authors contributed equally

*spark19@kaist.ac.kr

Abstract

Neurotransmitter and electrical signaling are central to neuronal communication, essential for studying brain states and neurological conditions. Traditional neural interfaces focus on electrophysiological recordings, limiting our grasp of diverse brain states. Recent advances in neural probe technology offer flexible, multifunctional probes, enabling electrophysiological recording, optogenetic stimulation, and chemical interrogation. However, current neurotransmitter monitors often use rigid materials, restricted to single modalities, hampering comprehensive signal acquisition and varied stimulation. Here, we present a versatile hybrid neural probe for multimodal interaction in the brain and spinal cord. This multifunctional probe combines real-time sub-second dopamine sensing with electrophysiological monitoring, optogenetic stimulation, and chemical interrogation, providing comprehensive insights into neural activity. We detail the design, fabrication, and experimental validation of this flexible polymer fiber-based neural probe, highlighting its significance in advancing neuroscientific research and potential applications in understanding complex neural circuits and disorders.

1. 연구 배경

신경전달물질의 변화는 전기 생리학적 신호와 함께 뉴런 간의 신호 전달에 주요한 역할을 한다. 특히나 도파민의 경우 뇌 기능 조절에 깊게 관여하며 파킨슨병, 중독 등 광범위한 뇌 장애와 관련이 있는 주요 신경전달물질이다[1]. 따라서 다양하고 복합적인 뇌의 인지 과정이나 뇌 질환의 식별을 위해서는 한가지의 신호만을 얻는 것 뿐만 아니라 다중 모드 신경 활동 모니터링을 통해서 다차원 신호를 획득하는 보다 포괄적인 접근 방식을 제공해야 한다.

최근에는 폴리머나 하이드로겔을 활용하여 면역 반응을 최소화하는 것을 목표로 전기 생리학적 신호 모니터링을 포함하는 신경 프로브 개발이 크게 발전했다. 이러한 신경 프로브는 전기생리학적 신호 기록을 가능하게 할 뿐만 아니라 광유전학적 자극 및 화학적 자극과 같은 다기능성을 촉진하여 다양한 신경과학 실험에 활용할 수 있다[2].

하지만 신경 전달 물질을 모니터링하기 위해 설계된 인터페이스는 여전히 주로 딱딱한 재료를 사용한다. 예를 들어, 딱딱하고 깨지기 쉬운 유리 모세관에 내장된 탄소 섬유 미세 전극은 생체 내 신경 전달 물질 검출을 위한 가장 눈에 띄는 기술 중 하나인 고속 스캔 순환 전압전류법(FSCV)에서 표준적으로 사용되는 장치이다[3]. 뿐만 아니라 많은 신경전달물질 모니터링 장치는 단일 기능으로 제한되어 있어 다차원 신호 획득을 달성하고 다양한 자극을 제공하는 것이 어렵다. 이러한 제한으로 인해 연구자들은 신경 기능의 복잡성을 포괄적으로 모니터링하고 이해하는 데 제약을 받았다. 그러나 다기능성을 구현하기 위해서는 필연적으로 다중 재료 가공이 필요하기 때문에 구현이 힘들었다.

본 연구에서는 열 인발 공정을 통해 제작된 유연성 섬유 기반 신경 프로브를 개발하였다. 이 프로브는 광유전적 자극 및 약물 자극 중에 신경전달물질과 전기생리학적 반응의 실시간 모니터링이 가능하다 (그림 1). 열 가공 공정을 통해 제작된 이 유연성 다기능 신경 프로브는 다중 모드 상호작용을 용이하게 하여 마우스의 뇌 및 척수에서 도파민의 실시간 모니터링 및 방출 유도를 가능하게 한다.

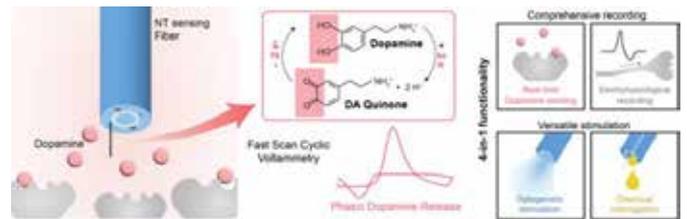


그림 1. 개발된 도파민 감지 및 다중 모드 상호 작용을 위한 다기능 신경 프로브의 모식도

2. 연구 방법

도파민 감지 및 다중 모드 상호 작용을 위한 다기능 신경 프로브는 자체 제작된 열 인발 공정용 타워 기계를 통하여 제작되었다 (그림 2). 유연한 고분자 섬유에 내장된 도파민 모니터링을 위한 작동 전극으로는 유연한 고분자 섬유에 내장된 7 μ m 탄소섬유가 사용되었고 전기 생리학적 신호를 위한 기록 전극으로는 2개의 20 μ m 탄소나노튜브 섬유가 사용되었다. 광유전적 자극을 위한 광 도파관의 코어는 폴리카보네이트 (PC)로, 클래딩은 메타크릴레이트수지 (PMMA)로 구성하여 고분자의 굴절률 차이를 이용하여 광 전달을 가능하게 하였다. 약물전달을 위한 미세 유체관은

폴리카보네이트 지지체로 구성하였다. 최종적으로 제작된 유연성 폴리머 프로브는 전체 지름 250 μm 의 작은 크기를 보였다.

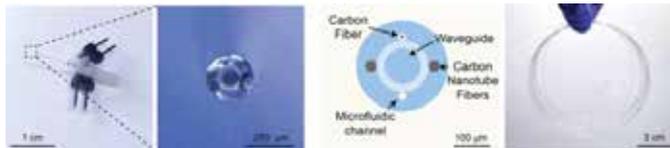


그림 2. 개발된 도파민 감지 및 다중 모드 상호 작용을 위한 다기능 신경 프로브 사진과 구성요소

제작된 다기능 신경 프로브의 성능을 검증하기 위해 생체 외 실험과 생체 내 실험을 진행하였다. 생체 외 실험에서는 고속 스캔 순환 전압전류법을 이용하여 내장된 탄소섬유의 도파민 감지 성능을 확인하기 위해 인산염 완충 식염수 (PBS)에 도파민 염산염 (dopamine hydrochloride)을 녹여 0.1~5 μM 농도의 도파민 용액을 만들어 그 반응성을 테스트하였다. 이외에도 탄소나노튜브 섬유에 전기적 성능을 전기화학 임피던스 분광법 (EIS)을 통해 확인하고 광 도파관의 광전송율, 그리고 미세 유체관의 약물전달 기능을 확인하였다. 생체 내 실험으로는 DAT IRES Cre 마우스 뇌내 복부 피개 영역 (VTA)에 AAV2/9-ChR2 바이러스를 발현 시키고 해당 디바이스를 이식하여 생체 내에서 도파민 뉴런 선택적 광유전적 자극을 통한 도파민 변화 측정 및 전기생리학적 신호 모니터링이 가능한지 확인하였다.

3. 연구 결과

개발된 다기능 섬유 프로브의 기능성을 확인하기 위해 제어된 생체 외 환경에서 성능을 테스트하였다. 먼저, 탄소섬유 (CF)의 고속 스캔 순환 전압전류법을 통한 전기화학적 도파민 감지 성능을 생리적 농도를 대표하는 0.1에서 5 μM 범위의 도파민 (DA) 농도로 실험하였다. 농도가 증가함에 따라 피크 크기가 비례적으로 상승하고 산화 (0.45 V) 및 환원 (- 0.1 V) 전압 값은 유지하는 것을 확인할 수 있다. 추가적인 정량 분석을 통해 개발된 프로브는 (73 nA/ μM)의 민감도를 보이는 것을 확인하였다.

추가적으로 개발된 신경 프로브의 광학, 전기 및 약물 전달 성능을 포함하는 다중 모드 상호 작용 성능 검증을 위한 생체 외 실험을 진행하였다. 1kHz 주파수에서 임피던스 값은 신경 신호 전달 중 전기생리학적 잡음 간섭을 최소화하기 위해 중요하다[2]. 내장된 탄소나노튜브 섬유의 임피던스 값은 $7.1 \pm 2.5 \text{ k}\Omega$ 으로 낮은 값을 보였다. 광유전적 자극을 위한 광 전송 성능은 광유전적 자극에 사용하는 473nm 파장을 기준으로 평가하였다. 광 도파관의 광 전송율 ($0.92 \pm 0.26 \text{ dB/cm}$)은 폴리카보네이트와 메타크릴레이트수지로 이루어진 광 도파관과 광 전송율과 유의미한 차이가 없었다. 마지막으로 미세 유체 채널을 통한 대상물질 전달 능력을 측정하여 효과적인 전달을 확인하였다. 개발된 프로브는 고분자 및 얇은 탄소 물질의 내재적인 유연성으로 인해 굽힘 상태에서도 전극 임피던스 및 광학적 특성이 동일하게 유지됨을 확인하였다. 이를 통해 생체 내 움직임이 많은 동적 조건에서도 이 프로브를 사용할 수 있음을 확인하였다.

다중 모드 모니터링 다기능 섬유 프로브의 생체 내 성능을 확인하기 위해 마우스의 뇌내 복부 피개 영역(VTA)을 대상으로 광유전학 연구에 활용하였다 (그림 3). 뇌내 복부 피개 영역은 도파민 세포의 밀도가 높게 알려진 지역으로, 축삭돌기 뿐만 아니라 체소 도파민 방출 (somatodendritic dopamine release)을 보인다. 대부분의 실험은 다기능성의 부재로 인하여 일반적으로 뇌내 복부 피개 영역에 연결된

회로를 통해 도파민의 축삭 방출을 확인하였다. 이 연구에서는 개발된 프로브를 통해 뇌내 복부 피개 영역에서 체소 도파민 방출을 유도함과 동시에 모니터링 함을 통하여 이전의 한계를 극복하였다. 뇌내 복부 피개 영역에서 체소 도파민 방출을 제어하기 위해 바이러스 유전자 전달과 레이저 자극을 통해 빠른 도파민 역학을 측정하였다.

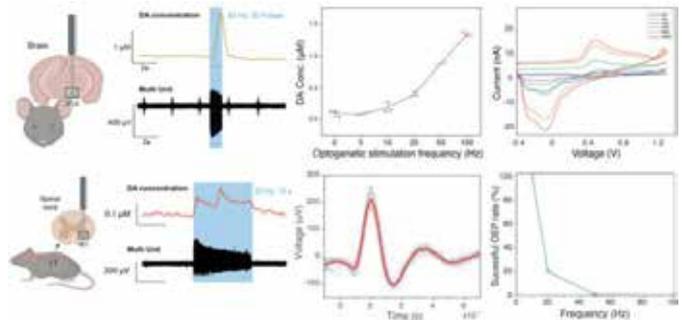


그림 3. 뇌와 척수에서의 생체 내 광유전적 자극으로 인한 도파민 측정 결과 및 전기생리학적 신호 모니터링

뇌내 복부 피개 영역에서 레이저 자극 주파수가 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz, 50 Hz 및 100 Hz (4 ms 펄스 폭, 10 mW/mm², 1초 자극 에포크와 3분 휴식)인 조건 하에서 레이저 펄스와 관련된 세포체 및 수상돌기 도파민 방출이 관찰되었으며, 자극 주파수의 증가에 따라 도파민 농도가 증가하는 것을 확인하였다. 이를 통해 다기능 프로브가 생체 내에서 효과적으로 기능함을 확인하였다.

뿐만 아니라 유연한 폴리머 섬유 기반의 프로브를 통해 처음으로 척수 도파민 방출을 모니터링하였다 (그림 3). 척수 도파민은 움직임을 조절하고 고통 신호를 매개하는 주요 요인으로 알려져 있지만 척수의 큰 범위의 동적 움직임으로 인해 모니터링이 어려웠다. 개발된 폴리머 섬유 프로브는 유연한 디바이스 특성을 활용하여 L1 척수의 복측 축삭(VLF) 대상의 광유전적 자극에 의한 도파민 방출과 전기생리학적 활동을 관찰하였다. 더불어 50Hz 미만의 자극에서는 광학적으로 유발된 전기생리학적 신호가 잘 나타나지만 50 Hz 이상에서는 ChR2 역학의 한계로 인해 스파이크 성공률이 감소하는 것을 관찰하였다. 이를 통해 개발된 디바이스가 척수 도파민 방출을 유도하고 전기생리학적 활동을 관찰하며 L1 척수 복측 축삭 지역의 도파민 방출을 모니터링하는 데 성공했음을 보여준다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (RS-2023-00207970) 과제, Saudi-Aramco and KAIST CO2 Management Center, KAI-NEET Institute Seed Money Project, KAIST UP Program의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

- [1] Berke, J. D. What does dopamine mean? *Nat Neurosci* 21, 787–793 (2018).
- [2] Sung, C. et al. Multimaterial and multifunctional neural interfaces: from surface-type and implantable electrodes to fiber-based devices. *J. Mater. Chem. B* 8, 6624–6666 (2020).
- [3] Rodeberg, N. T. et al. Hitchhiker’s Guide to Voltammetry: Acute and Chronic Electrodes for in Vivo Fast-Scan Cyclic Voltammetry. *ACS Chemical Neuroscience* 8, 221–234 (2017).

뉴로피드백을 활용한 청능재활훈련 프로그램 개발

김병극¹, 정재호^{3,4}, 안현정^{2*}, 임윤섭^{2,3*},

고려대학교 바이오의공학부¹

한국과학기술연구원 지능로봇연구단²

한양대학교 HY-KIST 바이오융합학과³

한양대학교 의학과 이비인후과⁴

Auditory neurofeedback training program of background noise

ByeongKeuk Kim¹, Jae Ho Chung^{3,4}, HyunJung An^{2*}, Yoonseob Lim^{2,3*}

¹ School of Biomedical Engineering, Korea University, Seoul, South Korea

² Center for Intelligent & Interactive Robotics, Korea Institutions of Science and Technology, Seoul, South Korea

³ Department of HY-KIST Bio-convergence, Hanyang University, Seoul, South Korea

⁴ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

* yslim@kist.re.kr

*hyunjung.an@kist.re.kr

Abstract

The purpose of this study is to create a protocol for training focused auditory attention, especially in noisy environments, using a brain-computer interface. We aim to develop a neural envelope decoding model for speech perception in noisy conditions across various auditory environments. Based on this model, we intend to develop a neurofeedback auditory rehabilitation program. We observed differences in neural envelope correlation depending on noise type but not on its level. Interestingly, the impact of noise type on the variation in envelope tracking was more significant among participants with higher speech perception scores. Based on these research findings, we expect that our result could enhance the effectiveness of auditory rehabilitation training for hearing-impaired patients using real-time EEG-based neurofeedback.

1. 연구 배경

난청의 정도 및 유형을 객관적으로 평가하기 위한 전기생리학적 방법으로 청성유발전위(auditory evoked potential, AEP)가 임상에서 널리 사용되고 있다. 특히 청성뇌간반응과 청성지속반응(auditory-steady state response, ASSR)은 순음청력역치(pure tone average, PTA)와 상관관계가 높고 검사 신뢰도와 민감도가 높아서 신생아 및 유소아를 비롯한 의사소통과 협조가 어려운 환자의 역치 추정에 있어서 유용하게 사용되고 있다 [1].

하지만 이러한 신경계의 말초 영역에서 측정되는 검사들은 소리의 인지가 아닌 탐지 영역에 초점을 맞추는 검사로 청능재활의 궁극적 목표인 어음이해능력을 반영하지 못한다는 단점이 있다. 반면 대뇌 피질의 신경활동이 말소리의 느린 시간적 envelope 특징을 따른다는 연구가 보고되고 있다 [2]. 이를 신경추적 (neural tracking) 이라고 정의하는데 흥미로운 점 하나는 주변 잡음과 어음신호가 동시에 제시된 상황에서 집중하지 않은 잡음보다 선택적으로 집중한 어음신호에 더욱 일치하는 신경추적을 보인다는 것이다. 이 와 관련된 많은 실험적 연구들이 뇌파로부터 제시 어음을 재구성(reconstruction)하였을 때 집중한 어음에서 더 높은 신경추적 수치가 나타남을 보고하고 있다 [3, 4].

뉴로피드백은 뇌에서 발생하는 뇌파정보를 활용하여 치료에 유용한 특정 뇌파를 훈련하는 치료방법이다. 예를 들면 집중할 때 나타나는 특수한 뇌파를 측정하여 그 신호를 실시간으로 화면이나 소리를 통해 모니터링하고 훈련을 통해 그 신호를 늘려 집중력 효과를 올리는 데 사용된다[5,6]. 최근 뉴로피드백을 활용한 청능재활에 대한

연구가 이루어지고 있지만 청능훈련을 하는데 다양한 청취환경을 고려한 기초 연구가 부족하여 정확한 청능재활을 위한 프로그램 개발에 한계가 있다.

본 연구의 목적은 뇌-컴퓨터 인터페이스를 이용하여 다양한 소리에 집중하는 청능재활훈련 프로토콜을 만들기 위해 소음하 어음 인지 뇌파 디코더 모델을 다양한 소음 환경에서 개발하고 이를 바탕으로 뉴로피드백 청능재활 프로그램을 만들어 그 성능을 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

정상성인 20명을 대상으로, 두 가지 종류의 소음을 배경 소음으로 사용하여 문장 인식 뇌파 디코딩 모델을 개발하였다. 첫 번째 소음은 Matrix 문장의 스펙트럼을 가진 어음스펙트럼소음 (speech-shaped noise, SSN), 두 번째 소음은 경쟁적인 이야기가 제공되는 Story noise이 제시되었다. 대상자들은 이어폰을 통해 각각의 두 종류의 소음 환경에서 문장을 듣고 따라 말하는 형식으로 문장 인지 실험이 진행되었으며, 대상자들의 반응에 따라 문장 수준을 조절하여 신호 대 잡음비 (signal-to-noise ratio, SNR)를 측정하여 문장 이해 점수에 따른 소음 실험 수준을 결정하였다. 소음하에서의 문장 인식 실험을 진행하기 전에 디코더 모델을 구축하기 위해 대상자들은 조용한 환경에서 12분 동안 이야기에 집중하면서 뇌파를 측정하였다. 음성 언어 신호로부터 envelope를 추출한 후, 대상자의 뇌파 데이터를 사용하여 envelope를 추정하는 선형 모델을 개발하였으며, 이를 기반으로 각각의 두 가지 소음 환경에서 측정된 뇌파 디코더의 상관관계를 비교하였다.

3. 연구 결과

표 1 는 각 소음 종류에 따른 문장인지 행동 검사와 신호대 잡음비의 결과를 보여준다. 50% 소음하 문장 인지 검사 결과를 기준으로 했을 때 SSN 소음이 제시 되었을 때 SNR -7.4 dB Story 소음이 제시 되었을 때 -13.9 dB 로 더 낮게 측정 되었다.

소음종류	SRS 25% (dB SNR)	SRS 50% (dB SNR)	SRS 75% (dB SNR)	SRS 95% (dB SNR)
SSN	-9.9 dB (± 1.37)	-7.4 dB (± 1.46)	-4.5 dB (± 1.7)	-3.2 dB (± 1.76)
STORY	-17.2 dB (± 2.14)	-13.9 dB (± 2.35)	-10.5 dB (± 2.85)	-8.2 dB (± 2.8)

표 1. 소음종류에 따른 문장인지 행동검사

그림 1 는 각 소음 종류에 따른 뇌파 디코딩 결과를 보여준다. 25% 문장 인지도 (sentence recognition score, SRS) 에서 SSN 소음이 제시 되었을 때 뇌파 디코딩 결과값이 유의미하게 나타났으며, 특히 이러한 변화는 문장 인지 검사 점수가 높은 대상자들 사이에서 더 유의미하게 나타났다. 본 결과는 정상 청력을 가진 대상자들도 소음의 종류에 따라 어음인지전략을 다르게 사용하여 소음 청취 환경에서 언어를 이해할 수 있다는 것을 시사한다.

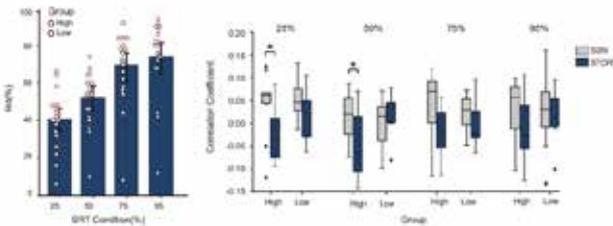


그림 1. 문장인지검사와 소음종류에 따른 neural tracking

이러한 연구 결과를 바탕으로 뉴로 피드백을 활용한 청능재활 프로그램을 개발하고자 한다. 정상성인 10명을 대상으로, 소음하 음성 주의 과제를 수행하는 동안 뇌파를 측정하여 실시간 주의력에 따른 뇌파 디코더 결과값과 음성신호의 비교한다. 이를 통해 주의력이 높아짐에 따라 모니터를 통해 시각적 피드백 주고 대상자가 이를 통해 스스로 음성 주의 훈련을 할 수 있도록 디자인 한다. 대상자당 총 2번의 실험을 진행하며 real 세션은 뇌파 디코더 값에 따라 실시간 반영된 피드백 자극을 제공하고 sham 세션은 디코더 값과 관계없는 피드백 자극을 제공하여 두 세션간의 훈련 전 후 차이를 비교한다. 한 세션당 총 30분의 시간이 소요되며 처음 시작 15분은 뇌파 디코더 모델을 만들기 위해 소음이 없는 상태에서 소리에 주의를 집중하고, 나머지 15분은 배경소음이 있는 상태에서 소리에 집중하면서 음성 주의훈련을 실시한다 (그림 2). 본 연구를 바탕으로 실시간 뇌파 분석 기반의 뉴로피드백을 활용하여 난청 환자들에게 청각 재활 훈련의 효과를 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.

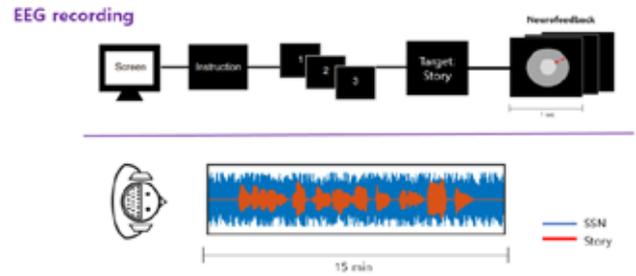


그림 2. 청능재활 뉴로피드백 실험 도식도

4. Acknowledgements

이 연구는 Technology (NST) grant by the Korea Government (MSIT) (No.CAP21052-200) 의 지원을 받아 진행하였습니다.

5.참고 문헌

1. Yang, X.P., et al., [Comparison of thresholds acquired with ASSR and PTA in normal-hearing subjects]. Fa Yi Xue Za Zhi, 2008. **24**(4): p. 248-51.
2. Pasley, B.N., et al., Reconstructing speech from human auditory cortex. PLoS Biol, 2012. **10**(1): p. e1001251.
3. Ding, N. and J.Z. Simon, Adaptive temporal encoding leads to a background-insensitive cortical representation of speech. J Neurosci, 2013. **33**(13): p. 5728-35.
4. O'Sullivan, J.A., et al., Attentional Selection in a Cocktail Party Environment Can Be Decoded from Single-Trial EEG. Cereb Cortex, 2015. **25**(7): p. 1697-706.

네트워크 위상과 스파이크-타이밍 종속성 감소성에 의한

뇌 신호의 동적 변동 원리 연구

이동명^{1,3*}, 이예림^{1,2}, 박해정^{1,2,3}

¹연세대학교 의과대학

²연세대학교 의생명과학부

³연세대학교 시스템과학융합연구원

The Study of Dynamic Fluctuations in Brain Signals Generated by Network Topology and Spike-Timing-Dependent Plasticity

Dongmyeong Lee^{1,3*}, Yelim Lee^{1,2}, Hae-Jeong Park^{1,2,3}

¹Laboratory of Molecular Neuroimaging Technology, Dept. of Nuclear Medicine, Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea

²BK21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea

³Center for Systems and Translational Brain Science, Institute of Human Complexity and Systems Science, Yonsei University, Seoul, South Korea

*dmyeong@gmail.com

Abstract

This study explores the relationship between the structural connectivity and functional characteristics of the brain to understand brain information processing and the principles behind dynamic fluctuations in brain signals. The anatomical connections in the brain exhibit various anatomical features, which play a crucial role in shaping and determining brain functionality. However, there is a lack of research on understanding the principles behind the dynamic fluctuations in brain signals. In this research, we focused on the zebrafish as a model organism to investigate how the brain's dynamic diversity is connected to structural topology and neural synapses at the cellular level. We constructed module networks using both random and scale-free network architectures and observed how the network module synchronization dynamically changes across time. Furthermore, we provided a theoretical foundation by mathematically analyzing network synchronization stability. Finally, by employing GPU-based large-scale spiking neural network modeling, we replicated the dynamic fluctuation characteristics of calcium imaging signals in zebrafish. This study offers insights into brain information processing and the principles governing dynamic fluctuations in brain signals by considering connectivity patterns and synaptic plasticity at neuronal level. Additionally, it is expected to contribute to the development of new neural chips by suggesting novel topological structures.

1. 연구 배경

뇌의 기능성이 다양한 해부학적 연결성 기반하여 어떻게 구성되고 발현을 이해하는 것은 신경과학에서 중요한 문제이다. 뇌의 해부학적 구조적 연결과 기능적 연결 간의 관계성을 연구하기 위해 다양한 연구가 진행되고 있다. 다양한 컴퓨터 시뮬레이션과 수학적 방법을 통해 뇌의 기능성 원리 출현 대해서 원리를 제시되고 있다. 하지만, 뇌 신호의 동적 원리에 대한 연구가 많이 부족하다.

뇌의 해부학적 연결은 작은 세계 또는 스케일-프리 특성을 나타내며, 다수의 뇌 신호 측정 실험에서 높은 연결성을 가진 허브와 모듈로 및 계층적 해부 구조적 연결성이 존재함이 많은 논문에 통해 밝혀져 있다. 이러한 네트워크 특성은 기능적 네트워크를 형성하고 조직하는 데 중요한 역할을 하며, 컴퓨터 시뮬레이션을 사용한 다양한 연구에서 구조적 네트워크와 기능적 네트워크 사이에 밀접한 관련이 있음을 보여주고 있다. 하지만 이러한 네트워크 위상과 신경 시냅스의 감소성이 어떻게 시간에 따라 변화하는 뇌의 동역학을 설명하는 이론은 부족한 편이다.

이 논문에서는 모델 생물체로서의 zebrafish을 활용하여 세포 수준에서 구조적 위상과 신경 시냅스가 어떻게 뇌의

동적 다양성의 발현과 연결되었는지 중점을 두고 연구를 진행하였다. Zebrafish는 유전적 조작이 쉽고 각각의 뉴런의 활동을 실시간으로 추적할 수 있는 장점을 가지고 있어 신경과학 연구로서 매우 가치가 있다. 본 연구에서는 무작위 네트워크(Random network)와 척도 없는 네트워크(scale-free network)로 모듈 네트워크를 구성하여 네트워크 모듈별 동기화(synchronization)가 어떻게 변화하는지 관찰하였다. 또한 수학적으로 동기화 안정성을 분석하여 네트워크 연결 위상과 동기화 안정성을 분석하였다. 마지막으로 GPU기반으로 한 large-scale spiking neural network 모델링을 통해 실제 zebrafish의 칼슘 이미징 신호의 동적 변동 특성을 재현하여 본 논문에서 제시한 뇌 신호의 동적 변동 원리를 시뮬레이션으로 확인하였다.

결론적으로, 본 연구를 통해 개별 뉴런의 수준에서 연결성 패턴과 감소성을 고려함으로써 뇌 정보 처리의 흐름과 뇌 신호의 동적 변동 원리 대한 통찰을 제공한다. 또한 본 연구를 통해 새로운 위상구조를 제시하여 새로운 neural chips 개발에 도움을 줄 수 있다고 생각한다.

2. 연구 방법

본 논문에서는 GPU기반으로 large-scale spiking neural network을 구성하였다. 수만개의 신경세포의 활동성을 효율적으로 계산하기 위해 GPU기반으로 프로그래밍을 하였다. 본 연구에서는 실제 zebrafish의 해부학적 연결성 정보를 바탕으로 large-scale spiking neural network을 시뮬레이션을 하였다. 각 노드는 신경세포들 간에 연결성은 실제 관찰된 실험 데이터를 기반으로 척도 없는 구조로 연결하였다. 노드 사이에 연결은 해부학적 연결 구조를 바탕으로 확률적으로 연결하였다. 뉴런 모델은 Izhikevich 모델을 사용하였고 20%정도 억제성(inhibitory) 뉴런으로 도입을 했다. 시냅스 가소성은 STDP 원리를 도입하였다. Spiking 신호가 나오면 Calcium imaging 신호로 변환하여 신경세포들 간에 correlation분석에 활용하였다.

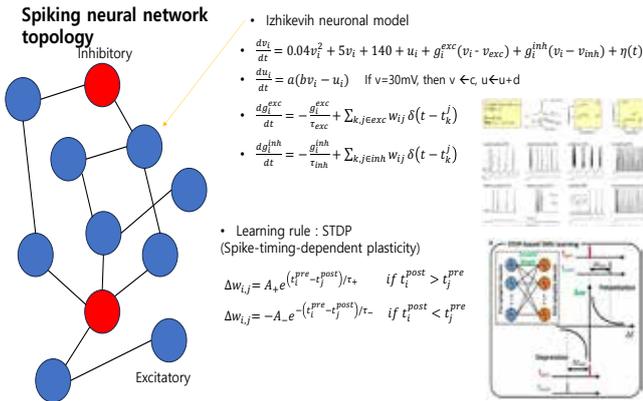


Figure 1 모델에서 사용한 izhikevich 모델과 STDP 설명

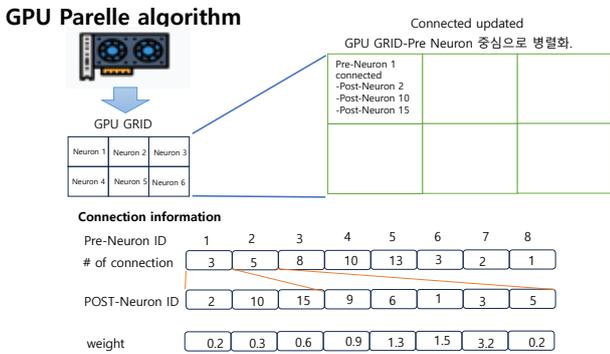


Figure 2 GPU에서 connectivity 저장 알고리즘 설명

3. 연구 결과

먼저, small-network, random network 그리고 scale-free network로 모듈로 하여 구성된 네트워크에 대해서 synchronization stability가 어떻게 변화하는지 컴퓨터 시뮬레이션을 했다. 시뮬레이션 결과 small-network, random network에서 모듈별로 synchronization stability가 낮고 네트워크 전체가 synch하는 경향이 보였습니다. 하지만

scale-free network경우는 모듈별로 높은 synchronization stability를 보여주었고 전체적인 synch 또한 어느 정도 stability를 가지고 있는 것을 확인 할 수 있었다. 이는 뇌 신호의 동적 변화는 모듈의 stability가 모듈별로 신호의 이동으로 생각할 수 있고 scale-free network 기반으로 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다. 수학적 stability분석에서도 small-network, random network에서는 모듈별 stability보다 전체적인 stability가 먼저 우선적이지만 scale-free network에서는 모듈별 stability에서도 어느정도 안전성을 보장 받을 수 있는 것을 확인하였다.

Large-scale modeling을 통해서 실제 Zebrafish의 calcium imaging data와 비교하여 유사한 뇌의 동적 변화를 보여주었다. 결론적으로 scale-free 특성이 뇌 신호의 변동 원리에 중요한 변수임을 확인 할 수 있었다.

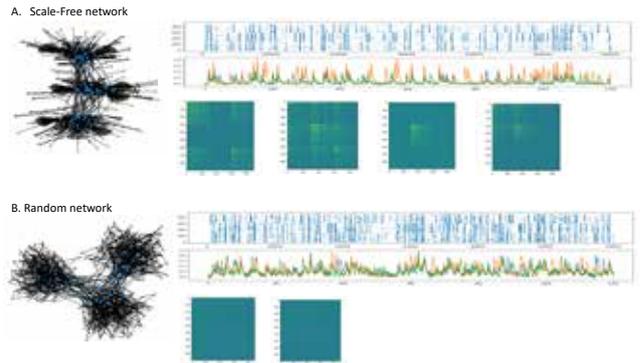


Figure 3 scale-free network와 random network에서 모듈별 안정성 시뮬레이션 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NO. 2023R1A2C200621711)

5.참고 문헌

[1] Kunst M, Laurell E, Mokayes N, Kramer A, Kubo F, Fernandes AM, Förster D, Dal Maschio M, Baier H. A cellular-resolution atlas of the larval zebrafish brain. *Neuron*, 2019, 103(1), 21-38.

[2] Chen X, Mu Y, Hu Y, Kuan AT, Nikitchenko M, Randlett O, Chen AB, Gavornik JP, Sompolinsky H, Engert F, Ahrens MB. Brain-wide organization of neuronal activity and convergent sensorimotor transformations in larval zebrafish. *Neuron*. 2018, 100(4):876-90

제한된 학습 데이터를 사용하는 XGboost 기반 fNIRS 신호 분류 모델

김희경^{1,3*}, 최은정^{1,3}, 장아송^{1,3}, Zephaniah V Phillips², 이승현^{3,†}, 김법민^{1,3,†}

고려대학교 보건과학대학 바이오의공학과¹

고려대학교 글로벌헬스텍연구소²

고려대학교 정밀보건과학융합전공³

XGBoost algorithm-based fNIRS signal classification with Limited Dataset

Heekyong Kim^{1,3*}, Eun-Jeong Choi^{1,3}, Ah song Jang^{1,3}, Zephaniah V Phillips², Seung Hyun Lee^{3,†}, and Beop-min Kim^{1,3,†}

School of Biomedical Engineering, College of Health Science, Korea University, Korea¹

Global Health Technology Research Center, College of Health Science, Korea University, Korea²

Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Korea³

*2022020951@korea.ac.kr

Abstract

Necessity of classification accuracy enhancement is very important to practical use of brain-computer interface (BCI) system. However, classification accuracy mostly relies on training, which needs a lot of datasets for sophisticated classification of each states of brain signals. In this study, we attempted to use ensemble classifier which has advantages in performance with smaller datasets. As a result of experiment with proposed method, it was confirmed that classification accuracy reached 95% in average, and outperformed out of other classification methods in minimum difference of 5.9% used in other fNIRS-BCI studies.

1. Introduction

In the domain of Brain-Computer Interface (BCI) systems, conventional methodologies have emphasized the utilization of extensive datasets to enhance precision and dependability. However, due to increasing concerns about the ethical aspects of data collection, computational constraints, and the risks of overfitting, there is a noticeable shift toward the crucial goal of achieving better training outcomes with smaller datasets. Khademi Z., et al, has mentioned the challenges of dealing with a huge number of training datasets which leads to overfitting by comparison of various deep learning results [1]. J. Meng et al., has concentrated in reducing training time while retaining the classification accuracy by varying the size of the training dataset for machine learning algorithms [2].

For BCI to be used for practical purposes, training on a wide variety of datasets is common. However, in fact, it is difficult to secure many datasets. In addition, if the signal is excessively corrected in the signal preprocessing stage, significant signal loss can be occurred, which could lead to difficulty in real-time classification.

Therefore, in order to use BCI more efficiently, BCI system has needs of using less datasets for training when it comes to practical uses. This study aimed to discover classifier that can secure accuracy while the amount of datasets differ without any preprocessing methods.

2. Methods

2.1 Dataset

A total of 36 participants (19 male and 17 female, mean age: 27.86±6.61) were recruited for this study. All subjects reported no problems in performing tasks. The dataset used in this study involved the task of “Imagining the ball squeezing.” Participants were given balls to hold in each hand and were asked to remain comfortable without any movement. During the task periods, they were instructed to imagine squeezing the



Figure 1. Experimental setup (a) Channel configuration (b) Experiment protocol.

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. Protocols were done 4 times per each subject. All the procedures and methods were approved by the Institutional Review Board of the Korea University (KUIRB-2022-0251-02).

2.2 Classification

The classification process was conducted utilizing the XGBoost algorithm. Figure 2 shows an overview of how the XGBoost model was employed in this study. XGBoost operates by analyzing the residuals of each data sets and assigns a significant weight to the incorrectly classified ones [3]. To create the fNIRS matrix, oxy-hemoglobin and deoxy-hemoglobin data are concatenated side by side. Additionally, label information is incorporated alongside the hemoglobin data to facilitate supervised training. The fNIRS matrix is

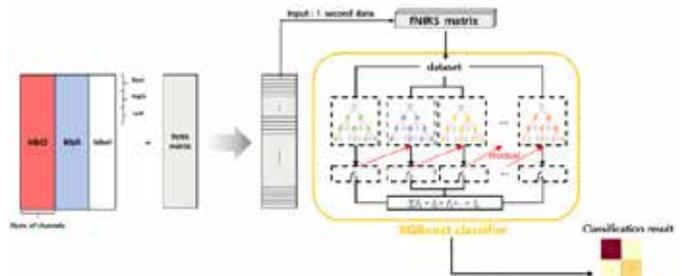


Figure 2. Classification using XGBoost model.

segmented into 1-second datasets, which serve as input for the XGBoost classifier.

The datasets for training was selected using all-4-sessions, 2-sessions, and one session. When using 2-sessions and one session, datasets were randomly selected among the four sessions as a training set. In the case of using all-4-sessions, 20% of the dataset were used as a test set, and others (80%) were used as a training set. In other cases, all the other datasets, except the training sets, were used as test set.

3. Results and Discussion

We compared classification accuracy per subject by using all-4-sessions, 2-sessions, and one session of dataset.

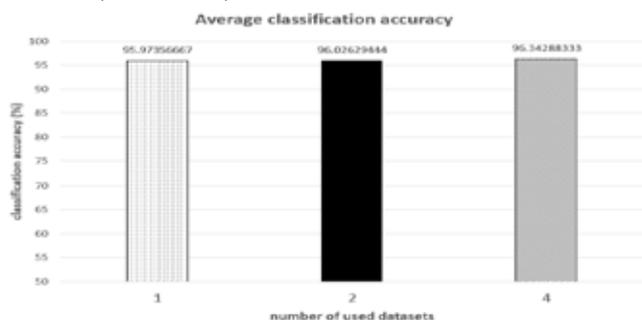


Figure 4. Average classification accuracy per dataset usage.

Figure 4 shows the average classification accuracy in dataset usage. This result shows that classification accuracy is highest when all-4-sessions were used as a training dataset in classification model. However, the maximum difference in classification accuracy compared to others, is less than 1%. This indicates that there is no critical difference in classification accuracy in differed amount of training dataset for the XGBoost classifier.

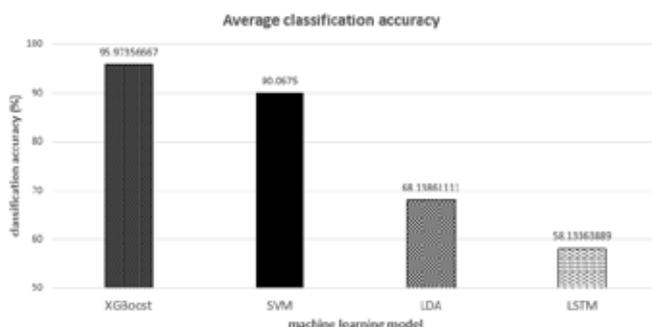


Figure 5. Comparison between machine learning models

Figure 5 is a result of comparison with other classification methods commonly used in fNIRS studies. The comparison was done by using 1 session of dataset. Compared to traditional machine learning classification models, such as linear discriminant analysis (LDA), support vector machine (SVM), and long short-term memory (LSTM). The result indicates that XGBoost outperformed compared to other machine learning algorithms when only 1 session of dataset was used

4. Conclusions

Based on our results, XGBoost can be a promising solution to address the problems of acquiring extensive datasets that BCI system is currently facing. This problem is not only true of fNIRS, but also same in other modalities such as EEG and fMRI. Currently, the classification accuracy of all BCI systems

is dependent on the training results of the classifier. Consequently, developing an effective classification model typically necessitates either accumulating extensive data from a single individual or multiple individuals. This process consumes considerable time and resources and potentially can be disadvantaged in the future development of practical BCI systems. XGBoost, on the other hand, demonstrates remarkable classification accuracy even when provided with relatively limited data. Moreover, its performance remains consistently high, with only negligible variations based on dataset usage, reducing the required training time. Additionally, as a decision tree-based model, XGBoost provides information on feature importance, which shows dominant channels or features that have the most influenced on the classification results. Considering that channel selection is possible through this, using XGBoost is a practical solution for the future BCI system.

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: KMDF-RS-2022-00140478) and by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (NRF-2022R111A1A01063958).

6. References

- [1] Khademi, Zahra, Farideh Ebrahimi, and Hussain Montazery Kordy. "A review of critical challenges in MI-BCI: From conventional to deep learning methods." *Journal of Neuroscience Methods* 383 (2023): 109736.
- [2] J. Meng, X. Sheng, D. Zhang and X. Zhu, "Improved Semisupervised Adaptation for a Small Training Dataset in the Brain-Computer Interface," in *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 18, no. 4, pp. 1461-1472, July 2014, doi: 10.1109/JBHI.2013.2285232.
- [3] Chen, Tianqi, and Carlos Guestrin. "Xgboost: A scalable tree boosting system." *Proceedings of the 22nd acm sigkdd international conference on knowledge discovery and data mining*. 2016.

인지저하 노인 대상 재택 경두개 광생체자극 치료 중 측정된 기능적 근적외선분광 기반 치료 효과 사전 예측 및 치료 조기 종료 방법

천민영¹, 이경구¹, 이승환², 임창환^{1*}
 한양대학교 융합전자공학과¹
 인제대학교 일산백병원 정신건강의학과²

Prediction of Treatment Effectiveness and Early Stopping of Treatment Using Functional Near-Infrared Spectroscopy Simultaneously Recorded during Home-based Transcranial Photobiomodulation (tPBM) Therapy in Older Adults with Cognitive Decline

Minyoung Chun¹, Kyeonggu Lee¹, Seung-Hwan Lee², Chang-Hwan Im^{1*}
 School of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea¹
 Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Inje University, Korea²
 *ich@hanyang.ac.kr

Abstract

Transcranial photobiomodulation (tPBM) has shown a potential to improve cognitive function in older adults with cognitive decline. However, a part of old adults with cognitive decline has demonstrated a lack of response to tPBM. In this regard, to enhance the cost-effectiveness of tPBM therapy, we attempted to screen out tPBM non-responders in the early stage by using graph-theoretical indices of the prefrontal functional connectivity network estimated with functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) signals simultaneously recorded during tPBM. Fifteen trials were randomly selected among the initial 20 sessions of tPBM therapy. Subsequently, the 15 trials were sequentially allocated to five blocks. Each graph-theoretical index of each block was analyzed by Pearson correlation coefficient with the global cognitive score (GCS). The efficiency change of total-hemoglobin change (ΔHbT) in block 3, the clustering coefficient change of oxy-hemoglobin change (ΔHbO) and deoxy-hemoglobin change (ΔHbR) in block 4, and the clustering coefficient change of ΔHbO and ΔHbR and the degree change of ΔHbO in block 5 had a significant negative correlation with GCS. With these graph-theoretical indices, a simple linear regression was performed for the early prediction of non-responders. Those whose regression results were below the threshold of 0.35 were classified as non-responders of tPBM therapy. Consequently, 11 out of 13 participants postulated as non-responders revealed to be non-responders after the tPBM sessions.

1. 연구 배경

최근 고령 인구의 증가로 신경퇴행성질환의 유병률 증가가 주요한 사회 문제 중 하나로 대두되고 있다. 경도인지장애는 환자의 나이와 교육 수준에 비해 객관적인 인지 저하가 있는 경우로 정의된다. 주관적 인지저하는 개인이 인지 저하를 인식하지만 신경심리학적으로 객관적인 증거가 없는 경우이다. 경도인지장애와 주관적 인지저하를 가지고 있는 환자들은 알츠하이머병으로 전환될 위험을 가지고 있다 [1]. 즉 인지 기능이 저하된 노인들이 뇌의 건강을 유지시키고 알츠하이머병의 진행에 대한 위험을 낮추기 위한 효과적인 관리가 필요하다.

경두개 빛 자극술 (tPBM)은 주관적 인지저하, 경도인지장애, 치매 등 신경학적 질환을 가진 환자들의 인지 기능을 향상시키기 위한 방법 중 하나로 주목을 받고 있다. tPBM은 두피에 비교적 낮은 출력 밀도를 갖는 빨강 영역의 가시광선 혹은 근적외선을 비추는 안전하고 비침습적인 자극 방법이다. 하지만 이러한 신경조절술 같은 치료에 반응을 하지 않는 환자들이 존재한다 [2]. 또한 tPBM 치료의 적용량이 부적절한 경우에는 유의미한 효과가 없을 뿐 아니라 부정적 영향을 끼칠 가능성도 존재한다. 이러한 이유로 tPBM 치료에 긍정적인 영향이 없을 것으로 예측되는 환자들에 대해서 적용량을 변화시키거나 다른 치료로 전환하는 것이 건강 관리와 비용 측면에서 더 효과적일 것이다. 즉, tPBM 치료의 효과를 조기에 예측하는 것은 개인적, 사회적 비용 측면에서 이로울 것이다. 최근

tPBM 효과를 근적외선 분광법 (fNIRS)을 통해 설명하는 연구들이 있고 두 장비의 작용 매커니즘이 빛으로 유사한 점으로 미루어 보아, fNIRS로부터 획득한 바이오마커로 tPBM 치료의 반응성을 살펴볼 수 있고 조기에 효과를 예측하는 것이 가능하다고 가정하였다.

본 연구에서는 tPBM 치료에 반응하지 않는 인지저하 노인들을 치료 초기에 스크리닝할 수 있는 방법론을 제시한다. 인지저하 노인들이 전전두엽에 tPBM이 결합된 웨어러블 fNIRS 기기를 착용하여 자택에서 12주간 tPBM 치료를 받았다. 그 후 그래프 이론을 fNIRS 신호의 기능적 연결성에 적용하여 지표를 계산하였다. 이렇게 얻어진 지표로 개개인의 인지 기능 향상 정도를 계산하여 그 결과가 임계치를 넘기지 못하는 환자들에 대해 tPBM 치료의 중단을 가정하는 것으로 연구를 진행하였다.

2. 연구 방법

총 62명의 피실험자 (tPBM 치료군: 43명 / 대조군: 19명)가 인제대학교 일산백병원에서 실험을 완료하였다. 참가자들은 60세 이상으로 인지 기능의 저하를 호소하며 한국형 간이 정신상태 검사 점수가 20점에서 28점 사이인 사람들로 구성되었다. 웨어러블 fNIRS 장비는 15개의 채널로 구성되어 있으며 8.138 Hz의 표본 추출 비율을 가지고 있으며 광원은 810 nm와 850 nm의 근적외선 빛을 방사한다. 광원은 150 mW/cm²의 출력밀도를 가지며 tPBM 치료를 위한 광원으로 동시에 사용된다. 피실험자들은 재택에서 15분 동안 무성영화를 보며 tPBM 치료를

받았으며 동시에 fNIRS 신호를 측정하였다. tPBM 치료 전과 후에 병원에서 9가지의 인지 수행 능력 평가를 진행하였다. t-검증을 이용하여 tPBM 치료 후에 유의미하게 향상된 인지 수행 능력 평가의 점수를 이용하여 전반적인 인지 기능 점수 (Global cognitive score, GCS)를 계산하였다. tPBM 전과 후의 인지 수행 능력 평가 점수들을 각각 z-점수 표준화를 시켜 준 후 그 때의 차이를 평균하여 GCS 계산하였다. GCS가 0.5 이상인 피실험자의 경우 인지 기능에 유의미한 향상이 있는 것으로 판단하였으며 그렇지 않은 경우에 tPBM 치료의 비반응자로 판단하였다.

fNIRS 데이터는 modified Beer-Lambert 법칙을 이용하여 옥시헤모글로빈의 변화 (ΔHbO)와 디옥시헤모글로빈의 변화 (ΔHbR)로 변환되었다. ΔHbO 와 ΔHbR 신호에 웨이블릿 기반의 필터를 적용한 후 0.01–0.09 Hz의 통과 대역을 갖는 3차 Butterworth 필터를 적용해 주었다. 총 900초의 신호 중 10초에서 890초의 신호를 분석을 위해 추출하였고 5초에서 10초 사이의 신호를 이용하여 기준선 조정을 진행하였다. ΔHbO 와 ΔHbR 신호를 더해 전체 헤모글로빈의 변화 (ΔHbT)를 계산하였다. 육안 검사를 이용하여 나쁜 품질의 신호를 갖는 시행들은 제거해주었다. 초기 20번의 시행에서 5개 이상의 시행이 제거된 피실험자들은 분석에서 제외되었으며 각 피실험자의 초기 20번 시행에서 15개의 시행을 임의로 추출하여 분석에 사용했다.

기능적 연결성은 각 채널의 시계열 간의 피어슨 상관계수를 이용하여 계산되었다. 계산된 기능적 연결성을 0.4에서 0.9까지 0.01의 간격으로 임계 값을 변경해가며 2진 행렬로 바꿔주었다. 이 때 얻어진 2진 행렬에 그래프 이론을 적용하였으며 각 채널을 정점, 채널 사이의 행렬 값을 변으로 설정하였다. 그 결과로 ΔHbO , ΔHbR , ΔHbT 신호에서 각각 degree, efficiency, clustering coefficient가 계산되었다. 임의로 추출된 15개의 시행을 시간순으로 3개 단위로 묶어 총 5개의 블록으로 설정하였으며 일반화를 위해 각 블록내의 지표들을 평균하였다. 그 후 각각의 임계 값에 대해 반복측정 분산분석을 이용하여 시계열에 대한 지표들의 변화를 분석하였으며 가장 낮은 p값을 갖는 임계 값을 통해 도출된 지표들이 분석에 사용되었다. n번째 블록의 지표 들에서 첫번째 블록의 지표 들을 빼 변화한 정도를 확인하였고 이는 Δ 블록 n으로 후술한다. 이렇게 얻어진 값들을 선형 회귀분석을 이용하여 GCS와의 상관관계를 확인하였으며 유의미한 상관관계가 있는 선형 방정식을 이용하였을 때 예측된 GCS가 0.35미만인 피실험자를 비반응자로 분류하여 실제 반응성과 비교하였다.

3. 연구 결과

tPBM 치료군에서 22명의 피실험자가 효과가 있는 것으로 판단되었으며 21명의 피실험자는 비반응자로 판단되었다. tPBM의 효과가 있는 피실험자들은 비반응군과 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 높은 GCS를 가졌다 (본페로니 보정된 $p < 0.001$). 비반응군은 대조군과 GCS에서 유의미한 차이를 보이지 않았다 (본페로니 보정된 $p = 0.2639$).

첫번째 블록과 Δ 블록 2의 지표들은 GCS와 유의미한 연관성을 보이지 않았다. Δ 블록 3에서는 ΔHbT 의 efficiency가 GCS와 유의미한 연관성을 보였다 ($R^2 = 0.1596$, $p < 0.05$). Δ 블록 4에서는 ΔHbO 와 ΔHbR 의 clustering coefficient (각각 $R^2 = 0.2286$, $p < 0.01$, $R^2 = 0.1944$, $p < 0.05$)에서 GCS와 유의미한 연관성을 찾을 수 있었다. Δ 블록 5에서는 ΔHbO 와 ΔHbR 의 clustering coefficient (각각 $R^2 = 0.1737$, $p < 0.05$, $R^2 = 0.1667$, $p < 0.05$)과 ΔHbO 의 degree ($R^2 = 0.1625$, $p < 0.05$)가 GCS와 유의미한 연관성을 가졌다. 각 지표의 연관성 그래프는 그림 1에서 확인할 수 있다.

Δ 블록 3에서는 9명의 피실험자가 비반응자로 분류되었다. 그 중 7명의 피실험자는 실제로 tPBM 치료에 반응하지 않았던 피실험자이며 2명은 tPBM 치료의 효과가 있는 것으로 판단되었던 피실험자이다. Δ 블록 4에서는 2개의 지표에서 각각 비반응자를 판단한 후 hard voting을 이용하였다. 그 결과로 4명의 피실험자가 비반응자로 분류되었다. 그 중 한 명은 tPBM의 효과가 있는 것으로 판단되었던 피실험자로 이미 Δ 블록 3에서 비반응자로 판단되었던 피실험자 중 한 명이다. Δ 블록 5에서는 3개의 지표가 GCS와 유의미한 상관관계가 있었기 때문에 각각의 지표에서 예측된 비반응자에 대해 hard voting을 이용하여 비반응자를 분류했다. 이 때 총 9명의 피실험자가 비반응자로 분류되었고 그 중 한 명의 피실험자는 Δ 블록 3과 Δ 블록 4에서 비반응자로 분류되었던 피실험자로 실제로는 tPBM 치료의 효과가 있었다. 나머지 8명의 피실험자는 실제로 tPBM 치료에 반응을 하지 않았던 피실험자들로 Δ 블록 3에서 판단된 비반응자들 중 4명, Δ 블록 4에서 판단된 비반응자들 중 2명과 겹쳤다. 결과적으로 제안된 방법을 사용하면 총 13명의 피실험자가 초기 20번의 시행 안에서 비반응자로 판단되었으며 그 중 11명은 실제로 tPBM 치료에 효과가 없었던 피실험자이다.

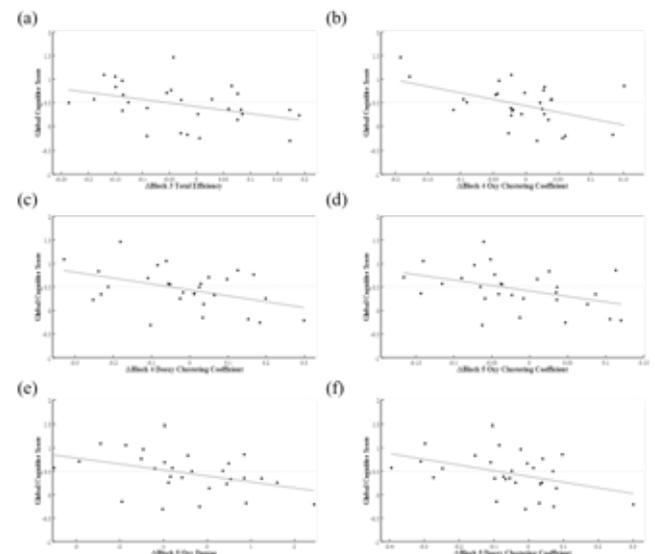


그림 1. (a) Δ 블록 3의 ΔHbT 에 대한 efficiency, (b) Δ 블록 4의 ΔHbO 에 대한 clustering coefficient, (c) Δ 블록 4의 ΔHbR 에 대한 clustering coefficient, (d) Δ 블록 5의 ΔHbO 에 대한 clustering coefficient, (e) Δ 블록 5의 ΔHbO 에 대한 degree, (f) Δ 블록 5의 ΔHbR 에 대한 clustering coefficient의 연관성 그래프

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기료기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: 202013B10).

5. 참고 문헌

- [1] Jessen, F., et al., *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2014. **10**(6): p. 844-52.
- [2] Staudt, M.D., et al., *Evolution in the Treatment of Psychiatric Disorders: From Psychosurgery to Psychopharmacology to Neuromodulation*. *Front Neurosci*, 2019. **13**: p. 108.

SimNIBS 및 Navigator를 활용한 개인 맞춤형 tACS 자극 위치 결정 연구

이우용¹, 이준호², 김의선¹, 박지영³, 박해정^{1,3*}

¹연세대학교 의과대학 BK21PLUS 의과학과, 연세대학교 핵의학교실, ²연세대학교 의공학부,

³연세대학교 인지과학 협동과정

Personalized tACS Targeting Using SimNIBS and Navigator

WooYong Lee¹, Joonho Lee², Euisun Kim¹, Jiyoung Park³, Hae-Jeong Park^{1,3*}

¹Graduate School of Medical Science, Brain Korea 21 Project, Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, Republic of Korea

²Biomedical Engineering, Yonsei University, Republic of Korea

³Department of Cognitive Science, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea

Abstract

Based on previous fMRI research, which has shown associations between the Insula and Interoception, particularly the activation of the Right Dorsal Anterior Insula and Frontal Operculum during tasks such as the Heartbeat Detecting Task, we conducted research to establish and apply a protocol for personalized Insula - Transcranial Alternating Current Stimulation (TACS) targeting for enhancing and inhibiting interoceptive sensations. Extent of current dispersion through stimulation simulations before applying the current. To achieve precise optimization, it is essential to reconstruct a brain model using the fMRI T1 images of the participants in advance and conduct TACS optimization simulations accordingly. However, for participants without T1 images, we devised a personalized Insula - TACS targeting method using the Brainsight Navigator equipment to apply TACS effectively.

1. 연구 배경

본 연구에서는 이전 fMRI 연구 등에서 공통적으로 언급하고 있는 내용인 Insula 와 Interoception 간의 연구 결과들은 Heartbeat Detecting Task 등을 수행할 때 Right Dorsal Anterior Insula 및 Frontal Operculum 에서의 활성화와 연관이 있는 사전 연구[1,2]에 기반하여 내수용 감각 향상 및 억제를 위한 개인 맞춤형 Insula - TACS 자극 위치 결정을 위한 프로토콜 수립 및 적용 연구를 진행하였다. 두뇌 깊은 곳에 위치한 Insula 영역을 자극하기 위한 자극 방법은 비 침습적으로 두뇌 내부에 전류를 인가하여 자극하는 (TACS) Transcranial Alternating Current Stimulation를 활용하였다. TACS는 활성전극의 면적이 작을수록 국소 뇌영역을 자극할 수 있는 반면, 그만큼 해당 면적에 가해지는 전류의 세기가 증가하여 눈 깜빡임, 두통과 같은 부작용을 초래한다. 따라서 전류를 인가하기 전 자극 시뮬레이션을 통해 자극 면적과 전극의 세기 및 전류의 확산 정도 등을 파악하여 전극 위치 및 세기에 대한 미세한 최적화(Optimization) 과정이 필수적이다.[3] 정확한 최적화 과정을 위해서는 사전에 피험자의 fMRI T1 영상을 통해 두뇌 모형을 재구성하고 이를 통해 TACS 최적화 시뮬레이션을 진행해야 하지만, T1 영상이 없는 피험자에 TACS를 인가하기 위해 Brainsight Navigator 장비를 이용한 개인 맞춤형 Insula - TACS 자극 위치 결정 방법을 고안하였다.

2. 연구 방법

먼저 SimNIBS를 이용하여 tACS 최적화 과정을 진행하였다. SimNIBS는 TDCS 및 TMS 최적화 기능만을 제공하지만, 준정적 근사(Quasistatic Approximation)를 이용하여 TACS 최적화로 확장이 가능하다. 입력 전류 $I(t)$ 와 위치 x 에 대한 전기장 $E(x)$ 는 선형 형태를 가진다고 가정하면,

$$E(x, t) = \alpha(x)I(t), \quad I(t) = I_0 \sin(2\pi ft), \quad E(x, t) = \sum_{i=1}^n \alpha_i(x)I_i(t) \quad \text{수식 1. 준정적 근사를 나타내는 수식}$$

이 때 $\alpha(x)$ 는 비례상수로, 진동 중에 변하지 않으며, 교류 전류 $I(t)$ 는 다음과 같이 나타낼 수 있다. 각각의 자극에 따른 $\alpha(x)I(t)$ 쌍들이 존재하므로, 전기장은 이들의 합으로 나타낼 수 있다. 준정적 근사는 임의의 위치에서의 시간지연이 존재하지 않으므로, 전류를 정적인 경우, 즉 직류로 해석할 수 있다. 따라서 peak-to-peak 전류의 절반에 해당하는 I_0 값을 이용해 tDCS 시뮬레이션을 통해 tACS 분석을 진행하였다.

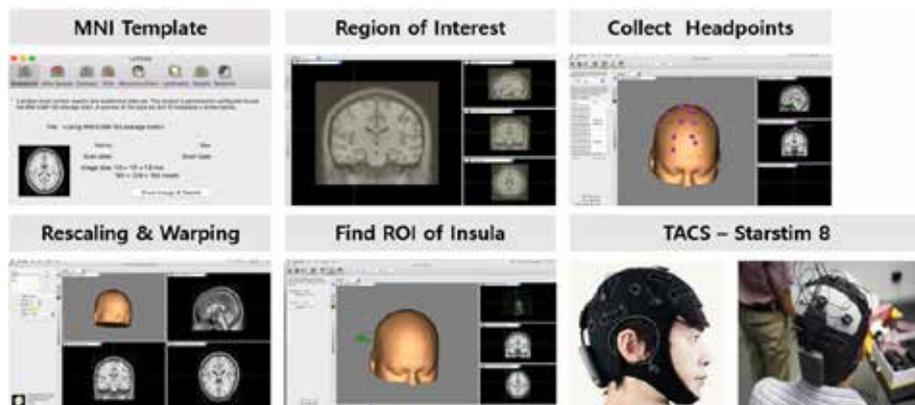


그림 1. Brainsight Navigator를 활용한 실제 연구 개요

tACS 최적화 과정 이후 Brainsight Navigator 장비를 활용하여, MNI Template에 피험자의 두피 모형을 정합하는 데에 활용하였다. 우선 MNI Template 상에서 인가하고 싶은 ROI (Insula)를 MNI 좌표 입력 혹은 표시가 가능하며, 이후 피험자의 두피 표면의 Nasion, LPA, RPA 및 여러 개의 EEG 전극등 많은 두피 표면의 좌표를 수집하여 Rescaling 및 Warping을 실시한다. 그 결과로 각 개인의 두피 특성을 고려한 Insula의 위치를 찾을 수 있게 하였다.

3. 연구 결과

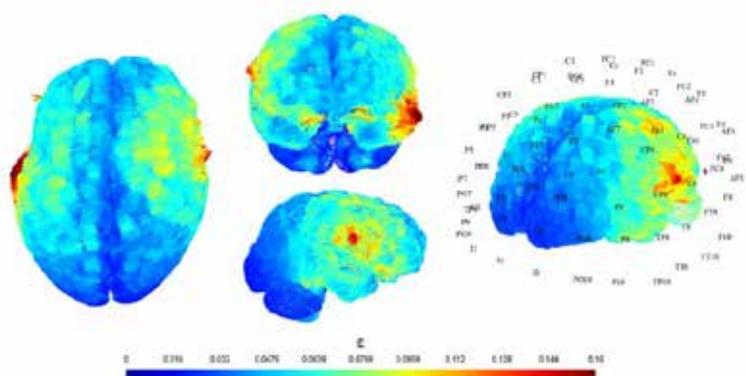


그림 2. Right Dorsal Anterior Insula optimization 결과 - 3D Mesh

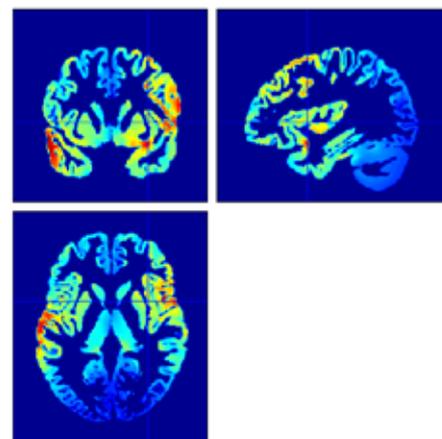


그림 4. Right Dorsal Anterior Insula optimization 결과 - fMRI

SimNiBS를 통한 Right Dorsal Anterior Insula Optimization (MNI : [35 7 3]) 결과는 그림 3,4 과 같이 MNI Template 상에서의 좌표를 입력하여 그 영역에서의 전기장의 세기를 기반으로 2개의 전극 좌표를 찾았으며, 그 결과는 Active Electrode : FC6, Return Electrode : T7 이다. 또한 Right Posterior Insula (MNI : [35 -11 6]) 에 대해서 최적화 결과는 Active Electrode : T8, Return Electrode : FC5 전극으로 계산되었다. 이처럼 최적화된 자극 위치를 기반으로 개인화 특성을 고려하여 전극 위치를 미세조정된 이후 TACS 자극을 인가하는 방법을 고안하여 Right Dorsal Anterior Insula 및 Right Posterior Insula 영역에 대한 TACS 자극을 인가하여 내수용 감각 과제를 수행하는 실험을 추가로 진행중에 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022M3E5E8018285)

5. 참고 문헌

1. Guilherme Bicalho Saturnino et al., "Accessibility of cortical regions to focal TES: Dependence on spatial position, safety, and practical constraints" NeuroImage Vol 203, 2019
2. Yusuke Haruki et al., "Role of anatomical insular subdivisions in interoception: Interoceptive attention and accuracy have dissociable substrates" Eur J Neurosci Vol 53 2021
3. Xingchao Wang et al., "Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention" ELife 2019

뇌졸중 환자 자기 공명 영상의 병변 검출 기술

이준범¹, 김예찬¹, 김현경¹, 임민희¹, 최준열¹

연세대학교 의공학부¹

Detecting lesions in stroke patients using magnetic resonance imaging

Junbeom Lee¹, Yechan Kim¹, Hyeonkyung Kim¹, Minhee Yim¹, Joon Yul Choi^{1*}

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

jychoi717@yonsei.ac.kr

Abstract

Stroke is one of the most important brain diseases in neurology, with 100,000 patients affected every year in South Korea. The study of stroke is crucial to diagnose patients and predict their prognosis. For the statistical group comparison, the brain registration process to a standard space is essential during the research, and nonlinear registration is inevitable in this process. Since lesions may disappear or shrink during the nonlinear registration, it is imperative to consider lesions during the registration process. Here, we aimed to discover a method to detect lesions through Gaussian fitting of the histogram of an MRI image.

1. 연구 배경

뇌졸중(stroke)은 대한민국에서 매년 10 만명의 환자가 발생하는 중요한 신경과적 질환 중에 하나이다 [1]. 뇌졸중의 뇌 과학적 분석은 환자 진단과 예후 예측에 있어 중요하다.

환자의 정량적인 영상 분석에 있어 뇌간 등록(registration)은 필요한 과정이다. 뇌간 등록은 선형 등록(linear registration)과 비선형등록(non-linear registration)으로 나뉘는데, 표준 정상 뇌로의 비선형 등록은 서로 다른 그룹 간의 복셀별(voxel-wise) 혹은 region of interest (ROI)를 활용한 분석을 수행하는데 필수적이다. 비선형 등록은 선형 등록과는 다르게 국소적인 변형을 유도하여 뇌졸중 병변(stroke lesion)부위 (그림 1)와 같이 뇌에서 크게 보이는 병변은 표준 정상 뇌에는 존재하지 않기에 등록 이후 기존 부위보다 작아지는 현상이 발생할 수 있다. 때문에 비선형 등록 과정에서 병변 부위를 고려한 등록이 이루어져야 하며 이를 위해 병변 부위 검출이 필요하다.

자기 공명 영상(MRI)의 다양한 촬영 기법 중 하나인 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)영상에서는 병변 부위와 정상세포와의 밝기 값 대조가 뚜렷하다. 이는 밝기 값에 따른 복셀을 히스토그램화 했을 때 정상 뇌 조직과 병변 데이터가 구분될 수 있다는 것을 의미한다. Choi et al. 연구에서 다발성 경화증 환자의 병변 부위의 값이 가우시안 함수를 따르는 것을 보여주었다 [2]. 이에 본 연구에서 히스토그램 데이터에서, 정상 뇌조직 데이터와 병변 데이터가 가우시안 분포(gaussian distribution)를 가진다고 가정하였다.

가우시안 피팅(gaussian fitting)은 주어진 데이터에 대해 가우시안을 만족하는 최적의 곡선을 찾는 것을 의미한다 [3]. 가우시안과 유사한 데이터를 모델링하고 분석하는데 사용된다. 본 논문에서는 히스토그램의 가우시안 피팅을 통해 데이터를 가우시안 분포로 근사화하여 병변 부위 검출을 위해 데이터 분석을 진행하였다.

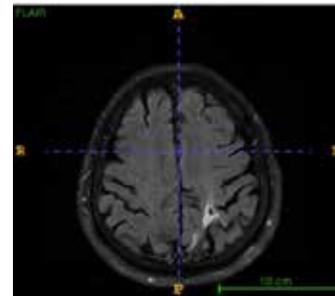


그림 1. 뇌졸중 환자의 FLAIR 영상

2. 연구 방법

연구에 사용된 자료는 자기 공명 영상 촬영 기법의 하나인 FLAIR 영상을 이용하였다 (그림 1). FLAIR 영상은 3 차원 행렬이므로 1 차원 데이터로 변환한 후 히스토그램을 그렸다. 히스토그램 데이터가 가우시안 분포를 따른다고 가정하고 파이썬 라이브러리 matplotlib 와 numpy antspy 를 활용하여 two-term 과 three-term Gaussian curve fitting 을 수행하였다. 영상의 히스토그램 생성 시 병변 부위와 불필요한 부분을 제거하기 위해 두개골 제거(skull stripping)와 분할(segmentation)을 수행하였다. 두개골 제거의 경우 뇌 영상 처리 오픈소스 소프트웨어인 ANTs (advanced normalization tool)의 ants.BrainExtraction 을 활용하여 수행하였다. (그림 2 의 좌측). 이 결과 기존 이미지와 밝기 값 분포가 달라져 두개골이 제거된 이미지를 이진영상으로 변환하여 원래 이미지에 곱하여 영상을 만들었다. ANTs 의 ants.AtroposN4 를 수행하여 백색질(white matter)의 확률 맵(probability map)을 추출한 후 이진 영상(binary image)로 변환하였다. 두개골이 제거된 영상에 이진영상을 적용하여 회색질과 뇌척수액(cerebrospinal fluid)이 포함되어 있지 않은 백색질 영상을 만들었다 (그림 2 의 우측).

그림 3 과 같이 영상의 3 차원 행렬 전체 슬라이스 값에 대하여 그림 3 와 같이 히스토그램을 그렸을 경우에는 일반 뇌 조직 데이터 복셀과 병변 부위 데이터의 복셀 개수의 차이가 커 히스토그램에서 병변 데이터를 구분하기 어려워 2D

슬라이스에 피팅을 진행하였다.

병변 부위가 피팅 된 가우시안 분포를 이용하여 신뢰도 95 퍼센트의 신뢰도 구간을 정하고 평균 추정값 $- 1.96 * \text{표준편차}$ 를 활용하여 역치(threshold)정의하고 이를 초과하는 값을 가진 복셀의 집합을 병변 부위로 판단하였다.

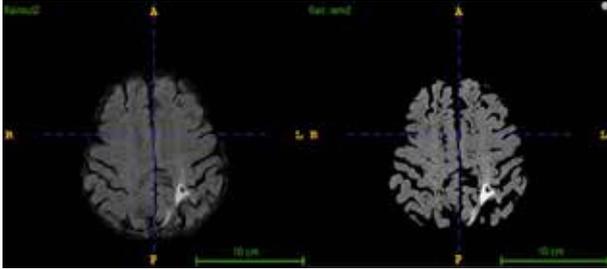


그림 2. 두개골을 제거한 영상 (좌)/ 뇌척수액과 회색질을 제거한 영상 (우)

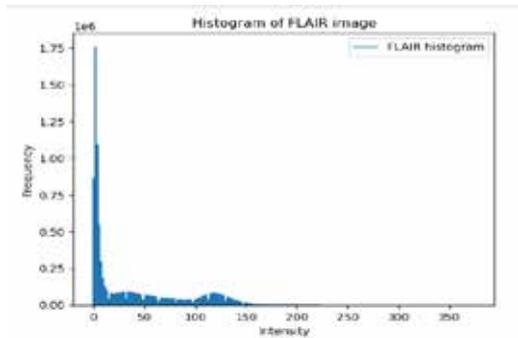


그림 3. 3D 데이터에 대한 히스토그램

3. 연구 결과

그림 4 는 두개골(skull) 부분을 제거한 영상 (좌측)과 뇌척수액과 회색질을 제거한 영상 (우측)의 히스토그램에 가우시안 피팅 한 결과이다. 두개골을 제거한 영상의 경우 회색질과 백색질 그리고 병변의 데이터를 확인할 수 있어 세개의 가우시안 분포를 위한 three-term Gaussian curve fitting 이 적합한 결과를 보여주었으며, 피팅 결과 약 259 의 평균과 약 10.8 의 표준편차를 가지는 가우시안 분포로 근사화 된 것을 확인할 수 있었다. 뇌척수액과 회색질을 제거한 영상의 경우 백색질과 병변의 데이터를 확인할 수 있어 two-term Gaussian Curve fitting 이 적합한 결과를 보여주었다.

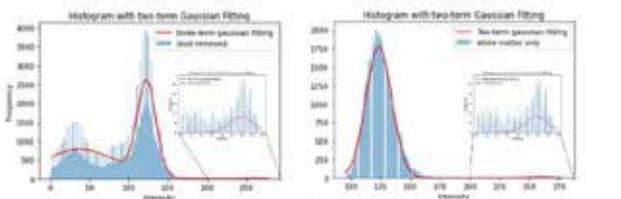


그림 4. 두개골을 제거(좌)/뇌척수액과 회색질을 제거(우)한 영상의 gaussian curve fitting 결과

Two term 과 three term fitting 의 평균값과 표준편차 값이 매우 유사하게 나오는 것을 확인할 수 있었다. 이 피팅에서 계산된 역치 값을 바탕으로 병변 부위의 경계선을 검출한 결과는 그림 5 와 같다.

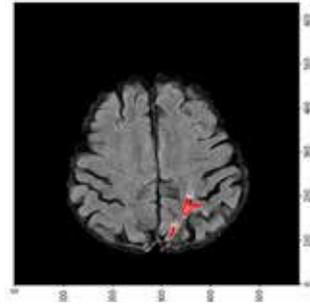


그림 5. 병변 경계선 검출 결과

4. 연구 고찰 및 결론

본 연구는 병변 부위 검출을 위한 선행 연구로 FLAIR 영상에 2D 슬라이스의 히스토그램에 가우시안 피팅을 수행했을 때 병변 부위의 경계선을 그릴 수 있는 것을 확인하였다. 이는 추후 경계 안쪽을 채우는 filling 작업을 통해 비선형 등록과정의 마스크로 사용 되어 질 수 있으며 딥러닝 모델을 도입하여 병변 부위 검출의 자동화의 학습과정의 라벨로 사용될 수 있다.

또한, 매뉴얼 하게 그린 병변 부위는 개인의 차가 발생할 수 있으며 임의의 역치로 추출한 병변 부위의 경우 환자 개개인의 차이를 고려할 수 없다. 이에 본 연구에서 개발한 Gaussian 함수 fitting 기반의 병변 부위 검출은 의의가 있다.

5.참고 문헌

[1] 김준엽, 배희준, & 박종무. (2019). 뇌졸중 역학보고서, 2018. 주간 건강과 질병, 12(43), 1845-1860.
 [2] Choi, J. Y., Jeong, I. H., Oh, S. H., Oh, C. H., Park, N. Y., Kim, H. J., & Lee, J. (2019). Evaluation of Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis Using Direct Visualization of Short Transverse Relaxation Time Component (ViSTa) Myelin Water Imaging and Gradient Echo and Spin Echo (GRASE) Myelin Water Imaging. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 49(4), 1091-1098. <https://doi.org/10.1002/jmri.26278>
 [3] Gupta, L., & Sortrakul, T. (1998). A Gaussian-mixture-based image segmentation algorithm. Pattern recognition, 31(3), 315-325.

MCSWV와 N-MCSWV 교차 파형을 이용한 도파민, 세로토닌의 기저농도 동시 측정 연구

조현우¹, 황상문¹, 곽영종¹, 권하은², 장재현², 장동표^{*1}

한양대학교 생체의공학과¹

한양대학교 융합전자공학과¹

Cross-acquisition of tonic dopamine and serotonin levels in vivo with interleave scanning of MCSWV and N-MCSWV waveforms

Hyun-U Cho¹, Sangmun Hwang¹, Youngjong Kwak¹, Haeun Kwon², Jaehyun Jang², Dong Pyo Jang^{*1}

1 Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

2 Department of Electronic Engineering, Hanyang University

*dongpjang@gmail.com

Abstract

Dopamine (DA) and serotonin (5-HT) are neurotransmitters that significantly influence brain activities like emotion, motivation, and cognitive processes via numerous neural pathways. While conventional electrochemical analysis methods like fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) have been widely used to monitor the change of neurotransmitter concentrations, their ability to distinguish between these neurotransmitters is limited due to their similar electrochemical characteristics. Therefore, in this work, we developed a new voltage waveform that integrated the N-shaped multiple Cyclic Square Wave Voltammetry (N-MCSWV) and the multiple cyclic square wave voltammetry (MCSWV) that measure the tonic DA and tonic 5-HT concentration simultaneously. This waveform alternates between MCSWV and N-MCSWV, preserving their respective sensitivity and selectivity for DA and 5-HT, thereby enabling accurate measurement of neurotransmitter concentration in real-time.

1. Background

도파민(DA)과 세로토닌(5-HT)은 다양한 신경 회로를 통해 행동, 감정, 동기부여 등 다양한 뇌 활동을 조절하는 신경전달물질로 작용한다¹. 기존 연구들은 각각 DA와 5-HT 농도에 따른 뇌 활동을 연구하는 데 초점을 맞추어 왔지만, 더욱 복잡한 뇌 활동을 연구하기 위해선 5-HT와 DA 간의 상호작용을 고려하는 것이 중요하다.

미세투석법과² 과 고속 스캔 순환 전압측정 (FSCV)³ 같이 기존에 사용된 신경전달물질의 농도를 분석 방법들은 몇가지 한계점이 존재한다. 미세투석법의 경우, 신경전달물질의 기저 농도를 측정하는데 일반적으로 많이 사용되어 왔지만 시간적 해상도가 낮고 (>10s) 측정 정확도가 낮은 문제점이 있다. FSCV는 높은 시간적 및 공간적 해상도를 지니지만, 배경감산법 (Background subtraction)을 통해 신호의 중요 정보들이 유실되는 문제점과 DA와 5-HT의 산화-환원 신호패턴이 유사하여 구별하는 데 어려움이 있다.

앞서 제시한 분석기법들의 문제점을 극복하기 위해 다중순환사각전압법 (MCSWV)⁴ 이라는 새로운 전기화학 분석기술이 개발되었다. MCSWV은 서로 다른 흡착성을 가진 신경전달물질의 특성을 이용하여 각 신경전달물질의 고유한 산화환원 패턴을 통해 농도와 종류를 구별하는 기술이다. 그러나 MCSWV로 측정된 도파민과 세로토닌의 산화 패턴이 여전히 유사하기 때문에 농도를 추정하고 종류를 구별하는 데는 한계가 있다. 따라서 MCSWV로 얻은 정보를 보정하기 위해 추가적인 분석 방법이 필요하다.

본 연구에서는 MCSWV와 N-파형 다중순환사각전압법 (N-MCSWV)⁵ 를 동시에 포함하는 전압파형을 제작하였고, DA와 5-HT의 신호를 분리하고 기저 농도를 측정하는 연구를 수행하였다. MCSWV와 N-MCSWV는 주기적으로 배치되었지만 신호간 서로 간섭되지 않기 때문에 각 전압파형의 신경전달물질에 대한 민감성과 선택성이 유지되었다. N-MCSWV가 5-HT에 대해서만 특이적으로

반응한다는 특성을 활용해 MCSWV로 얻은 DA와 5-HT 정보를 보완할 수 있고, 결과적으로 DA의 기저농도만 추출이 가능하였다. 본연구는 개발한 분석 기법으로 뇌 DA와 5-HT의 기저 농도 변화를 동시에 모니터링하였으며, 약물연구에 활용하여 신경전달물질의 각기 다른 증가패턴을 확인하였음. 새롭게 개발한 분석기술은 병리학적 연구에 응용되어 DA와 5-HT를 분리하여 기저 농도 변화를 동시에 모니터링할 수 있는 유용한 기법으로 사용될 것으로 기대됨.

2. Methods

데이터 획득. MCSWV 및 N-MCSWV 파형의 데이터 수집 및 분석은 상업용 전자 인터페이스(NIUSB-6363, National Instruments)와 베이스 스테이션 PC, 자체 제작된 전류-전압 증폭기, 그리고 MATLAB (MathWork Inc., Natick, MA)으로 제작된 소프트웨어를 통해 이루어짐. **전극.** 작업 전극과 기준 전극은 이전연구와 동일하게 준비됨. 탄소 섬유 마이크로 전극 (CFM)은 AS4 탄소 섬유 (AS4, d = 7 μm; Hexel, Dublin, CA)로 제작되었으며 Ag/AgCl 전극은 Ag 와이어를 염소용액에 산화하여 제작되었음. **파형제작.** 새롭게 제작한 파형은 이전 M-CSWV, N-MCSWV 파형 연구들에서 제시된 특성과 동일한 파형으로 구성되었다. 각 파형은 10초마다 주기적으로 바뀌며 인가되었으며, 그 결과 **그림 1**에 나타난 것처럼 최종 파형길이가 20초인 전압파형이 제작되었음. **In-vivo 실험.** 생체 실험을 위해 250~350그램 (8~13주)의 수컷 Sprague-Dawley 쥐가 사용되었음. 수술 전에 쥐는 복강 내 우레탄 (1.6g/kg, i.p., Sigma-Aldrich, St Louis, MO)을 투여했으며 마취 상태가 된 후 stereotaxic frame에 고정되었음. CFM은 우측 선조체 영역(AP +1.2 mm; ML +2.0 mm; DV -4.5 to -5.5 mm)에 삽입했으며 Ag/AgCl 전극은 CFM의 반대편에 배치되었음. 최적의 CFM 위치가 확인된 후, MCSWV 및 N-MCSWV 파형을 인가하여 DA와 5-HT를 측정하였음. 약물은 Pargyline (30mg/kg)을 주입하여 변화를 확인하였음.

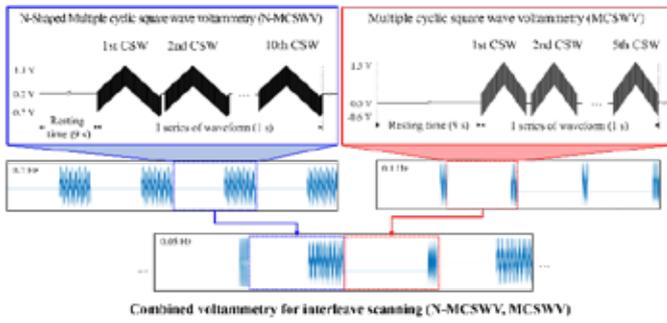


Figure 2. MCSWV 과 N-MCSWV을 포함한 교차 전압파의 개형

3. Results and Discussion

생체에 적용하기 전에 제작한 교차전압파형이 DA 및 5-HT의 기저농도를 개별적으로 측정할 수 있는지 검증했음. 그림 2a와 2b는 각각 MCSWV 및 N-MCSWV를 사용하여 5-HT와 DA 단일 용액에 대해 측정된 전하값을 나타낸 그림임. MCSWV는 동일한 전압 범위에서 DA와 5-HT를 상호 모두 측정되었지, N-MCSWV는 5-HT를 선택적으로 측정하여 5-HT에 대한 특이성을 보임. 두 신경전달물질이 혼합된 용액에서도 이러한 특이성을 지니는지 보기 위해 그림 2c-f와 같이 혼합용액에서 측정 민감도 결과를 확인함. 혼합용액은 DA 혹은 5-HT 용액에 10분 간격으로 다른 신경전달물질 용액을 추가하여 제작되었고, 실시간으로 전압파형을 인가하여 변화하는 전하값을 기록함. 그 결과 N-MCSWV기법은 서로 다른 용액에서도 성공적으로 5-HT의 기저 농도를 추출하여 측정할 수 있음을 보여줌. 이러한 결과를 바탕으로, N-MCSWV로 측정된 5-HT 농도를 MCSWV에서 측정된 전하값에서 제거하여 DA 기저농도를 얻을 수 있을 것이라 판단됨.

그림 3은 개발한 교차전압파형을 쥐의 선조체에 위치한 CFM을 통해 인가하여 DA와 5-HT의 기저 농도가 분리되어 측정되는지 확인한 결과임. 1시간 이상의 안정적인 신호를 획득 한후, 모노아민 산화효소를 억제하는 약물인 파르기린(pargyline)을 투여하여 각각의 신경전달물질 기저농도가 증가함을 관찰했음. DA 기저농도는 175% 증가한 375nM, 5-HT 기저농도는 167% 증가한 125nM이 관측되었으며, 이를 통해 같은 약물에서도 DA과 5-HT가

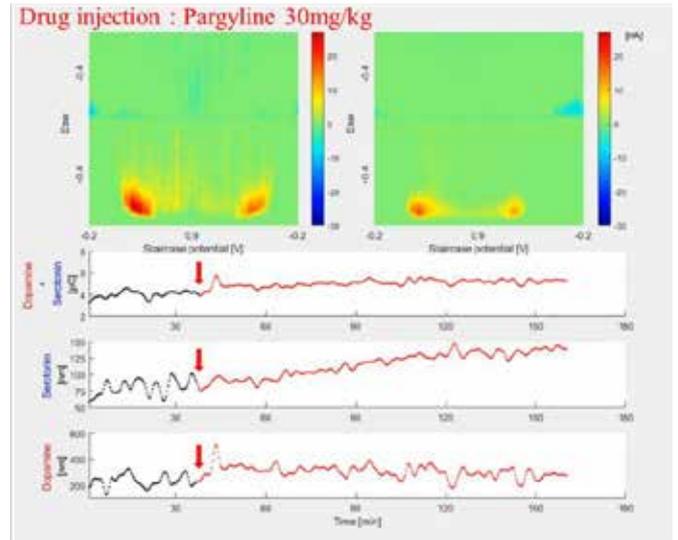


Figure 3. 교차전압파형으로 선조체의 DA, 5-HT 측정 결과

서로 다른 약리 효과를 받음을 확인할 수 있었음.

실험 결과, 제작한 교차전압파형은 생체에 적용하여 DA와 5-HT의 기저농도를 성공적으로 구별하여 측정 할 수 있었음. 또한 뇌 내 약물반응에 각 신경전달물질 변화를 모니터링할 수 있어 신경전달물질의 역할에 대한 보다 깊은 이해를 높일 수 있을 것이라 예상됨. 향후 연구에서는 특정 신경전달물질을 대상으로 변화를 인가하는 약물 및 우울증을 포함한 다양한 뇌 질환과 관련된 신경전달물질 농도의 변화를 교차전압파형을 통해 조사하고자 함.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2021R1A2B5B02002437), Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2022R1A6A3-A01087318), and the National Institute of Health (NIH) R01NS112176, R42NS125895-01A1, and R01NS129549 awards.

5. References

- Rogers, R. D., The Roles of Dopamine and Serotonin in Decision Making: Evidence from Pharmacological Experiments in Humans. *Neuropsychopharmacology* **2011**, *36* (1), 114-132.
- Budygin, E. A. et al., Correlation between behavior and extracellular dopamine levels in rat striatum: comparison of microdialysis and fast-scan cyclic voltammetry. *Neuroscience Letters* **2000**, *281* (1), 9-12.
- Robinson, D. L. et al., Detecting Subsecond Dopamine Release with Fast-Scan Cyclic Voltammetry in Vivo. *Clinical Chemistry* **2003**, *49* (10), 1763-1773.
- Oh, Y. et al., Tracking tonic dopamine levels in vivo using multiple cyclic square wave voltammetry. *Biosensors and Bioelectronics* **2018**, *121*, 174-182.
- Shin, H. et al., Tonic Serotonin Measurements In Vivo Using N-Shaped Multiple Cyclic Square Wave Voltammetry. *Anal Chem* **2021**, *93* (51), 16987-16994.

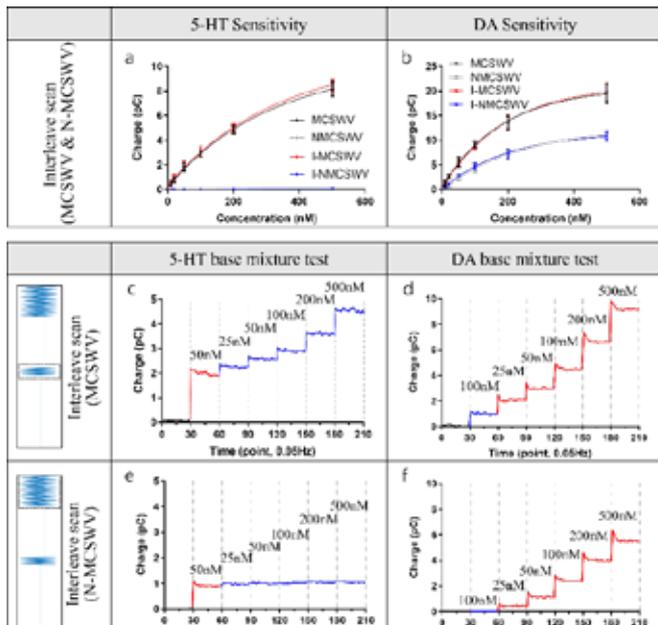


Figure 1. 교차전압파형으로 DA 과 5-HT 의 단일, 혼합 용액에서의 신호 민감도 측정 결과

다양한 전기자극기법에 응용될 수 있는 소형화 자극기 개발

매나 다니엘¹, 정준수^{1*}

부산대학교 의생명융합공학부¹

Tunable, Miniature, and Inexpensive Stimulator for Various Transcranial Electrical Stimulation Applications

Daniel H. Mena Fonseca¹, Joonsoo Jeong^{1*}

Department of Biomedical Convergence Engineering, Pusan Nation University, Korea

*joonsoo_jeong@pusan.ac.kr

Abstract

A miniature, cost-effective transcranial electrical stimulation (tES) device was developed and validated. As the device can be programmed with a wide range of programmable parameters, such as pulse rate, pulse width, duty cycle, voltage, and current amplitude, it is possible to effectively generate stimulating current pulses that can be tailored to fit various tES technologies such as transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial pulsed current stimulation (tPCS), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), and electrical convulsive therapy (ECT).

1. Introduction

Transcranial electrical stimulation (TES) devices are intended to alter the brain's functions in a noninvasive manner by delivering electrical currents to the brain through electrodes placed on the scalp [1]. tDCS is the most common tES technique that applies a sustained direct current (DC), usually of an amplitude of 2 mA, for a 20-minute duration with linear ramp up and ramp down.

The primary function of tDCS is to modulate the excitability of neurons by polarizing the resting membrane potential. It has shown benefits in increasing cortical excitability, reducing craving for addictive substances (food, nicotine, alcohol, etc.), promoting self-focused attention, enhancement of creative thinking, and promotion of artistic enactment, as well as aiding motor rehabilitation and motor recovery after stroke [2]-[5].

However, commercial and research-focused devices are bulky, heavy, and expensive. For that reason, our study aims to fabricate a customizable, miniaturized, inexpensive tES device that is also compatible with various electrode configurations (rubber, pads, wired, needles, etc.).

2. Methods

A tunable and inexpensive tES stimulator was fabricated in a 29.8 mm x 38.7 mm two-layered printed circuit board (PCB) and a 3D printed case using only commercial off-the-shelf (COTS) surface-mount device (SMD) components.

The proposed device is shown in Fig. 1(A), mainly composed of four different circuits: 1) power management that consists of a generic battery charger and protection circuit, and a pair of voltage boosters using REG71050 and MAX5026, 2) pulse-width modulated (PWM) signal generator that uses an LM555 counter, 3) simple pulse amplifier OPA991 based on a non-inverting configuration, and 4) constant current source regulator LM317L.

Based on the schematic shown in Fig. 1(B) pulsed signals are generated using an astable multivibrator that controls their pulse rate (PR) and pulse width (PW). The LM555 timer operates by detecting threshold voltage levels and controlling an internal flip-flop. It turns on when the capacitor voltage rises above 1/3 of the supply voltage (charges through R_A and R_B), and it turns off when the voltage drops

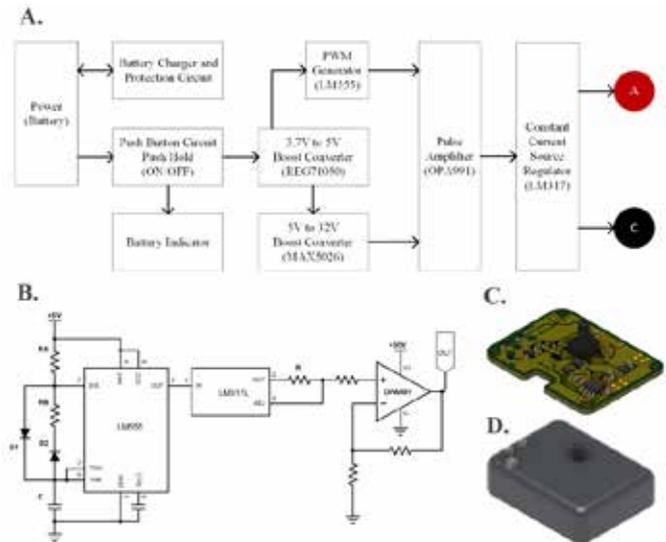


Figure 1. (A) Block diagram of the proposed tDCS device, (B) simplified schematic, (C) 3D top layer (D) 3D assembly.

below 2/3 (discharges through R_B). Consequently, adjusting R_A , R_B , and C allows the device to easily customize its temporal parameters. As a result, the 5 V pulses are passed on to a current source regulator, which functions as a precision current-limiter to maintain a constant current while still allowing a degree of voltage variation. The pulses are then amplified up to 32 V by an amplifier. To ensure the constant stimulating current, the output voltage is regulated by a 3-terminal adjustable regulator. This is achieved by simply varying an external resistor R to maintain the current constant. Finally, Fig. 1(C-D) show the device's 3D model and the 3D printed case that is intended for universal use.

3. Results

Fig. 2 shows the output voltage varied from 20 V to 30 V with the PR of 150 Hz. It also illustrates the programmability of pulse widths, ranging from 10 μ s to 2.2 ms, and even down to DC. However, the timer circuit imposes a minimum value of 10 μ s. This demonstrates the tunability of the output voltage and pulse width. Additionally, the

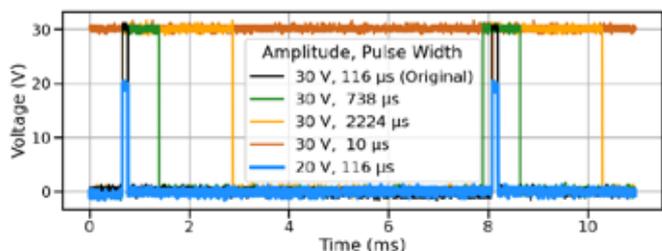


Figure 1. Amplitude and pulse width variation for 150 Hz.

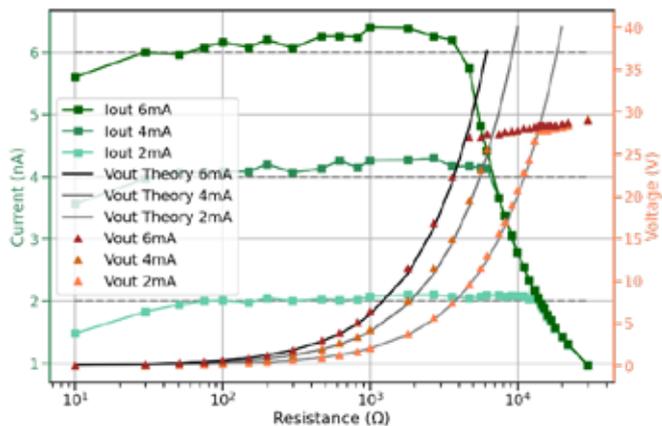


Figure 3. Output current and voltage by varying load impedance (skin simulation).

100% duty cycle can be achieved by simply short-circuiting R_B ($R_B = 0$) and setting up R_A in M Ω or in the hundreds of k Ω .

As a next step, load resistors were placed between the electrodes to simulate the skin impedance in order to measure the output voltage and current of the stimulator, as shown in Fig. 3. Simulating the skin impedance would give us an insight into how well the device works at different values of impedance, and if the voltage regulation is working accordingly to these impedance changes such as in real medical conditions. By simply adjusting the previously mentioned resistance R , the output current can be easily varied between 2, 4, and 6 mA. This figure shows the expected output behavior where it regulates the voltage across different values of skin-electrode impedance. Taking the 2 mA stimulation signal as a reference, this indicates that the device has a working range—where the output current remains stable—of 100 Ω to 13.8 k Ω .

Fig. 4(A) displays the acceptable behavior of the temporal and electrical pulse parameters over time as the battery depletes from 4 V to 3.725 V (~82 min), providing insights into how each parameter varies during the use of the stimulator. To facilitate the comparison of parameters with different units, we used the coefficient of variation (CV), which expresses dispersion as a percentage across variables. Taking Fig. 4(B) results as input, all parameters show a low dispersion from 0.3% to 1.6% (PR, PW, duty cycle, and amplitude). Additionally, the accuracy obtained for PR, duty cycle, PW, and amplitude were 97.8%, 91.4%, 90.4%, and 98.9%, respectively. Therefore, the proposed device demonstrates a good range of stability and accuracy, making it reliable and stable for a wide variety of stimulating techniques.

Last but not least, a tunable, small, and low-cost tDCS device was fabricated. Its high tunability enables it to work not only for tDCS but also for technologies such as tPCS, TENS, and ECT by simply varying its frequency, pulse width, and amplitude. It is highly recommended to use proper electrode placement and technique to reduce skin lesions and load impedance. This can potentially be applied to cortical

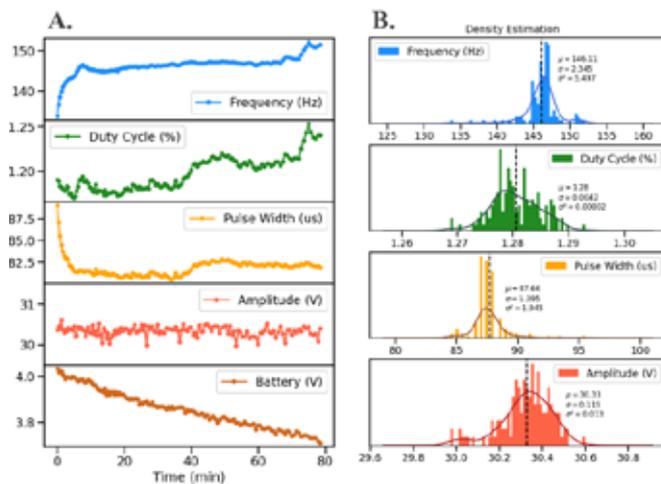


Figure 4. Distribution and stability observed for all relevant parameters: (A) battery voltage, frequency, duty cycle, pulse width, and amplitude vs time, (B) histogram and density estimation where μ is the mean, σ the standard deviation, and σ^2 the variance.

excitability, rehabilitation, impulsive control, chronic pain, neuropathic pain, and many others. In the future, our study will aim to enhance the electrode-skin interface and impedance. We will ensure that the device's operational range is achieved and indicated, and we will seek to expand its range of applications to allow it to be used for many more techniques.

4. Acknowledgements

This research was supported by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (2021M3A9E4081266 & NRF-2022R1C1C1010422).

5. References

- [1] Bikson, M., Esmacilpour, Z., Adair, D., Kronberg, G., Tyler, W. J., Antal, A., Datta, A., Sabel, B. A., Nitsche, M. A., Loo, C., Edwards, D., Ekhtiari, H., Knotkova, H., Woods, A. J., Hampstead, B. M., Badran, W., Peterchev, A., and Bikson, M., "Transcranial electrical stimulation nomenclature," *Brain Stimulation*, 2019, 12(6), pp. 1349–1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>.
- [2] Ho, K.-A., Taylor, J. L., Chew, T., Gálvez, V., Alonzo, A., Bai, S., Dokos, S., and Loo, C. K., "The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions," *Brain Stimulation*, 9(1), 1–7, 2016. Available: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.08.003>.
- [3] Lapenta, O. M., Marques, L. M., Rego, G. G., Comfort, W. E., and Boggio, P. S., "tDCS in Addiction and Impulse Control Disorders," *Journal of ECT*, 34(3), 182–192, 2018. Available: <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000541>.
- [4] Lucchiari, C., Sala, P. M., and Vanutelli, M. E. "Promoting creativity through transcranial direct current stimulation (tDCS). A critical review," *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12:167, 2018. Available: <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2018.00167/BIBTEX>.
- [5] Orrù, G., Conversano, C., Hitchcott, P. K., and Gemignani, A., "Motor stroke recovery after tDCS: A systematic review," *Reviews in the Neurosciences*, 31(2), 201–218, 2020.

딥러닝을 이용한 피질전도 기반 음성 합성에서 IMU 정보 활용을 통한 정확도 향상

이홍상¹, 황지훈², 박예진³, 홍이레³, 이규원³, 정천기⁴, 임창환^{1, 2, 5*}

한양대학교 인공지능학과¹

한양대학교 융합전자공학과²

서울대학교 뇌인지과학과³

서울대학교 의학연구원 신경과학연구소⁴

한양대학교 바이오메디컬공학과⁵

ECoG Speech Synthesis Utilizing IMU as a Mediator

Improvement of Accuracy in Electrocorticogram-Based Speech Synthesis Using IMU

Hongsang Lee¹, Jihun Hwang², Ye Jin Park³, Yirye Hong³, Gyuwon Lee³, Chun Kee Chung⁴ and Chang-Hwan Im^{1, 2, 5*}

¹ Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Republic of Korea

² Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Republic of Korea

³ Department of Brain and Cognitive Sciences, Seoul National University College of Natural Sciences, Republic of Korea

⁴ Neuroscience Research Institute, Seoul National University Medical Research Center, Republic of Korea

⁵ Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Republic of Korea

*ich@hanyang.ac.kr

Abstract

In this article, we explored whether electrocorticography (ECoG)-based speech synthesis can be improved by utilizing inertial measurement units (IMUs) information instead of the conventional electromagnetic articulography (EMA) information. EMA is an invasive technique for recording articulatory movements, which has been used as a mediator to construct the speech synthesis deep learning model in a previous study. We implemented a two-stage deep learning model to efficiently synthesize speech from ECoG, with the IMU information being used as a new mediator to construct the deep learning model. The introduced two-stage model demonstrated superior performance compared to other one-stage models.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(Brain Computer Interface, BCI)는 의사소통에 어려움이 있는 환자들에게 새로운 통신 경로를 제공할 수 있다. BCI에서 자주 사용되는 패러다임 중 하나는 EEG를 기반으로 하는 정상 상태 시각 유발 전위(Steady State Visually Evoked Potential, SSVEP)이다. SSVEP은 정보 전달 속도(Information Transfer Rate, ITR)가 높다는 장점이 있기 때문에 SSVEP 기반 키보드를 통해 대화를 시도하는 연구가 있어 왔다 [1]. 그러나, 현재의 BCI Speller에서 사용하는 패러다임의 타이핑 속도는 정상인의 의사소통이나 키보드 타이핑 속도에 비해 현저히 떨어진다.

이 문제의 대안 중 하나는 피질전도(electrocorticography, ECoG)에서 직접 음성을 합성하는 Speech BCI이다. 이 방법은 사용자가 단어나 문장 단위로 음성을 생성할 수 있어 빠른 의사소통이 가능하다. 최근 연구에서 발화 시 조음기관 움직임의 특징을 활용하여 음성 합성에 성공한 사례가 있다 [2]. ECoG를 통한 직접 음성 합성이 어렵기 때문에, 해당 연구 팀은 전자기 조음법(Electromagnetic Articulography, EMA)을 ECoG 음성 합성의 매개체로 사용하여 2-stage 합성 모델을 만들었다.

EMA는 조음 기관의 운동학을 기록하기 위한 정확한 방법 중 하나이다. 하지만, EMA는 자기장을 활용하기 때문에 ECoG 신호 측정에 간섭을 줄 수 있어 동시측정을 할 수 없다. 또한, EMA 장비는 비싸고 장소의 제약이 많다. 이러한 이유로, EMA로 원하는 데이터를 얻기 힘들고 활용할 수 있는 공개 데이터가 많지 않다. 반면, 가속도계 센서(Inertial Measurement Unit, IMU)는 비용 효율적이며, 장소의 제약이

적다. 얼굴 표면에서 조음기관의 특징을 측정할 수 있는 IMU가 EMA의 대체재가 될 수 있다. 따라서 본 연구에서는 IMU를 중간 매개체로 활용하여 ECoG에서 음성을 합성하는 2단계의 합성 모델의 가능성을 확인하였다. 이 연구와 실험 패러다임은 서울대학교 병원 측의 연구윤리심의위원회 (Institutional Review Board, IRB) 승인하에 진행되었다(IRB No. C-2011-087-1173).

2. 연구 방법

그림 1과 같이 ECoG 전극이 감각운동겉질(sensorimotor cortex, SMC)에 배치된 두 명의 피험자 데이터가 분석에 사용되었다. 각 피험자는 모니터에 제시된 한국어 문장을 청취 후 발화하였다. 피험자들은 한국어 문장을 주의 깊게 청취한 후, 직접 슬라이드를 넘겨 문장을 따라 발화하도록 지시받았다. 모든 ECoG 전극은 의료 목적으로 삽입되었으므로, 피험자별로 각기 다른 영역에 배치되어 있다.

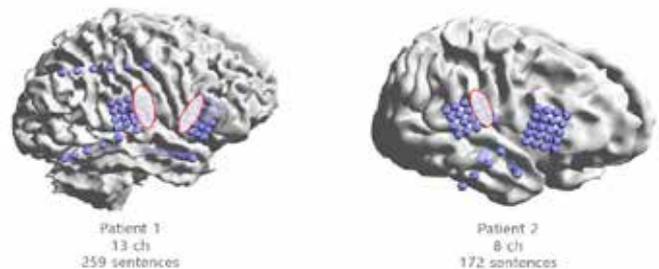


그림 1. 전극 배치와 사용한 전극

ECoG는 Neuvo 시스템 (Compumedics Neuroscan)을 이용하여 2,000 Hz의 샘플링 주파수로 측정되었다. 발화 음성은 48 kHz의 샘플링 주파수의 마이크를 사용하여 녹음되었으며, 조음 기관 정보를 얻기 위해 부착된 IMU는 50Hz의 샘플링 주파수로 측정되었다. IMU는 조음기관의 움직임을 파악할 수 있는 위치인 윗 입술, 아랫 입술, 입꼬리 옆, 턱 밑, 귀와 턱 가운데에 부착했다 [3]. 실험 문장은 총 270개이다. 한국어의 음운 조합을 최대한 다양하게 반영할 수 있는 단어들로 이루어진 문장 180개, 한국어 자동 음성인식 처리 기술에 사용되는 문장 90개로 구성되어 있다. 문장 발화 시간은 피험자가 직접 다음 문장으로 넘기기 때문에 문장별로 상이하다.

그림 2는 사용한 딥러닝 모델 구조이다. ECoG에서 IMU를 합성하는 모델과 IMU 음성 합성 모델로 2단계의 모델을 사용했다. 이때 ECoG에서 Original IMU를 target으로 사용할 시에 IMU 노이즈에 의한 과적합이 발생할 수 있다. 따라서 IMU 음성 합성 모델을 먼저 학습한 후 학습된 모델로부터 IMU 특징벡터를 뽑아낸다. 이때, bottleneck layer를 통과시켜 압축된 특징벡터를 추출한다. 이후 얻어진 특징벡터는 ECoG에서 IMU 합성하는 모델의 target으로 사용한다. 합성된 특징벡터를 decoder 통과시켜 speech를 합성한다.

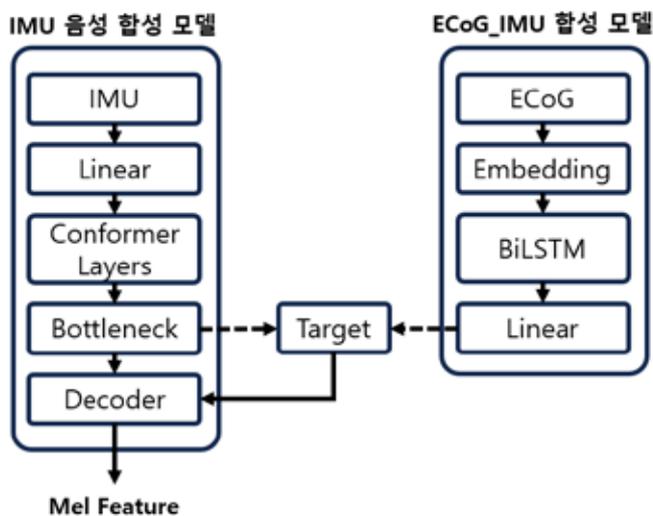


그림 2. 2-stage 모델 구조

3. 연구 결과

그림 3은 ECoG에서 직접 음성을 합성하는 1-stage 모델의 멜스펙트로그램(Mel-spectrogram) 결과와 2-stage 모델의 멜스펙트로그램 결과이다. 1-stage 모델은 2-stage와 동일한 구조이지만 ECoG 데이터만 사용한 모델과 LSTM 기반 모델을 사용했다. 표 1은 각 모델에 따른 합성 음성에 대한 MCD 값을 나타낸다. 이에 따르면, 2-stage를 사용한 제안 모델의 결과가 가장 좋은 것을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

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

5.참고 문헌

[1] Jeong-Hwan Lim, Jun-Hak Lee, Han-Jeong Hwang, Dong Hwan Kim, Chang-Hwan Im "Development of a hybrid

mental spelling system combining SSVEP-based brain-computer interface and webcam-based eye tracking"

[2] Gopala K. Anumanchipalli, Josh Chartier&Edward F.Chang, "Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences"

[3] Jinuk Kwon, Hyerin Nam, Younsoo Chae, Seungjae Lee, In Young Kim, Chang-Hwan Im "Novel three-axis accelerometer-based silent speech interface using deep neural network"

사용 모델	MCD
2-stage 모델	5.76
2-stage와 동일 모델 구조	12.24
LSTM 기반 모델	12.00

표 1. 1, 2-stage 모델의 합성 결과 MCD 비교

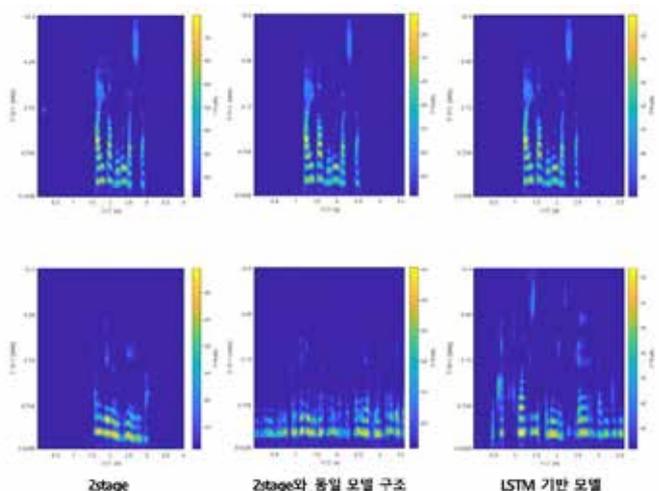


그림 3. 1, 2-stage 모델의 합성 결과 멜스펙트로그램

뇌기능 조절 치료를 위한 웹기반 이미지가이드 소프트웨어

김태규¹, 황승민¹, 김승민¹, 고지형¹, 이찬희², 정영진^{1,3*}

전남대학교 의공학과¹

한국뇌연구원 인지과학연구그룹²

전남대학교 헬스케어메디컬공학부^{3*}

Web-based Image guided Software for Neuromodulation therapy

Taegue Kim¹, Seungmin Hwang¹, Seungmin Kim¹, Jihyeong Ko¹, Chany Lee², Youngjin Jung^{1,3*}

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea

Cognitive Science Research Group, 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 young population continues to decrease due to a decrease in birth rate. An aging society and population decline in progress, all people, regardless of age and gender, are exposed to mental illness. Among them, depression is one of the mental illnesses that reduces social vitality and, in severe cases, can even lead to suicide. This method of treating depression is approved by the FDA and kFDA is called a psychotherapeutic brain electrical stimulation device by the kFDA. There is a tES (Transcranial Electrical Stimulation) device that can be approved for use as a therapeutic electronic drug (DTx) in clinical trials or rehabilitation treatment. When using this tES device for clinical trials or rehabilitation treatment, it is difficult to confirm which area is stimulated and at what intensity. Therefore, in this study, we developed a simulation ToolBox that informs the brain stimulation area and intensity according to electrode location. In addition, it is manufactured so that it can be used anytime, anywhere by Web Access.

1. 서론

현재 대한민국은 고령화 사회로 진입하면서 출산율의 하락으로 젊은 세대 인구가 계속해서 감소하고 있는 상황입니다.[1] 이로 인해 고령화와 인구 감소로 인한 정신적 질환의 위험은 나이나 성별에 관계 없이 모든 개인에게 영향을 미치고 있습니다. 특히 우울증은 사회의 활기를 저해하며, 심각한 경우 자살로 이어질 수 있는 정신 질환 중 하나입니다. 대한민국 보건 복지부의 자료에 따르면 현재 우울증은 정신 질환 중 가장 높은 비율을 차지하고 있습니다.

우울증 치료 방법으로는 FDA와 kFDA에서 승인한 심리요법용 뇌용 전기자극장치인 우울증 치료용 전자약(DTx)인 tES(Transcranial Electrical Stimulation) 기기를 임상시험 또는 재활치료에 사용할 수 있습니다. 현재 tES 기기는 tDCS(Transcranial Direct Current Stimulation), tACS(Transcranial Alternating Current Stimulation), tIS(Temporal Interference Stimulation) 등 여러 종류가 있습니다. 이 가운데 우울증 치료용 tDCS는 2mA의 전류를 20분 동안 적용하여 피질의 흥분성을 조절하여 우울증 개선 효과를 얻을 수 있습니다. [2]

그러나 tES 기기를 임상시험이나 재활치료에 사용할 때 특정 부위에 어느 정도의 자극이 전달되는지 확인하기 어렵습니다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서, 과거에 COMETs와 같은 이미지 가이드드

소프트웨어가 개발되었으며 [3], 임상 의 또는 치료사들의 손쉬운 사용을 위한 하나의 솔루션으로 활용되어 왔습니다. 그래서 현재는 Computational Neuroimaging Technology를 활용한 시뮬레이션 소프트웨어를 통해 전극 위치, 전류 흐름, 전압 등을 확인하고 있습니다. [3,4]

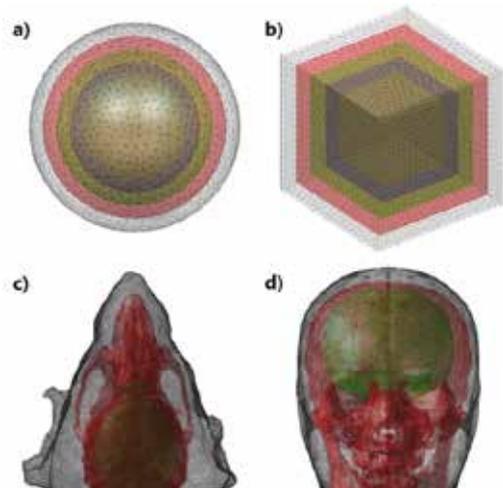


Fig. 1 The generated surface mesh models: (a) Sphere model, (b) Cube model, (c) Mouse model, (d) Human model

본 연구에서는 과거에 성공적으로 개발되어 왔던 다양한 시뮬레이션 소프트웨어가 가지는 장점은 그대로 살리고, 그 접근성을 극대화 하기위한 방법으로 MATLAB 만으로 구현이 되어, IPAD와 같은 휴대용 기기를 이용하여 web으로 접근이 가능한 image guided software (IGS) 를 개발하고자 하였습니다. 비록 기술적인 혁신이라 보기에는 다소 어려움이 있을 수 있으나, 임상 의 또는 임상치료사의 접근성 및 실제적 활용성을 극대화하여 뇌 자극 치료술 적용을 폭넓게 진행할 수 있을 것이라 기대됩니다. 또한, web기반으로 운영되는 application으로, Ipad OS, MAC OS, Linux, Windows 등의 다양한 OS에서 사용이 가능하며, 기기의 성능을 크게 요구하지 않는 특징을 가지고 있어서, 여러 분야의 연구자 및 임상가 들의 의로 기술 및 임상서비스 발전에 크게 기여할 것이라 기대합니다.

2. 방법

Web-based IGS 개발을 위해서 3D Mesh Model 제작을 먼저 진행하였다. 제작한 모델 종류는 총 4가지로 구, 정육면체, 쥐, 사람 모델을 각각 임의의 수학적 기법 또는 CT, MRI 등의 해부학적 정보를 기반으로 surface mesh 모델을 생성하였다. 또한 Surface Mesh 모델로부터 FEM (Finite Elements Method) 분석을 위해서 Tetrahedron 모델을 생성하였으며, 생성된 모델은 MATLAB의 FEM toolbox에 내재된 Solver를 이용하여 해석하였다.

전극으로는 원형패드 전극을 개발하였다. 전극은 사용자의 입력 값에 맞게 크기 및 전류 값 조정 그리고 전극 배치를 원하는 위치에 배치가 가능하도록 제작하였다. 계산된 시뮬레이션 결과는 electric potential, electric current를 3차원 영상으로 표현될 수 있도록 Web-based IGS를 구현하였다. 위의 전 과정은 모두 MATLAB 2022b를 이용하여 개발되었으며, Web기반으로 활용될 수 있도록 하기 위해서, Web-app Server를 이용하였다. 또한 standalone 모드를 활용할 수 있도록 .exe와 같은 설치형 파일을 matlab compiler를 이용하여 생성하였다.

3. 연구 결과

사용자가 간편하게 사용할 수 있도록 최소한의 입력만 받고 마우스 클릭으로만 동작을 하도록 제작을 하였다. 개발된 Web-based IGS는 Matlab Appdesigner를 통해 디자인 되었고 모델을 불러와 전극을 사용자가 원하는 위치, 크기 조절, 전류값 설정이 Graphic User Interface (GUI)형태로 손쉽게 사용할 수 있도록 하였다. 시뮬레이션 결과는 결과 확인 탭에서 [그림 2]와 같이 확인이 가능하도록 하였다. Electric Potential, Current Density는 Color Map, Bar를 통해서 자극 부위와 세기에 대해서 확인이 가능하고 벡터를 통해서 3차원 Current Flow 형태로 확인할 수 있었다.

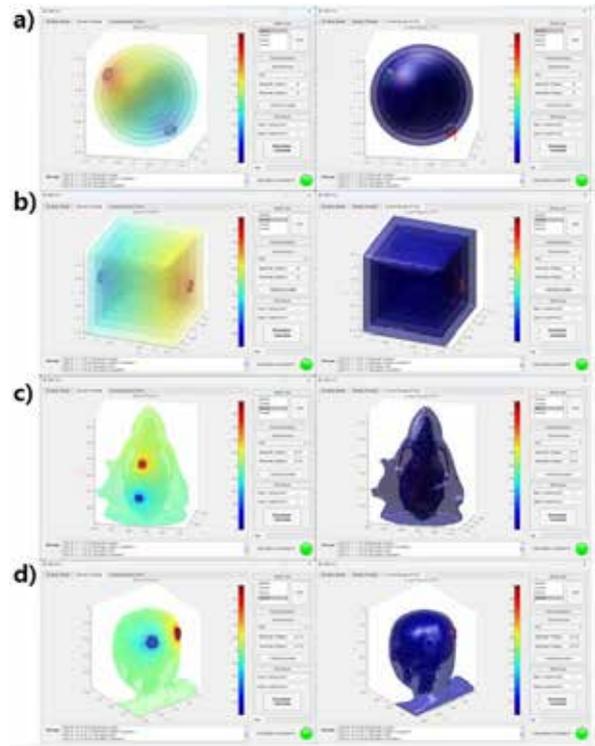


Fig 2 The developed Web-based IGS: a) Sphere b) Cube c) Mouse d) Human models were analyzed. The left images represent the results for Electric Potential, while the right images show the results for Current Density & Flow.

참고 문헌

- [1] Lee, So-Young. "The 2023 Outlook for Population Policy" *KIHASA*, 2023
- [2] Bennabi D, Haffen E. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder?" *Brain sciences*, 2018
- [3] Chany Lee, Young-Jin Jung, Sang Jun Lee, and Chang-Hwan Im, "COMETS2: An Advanced MATLAB Toolbox for Numerical Analysis of Electric Fields Generated by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 277, pp. 56-62. -
- [4] Deepak Gupta¹, Utku Kose, Victor Hugo C. de Albuquerque, "Computational methods for neuroimaging: Challenges and future trends." *Frontiers*, 2023

Acknowledgements

본 과제(결과물)는 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다. (재단 과제관리번호 : 광주전남플랫폼 2021RIS-002)

설치류 급성발작모델에서 반복된 경피적 미주신경자극술(Transcutaneous vagus nerve stimulation)의 항발작 효과 검증

김태우^{1*}, 최은미⁴, 주재순¹, 김태경^{1,2}, 홍성준¹, 박은경⁵, 손영민^{1,2,3}

삼성서울병원 의공학연구센터¹

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과²

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과³

순천향대학교 바이오메디컬공학과⁴

순천향대학교 의공학과⁵

Verification of anti-seizure effect of repeated transcutaneous vagus nerve stimulation(tVNS) in rodent acute seizure model

Taewoo Kim^{1*}, Eunmi Choi⁴, Jaesoon Joo¹, Taekyung Kim^{1,2}, Sungjun Hong¹, Eunyoung Park⁴, 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 biomedical engineering, Soonchunhyang University, Korea

*tw30.kim@sbri.co.kr

Abstract

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent seizures. Approximately 30% of epilepsy patients are drug-resistant epilepsy patients who require a surgical approach to remove the seizure-inducing part of the brain to relieve symptoms. Neuromodulation therapy has been proposed as a treatment option for patients with drug-resistant epilepsy who are not suitable for surgery. Among them, vagus nerve stimulation (VNS) has demonstrated therapeutic efficacy in more than 50% of patients, but side effects such as pain, inflammation, and nerve necrosis can occur due to the inserted electrodes. In this study, the anti-seizure effects of repeated stimulation using non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) were validated through electroencephalogram (EEG) analysis of rats with induced epilepsy.

1. 연구 배경

뇌전증은 재발성 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 술 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(Depth 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 보이지만 삽입된 전극에 의한 이물감, 염증, 신경과사 등의 부작용을 초래할 수 있다. 이러한 문제점을 피하기 위해 미주신경의 한 갈래 중 피부와 가까운 귀쪽에서 자극하는 경피적 미주신경자극(Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation, tVNS)의 연구가 활발하게 수행되고 있다. 그러나 tVNS 자극은 뇌전증 치료에 있어 기존 치료 방법을 대체할 만한 효용성을 아직 보여주지 못하고 있다.

본 연구에서는 Pentylentetrazol(PTZ)을 사용하여 rat에서

뇌전증을 유발하고, rat의 귀에서 tVNS를 할 수 있는 전극을 활용하여 10회의 자극을 진행하였다. 뇌전증 유발 rat에 대하여 반복적인 자극의 전 후 뇌파 변화 패턴을 기록, 분석하여 반복적인 tVNS의 항발작 효과를 검증하였다.

2. 연구 방법

8주령 수컷 SD rat(280~320g)에 Isoflurane 3%의 농도로 호흡마취를 유지하였다. 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 연결하였다. tVNS자극을 위해 머리고정을 해제하고 Rat의 귀에 tVNS용 전극을 부착하였다. 뇌파(Electroencephalogram, EEG)를 측정하기 위해 isoflurane 마취를 중지하고 뇌파변화에 영향을 적게 주는 Dexmedetomidine (300ug/kg)을 복강에 주사하였다. EEG를 측정하며 마취제 주입 10분 후 PTZ(45mg/kg)를 주입하고 뇌전증이 유발되는 정도를 확인 후 tVNS(frequency = 20Hz, power = 8mA, pulse width = 0.5ms) 5분자극 5분 휴식을 반복하며 뇌파의 변화를 관측하였다[그림1].

tVNS에 따른 변화를 보기위해 PTZ 주입만 한 그룹과 tVNS를 한 그룹으로 나누어 자극에 대한 EEG 변화를 관찰하고 분석하였다. 두 그룹은 PTZ 주입 후 2시간 30분 후 뇌조직을 샘플링하여 추후 조직병리학적 분석을 진행할 예정이다.

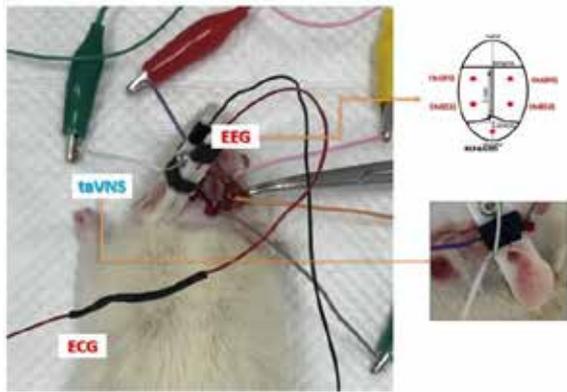


Figure 1 tVNS 자극 실험 모습

3. 연구 결과

PTZ 복강 주입 후 10분 이내 뇌전증 특유의 강한 4~5Hz의 뇌파를 확인하였으며 뇌파신호를 시간-주파수 분석을 하여 안정상태와 급성 발작 모델에서의 신호변화를 확인하였다[그림2]. 또한 제작된 PTZ 발작 모델에 tVNS를 5분간격 5분자극을 10회 진행한 후의 뇌파 데이터 변화를 확인하였다[그림3].

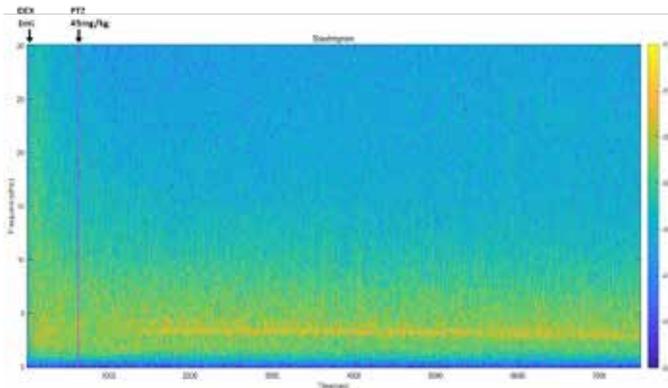


Figure 2 PTZ 만 주입한 그룹의 spectrogram 분석

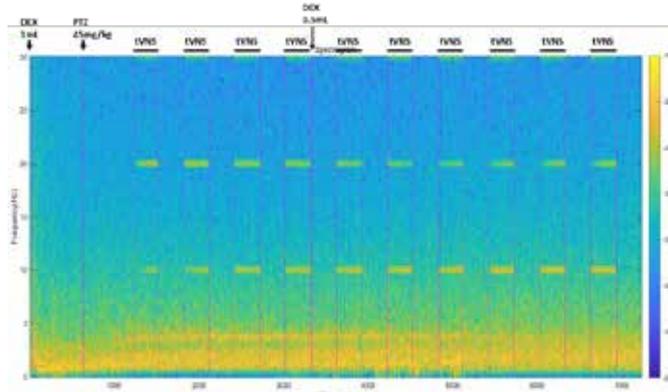


Figure 3 PTZ주입 후 tVNS한 그룹의 spectrogram 분석

뇌전증 유발된 rat에 아무런 조치가 되지 않은 경우에는 뇌전증 특유의 강한 4~5Hz의 뇌파가 계속 나타났으며 tVNS를 한 그룹에서는 초반에는 자극에 의한 영향이 보이지 않다가 반복적으로 자극했을 때 4~5Hz의 뇌파밴드가 없어지거나 줄어드는 결과를 확인하였다. 이를 통해 반복된 tVNS가 뇌전증

발작을 억제할 수 있음을 확인하였다.

우리 실험에서는 PTZ만 주입하여 뇌전증 발작을 유발한 rat와 반복적으로 tVNS를 한 rat의 뇌파를 비교분석 하였다. 현재는 EEG파형의 변화만 관찰하여 뇌전증 발작의 억제 정도를 보았으나 추후 조직병리 결과까지 분석하여 tVNS의 뇌전증 발작 억제 정도를 평가하고, 더 나아가 SRS(Spontaneous Recurrent Seizure) 모델에서의 반복된 tVNS 효과를 확인할 수 있는 환경을 구축하여 급성이 아닌 만성 뇌전증에서의 자극 효과도 검증할 계획이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부, 보건복지부)의 재원으로 한국연구재단(2021R1F1A1063173) 및 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 (HR21C0885) 지원을 받아 수행된 연구임.

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.

신경전달물질 측정을 위한 FSCV에서 파울링 메커니즘이 작업전극과 기준전극에 미치는 영향의 차이

장재현¹, 조현우², 황상문², 곽영종², 권하은¹, 장동표^{*2}

한양대학교 융합전자공학과¹

한양대학교 생체의공학과²

Understanding the differential effects of fouling mechanisms on working and reference electrodes in Fast-Scan Cyclic Voltammetry for neurotransmitter detection

Jaehyun Jang¹, Hyun-U Cho², Sangmun Hwang², Youngjong Kwak², Haeun Kwon¹, Dong Pyo Jang^{*2}

¹ Department of Electronic Engineering, Hanyang University

² Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

*dongpjang@gmail.com

Abstract

Fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) is a vital technique for detecting neurotransmitters in neurochemistry and neuroscience research. However, its precision and sensitivity can be compromised by electrode fouling, where unwanted materials accumulate on the electrode surfaces, altering their electrochemical properties and affecting measurement accuracy. This study investigated both biofouling (accumulation of biomolecules) and chemical fouling (deposition of chemical species) on the carbon fiber micro-electrode (CFME) used as the working electrode and the Ag/AgCl reference electrode in FSCV setups. Both biofouling and chemical fouling had a substantial impact on sensitivity and induced peak voltage shifts in the FSCV signal, but these effects were more pronounced in the CFME than the reference electrode. Previous studies have reported peak voltage shifts in FSCV signals due to the fouling of Ag/AgCl electrodes after implantation in the brain. Also, energy-dispersive spectroscopy (EDS) revealed an increase in sulfide ion concentrations on the Ag/AgCl electrode's surface after implantation. To test this, sulfide ions were deliberately introduced into the buffer solution, which led to decreased open circuit potential of the Ag/AgCl electrodes and peak voltage shifts in the FSCV voltammograms. In summary, our study provides important insights into the mechanisms of electrode fouling and its impact on FSCV measurements. These findings could inform the design of FSCV experiments, with the development of new strategies for improving the accuracy and reliability of FSCV measurements in vivo.

1. Introduction

Fast-scan cyclic voltammetry (FSCV) is widely utilized for real-time neurotransmitter detection in vivo due to its high sensitivity and temporal precision¹. The technique involves applying a voltage waveform to an electrode and monitoring the resulting current, revealing redox reactions at the electrode surface. This allows researchers to gain insights into neurotransmission dynamics in the brain². However, a key challenge in FSCV is electrode fouling, where undesired materials accumulate on the electrode surface, compromising accuracy and sensitivity³. Fouling mechanisms can be categorized into biofouling (accumulation of biomolecules) and chemical fouling (by-products from analytes' oxidation-reduction process)⁴, both affecting electrode properties differently. Mitigation strategies need to be tailored to these distinct mechanisms. While research has extensively explored fouling effects and mitigation strategies for the working electrode, such as surface coatings⁵, the impact of fouling on the reference electrode in FSCV has received less attention. In this study, we examined biofouling and chemical fouling effects on the working electrode (carbon fiber micro-electrode) and the reference electrode (Ag/AgCl) using FSCV voltammograms. Bovine Serum Albumin (BSA) and serotonin were employed as fouling agents for biofouling and chemical fouling, respectively. We also investigated the effect of sulfide

ions on the reference electrode, considering their influence on the open circuit potential (OCP) of Ag/AgCl wire electrodes, as environments with interfering ions, especially sulfide ions reduced the OCP of Ag/AgCl wire electrodes.⁶

2. Methods

Electrode. Carbon fiber microelectrodes were fabricated as previously described.⁷ AS4 carbon fiber (Hexel, Stamford, CT, USA) was used for all experiments. The exposed carbon fiber was trimmed to a final length of 70-120 μm with a scalpel. The Ag/AgCl reference electrode was fabricated by chloridizing a silver wire with a 0.254mm diameter. **Data Acquisition and Analysis.** Data were acquired using a Wireless Instantaneous Neurotransmitter Concentration Sensing system (WINCS Harmoni, Mayo Clinic, USA). Data processing, including signal filtering, signal averaging, and background subtraction were performed with MATLAB (MathWork Inc., Natick, MA, USA). **Fast-Scan Cyclic Voltammetry (FSCV).** For all in vitro FSCV experiments, a two-electrode configuration with CFME as the working electrode, and Ag/AgCl electrode as the reference electrode was used. For the biofouling experiments, a triangle waveform from -0.4 V to 1.0 V at 400 V/s with a frequency of 10 Hz was applied. For the chemical fouling experiments, the "Jackson" waveform from 0.2 V to 1.0 V to -0.1 V to 0.2

V at 1000 V/s, a typical waveform developed for the detection of serotonin⁸, was applied at 10 Hz frequency. For the sulfide ion fouling experiments, waveform from -0.4 V to 1.3 V at 400 V/s at 10 Hz frequency was used for dopamine detection. Before each of the three fouling experiments, the working electrodes were stabilized using the specific voltage waveform associated with each experiment.

3. Results and Discussion

Biofouling To assess the impact of biofouling on both working and reference electrodes, we utilized a BSA solution, a common fouling agent⁹, to induce protein passivation on the electrodes. The FSCV voltammograms in Figure 1a, demonstrated a considerable reduction in sensitivity ($-62.10 \pm 9.23\%$, $n=4$) and shifts in peak oxidation voltage ($43.08 \pm 7.74\text{mV}$, $n=4$) due to fouling of CFME and Ag/AgCl electrodes. Also, bio-fouled CFME exhibited a significant decrease in normalized peak currents ($-66.15 \pm 9.53\%$, $n=4$) and average peak voltage shift ($24.10 \pm 5.66\text{mV}$, $n=4$). On the other hand, the bio-fouled Ag/AgCl reference electrode showed a lower average sensitivity decrease ($-14.39 \pm 6.49\%$, $n=4$) and a minimal average peak voltage shift of $1.37 \pm 3.56\text{ mV}$ ($n=4$). This experiment highlights that protein adsorption on the Ag/AgCl reference electrode has negligible impact on FSCV. The reduction in sensitivity and peak potential shift after BSA fouling on CFME is attributed to protein adsorption¹⁰, and as dopamine's redox reactions occur on CFME's surface post-adsorption, protein adsorption on Ag/AgCl is likely insignificant.

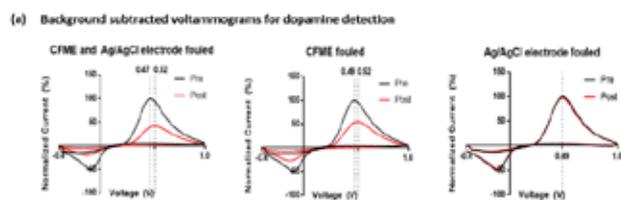


Figure 1. (a) Representative in vitro FSCV background-subtracted voltammograms (b), (c) Normalized peak current and peak voltage shift after fouling (Mean \pm SD; $n=4$ electrodes. One-way ANOVA: $***p < 0.001$) (d) Schematic for biofouling by BSA.

Chemical fouling In addition to examining biofouling, we looked into the impact of chemical fouling on the electrodes. To induce this, we added $25\mu\text{M}$ serotonin to the buffer solution, a substance known to degrade electrode properties by generating oxidative by-products that adsorb to the electrode surface and disrupt analyte redox reactions¹¹. For the experiments, we used $1\mu\text{M}$ serotonin as the analyte and applied the Jackson waveform. Figure 3a shows representative background-subtracted voltammograms, indicating a notable drop in sensitivity ($-68.96 \pm 16.77\%$, $n=4$) and a shift in peak potential ($17.33 \pm 3.22\%$) when both CFME and Ag/AgCl electrodes were fouled. Similarly, fouling only the CFME electrode resulted in a significant sensitivity reduction ($-61.86 \pm 16.64\%$, $n=4$) and a peak potential shift ($16.83 \pm 1.89\text{mV}$). However, fouling solely the Ag/AgCl electrode didn't reduce sensitivity ($2.91 \pm 6.29\%$, $n=4$), and the peak potential remained steady ($0.75 \pm 1.55\text{ mV}$, $n=4$, Figure 3b, c). This experiment underscores that serotonin-induced electrochemical fouling doesn't impact Ag/AgCl.

Both biofouling and electrochemical fouling yielded similar results, emphasizing significant impact on the carbon fiber working electrode while leaving the Ag/AgCl reference electrode unaffected.

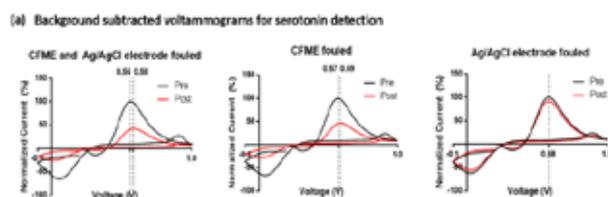


Figure 2. (a) Representative in vitro FSCV background-subtracted voltammograms using $1\mu\text{M}$ serotonin (b),(c) Normalized peak current decrease and peak voltage shift after fouling. (Mean \pm SD; $n=4$ electrodes. One-way ANOVA: $***p < 0.001$). (d) Schematic for chemical fouling by serotonin.

Sulfide ion fouling OCP and FSCV were recorded before and after fouling the electrodes with sulfide incrementally added to a total of 20 mM into the buffer solution to yield sulfide ions while measuring the OCP of the Ag/AgCl electrode. As illustrated in Figure 3a, OCP decreased significantly from $68 \pm 2\text{ mV}$ ($n=4$ electrodes, mean \pm SD) at 0 mM to $-100 \pm 14\text{mV}$ after fouling with 10 mM of Na_2S ($n=4$ electrodes, two-tailed paired t-test: $***p < 0.001$). Also, representative background signal and background subtracted signal show that the peak oxidative potential of the is shifted to about 150 mV after fouling with 10 mM of Na_2S (Figure 3b, 3c). This result confirms the hypothesis that the fouling of the Ag/AgCl electrode by sulfide ions significantly affects the reliability of the FSCV data.

In conclusion, we have demonstrated that biofouling by BSA and chemical fouling by serotonin significantly decrease the sensitivity and shifted the oxidation peak potential with the working electrode, but not with the Ag/AgCl reference electrode. Moreover, the electrochemical shift during prolonged implantation could be attributed to an increase in sulfide ion concentration on the Ag/AgCl reference electrode's surface.

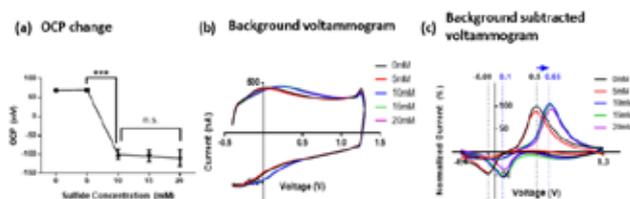


Figure 3. (a) Changes in OCP values. (b) Changes in background FSCV signals, and (c) changes in background subtracted FSCV signals, with the addition of Na_2S by 0, 5, 10, 15, and 20 mM.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2021R1A2B5B02002437), Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2022R1A6A3-A01087318), and the National Institute of Health (NIH) R01NS112176, R42NS125895-01A1, and R01NS129549 awards.

5. References

- (1) Robinson, D. L.; Venton, B. J.; Heien, M. L.; Wightman, R. M. Detecting subsecond dopamine release with fast-scan cyclic voltammetry in vivo. *Clinical chemistry* **2003**, *49* (10), 1763-1773.
- (2) Phillips, P. E. M.; Robinson, D. L.; Stuber, G. D.; Carelli, R. M.; Wightman, R. M. Real-Time Measurements of Phasic Changes in Extracellular Dopamine Concentration in Freely Moving Rats by Fast-Scan Cyclic Voltammetry. Humana Press, pp 443-464.
- (3) Gao, F.; Guo, X.; Yin, J.; Zhao, D.; Li, M.; Wang, L. Electrocatalytic activity of carbon spheres towards NADH oxidation at low overpotential and its applications in biosensors and biofuel cells. *RSC Advances* **2011**, *1* (7), 1301. DOI: 10.1039/c1ra00444a.
- (4) Weese, M. E.; Krevh, R. A.; Li, Y.; Alvarez, N. T.; Ross, A. E. Defect Sites Modulate Fouling Resistance on Carbon-Nanotube Fiber Electrodes. *ACS Sensors* **2019**, *4* (4), 1001-1007. DOI: 10.1021/acssensors.9b00161.
- (5) Vreeland, R. F.; Atcherley, C. W.; Russell, W. S.; Xie, J. Y.; Lu, D.; Laude, N. D.; Porreca, F.; Heien, M. L. Biocompatible PEDOT:Nafion Composite Electrode Coatings for Selective Detection of Neurotransmitters in Vivo. *Analytical Chemistry* **2015**, *87* (5), 2600-2607. DOI: 10.1021/ac502165f.
- (6) Seguí Femenias, Y.; Angst, U.; Caruso, F.; Elsener, B. Ag/AgCl ion-selective electrodes in neutral and alkaline environments containing interfering ions. *Materials and Structures* **2016**, *49* (7), 2637-2651. DOI: 10.1617/s11527-015-0673-8.
- (7) Oh, Y.; Park, C.; Kim, D. H.; Shin, H.; Kang, Y. M.; Dewaele, M.; Lee, J.; Min, H.-K.; Blaha, C. D.; Bennet, K. E.; et al. Monitoring In Vivo Changes in Tonic Extracellular Dopamine Level by Charge-Balancing Multiple Waveform Fast-Scan Cyclic Voltammetry. *Analytical Chemistry* **2016**, *88* (22), 10962-10970. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b02605.
- (8) Jackson, B. P.; Dietz, S. M.; Wightman, R. M. Fast-scan cyclic voltammetry of 5-hydroxytryptamine. *Analytical chemistry* **1995**, *67* (6), 1115-1120.
- (9) Trouillon, R.; Cheung, C.; Patel, B. A.; O'Hare, D. Comparative study of poly (styrene-sulfonate)/poly (L-lysine) and fibronectin as biofouling-preventing layers in dissolved oxygen electrochemical measurements. *Analyst* **2009**, *134* (4), 784-793.
- (10) Venton, B. J.; Cao, Q. Fundamentals of fast-scan cyclic voltammetry for dopamine detection. *The Analyst* **2020**, *145* (4), 1158-1168. DOI: 10.1039/c9an01586h.
- (11) Li, Y.; Fleischer, C. M.; Ross, A. E. High Young's modulus carbon fibers are fouling resistant with fast-scan cyclic voltammetry. *Chemical Communications* **2020**, *56* (58), 8023-8026.

적혈구 막 코팅 전극 기반 장기간 기저 도파민 측정 연구

곽영종¹, 조현우¹, 황상문¹, 권하은², 장재현², 장동표^{1,2}한양대학교 생체의공학과¹한양대학교 융합전자공학과²

Long-term tonic dopamine monitoring using a red blood cell membrane coated sensors

Youngjong Kwak^{1,*}, Hyun-U Cho¹, Sangmun Hwang¹, Haeun Kwon², Jaehyun Jang², Dong Pyo Jang^{1,2}

1 Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

2 Department of Electronic Engineering, Hanyang University

*yjmj123123@hanyang.ac.kr

Abstract

Tonic neurotransmitter levels serve as critical biomarkers for diagnosing depression, chronic stress, and addiction. Various studies aim for measuring neurotransmitter over a long-term period, however, there has been a limitation in acquiring stable signals due to the interference caused by the immune response occurring around the implanted electrodes. In this study, we employed red blood cell membrane (RBCM)-coated electrodes to prevent immune responses and confirmed the ability to measure basal dopamine concentrations over long-term.

1. 연구 배경

장기간 동안 기저 신경전달물질의 변화는 우울증, 만성 스트레스 그리고 중독을 진단하는데 있어 중요한 바이오마커이다. 기저 도파민 농도를 전기화학적으로 계속하기 위해서는 두개 이상의 전극 (작업전극과 기준전극)을 신경전달물질이 분비되는 뇌영역 안에 삽입해야 한다[1-5]. 이때, 전극이 삽입되면서 뇌영역에 조직 손상을 발생시키게 된다[6]. 그 결과 전극 측정 위치 근처에서 astrocyte 그리고 glia cell에 의해 면역반응이 일어나게 된다. 이 현상은 생체내에서 정상적인 면역반응이지만, 전극 표면에서 신경전달물질 측정 감쇠를 야기시키고 신호를 측정할 수 없게 된다 (Bio-fouling).

따라서 면역반응에 의한 신호 감소 문제를 해결하기 위해 기준 전극 (reference electrode) 표면에 생체적합물질을 코팅하여 면역반응을 최소화시키는 연구가 진행되었다.[7, 8]. Wang, B, et al은 mice의 혈액에서 적혈구 막을 추출하여 기준전극 표면에 코팅하는 방법에 대해 설명하였다. 그 결과, 28일 이상 기준 전극의 open circuit potential (OCP)이 유지되었고, 전극이 삽입된 조직검사에서 astrocyte와 glia cell이 적게 검출되었다. 이를 통해 적혈구 막 코팅 기준전극이 면역반응을 감소시키고 기준전극의 특성을 유지시킨다는 것을 증명했다. 하지만 기존 연구에서는 기준전극에만 적혈구 막 코팅을 적용하였고 도파민과 세로토닌 같은 신경전달물질에 대한 생체적합전극의 특성을 확인하지 않았다.

최근에는 백혈구의 막을 작업전극(working electrode)에 코팅하여 cyclic voltammetry를 통해 신경전달물질인 도파민의 농도를 계속하였다[8]. 이때, 코팅된 전극의 anti-fouling 효과를 확인하기 위하여 전극을 bovine serum albumin에서 fouling 시켜 도파민의 농도 감쇠가 코팅하지 않은 전극보다 더 적게 발생되는지 확인하였다. 그리고 설치류 뇌 안에 8 시간동안 삽입된 전극을 적출하여 코팅 전과 후의 도파민에

대한 민감도를 측정해 본 결과, 막 코팅 전극에서 도파민의 신호가 코팅하지 않은 전극보다 도파민 신호에 있어 감쇠가 적게 발생되었다. 하지만 이 연구에는 뇌 내에서 존재하는 수많은 fouling 현상들 중 단백질이 전극에 붙어서 일어나는 현상뿐만 아니라 신경전달물질 신호의 감쇠를 해석하였으며, 생체 내 8시간이라는 짧은 시간을 통해 막 코팅 전극의 anti-fouling 효과를 검증하는데 있어 한계점이 있었다.

우리는 이러한 막 코팅 전극의 특성들을 활용하여 4달 이상 초장기간 동안 측정가능한 막 코팅 전극의 효용성을 검증하는 연구를 진행하였다. 따라서 설치류의 혈액을 채취하여 작업전극과 기준전극을 코팅했고 전극 표면에 코팅이 잘 되었는지 scanning electron microscope (SEM)와 energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS)를 통해 검증했다. 그리고 코팅된 전극의 전기화학적 특성을 electrochemical impedance spectroscopy (EIS), open circuit potential (OCP)로 확인하였으며, 그리고 도파민 1 μ M에 대해 fast scan cyclic voltammetry (FSCV)[9]과 multiple cyclic square wave voltammetry (MCSWV)[10]를 통해 관찰했다. 마지막으로 막 코팅 전극을 설치류의 선조체에 삽입하여 4달 이상 기저 도파민의 농도가 사라지지 않는지 검증하였다.

2. 연구 방법

적혈구 막 코팅 작업. Zoletil (0.1mL/100g, 5mg/mL, Vibrac, France)로 마취된 설치류 (8~10 weeks, 250-300g, male, Orientbio, Korea; IACUC: No.2022-0171A)의 심장에서 헤파린 5ml가 들어있는 10ml 주사기를 통해 채혈한다. 혈액을 3000 rpm의 속도로 원심분리한 후 상층액을 버리고 하층액과 동일한 양의 식염수를 채워준다. 이를 3회 반복하고 그 혈액 샘플에 20 배 되는 양의 tris (hydroxymethyl) aminomethane (TRIS) buffer (15mM trizma hydrochloride, 10mM NaCl, pH 7.4)를 샘플과 혼합한다. 혼합용액을 ice bath에서 초음파를 30분 분간 인가한다. 그리고 그 용액을 11,000 rpm의 속도로 원심분리한 뒤

침전물과 동일한 증류수를 혼합한 용액을 만든다. 이 과정을 10번 정도 반복하면 적혈구 막 코팅 용액이 완성된다. 이 코팅용액을 전극 표면에 코팅하기 전, 전극은 0.5 M 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (BDMI) 용액에 10초간 담그고 다시 공기중으로 빼내 30분간 말린다. 이 과정을 5회 반복한 후에 24시간 동안 공기 중에서 말린다. 그리고 전극을 자외선에 3시간 동안 노출시킨다. 마지막으로 준비된 막 코팅 용액에 10초간 담그고 다시 빼내서 10분동안 공기중에서 말린다. 이 과정을 5회 반복하여 전극 코팅을 완료한다.

전극 표면 정보를 통한 코팅 검증. 적혈구 막이 전극 표면에 잘 코팅이 되었는지 확인하기 위해, SEM 영상과 표면에 있는 원소를 알 수 있게 도와주는 EDS가 획득하였다. 작업전극의 대한 SEM 영상의 경우, 코팅하지 않은 전극의 표면과 적혈구 막으로 코팅된 전극의 표면이 9000배 확대되어 코팅 표면을 비교하였고, 기준전극의 경우 150배와 확대된 결과를 비교하였다. 그리고 EDS에서 기존 연구의 결과와 동일하게 적혈구 막에 대한 원소가 코팅 전극에서 검출되는지 확인되었다.

전극의 전기화학적 특성 및 신경전달물질 측정. 전극의 코팅 여부가 검증된 후, 코팅된 전극이 가지는 전기화학적 특성들을 확인하는 실험이 진행되었다. 작업전극과 기준전극 모두 EIS를 통해 주파수(0.1 Hz~100 MHz) 별 임피던스가 계측되었으며, 기준전극에서만 OCP의 특성이 확인되었다. 그리고 순간, 기저 신경전달물질을 측정할 수 있는 기술인 FSCV와 MSCWV가 도파민 1 μ M에 대한 민감도 평가에 적용되었다. EIS와 OCP측정 연구에는 전기화학 특성 확인 장비인 ZIVE sp2 (WonA Tech, Korea)가 사용되었고, FSCV는 WINCS Harmoni (Mayo Clinic, USA) 그리고 MCSWV는 NIUSB-6363 (National Instruments, Austin, TX, USA)가

사용되었다.

장기간 설치류 선조체 도파민 농도 계측 실험. 전극의 전기화학적 특성이 in-vitro에서 확인되었다면, 실제로 생체 내에서 생체적합 막 코팅전극이 장기간동안 신호가 사라지지 않고 확인되는지 검증하는 실험이 수행되었다. 따라서 13 마리의 설치류 중 6마리는 코팅되지 않은 전극이 삽입되었고, 나머지 7마리는 막 코팅 전극이 삽입되어 기저 도파민의 농도를 MCSWV를 통해 측정되었다. 이 때, 기저 도파민은 자유롭게 움직이는 상태에서 스위벨 시스템을 통해 한시간 동안 측정되었으며, 한 시간 중 마지막 30분에 해당되는 기저 도파민의 농도를 평균하여 도파민의 농도가 장기간동안 유지되는지 확인했다.

3. 연구 결과

작업전극과 기준전극에 제작된 적혈구 막이 코팅되었는지 검증하기 위하여, 가장 먼저 전극의 표면 정보를 획득하였다 (Figure 1). 그 결과 전자 주사 현미경 영상 결과에서 코팅하지 않은 작업전극과 기준전극의 표면보다 적혈구 막 코팅 전극 표면에서 더 매끄럽고 부드러운 표면임을 확인했다. 이는 균일하지 않은 전극에 적혈구 막이 덮여져 균일하고 평평한 표면을 가지게 되었다. 또한 EDS 결과에서, 적혈구 막 성분인 질소, 산소의 원소가 코팅 전극의 표면에서 검출되는 것으로 보아 적혈구 막 성분이 성공적으로 전극 표면에 코팅되는 것임이 증명되었다. 기준 전극의 경우, 질소와 산소 성분 이외에 플루오린 성분도 함께 관찰이 되었다. 그 이유는 플루오린은 적혈구 막을 코팅하는 방법에서 ionic liquid (BDMI)의 성분으로 기준전극의 표면에서 검출이 될 수 있는 원소이기 때문이다.

전극 표면의 정보를 통해 적혈구 막 코팅이 잘 이루어진 것이 확인된 후, 코팅 전과 후의 전기화학적 특성을

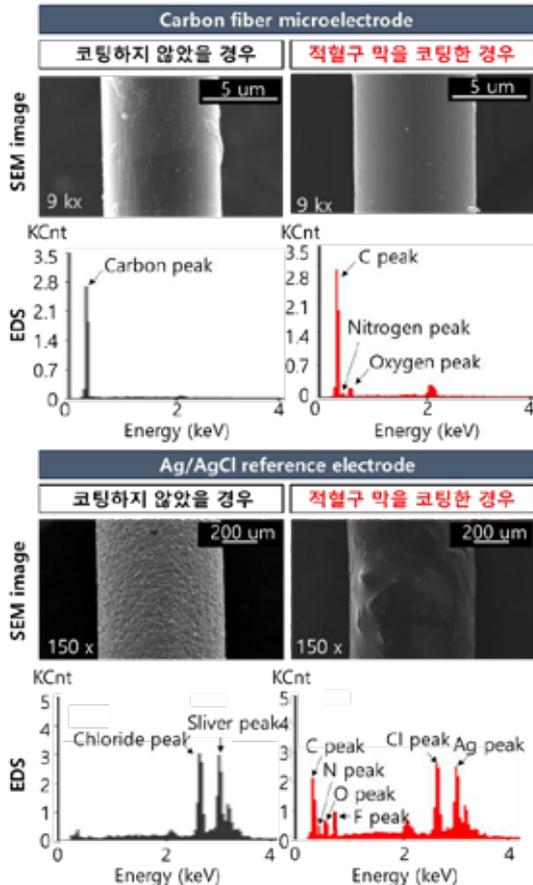


Figure 1. 적혈구 막 코팅 전극의 표면 특성.

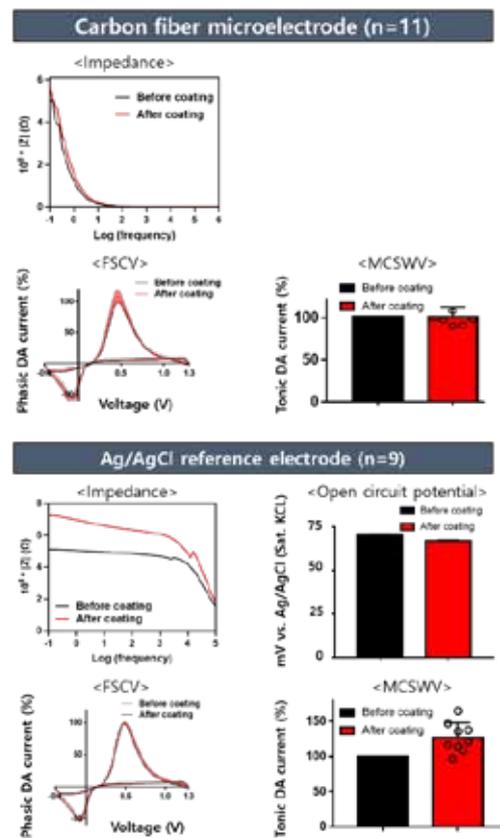


Figure 2. 적혈구 막 코팅 전극의 전기화학적 특성.

확인하는 실험이 수행되었다. EIS 결과의 경우, 작업전극과 기준전극 모두 코팅 이후에 임피던스 성분이 증가하는 것이 관찰되었다. 이는 전극 표면에 전자가 이동할 수 있는 면적이 적혈구 막에 의하여 감소되었기 때문에 임피던스가 증가한 것인 것으로 판단된다. 그리고 기준전극의 OCP 결과에서, 기준전극의 코팅 이후 살짝 감소되는 결과가 확인되었으며 이는 기존 연구에서 보고한 결과와 상응된다[7].

두번째로 적혈구 막 코팅전극의 전기화학적 특성을 알아보기 위하여, 도파민 1 μ M에 대한 FSCV와 MCSWV를 획득했다. FSCV와 MCSWV의 결과, 도파민의 산화 피크 전류가 코팅 전과 비슷한 산화 전류 값임이 확인되었으며 이는 전극 표면에 적혈구 막이 코팅되어도 신경전달물질을 측정하는데 있어 방해요소로 작용되지 않다는 것을 시사한다.

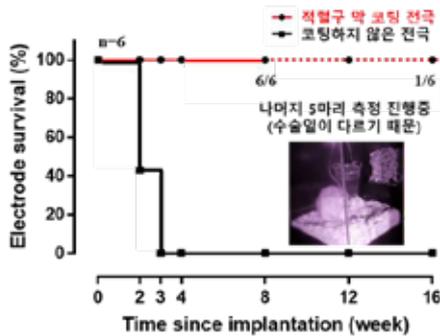


Figure 3. 적혈구 막 코팅 전극 기반 기저 도파민 신호 (MCSWV) 생존 비율

마지막으로 적혈구 막 코팅 전극의 장기간 측정가능성을 확인하기 위해, 13마리의 설치류 중 코팅된 전극이 삽입되어진 6마리의 설치류와 코팅되지 않은 전극이 삽입되어진 7마리의 설치류가 준비되었다. 이때 적혈구 막을 작업전극과 기준전극에 모두 진행하였다. 그 결과, 적혈구 막 코팅이 사용된 설치류 집단에서 2달 이상 기저 도파민의 농도가 계속되는 것이 확인되었다. 그에 반면, 코팅되지 않은 전극이 삽입된 설치류 집단은 3주가 지나자 도파민 신호가 모두 사라져 계속할 수 없는 것이 확인되었다. Figure 3에서 적색 점선의 경우, 설치류 신경전달물질 측정 모델을 만든 날짜가 다르기 때문에 먼저 제작된 모델이 4달 이상 측정되는 결과가 관찰되었고, 나머지 5개의 모델은 측정일을 기다리고 있는 중이다.

우리는 적혈구 막 코팅을 신경전달물질 측정 전극인 작업전극과 기준전극에 적용하여 전극의 코팅 여부를 검증하였고, 전기화학적 특성들을 확인하였으며 4개월 이상 도파민의 농도가 유지되는 것을 관찰하였다. 이 적혈구 막 코팅 전극은 장기간 동안 신경전달물질의 변화를 측정할 수 있어 우울증 그리고 마약중독과 같은 뇌질환 모델을 연구하는데 있어 주요한 기술이 될 것으로 판단된다. 우리의 다음 연구는 적혈구 막 코팅 기법을 설치류 우울증 모델에 적용시켜 우울증이 발생하는 과정과 우울증 치료제를 적용했을 때 신경전달물질의 변화를 계속하는 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)과제의 지원을 받아 수행되었음. (NRF-2021R1A2B5B02002437) 또한 National Institute of Health

(NIH)과제의 지원을 받아 수행되었음 (R01NS112176, R42NS125895-01A1, and R01NS129549).

5.참고 문헌

- [1] Clark JJ, Sandberg SG, Wanat MJ, Gan JO, Horne EA, Hart AS, et al. Chronic microsensors for longitudinal, subsecond dopamine detection in behaving animals. *Nat Methods* 2010;7(2):126-9.
- [2] Seaton BT, Hill DF, Cowen SL, Heien ML. Mitigating the Effects of Electrode Biofouling-Induced Impedance for Improved Long-Term Electrochemical Measurements In Vivo. *Anal Chem* 2020;92(9):6334-40.
- [3] Schwerdt HN, Zhang E, Kim MJ, Yoshida T, Stanwicks L, Amemori S, et al. Cellular-scale probes enable stable chronic subsecond monitoring of dopamine neurochemicals in a rodent model. *Commun Biol* 2018;1:144.
- [4] Seaton BT, Heien ML. Biocompatible reference electrodes to enhance chronic electrochemical signal fidelity in vivo. *Anal Bioanal Chem* 2021;413(27):6689-701.
- [5] Yuen J, Goyal A, Rusheen AE, Kouzani AZ, Berk M, Kim JH, et al. Cocaine increases stimulation-evoked serotonin efflux in the nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 2022;127(3):714-24.
- [6] Campbell A, Wu C. Chronically Implanted Intracranial Electrodes: Tissue Reaction and Electrical Changes. *Micromachines (Basel)* 2018;9(9).
- [7] Wang B, Yang P, Ding Y, Qi H, Gao Q, Zhang C. Improvement of the Biocompatibility and Potential Stability of Chronically Implanted Electrodes Incorporating Coating Cell Membranes. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11(9):8807-17.
- [8] Wei H, Wu F, Li L, Yang X, Xu C, Yu P, et al. Natural Leukocyte Membrane-Masked Microelectrodes with an Enhanced Antifouling Ability and Biocompatibility for In Vivo Electrochemical Sensing. *Anal Chem* 2020;92(16):11374-9.
- [9] Venton BJ, Cao Q. Fundamentals of fast-scan cyclic voltammetry for dopamine detection. *Analyst* 2020;145(4):1158-68.
- [10] Oh Y, Heien ML, Park C, Kang YM, Kim J, Boschen SL, et al. Tracking tonic dopamine levels in vivo using multiple cyclic square wave voltammetry. *Biosens Bioelectron* 2018;121:174-82.

동물과 인간의 동작인식에 대한 노이즈 성능 비교평가

하수빈¹, 김효선¹, 김안모^{1,2,3}

한양대학교 인공지능학과¹

한양대학교 융합전자공학과²

한양대학교 생체공학과³

Comparative evaluation of noise performance for motion recognition between animals and AI

Subin Ha^{1*}, Hyosun Kim¹, Anmo J Kim^{1,2,3}

Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Seoul¹

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul²

Department of Electrical and Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul³

* subin2202@hanyang.ac.kr

Abstract

We evaluated the performance of motion recognition for animals (humans and fruit flies) and deep neural networks with varying levels of salt-and-pepper noise added to video dataset. We found that humans perform best in terms of the accuracy, but fruit flies showed shorter response latency compared to humans. For the deep neural network, we use 3DResNet which showed the lowest accuracy when the network was trained with noiseless patterns, but outperformed humans when trained with noisy patterns included. Our results suggest 3DResNet relied entirely on training noise whereas flies and humans displayed relatively high noise resistance without previous exposure to salt-and-pepper noise.

1. 연구 배경

동물의 시각 시스템은 생존을 위해 위협으로 부터 피하거나 원하는 것을 얻기 위해 물체를 인지하는 능력이 진화되어왔다. 사람과 초파리는 모두 노이즈가 많은 환경에서 뛰어난 물체 구분 인식 능력을 보여준다. 하지만 노이즈가 많은 자연 환경에서 필요한 정보를 얻는 방법을 이해하는 것은 신경과학의 근본적인 질문으로 남아있다.

초파리 시각 신경회로는 패턴인식을 담당하는 신경회로의 구조 및 기능적 특성이 지난 20여년간 단일 시냅스 수준까지 상세하게 연구되어왔다. 따라서, 초파리는 노이즈를 동반한 시각패턴을 효과적으로 인식하는 신경회로 메커니즘을 연구하기에 적절한 모델동물이다.

AI 분야에서 동작 인식 및 분류는 현대 응용 분야의 기본적인 기술이며 그 성능은 뛰어난 것으로 알려져 있다. 노이즈가 있을 때 정확성을 보장하는 것은 중요한 과제이며, 인공 지능과 자연 환경 모두에서 중요하다. 하지만 이미 잡음을 처리하는 능력이 시각 처리 경로에 내재되어 있는 초파리나 사람과 달리 AI는 학습 과정이 필요하다. 학습과정에서 쓰이는 훈련 데이터의 노이즈 포함 여부에 따른 그 성능 차이는 매우 크다[1]. 노이즈에 대한 일반화 능력이 부족하며 이를 개선해야 될 필요성을 제시한다.

본 연구의 첫번째 목표는 비행하는 초파리, 사람 그리고 3DResNet에 동일한 패턴의 움직임은 동영상 입력 값으로 주어졌을 때 정확성과 반응 속도 두 측면에서의 노이즈 처리 성능 비교이다.

2. 연구 방법

2.1 파리

행동 실험에는 야생 초파리인 Canton-S를 사용했다. 실험 준비과정에서 테더링을 위해 파리는 -1~0.5°C 의 차가운 스톤에서 20분 이내로 마취시켰다. UV-빛 활성화 풀 (BONDIC, SKU067-1446)을 사용하여 파리의 머리를 테더링 핀에 고정시켰다.

2.2 3DResNet

3DResNet[2]의 학습에 쓰인 비디오 데이터셋은 초파리 행동실험에 쓰인 데이터셋과 동일하다. 총 8가지 종류의 카테고리(bar, loom, spot, 그리고 grating 각각에 대해 오른쪽과 왼쪽)가 있다. 너비와 속도에 변화를 주었다(너비를 1~9단계, 속도는 1~20 단계). 총 두 가지 학습을 진행하였다. 트레이닝 데이터셋에 노이즈를 포함한 후 노이즈 있는 데이터셋으로 테스트 한 경우와 노이즈가 없는 데이터셋으로 트레이닝 후 테스트를 하였다.

2.3 행동반응 측정과 분석

초파리의 행동 반응을 측정하기 위해, 실시간으로 초파리의 날개 움직임과 비행 행동 동영상을 분석했다. 이 과정에서, Linux(Ubuntu)의 비행행동을 분석해주는 소프트웨어를 사용하였다. 왼쪽과 오른쪽의 날개 크기는 DAC에 의해 아날로그 전기 신호로 변환되었다.

3. 연구 결과

3.1. 야생 초파리의 노이즈에 대한 비행행동 반응 변화 관찰

초파리의 머리를 핀에 고정시키고 비행 행동 셋업에 위치시켰다(그림 1. (a)). 왼쪽 오른쪽 날개짓 차를 계산하여 초파리의 회전 방향을 분석 하였다. 그림 1(b)는 기존에 초파리가 유의미한 회전반응을 보이는 것으로 알려진 반응이다. 전체 배경이 움직이는 grating과 긴 막대 모양의 자극인 bar의 움직임은 따라가며, 작은 물체인 spot과 빠르게 다가오며 커지는 물체인 looming에 대해서는 회피반응을 보임을 확인하였다(그림 1.(b)) [3]. 노이즈를 추가한 4가지 종류의 패턴에 대한 20-30마리 초파리의 왼쪽, 오른쪽 날개짓 반응 차이의 절댓값 트레이스 ($|L - R WBA|(\text{deg})$)를 분석하였다(그림. 1(d, e)).

파란색 박스는 패턴이 움직이는 200ms 구간을 나타낸다. 4가지 패턴 모두 노이즈의 퍼센트가 증가할수록 날개짓 진폭이 줄어들었다. 각 패턴에 대한 초파리의 날개짓 반응을 잡음

없는 패턴에 대한 반응에 대해 정규화 시켜 나타냈다(그림.1 (f)). 주목할 점은 spot과 looming 패턴의 경우 잡음이 특정 퍼센트를 넘어가면 반응이 크게 떨어지는 결과를 보이는 반면, bar와 grating 패턴에 대한 반응은 잡음 이 추가될수록 반응이 점진적으로 떨어지는 결과를 보였다.

반응 트레이스에서 가장 높은 반응의 50%에 도달하는데 까지 걸리는 시간을 분석했다(그림1.(g)). 놀랍게도 초파리가 회피반응을 하는 spot과 looming 패턴에 대해서는 노이즈가 증가함에 따라 반응 지연시간 또한 증가하는 것을 보였지만, 초파리가 따라가는 것으로 알려진 bar 와 grating 패턴에 대해서는 반응 지연시간이 노이즈의 정도에 영향을 받지 않음을 보였다.

3.2 사람의 시각 잡음 처리 성능비교

초파리와 동일한 시각 패턴을 보았을 때 사람의 잡음처리 성능은 어떠할까? 초파리와 성능을 비교하고자 사람을 대상으로 동일한 실험을 진행하였다.

모니터 화면을 통해 초파리에게 보여준 것과 동일한 패턴 영상을 보여주었다(그림2.(a)). 패턴이 시작되면 패턴이 오른쪽과 왼쪽 중 어느 쪽에서 움직이는지 보임과 동시에 마우스로 패턴과 일치하는 방향을 클릭하게 하였다. 이를 통해 반응시간을 측정했다. 패턴 영상이 종료되면 어떤 패턴이 어느 방향으로 움직였는지 버튼을 클릭하게 하여 패턴인식의 정확도를 측정했다. 사람은 bar와 grating, looming 패턴에 대해서는 60 %의 노이즈가 추가되어도 높은 정확도로 유지되고, 잡음이 60%이상 되어야 반응이 크게 떨어졌다(그림2. (b)). Spot 패턴에 대해서는 50 %의 노이즈가 추가되었을 때까지 높은 정확도를 보였다. 초파리와 비교했을

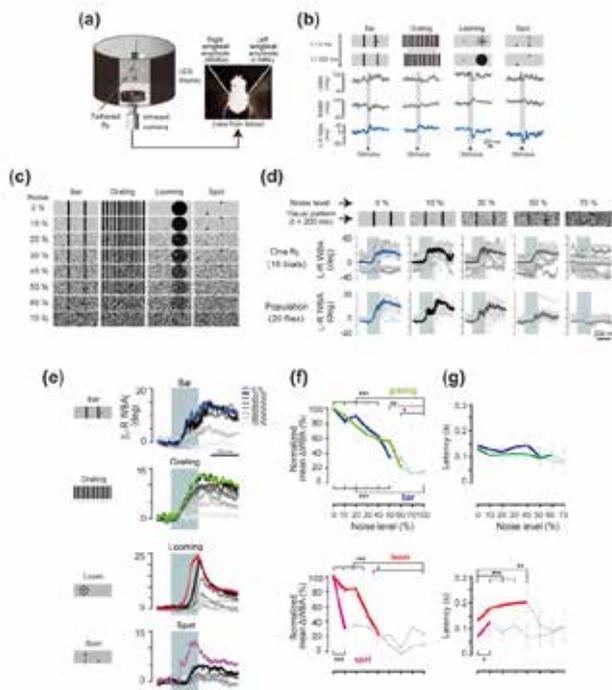


그림 1. 초파리 비행 행동실험에 쓰인 셋업 및 초파리의 반응과 패턴의 종류

때 사람이 노이즈에 따른 더 높은 정확도를 보였다. 흥미롭게도, 초파리는 움직이는 엣지의 길이가 가장 긴 grating 패턴에 대한 노이즈 강인성이 가장 높았던 반면, 사람은 bar나 looming보다 grating에 대한 잡음 강인성이 더 낮았다. 놀랍게도 latency는 초파리와 사람이 비슷한 경향성을 보였다. Grating과 bar에 대해서는 노이즈가 증가함에도 latency가 유지되는 경향을 보인 반면, 회피 반응을 유발하는 looming과 spot 에 대해서는

잡음이 증가함에 따라 latency가 증가하는 반응을 보였다. 흥미롭게도 4가지 패턴 모두에서 사람에 비해 초파리의 반응 시간이 약 4배정도 빨랐으며 사람이 latency에서 잡음에 더 크게 영향 받았다. 이를 통해 사람이 초파리보다 정확도는 더 높았으나 반응시간에는 취약하다는 결과를 얻었다.

3.3 현존하는 인공신경망인 3D ResNet의 잡음 처리 성능

기존의 인공신경망과 생물체인 초파리와 사람의 잡음처리 성능

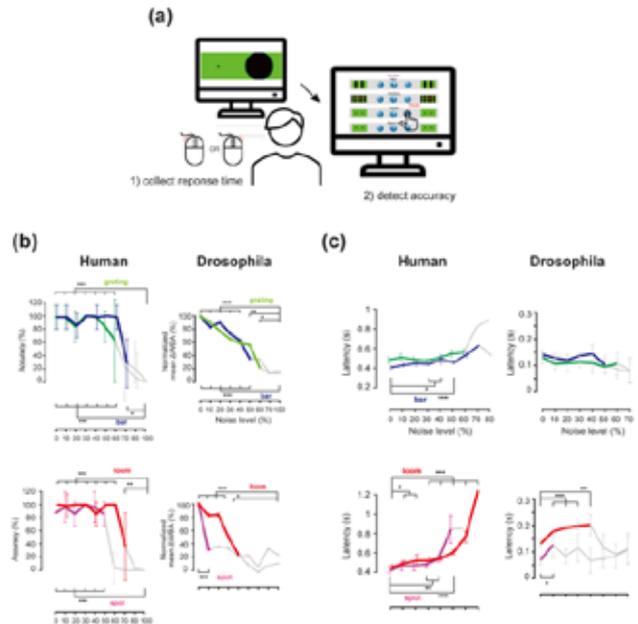


그림 2. 인간대상 실험의 진행과정과 실험결과 및 초파리와 비교 성능을 비교하기 위해 영상분석 알고리즘으로 알려진 3D ResNet을 사용하였다. 다음으로 초파리 실험에 사용한 패턴과 동일한 패턴을 영상화한 잡음이 없는 4가지 기본 패턴에 대한 데이터셋인 'FlyBasic'과 잡음이 추가된 데이터셋인 'FlyNoise'를 개발하였다.

사람, 초파리, 인공지능의 정확도를 비교해보았다(그림3). 네 가지 패턴 모두에서 사람이 가장 높은 정확도를 보였다. 그 다음으로 파리가 높은 정확도를 보였는데, 상대적으로 bar와 grating 패턴에 대해서는 초파리와 사람의 잡음 강인성의 차이가 적었다는 것이 놀라운 결과이다. 반면에, 앞서 보았듯 3D ResNet은 잡음에 매우 취약한 결과를 보였다. 네가지 패턴 모두에 대해서 10 % 노이즈까지는 높은 정확도를 보이다가, 노이즈가 그 이상이 되면 정확도가 크게 떨어졌다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2020-0-01373,인공지능대학원지원(한양대학교))

5.참고 문헌

- [1] Geirhos, Robert, et al. "Generalisation in humans and deep neural networks." *Advances in neural information processing systems* 31 (2018).
- [2] Hara, Kensho, Hirokatsu Kataoka, and Yutaka Satoh. "Learning spatio-temporal features with 3d residual networks for action recognition." *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision workshops*. 2017.
- [3] G. Maimon, A. D. Straw, and M. H. Dickinson (2008) A Simple Vision-Based Algorithm for Decision Making in Flying *Drosophila*. *Curr. Biol.* 18(6): 464-470.

낮은 샘플링 속도에서 도파민 기저농도 측정을 위한 톱날형태 다중순환사각파형전압전류법 기술 개발

황상문¹, 조현우¹, 곽영종¹, 권하은², 장재현², 장동표^{*1}

한양대학교 생체의공학과¹

한양대학교 융합전자공학과¹

Sawblade-shaped multi-cycle square-wave voltammetry for dopamine basal concentration measurement at low sampling rate

Sangmun Hwang¹, Hyun-U Cho¹, Youngjong Kwak¹, Haeun Kwon², Jaehyun Jang², Dong Pyo Jang^{*1}

¹ Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

² Department of Electronic Engineering, Hanyang University

*dongpjang@gmail.com

Abstract

Measuring basal dopamine concentrations is essential in studying various psychiatric and neurological disorders. Multiple-Cyclic Square-Wave Voltammetry (MCSWV) is an electrochemical method that offers real-time monitoring of dopamine basal concentration with high spatiotemporal resolution. However, its hardware requirements in terms of high sampling rates and slew rates have limited its accessibility. In this study, we introduce a novel Saw-blade shaped MCSWV and compare dopamine signals obtained at low sampling rates with those from conventional MCSWV. The Saw-blade shaped MCSWV method demonstrated minimal sensitivity reduction and distortion-free signal acquisition even at low sampling frequency.

1. 연구 배경

도파민은 중추신경계 및 생체내 다양한 생리학적, 신경학적 기능을 조절하는 핵심적인 신경전달물질이다. 감정조절, 운동제어, 보상시스템, 학습 및 기억에 관여하며 도파민의 기저농도는 조현병, 파킨슨병과 같은 여러 정신질환 및 뇌질환의 연구에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려져 도파민 기저농도 측정은 뇌 질환 연구 분야에서 필수적이다. 도파민의 기저농도를 측정하는 기법으로 탄소섬유 미세전극에 사각파형을 인가하여 도파민을 빠르게 산화, 환원 시킨 후 흡착특성을 이용하여 도파민의 기저농도를 측정하는 다중순환사각파형전압전류법(MCSWV, Multiple-Cyclic Square Wave Voltammetry)이 개발되었다[1~3]. 이 측정방법은 도파민의 기저농도 변화를 미세한 농도범위에서 실시간으로 측정할 수 있는 장점이 있다.

현재 개발된 다중순환사각파형전압전류법의 입력파형으로 이용되는 사각펄스는 빠른 샘플링 속도와 슬루율(slew-rate)을 요구하기 때문에 상용 전기화학장비로는 측정이 불가능하다. 또한 빠른 샘플링 및 높은 슬루율은 신호 측정 시 큰 충전전류, 데이터크기, 데이터 송수신 및 전력소모 등 여러 단점이 발생한다.

본 연구에서는 다중순환사각파형전압전류법에서 신호 측정 시 발생하는 단점들을 보완하고 낮은 성능의 하드웨어 및 상용 전기화학측정시스템에도 적용가능한 톱날형태의 다중사각파형을 제작하여 도파민의 기저농도 측정에 적용하였다. 이 기술은 다중사각파형순환전류법을 이용한 도파민의 기저농도 측정의 접근성을 높이며 나아가 도파민을 바이오파마커로 사용하는 폐-회로 뇌심부자극술(Closed-loop Deep brain stimulation)에 적용시킬 수 있는 소형화된 저 전력 저 사양의 생체 삽입형 장비에 적용시킬 수 있을 것으로 기대된다. 또한 신경전달물질 측정뿐만 아니라 여러 화학물질의 산화, 환원 특성을 확인하는 다른 전기화학적 측정방법에 응용하여 활용할 수 있을 것으로 보인다.

2. 연구 방법

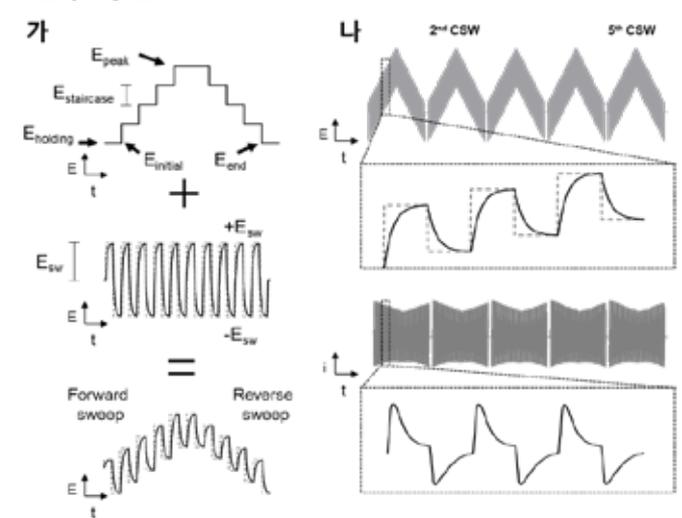


그림 1 톱날모양 다중순환사각파형전압전류법의 형태

신호 획득 및 처리. 데이터 수집 장비로 NI USB-6363(National Instruments)를 사용하였다. 샘플링 주파수는 2M sample/s와 100k sample/s의 속도로 측정하였으며, MATLAB(Mathwork) 소프트웨어로 자체 제작된 UI를 통해 신호 입출력조절, 실시간 신호 모니터링을 진행하였으며 신호 필터링과 충전전류 모델링은 MATLAB의 digital signal processing toolbox 와 curve fitting toolbox를 이용하였다.

전극. 도파민을 측정하기 위한 작용전극으로는 AS4 탄소섬유(Hexel)를 이용하여 자체 제작한 미세전극을 사용하였다. 기준전극으로 silver wire의 말단을 산화시켜 Ag/AgCl을 만들어서 사용하였다.

화학물질. 전해질로는 인공 뇌척수액과 유사한 조성을 갖는 트리스 버퍼 (15 mM tris, 3.25 mM KCl, 140 mM NaCl, 1.2

mM CaCl₂, 1.25 mM NaH₂PO₄, 1.2 mM MgCl₂, and 2.0 mM Na₂SO₄, pH 7.4)을 사용하였다.

전압파형. 톱날형태 다중순환사각파형전압전류법에 사용된 입력전압은 그림 1의 방법으로 제작되었다. 계단파형은 E_{holding}에서 시작, E_{staircase}의 크기만큼 증가하여 E_{peak}까지 증가한 후, 다시 감소하여 E_{end}로 돌아오는 형태이다. 사각파형은 E_{sw}의 크기를 가지고 반복하여 증가, 감소하는 형태이다. 각 변수의 값은 E_{holding}: 0 V, E_{staircase}: 25 mV E_{peak}: 0.9 V, E_{end}: 0 V, E_{sw}: 0.4 V이다. 톱날파형을 제작하기 위하여 사각 펄스에 자연지수를 곱한 형태를 추가하였다(그림 2. 나).

3. 연구 결과

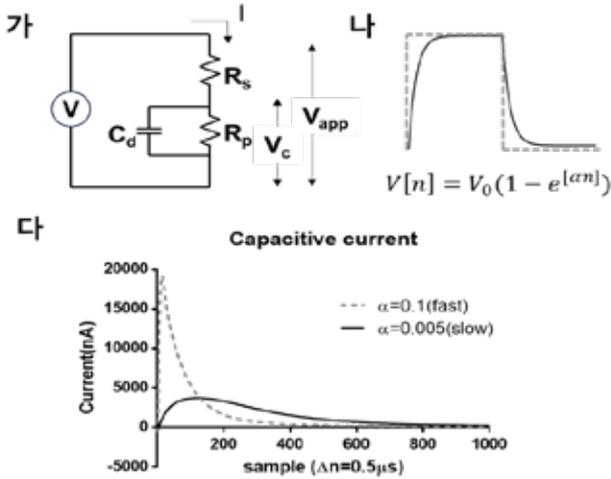


그림 2 (가) 전기화학적 등가회로, (나) 슬루율에 따른 사각 펄스 변화, (다) 슬루율에 따른 충전전류 변화

충전전류 모델링. 전기화학셀에 전압을 인가했을 때의 상황은 등가회로로 나타낼 수 있다(그림2.가). 전기화학적 등가회로는 간단히 나타내면 용액저항 (Rs), 분극저항(Rp) 과 충전전류(Cd)로 구성된다. 등가회로에 사각파형을 인가했을 때 전류는

$$I = U(t) \left[\frac{V}{R_s} e^{-((R_s+R_p)/R_p R_s C_d)t} + \frac{V}{R_s + R_p} (1 - e^{-((R_s+R_p)/R_p R_s C_d)t}) \right]$$

로 나타낼 수 있다[4]. 전류의 두 항 중에서 충전전류를 간단히 Ke^{-bt} 로 나타낼 수 있다. 입력전압이 사각펄스가 아닌 톱날형태일 때의 충전전류는

$$I = Ke^{-bt} - Ke^{-(b+a)t}$$

의 형태로 두개의 자연지수 감쇠의 차이로 나타낼 수 있다. 톱날형태의 슬루율이 감소할수록 도파민의 기저농도 측정 시 노이즈인 충전전류의 충전속도가 느려지고 크기가 감소하기 때문에 도파민 측정에 유리하다. 추가적으로 충전전류를 두 자연지수차의 수식으로 모델링하여 제거해줌으로써 순수한 도파민 산화환원 신호만을 획득할 수 있다.

빠른 슬루율($\alpha=0.1$)의 톱날파형의 충전전류는 전압파형 인가 즉시 충전전류가 20000 nA까지 10 μ s 안에 급격히 증가하는 반면 느린 슬루율($\alpha=0.005$)의 톱날파형을 인가한 경우 충전전류의 값은 1/4인 5000 nA까지 약 100 μ s 동안 천천히 증가함을 확인할 수 있었다.

도파민 기저농도 측정. 다중순환사각파형전압전류법은 도파민의 흡착특성 및 충전전류 모델링 기법으로 도파민의 기저농도를 측정하는 것이 핵심이다. ± 0.4 V인 큰 전압의 사각펄스를 빠르게 전극에 인가함으로써 단시간내에

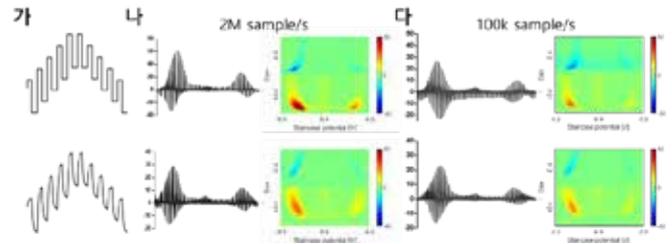


그림 3 슬루율, 샘플링 속도에 따른 도파민 산화, 환원 패턴

도파민의 산화, 환원패턴을 동시에 발생시킨다. 또한 다섯개의 파형을 휴식기없이 인가하면 전극 표면에 흡착된 도파민이 전압파형을 받고 점차 고갈되기 때문에 다중 사각파형중 두 번째의 사각파형에서 얻은 전류와 마지막 사각파형에서 얻은 전류를 감산하여 도파민의 기저농도를 유추할 수 있다. 도파민 1 μ M에 대한 신호의 슬루율과 샘플링 주파수에 따른 변화를 확인하였다(그림 3). 고 슬루율의 톱날파형의 경우 샘플링 주파수를 20배 감소하여 측정하였을 때 신호가 약 50%이상 감소하였으며 전압-전류그래프에서 도파민신호의 왜곡이 발생하였다. 반면, 저 슬루율의 톱날파형은 도파민 산화신호가 약 70%이상 보존되었으며 고 슬루율의 파형과는 달리 도파민의 산화, 환원 전류패턴이 잘 보존되었다. 따라서 낮은 성능의 전기화학장비 환경에서 도파민의 기저농도를 측정할 경우 저 슬루율의 톱날형태 다중순환사각파형전압전류법이 도파민의 기저 농도신호를 높은 민감도로 왜곡없이 측정할 수 있음을 확인하였다.

4. 결론 및 고찰

본 연구에서는 사각펄스의 슬루율을 조절하여 낮은 샘플링 주파수에서 도파민의 기저농도 신호를 왜곡 없이 측정할 수 있는 저 슬루율의 톱날형태의 전압파형을 제작하고 다중순환사각파형전압전류에 적용시켰다. 추후 저 농도의 도파민 신호의 민감도를 확인할 것이며 최종적으로 낮은 사양의 전기화학적 장비를 설치류 쥐에 삽입하고 무선통신으로 데이터를 송수신하여 소형화된 무선 저 사양 삽입가능 장비에서 도파민의 기저농도 측정이 가능한 것을 보여줄 예정이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 과제(NRF-2021R1A2B5B02002437 and NRF-2022R1A6A3A13063921)와 National Institute of Health (NIH)과제(R01NS112176, R42NS125895-01A1, and R01NS129549)의 지원을 받아 수행되었음

6.참고 문헌

- [1] OH, Yoonbae, et al. Tracking tonic dopamine levels in vivo using multiple cyclic square wave voltammetry. Biosensors and Bioelectronics, 2018, 121: 174-182.
- [2] PARK, Cheonho, et al. Fast cyclic square-wave voltammetry to enhance neurotransmitter selectivity and sensitivity. Analytical chemistry, 2018, 90.22: 13348-13355.
- [3] SHIN, Hojin, et al. Tonic serotonin measurements in vivo using N-shaped multiple cyclic square wave voltammetry. Analytical chemistry, 2021, 93.51: 16987-16994.
- [4] CHANG, Byoung-Yong; PARK, Su-Moon. Integrated description of electrode/electrolyte interfaces based on equivalent circuits and its verification using impedance measurements. Analytical chemistry, 2006, 78.4: 1052-1060.

GAN을 이용한 단일 채널 EEG 증강 검증 - P300 스펠러 데이터

이채현¹, 김희규², 전성찬^{1*}

광주과학기술원 AI대학원¹, 전기전자컴퓨터공학부²

Validation of single channel EEG augmentation using GAN - P300 speller data

Chaehyun Lee¹, Heegy Kim², Sung-Chan Jun^{1*}

Artificial Intelligence Graduate School¹, School of Electrical Engineering and Computer Science²,

Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

2chaehyun@gm.gist.ac.kr, kim0401hg@gist.ac.kr, *scjun@gist.ac.kr

Abstract

In BCI technology, using the P300 speller requires numerous trials to obtain accurate results. To address this, the GAN model, commonly used in data augmentation, is also employed. However, there are unique EEG signal characteristics and the trend of reducing channel counts in recent BCI applications. Hence, this study sought to assess the efficacy of data augmentation using GANs in a limited-channel EEG environment. This endeavor involved the augmentation of single-channel P300 speller data through GAN, accompanied by the generation of ERP images and the determination of the correlation within principal component analysis results. As a result, this study verified the suitability of GAN usage by confirming the preservation of ERP features in EEG data with a limited number of channels.

1. 연구 배경

뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interface; BCI)는 뇌 신호를 분석하여 컴퓨터 및 디바이스를 제어하거나 의사소통하는 기술이다. 이를 통해 사용자는 생각이나 의도를 기계적인 명령으로 변환할 수 있다.

특히 비침습적이고 높은 시간해상도를 가지고 있는 뇌전도(electroencephalogram; EEG)를 이용한 BCI가 많이 연구되고 있으며, 그 중에서 사건 관련 전위(Event-Related Potentials, ERP)를 이용한 것이 많다. ERP는 특정 자극에 대한 시간의 흐름에 따른 뇌의 반응을 나타내는 뇌 활동 패턴 중 하나로, 이를 통해 정확한 타이밍 정보를 제공할 수 있다. ERP 중 익숙한 시각, 청각 자극에 대해 약 300ms에서 양의 진폭이 극대화되는 특성을 P300이라고 하며, 이를 이용한 대표적인 기술이 P300 스펠러다.

P300 스펠러는 대표적으로 6×6 행렬 형태로 사용되며, 사용자가 의도한 문자나 단어를 선택하기 위해 P300 ERP 신호를 분석한다. 그러나, 뇌 활동의 변동성과 개인 차이 등의 이유로 단일 시도로 정확한 P300 신호를 검출하기 어렵다는 문제가 있다[1]. 그렇기에 개개인별 데이터를 수집하여 분류기를 학습시키는 보정 과정이 필요하다. 또한, 한 단어의 입력을 위해 적어도 5번 반복하여 측정해야 기대치 수준 이상의 유의미한 정확도를 얻을 수 있다[2]. 이러한 과정은 피로도 증가와 집중력 하락, 기술의 효율 감소 문제가 있다. 이러한 문제를 극복하기 위해 여러 접근 방식들이 제시되어 왔으며, 그 중 데이터 증강 방식을 이용해 더 적은 시도로도 P300 스펠러를 사용할 수 있게 하는 연구 시도도 있었다[3].

앞선 데이터 증강은 적대적 생성 신경망 (generative adversarial network; GAN)을 사용하였다[4]. GAN은 데이터를 생성하는 생성자(Generator)와 실제와 가짜 데이터를 구별하는 판별자(Discriminator)로 구성되어 학습한다. GAN은 이미지 분야에서 많이 응용되어 왔지만, 음성 신호와 같은 시계열 데이터를 증강 하기 위한 방법도 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 EEG 신호는 시간에 따라 변하며 일정한 통계적 특성을 유지하지 않는 비정상성과, 비선형 관계를 가질 수 있는 비선형성이 있기에 다른 시계열

데이터와 다르다는 점을 강조한다. 특히 최근 응용 BCI 연구에서 기존 P300 스펠러보다 적은 채널의 EEG 신호를 사용하기에, 채널의 수가 적어진 조건에서 GAN을 통해 생성된 신호의 타당성을 조사해야 한다[5].

따라서 본 연구에서는 단일 채널이라는 환경에서 GAN을 통해 생성된 신호의 타당성을 조사하였다. 생성된 신호와 기존 신호의 연관성 분석을 위해 P300 스펠러 데이터를 사용하여 GAN 모델을 학습하고, 생성했다. 이렇게 생성된 데이터가 ERP의 특징을 보존하는지 확인함으로써 GAN 모델의 적은 채널에서의 신호 증강의 유효성을 검증했다.

2. 연구 방법

본 연구에서 사용된 EEG 데이터는 ERP를 이용한 P300 스펠러 사용 시의 EEG 신호를 기록한 것이다[6] (Lee *et al.*, 2019). 이는 54명의 피험자에 대해 1,000Hz의 샘플링 속도로 기록되었으며 국제 10-20 시스템을 따라 62개의 Ag/AgCl 전극으로 수집되었다. 기존의 P300 스펠러의 6×6 행-열 패러다임에서 랜덤-셋 프레젠테이션 방식으로 타겟 외 자극에 대한 영향을 줄이고, 문자 대신 사람 얼굴 이미지로 자극을 주었다. 하나의 문자 입력을 위해 12번의 자극 중 타겟 자극이 2번 주어지고, 훈련 세션에서는 33자의 단어, 테스트 세션에서는 36자의 단어에 대해 5번씩 반복하여 입력하는 작업을 수행했다. 본 연구에서는 훈련 세션에 대한 데이터만 사용되었다.

연구에 사용된 데이터는 MATLAB에서 FieldTrip[7]과 EEGLAB[8]로 전처리 되었다. 먼저 각종 노이즈 제거를 위해 0.5~30Hz의 대역통과 필터링을 적용하였고, 후두엽 부분에 위치하여 시각 관련 P300 신호 관찰에 좋은 Oz 채널에 대해 타겟 자극에 해당하는 330개의 시행을 선별하였다.

1,000Hz의 샘플링 속도로 측정되었기에 결과적으로 한 사람에게 대하여 330개 시행×1000개 시간 샘플로 2차원의 데이터가 생성되었다.

이를 피험자 교차 학습을 통해 총 54명의 데이터로 GAN 모델을 학습시켰다. [5]의 GAN 모델을 활용하여 판별자와 생성자 모두 선형 변환층 3개와 활성화 함수 ReLU, LeakyReLU로 구성하였다. 출력에서 판별자는 sigmoid

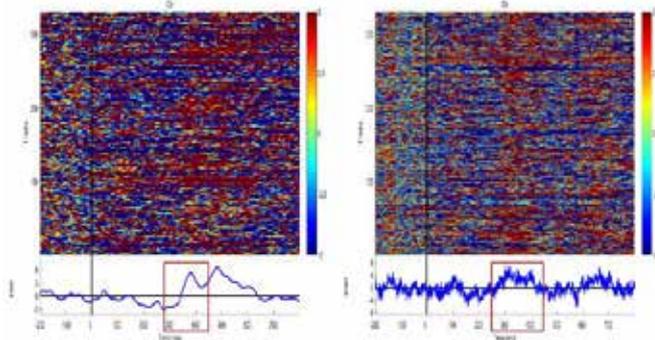


그림 1. 실제 EEG 신호의 Oz 채널에 대한 ERP 이미지(좌), 생성된 EEG 신호의 Oz 채널에 대한 ERP 이미지(우) 함수를 추가하고 생성자는 출력 차원만 시간 샘플의 개수인 1000으로 맞추었다. 최적화 기법으로 Adam와 학습률 2×10^{-4} 을 사용하였고, 잠재 코드 크기 80, 은닉층 크기 400, 입력 크기 1000에 100번의 반복 횟수와 1의 배치 크기를 사용하였다. 이렇게 학습된 GAN으로 타겟 자극에 대한 단일 채널의 P300 신호를 생성하였다. 평가를 위해 전처리 과정을 거친 실제 신호와 GAN 모델을 통해 생성된 신호의 주성분 분석(principal component analysis; PCA)으로 얻은 주성분의 상관 관계를 계산하였다.

3. 연구 결과

그림 1의 왼쪽은 1번 피험자의 전 처리를 거친 실제 EEG 신호 데이터에서, 타겟 자극에 해당하는 시행 330회를 모아 출력한 Oz 채널의 ERP 이미지이다. 각 시행은 자극 시점(0s)을 기준으로 -200ms에서 0s 까지를 베이스 라인으로 지정하였고, 자극 시점 이후로 800ms 동안 측정되었다. 그 결과 200ms~300ms 구간 내에서 ERP가 감소하는 N200이 관측되었고, 300ms~400ms 전후에서 ERP가 증가하는 P300이 관측되었다.

그림 1의 오른쪽은 GAN 모델을 통해 생성된 EEG 신호의 ERP 이미지이다. 모델의 학습 데이터는 단일 채널에 대해 타겟 자극 시점을 기준으로 베이스 라인을 포함한 -200ms~800ms 길이의 시간 샘플 1000개×330번 시행 횟수×54명이다. 그 결과, 실제 EEG 신호의 이미지의 경향을 따라 200ms에서 ERP가 감소했다가 300ms에서 증가하는 N200과 P300을 확인할 수 있었다.

GAN 모델로 생성된 타겟 신호와 실제 EEG 타겟, 비 타겟 신호의 유사성을 그림 2.에서 확인할 수 있다. PCA는 다차원 데이터의 주성분을 추출하여 데이터의 차원을 줄이고, 주요 정보를 보존하면서 데이터를 단순화하는 통계적 기술이다. 실제 타겟, 비 타겟 시행을 구분한 EEG 신호와 생성된 타겟 신호를 PCA하여 8개의 주성분을 구했다. 세 가지 데이터의 주성분 중 주요 성분 6개로 상관 계수를 계산하여 절댓값으로 나타내었다. 상단의 두 그림은 생성된 타겟 신호와 실제 타겟, 비 타겟 신호 간의 관계를 보기 위함이다. (6, 6)에서 실제 타겟 신호와의 상관 관계는 0.657로 비교적 높게 나타났지만, 비 타겟 신호와의 상관 관계는 0.093의 낮은 상관 계수를 가진다. 그림 2의 아래 그림은 실제 타겟과 비 타겟 신호 간의 관계이다. 생성된 타겟과 비 타겟 신호의 관계를 나타낸 오른쪽 그림과 같이 (6, 6)에서 0.278로 낮은 상관 관계를 가진다. 이를 통해 6번째 주성분이 ERP 신호의 유무를 나타내는 것임을 확인할 수 있으며, GAN 모델을 통해 생성된 타겟 신호가 실제 타겟 신호와 유사한 주성분을 가지는 것임을 알 수 있다.

이와 같은 결과로 단일 채널이라는 조건에 대해서 GAN

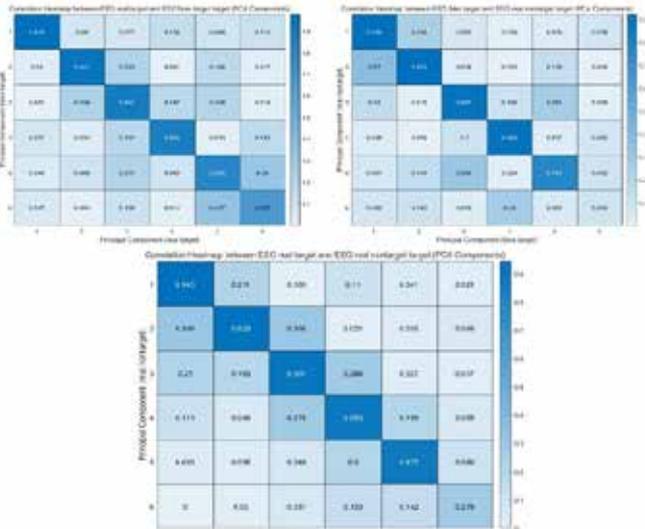


그림 2. 실제 타겟 신호와 생성된 타겟 신호의 PCA 성분의 상관관계수(좌), 생성된 타겟 신호와 실제 비 타겟 신호의 PCA 성분의 상관관계수(우), 실제 타겟 신호와 비 타겟 신호의 PCA 성분의 상관관계수(하)

모델을 통해 EEG의 특징을 살려 생성할 수 있음을 확인하였다. 이를 토대로 채널의 수와 신호의 종류 등에 따라 많은 연구가 진행될 필요가 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정보통신기획평가원에서 연구비를 지원 받아 수행하였음 (No.2017-0-00451; No. 2019-0-01842).

5.참고 문헌

- [1] J. N. Mak *et al.*, "Optimizing the p300-based brain-computer interface: Current status, limitations and future directions," *Journal of Neural Engineering*, vol. 8, no. 2, p. 025003, 2011.
- [2] B. Dal Seno *et al.*, "Online detection of P300 and error potentials in a BCI speller," *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2010, pp. 1–5, 2010.
- [3] K. Kunanbayev *et al.*, "Data Augmentation for p300-based brain-computer interfaces using generative adversarial networks," *2021 9th International Winter Conference on Brain-Computer Interface (BCI)*, 2021.
- [4] I. Goodfellow *et al.*, "Generative Adversarial Nets," *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 27, 2014.
- [5] K. Värbu *et al.*, "Past, present, and future of EEG-based BCI applications," *Sensors*, vol. 22, no. 9, p. 3331, 2022.
- [6] M. Lee *et al.*, "EEG dataset and OpenBMI toolbox for three BCI paradigms: an investigation into BCI illiteracy," *GigaScience*, vol. 8, no. 5, 2019.
- [7] R. Oostenveld, *et al.*, "FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data," *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, pp. 1–9, 2011.
- [8] A. Delorme and S. Makeig, "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9-21, 2004.

곤충의 시각 기반 비행 제어 연구를 위한 플렉시블 스크린 기반 초소형 가상현실 장치

김경준¹, 김안모^{1*}

한양대학교 전기생체공학부¹

A miniature panoramic display system for studying insect visual behaviors using a flexible OLED screen

Kyungjune Kim¹, Anmo Kim^{1*}

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*anmokim@hanyang.ac.kr

Abstract

The visual behaviors of flying insects have been extensively studied over time using various display and control systems. Recent studies have employed either flat LCD screen displays or modular LED panel-based panoramic systems. The recent advancements in flexible display technology have made palm-sized flexible OLED screens readily available off-the-shelf. We constructed a miniature panoramic display system using an off-the-shelf 6" flexible OLED screen to test visually guided steering behaviors of a flying *Drosophila* in response to standard visual patterns in a high spatial resolution and for multiple colors. Our system is poised to facilitate low-cost laboratory experiments for the comparative analysis of the visual behaviors of various insect species.

1. 연구 배경

곤충은 비교적 간단한 신경회로로 다양한 시각 패턴을 인식하고 반사적으로 반응하여, 이를 모방한 공학적 시스템의 개발을 가능하게 한다. 초파리의 경우 최근 개발된 유전적, 해부학적 도구를 활용해 단일 시냅스 단위의 회로 규명 및 모델링 연구가 가능하다[1].

초파리는 전체 뇌의 60% 신경세포가 시각 정보처리에 관여하고 있을 만큼 상대적으로 발달한 시각을 가지고 있다[2]. 비행하는 초파리의 회피 반응에 관여하는 신경 회로에 대해 연구되는 등[3], 초파리의 시신경 회로를 알아내기 위한 활동들이 지금도 지속적으로 이루어지고 있다. 더 나아가 초파리의 시각 신경 회로에 기반한 인공지능 개발 시도 또한 이루어지고 있다[4].

초파리 시각 신경 회로를 연구하기 위해서는, 비행 또는 보행 중인 초파리에게 다양한 시각 자극을 주고 동시에 행동 반응을 측정하는 장비 개발이 필수적이다. 이러한 장비를 활용하여 행동 반응 신호를 실시간 분석하고 이를 시각 자극에 반영할 경우 "가상현실" 실험이 가능해진다. 기존의 행동 실험 장비는 8x8 LED 패널을 원기둥 형태로 조립해 제작하는 방식을 채택하고 있다. 이러한 장치는 해상도가 떨어지며 다색 자극에 대한 행동 반응을 관측하기 어렵다는 단점이 존재한다[5]. 평평한 LCD 화면을 통해 자극을 주는 시도도 이루어졌으나 초파리의 광시야각(330°)을 덮지 못한다는 한계가 존재한다[6].

이를 극복하기 위해 본 연구에서는 손바닥 크기의 6" 플렉시블 스크린을 원기둥 형태로 고정시킨 다음 초파리에게 시각 자극을 주는 시스템을 개발하였다. 이를 통해 기존의 단순화된 패턴을 넘어, 고해상도의 다색 패턴 동영상을 테스트하여, 좀 더 현실적이고 복잡한 자극에 대한 행동 반응을 정량화 할 수 있었다. 개발된 시스템을 통해 기존에 보고된 행동 반응을 확인할 수 있었고, 이러한 행동 반응이 색깔에 따라 달라짐을 새롭게 확인할 수 있었다. 마지막으로, 기존의 장치에 비해 제작비용을 낮추고, 크기를 소형화하였기 때문에, 실험 효율을 획기적으로 높일 수 있을

것으로 기대된다.

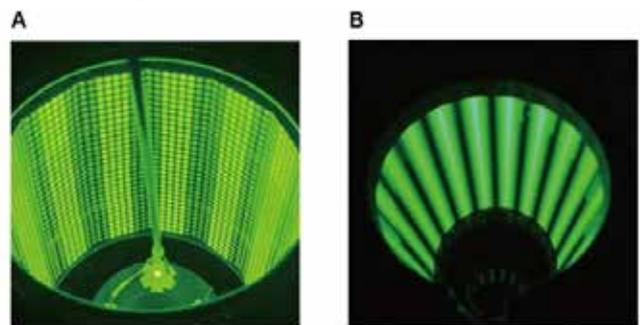


그림 1. 곤충의 비행 행동 연구를 위한 장치의 실제 사진 (A) 8x8 LED 패널을 적층해 모듈형으로 개발한 디스플레이 장치, (B) 본 연구에서 개발한 플렉시블 디스플레이와 고정 구조물을 활용한 디스플레이 장치

2. 연구 방법

디스플레이로는 2880 * 1440 픽셀로 이루어졌으며, 60Hz 주사율을 가지는 6" flexible OLED screen (136.08mm * 68.04mm, Wisecoco)을 사용했다. 플렉시블 디스플레이가 실험하는 초파리의 관점에서 328°의 방위각, 108°의 고도각, 반지름 24.5mm의 원통형이 되도록 밑부분을 고정해주는 display holder와, 디스플레이의 윗부분이 고정되도록 하는 lead를 결합형 구조로 설계 후 FDM 3D 프린터로 출력했다.

비행 행동 실험을 위해 25 °C 온도, 70% 습도에서 자란 3~5일차 암컷 초파리(Oregon R)를 사용했다. 초파리의 머리와 가슴 사이를 UV 접착제를 사용해 고정한 후 원통형 구조물의 중앙에 위치시킨다. 초파리가 보지 못하는 적외선 대역의 빛을 발산하는 LED를 3D 프린팅한 supporter에 고정한 후 디스플레이 하단에서 비추었으며, 초파리에 반사된 빛을 촬영하는 카메라(Chameleon3 USB3, Teledyne Flir)를 통해 초파리 날갯짓을 분석했다.

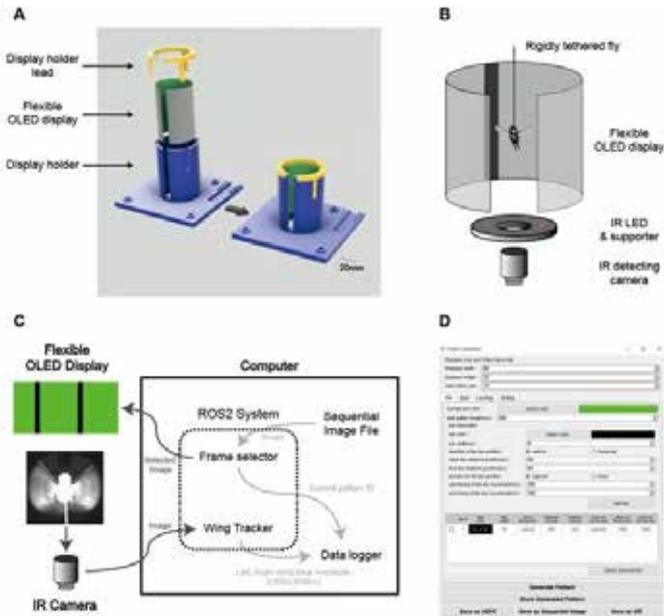


그림 2. 제작한 플렉시블 OLED 스크린 활용 초소형 디스플레이 장치 (A)플렉시블 스크린을 고정해주는 구조물의 렌더 이미지, (B)제작한 디스플레이 장치의 개략도, (C)초파리 날갯짓 데이터 분석 및 이미지 프레임 선택 과정 모식도, (D)시각 자극 생성 GUI

초파리의 날갯짓 분석 및 플렉시블 스크린에 보여줄 이미지를 고르는 시스템은 실시간으로 노드 간 데이터 공유가 용이한 ROS2를 사용해서 구현하였다. 카메라를 통해 초파리 날갯짓 이미지가 실시간으로 업데이트되면 wing tracker가 초파리의 좌우측 날갯짓의 진폭을 각각 계산해서 값을 저장한다. 동시에, 저장된 패턴 정보를 바탕으로 frame selector에서 현재 보여줘야 하는 이미지를 결정해서 디스플레이에서 시각 자극 이미지가 실시간으로 업데이트되도록 한다.

또한 초파리가 반응을 보이는 것으로 잘 알려진 세로로 긴 막대(bar), 좌우로 이동하는 점(spot), 그레이팅(grating), 확장하는 패턴(loom)에 대한 시각 자극을 생성해주는 GUI를 제작하였다. 시각 자극의 색, 패턴의 크기 등 다양한 변수들을 입력해 다양한 패턴을 자유롭게 생성할 수 있도록 했다. 또한 제작한 패턴을 본 장치에서 사용 가능하도록 Hierarchical Data Format(HDF) 형식으로 저장해주는 기능을 설계하였다.

3. 연구 결과

제작한 디스플레이 장치의 활용 가능성을 확인하기 위해 선행 연구를 통해 보고된 시각 반응 행동을 테스트하였다. 구체적으로 bar, spot, loom, grating 패턴을 보여주고 초파리의 날갯짓 반응을 촬영해 분석하였다.

시각 패턴이 움직이는 시간 동안 초파리의 선회 방향을 확인하기 위해 좌측 날갯짓 진폭에서 우측 날갯짓 진폭을 뺀 값을 측정했다. bar와 spot 패턴이 움직이는 과정 동안에는 각각 추종 반응과 회피 반응을 보였다. loom 패턴에서는 물체가 spot에서 보인 것보다 더 급격한 회피 반응을 보였다.

이외에도 배경 변화에 대한 안정화 반사를 확인하기 위해 grating 패턴의 이동에 따른 날갯짓 반응을 확인하였다. 패턴이 우측 이동하는 경우에 대해서는 우측 선회를 하였다. 또한 상방 및 하방으로 움직이는 grating 패턴에 대해서는

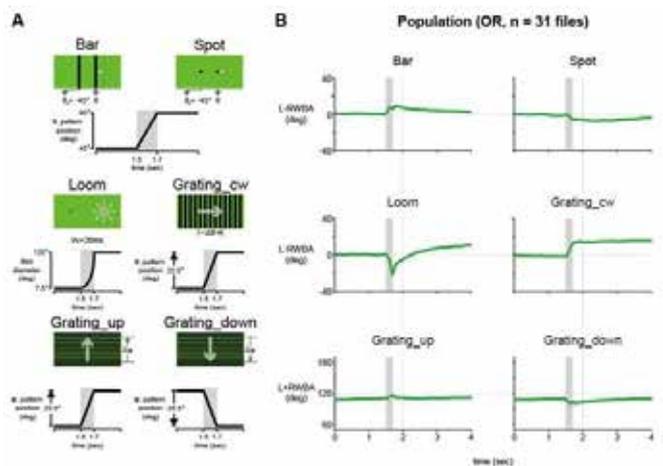


그림 3. 시각 패턴에 따른 초파리 날갯짓 변화 측정 결과 (A)디스플레이 장치에 보여준 시각 패턴 정보, (B)시각 자극 별 시간에 따른 시간에 따른 초파리 날갯짓 분석 그래프

각각 날갯짓을 더 많이 하거나 더 적게 하는 것을 관측하는 것을 통해 초파리가 배경 변화에 대해 반응하는 것을 추측할 수 있다.

기존의 시스템에서는 연구되지 못했던, 배경색에 따른 초파리의 시각 반응 또한 관측하였다. 적색 및 청색 배경의 시각 자극을 시도한 결과, 청색에서는 녹색 배경과 동일한 유사한 결과를 보이는 반면, 초파리가 잘 인식하지 못하는 것으로 알려진 적색에 대해서는 약한 반응을 보이거나 반응을 하지 않았다.

본 연구 결과를 통해 개발한 디스플레이 장치의 유효성을 확인할 수 있었으며, 최종적으로는 실제 자연환경의 영상 등 이때까지 연구되지 않은 다양한 시각 자극을 활용해 초파리에게 실험을 진행하고 이에 대한 초파리의 행동 반응을 분석하고자 한다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (NRF2022M3E5E8081195)

5.참고 문헌

- [1] Y. Zhu. "The Drosophila visual system." *Cell Adh Migr*, Vol 7, No. 4, p.333-344, 2013
- [2] N. Néricc, C. Desplan, "From The Eye To The Brain: Development Of The Drosophila Visual System." *Curr Top Dev Biol*, Vol. 116, p. 247-271, 2016
- [3] H. Kim, H. Park, J. Lee, A. J. Kim, "A visuomotor circuit for evasive flight turns in Drosophila." *Curr. Biol.*, Vol. 33, No. 2, p. 321-335, 2023
- [4] J. Schneider, N. Murali, G. W. Taylor, J. D. Levine, "Can Drosophila melanogaster tell who's who?." *PloS One*, Vol. 13, No. 10, p. 1-10, 2018
- [5] M. B. Reiser, M. H. Dickinson, "A modular display system for insect behavioral neuroscience." *J Neurosci Methods*, Vol. 167, No. 2, p. 127-139, 2007
- [6] F. Loesche, M. B. Reiser, "An Inexpensive, High-Precision, Modular Spherical Treadmill Setup Optimized for Drosophila Experiments." *Front. Behav. Neurosci.*, Vol. 15, p. 1-20, 2021

역설적 불면증의 전기생리학적 측면의 실현 가능성: 수면 뇌파 기반 군집화

최영석¹, 육순현², 김호성², 주은연³, 김인영⁴, 이제연^{4*}

한양대학교 융합전자공학과¹

USC Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, Keck School of Medicine of USC, University of Southern California²

성균관대학교 신경과학교실, 삼성서울병원 뇌신경센터³

한양대학교 생체의공학과⁴

Electrophysiological Feasibility of Paradoxical Insomnia: Data-Driven Clustering Analysis using Sleep EEG

Young Seok Choi¹, Soonhyun Yook², Hosung Kim², Eun Yeon Joo³, In Young Kim⁴, Jeyeon Lee⁴

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea¹

USC Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, Keck School of Medicine of USC, University of Southern California, USA²

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea³

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea⁴

Abstract

We utilized a data-driven approach based on sleep EEG patterns to identify electrophysiological subtypes of insomnia, especially the characteristics of paradoxical insomnia, which is well-known subtypes of insomnia but lacks consistency and validation. EEG data from 706 insomnia patients were represented as 30-length-latent vectors using a convolutional autoencoder, and they were clustered using the K-means clustering algorithm. To ensure the reproducibility and robustness of the clustering, we applied a concept of clustering stability in which a large number of bootstrap datasets were produced and clustered using K-means. Results showed three clusters with distinct patterns in EEG and significant differences in sleep parameters, suggesting the presence of a subtype with characteristics of paradoxical insomnia.

1. 연구 배경

불면증을 겪는 사람들은 수면을 개시하거나 유지하는데 있어서 어려움을 겪으며, 그 유병율이 약 10-20%에 달한다 [1]. 불면증은 다양한 범주의 질환과 연관되어 있는데, 특히 정신질환, 인지기능장애, 신경퇴행성질환, 심혈관계질환 등의 위험 증가와 관련되어 삶의 질을 떨어뜨린다 [2]. 따라서 불면증의 기전 규명 및 치료 효과에 대한 연구가 다방면으로 꾸준히 지속되어 왔다.

수면은 한 사람의 주관적인 경험으로써 인지되기 때문에 설문지 등을 통해 측정한 주관적인 수면 지표와 수면다원검사 등을 통해 측정한 객관적인 수면 지표는 종종 불일치하는 경향을 보인다. 주관적 수면 지표와 객관적 수면 지표의 이러한 불일치를 수면차이(sleep discrepancy)라고 부른다 [3, 4]. 특히, 수면차이가 강하게 나타나는 불면증의 하위 그룹을 역설적 불면증(paradoxical insomnia)이라고 하며, 불면증 환자 중에서도 9.2-50%의 유병율을 보인다. [5, 6]. 역설적 불면증 환자의 수면다원검사 결과는 정상인에 가깝지만, 수면 직후 설문지를 통해 측정한 주관적 수면 지표를 보면, 그들은 스스로의 수면을 저평가 한다(긴 수면 잠복기, 짧은 총 수면시간, 긴 수면개시후 각성) [7]. 하지만 지금까지 22가지의 서로 다른 역설적 불면증의 진단기준이 제시되었으며, 각 기준에 대한 타당성과 검증이 구체적으로 이루어지지 않았다. 이러한 한계점을 극복하기 위하여 최근에는 데이터 기반 군집화 기법을 사용하여 불면증의 하위 유형을 탐색하는 시도가 이루어져왔다. 검증되지 않거나 명확하지 않은 진단기준을 사용하기 보다, 데이터 패턴에 따라서 그룹을 나누고 각 그룹의 특징에 따라서 하위 유형을 정의하는 상향식(bottom-up) 기반 접근 방식을 제안한다 [8].

이질적인 진단 기준에도 불구하고, 역설적 불면증에 대한

병리생리학적 기전을 이해하기 위하여 다양한 연구가 시도되었다. 수면 뇌파(sleep electroencephalography)에서는 저주파 활동의 감소, 고주파 활동의 증가가 관찰되어, 불면증의 일반적인 기전으로 알려진 과각성(hyperactivity)이 역설적 불면증 환자에게서 눈에 띄게 관찰되었다 [2, 9-11]. 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)의 저주파변동의 진폭(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)를 이용하여 수면차이가 있는 불면증 환자 그룹과 수면차이가 없는 불면증 환자 그룹을 비교했고, 수면차이가 있는 그룹의 전전두엽 피질(prefrontal cortex)에서 더 높은 ALFF 활동이 관찰되었다 [12]. 이를 통해 불면증 환자의 수면차이와 과각성 간의 신경생리학적 연관성을 알 수 있다. 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)과 fMRI를 이용한 또 다른 연구들은 수면차이와 뇌의 특정 영역간 기능적 연결성의 관계를 분석하여 유의한 상관관계를 밝혔다 [13, 14].

따라서 본 연구에서는 전기생리학적(electrophysiological) 패턴에 따른 불면증의 하위 유형을 탐색하기 위하여 수면 뇌파의 패턴을 기반으로 불면증 환자들을 군집화 하고자 한다. 그리고 군집화 된 그룹에서 역설적 불면증과 불면증의 다른 하위 유형들도 확인하여 전기생리학적 측면에서의 불면증 하위 유형이 타당성을 가지는지 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

불면증 심각도(insomnia severity index)가 15점 이상인 연구대상자만을 불면증 환자로서 본 연구에 포함하였다(n=706). 수면다원검사서 얻은 수면 뇌파 데이터의 F3 채널을 추출하여 전처리를 거친 후 연속 웨이블릿변환(continuous wavelet transform)을 사용하여 scalogram으로 변환하였다. 각 scalogram은 16개의 값으로

구성된 주파수 축과 26,520개의 고정 길이를 갖는 시간 축으로 구성된다. 연구대상자간 상이한 수면시간을 통일하기 위하여 위와 같이 시간 축의 길이를 고정시켰다 (그림 1). 차원을 축소하기 위하여 convolutional autoencoder를 사용하여 scalogram을 길이가 30인 latent vector로 압축하였다. Latent vector에 K-means clustering을 적용하여 705명을 3개의 군집으로 나누었다. 최적의 군집 개수(K)를 정하기 위하여 clustering stability를 적용하여, stability(S_{min})가 0.9 이상인 K 중에서 최대인 K를 사용하였다 [15] (그림 2.A). 군집화가 의미 있게 나누어졌는지, 그리고 불면증의 하위유형을 적절히 표현하는지를 확인하기 위하여 나누어진 군집 간에 수면 지표를 통계 비교하였다. 삼성 서울병원 임상시험심의 위원회로부터 PSG 데이터(IRB No.2021-09-039)에 대한 후향적 분석을 승인을 득하였다.

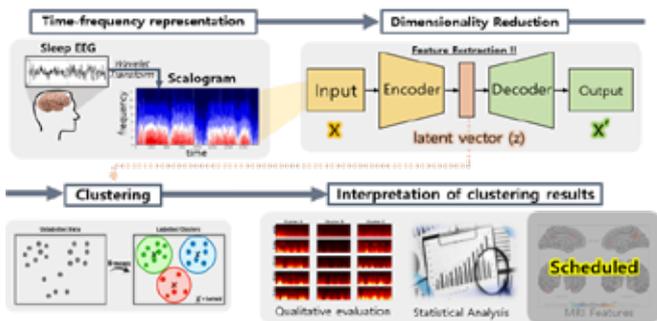


그림 1. 전체 개요

3. 연구 결과

군집간 비교를 통하여 군집화가 뚜렷한 차이를 보임을 확인할 수 있었다. Cluster B(n=474)는 저주파 대역에서 낮은 활성도를 보인 반면에, Cluster A(n=111)과 C(n=121)은 높은 활성도를 보였다 (그림 2.B). 이를 통해 Cluster A와 C가 B에 비해서 수면 단계(sleep stage)의 정상적인 변동성을 보임을 알 수 있다. 군집간 수면 지표의 차이에 대해 비교했을 때, Cluster A가 유의하게 높은 총수면시간과 N3%(percentage of Non-REM stage)을 보였으며, 유의하게 낮은 수면잠복기, N1%, N2%, 각성지수를 보임을 확인하였다.

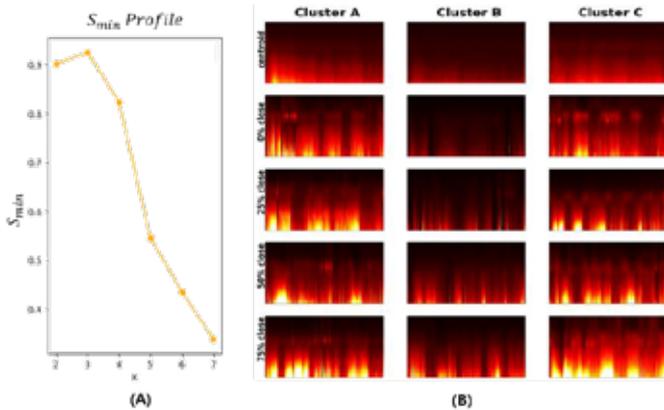


그림 2. (A) Profile of stability along the number of clusters, K. (B) Scalograms of each cluster. Each column corresponds to a distinct cluster, with the top row being the centroid. The subsequent rows (2nd to 5th) display the scalograms of the clusters based on their similarity from the centroids in terms of the latent vector.

뚜렷한 차이를 보이는 군집화 결과를 통해서 수면 뇌파로부터의 전기생리학적 패턴을 기반으로 불면증의 하위 유형을 나눌 수 있음을 확인하였다. 흥미롭게도, Cluster A는 수면다원검사 지표 상에서는 정상 범주의 수면의 질을 보였지만, 여전히 주관적으로는 불면증 증상을 호소하고 있었다. 최근 수면차이(sleep discrepancy)에 따라서 불면증의 치료 효과가 다르게 나타난다는 연구가 발표되고 있다 [3, 16]. 따라서, 불면증 환자를 평가하고 치료 방법을 제시함에 있어서, 본 연구 결과는 객관적인 수면 패턴 분석을 통하여 그들의 불면증 하위 유형을 파악하는 것이 중요할 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements

5.참고 문헌

- Morin, C.M. and D.C. Jarrin, *Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden*. Sleep Med Clin, 2022. **17**(2): p. 173-191.
- Andrillon, T., et al., *Revisiting the value of polysomnographic data in insomnia: more than meets the eye*. Sleep Med, 2020. **66**: p. 184-200.
- Ahn, J.S., et al., *Effects of subjective-objective sleep discrepancy on the response to cognitive behavior therapy for insomnia*. J Psychosom Res, 2021. **152**: p. 110682.
- Yoon, G., et al., *불면증 환자의 수면인식과 객관적, 주관적 수면변수의 연관성에 대한 연구*. 수면정신생리, 2021. **28**(2): p. 70-77.
- Edinger, J.D. and A.D. Krystal, *Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity?* Sleep Med Rev, 2003. **7**(3): p. 203-14.
- Rezaie, L., et al., *Paradoxical insomnia and subjective-objective sleep discrepancy: A review*. Sleep Med Rev, 2018. **40**: p. 196-202.
- Castelnovo, A., et al., *The paradox of paradoxical insomnia: A theoretical review towards a unifying evidence-based definition*. Sleep Med Rev, 2019. **44**: p. 70-82.
- Blanken, T.F., et al., *Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality*. Lancet Psychiatry, 2019. **6**(2): p. 151-163.
- Krystal, A.D., et al., *NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes*. Sleep, 2002. **25**(6): p. 630-40.
- Lecci, S., et al., *Electroencephalographic changes associated with subjective under- and overestimation of sleep duration*. Sleep, 2020. **43**(11).
- Stephan, A.M., et al., *Conscious experiences and high-density EEG patterns predicting subjective sleep depth*. Curr Biol, 2021. **31**(24): p. 5487-5500 e3.
- Hsiao, F.C., et al., *The neurophysiological basis of the discrepancy between objective and subjective sleep during the sleep onset period: an EEG-fMRI study*. Sleep, 2018. **41**(6).
- Kay, D.B., et al., *Subjective-Objective Sleep Discrepancy Is Associated With Alterations in Regional Glucose Metabolism in Patients With Insomnia and Good Sleeper Controls*. Sleep, 2017. **40**(11).
- Li, Y., et al., *Sleep discrepancy is associated with alterations in the salience network in patients with insomnia disorder: an EEG-fMRI study*. NeuroImage: Clinical, 2022. **35**: p. 103111.
- Yu, H., et al., *Bootstrapping estimates of stability for clusters, observations and model selection*. Computational Statistics, 2019. **34**: p. 349-372.
- Inoue, Y., et al., *Comparison of the treatment effectiveness between lemborexant and zolpidem tartrate extended-release for insomnia disorder subtypes defined based on polysomnographic findings*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2023. **19**(3): p. 519-528.

이상 탐지 기술 기반 적대적 생성 신경망을 사용한 개인 맞춤형 발작 감지

장준용¹, 김인영¹, 서대원², 조백환³, 이제연^{1*}

한양대학교 생체의공학과¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과²

차의과학대학교 정보의학교실³

Personalized Automatic Seizure Detection Using Anomaly Detecting Generative Adversarial Network

Junyoung Jang¹, In Young Kim¹, Dae-won Seo², Baek Hwan Cho³, Jeyeon Lee^{1*}
Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, South Korea
*jeyeonlee@hanyang.ac.kr

Abstract

This paper presents a personalized automatic seizure detection (ASD) algorithm for epilepsy patients using behind-the-ear EEG (BEE) data. The proposed method employs an anomaly detecting generative adversarial network (AnoGAN) with a personalization scheme based on patient-specific latent vectors. Our results demonstrate that the personalized AnoGAN model achieves higher seizure detection sensitivity and lower false alarm rate compared to the non-personalized model.

1. 연구 배경

뇌전증은 전 세계 수백만 명에게 영향을 미치며 뇌전증 환자 중 절반이 넘는 비율로 발생하는 발작을 기록하고 모니터링하여 대처하는 것은 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 매우 중요합니다. 자동 발작 감지(Automatic Seizure Detection) 알고리즘은 실시간 모니터링과 발작이 일어난 즉시 조치를 취할 수 있는 잠재력을 가지고 있습니다. 그러나 현재의 자동 발작 감지 알고리즘은 다양한 환자 집단에 대하여 효과적인 일반화에 어려움을 겪습니다. 더구나 기존의 두피 뇌파(scalp EEG) 측정법은 병원 이외의 장소에서 수행하기 어렵다는 한계를 가지고 있어 일상 생활에서의 모니터링을 제한하고 있습니다. 이러한 문제를 해결하기 위해 본 연구에서 새로운 접근 방식을 제안합니다. 우리는 두피 뇌파 측정법의 한계를 보완하기 위해 일상 생활에서 측정이 가능한 귀 뒤 뇌파 (behind the ear EEG) 데이터를 기반으로 한 환자 맞춤형 자동 발작 감지 알고리즘을 제안하며, 이상 탐지 생성적 적대 신경망 (Anomaly Detection Generative Adversarial Network) 및 환자별 잠재 벡터(Latent Vector)를 활용합니다. 제시한 방법을 통해 발작 감지의 성능을 크게 향상시키고, 환자 중심의 방식으로 뇌전증과 발작을 모니터링하고 관리하는 방식을 확인하고자 합니다.

2. 연구 방법

우리는 뇌전증 수술을 받은 8명의 환자를 대상으로 진행하였습니다. 모든 환자는 2016년부터 202년까지 대한민국 서울의 삼성의료원 뇌전증 모니터링 부서에서 귀 뒤 뇌파(behind the ear EEG)를 이용하여 기록되었습니다. 본 연구는 삼성의료원의 기관 생명 윤리위원회(IRB No.2019-12-104-003)의 승인을 받았습니다. EEG 신호는 NicoletOne EEG 시스템 (Natus Medical Incorporated, WI, USA)을 사용하여 512 Hz의 샘플링 주파수(Sampling Frequency)로 기록되었습니다. 각 BEE 신호는 16차 버터워스

PID	Sex	Age	Seizure type	Recorded EEG duration (h)	Numbers of seizures during recording
1	F	14	VERSIVE SEIZURE	26.9	2
2	M	20	Hypermotor seizure	25.6	1
3	F	27	Absoractor seizure	44.1	1
4	M	30	Hypermotor seizure	24.4	5
5	M	28	Hypermotor seizure	38.9	4
6	M	24	Hypermotor seizure	34.4	3
7	M	19	Absoractor seizure	47.6	3
8	M	25	Absoractor seizure	34.6	4
Tot.				276.5	23



그림 1. 환자 정보와 기록된 데이터 정보, 측정 전극 위치 밴드패스 필터(Butterworth bandpass filter)로

필터링되었으며, 고주파 통과 컷오프 주파수(high-pass cutoff frequency)가 0.5 Hz이고 저주파 통과 컷오프 주파수(low-pass cutoff frequency)가 120 Hz인 필터를 사용했습니다. 그런 다음, 우리는 단시간 푸리에 변환(short-time Fourier transform)을 통해 파워 스펙트럼 밀도 (Power Spectral Density)를 계산했습니다. 우리는 16초 창(16-s window)마다 50% 겹침을 가진 파워 스펙트럼 밀도를 구성했으며, 샘플, 초, 주파수 및 채널의 구조로 $N * 128 * 128 * 3$ 를 사용했습니다. 발작 감지를 위해서 정상군과 비정상군의 탐지를 위한 이상 탐지 개념과 정상군의

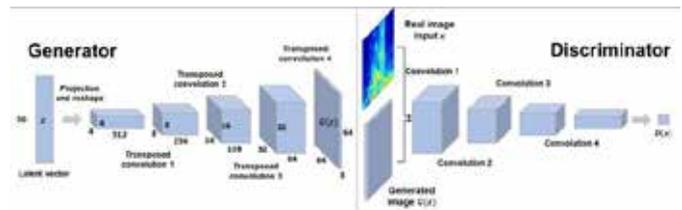


그림 2. AnoGAN 모델의 구조

분포와 비정상군의 분포를 학습하여 분류할 수 있는

적대적 생성 신경망을 활용하고, 또한 이를 개인화하기 위해 각 환자의 잠재 벡터(Latent Vector)를 찾아 훈련된 잠재 벡터와 차이를 계산하여 활용했습니다.

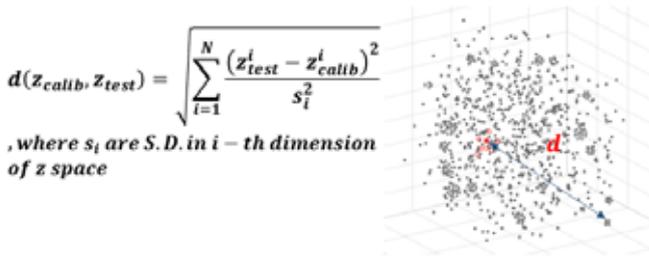


그림 3. 환자별 개인화를 위해 사용된 알고리즘

3. 연구 결과

우리의 결과는 개인화된 AnoGAN 모델이 개인화되지 않은 모델보다 우수한 성과를 보였음을 보여줍니다. 개인화된 AnoGAN 은 0.782의 민감도(Sensitivity)와 0.195의 거짓 알람 비율(False Alarm Rate)을 달성하였으며, 반면 개인화되지 않은 모델은 0.652의 민감도와 2.63의 거짓 알람 비율을 달성하였습니다. 본 연구는 AnoGAN을 환자별 잠재 벡터와 BEE 데이터와 결합한 개인화된 ASD 알고리즘이 발작 감지 성능을 향상시킨다는 것을 입증합니다. 이 접근 방식은 간질환자의 실시간 모니터링 및 조기 개입에 활용될 가능성을 가지고 있으며, 이를 통해 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있습니다. 미래 연구는 개인화 프로세스를 개선하고 더 크고 다양한 데이터셋에서 알고리즘을 검증하며 BEE EEG 데이터의 발작 감지 장점을 더 자세히 탐구하는 데 초점을 맞추어야 합니다.

	AnoGAN	Personalized AnoGAN
AUROC	0.763	0.807
Sensitivity	0.652	0.782
detected / true sz	15/23	18/23
FAR / hour	2.63	1.95

그림 4. AnoGAN 모델을 활용하여 ASD 성능 평가

4. Acknowledgements

5. 참고 문헌

[1] You S, Hwan Cho B, Shon YM, Seo DW, Kim IY. Semi-supervised automatic seizure detection using personalized anomaly detecting variational autoencoder with behind-the-ear EEG. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022 Jan;213:106542. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106542. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34839270.

[2] A. van den Oord, S. Dieleman, H. Zen, K. Simonyan, O. Vinyals, A. Graves, N. Kalchbrenner, A. Senior, K. Kavukcuoglu, Wavenet: a generative model for raw audio, arXiv:1609.03499 (2016).

[3] E. Choi, S. Biswal, B. Malin, J. Duke, W.F. Stewart, J. Sun, Generating multilabel discrete patient records using generative adversarial networks, arXiv: 1703.06490 (2017).

[4] Fisher, Robert S., et al. "Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types." *Epilepsia* (2017)

[5] Fiest, Kirsten M., et al. "Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies." *Neurology* (2017)

[6] Fisher, Robert S., et al. "Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types." *Epilepsia* (2017)

[7] Netter, Frank Henry. "The CIBA collection of medical illustration." *Heart* (1969)

[8] Lagarde, Stanislas, et al. "Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes." *Epilepsia* (2016)

[9] Chandola, Varun, Arindam Banerjee, and Vipin Kumar. "Anomaly detection: A survey." *ACM computing surveys (CSUR)* (2009)

BCI 기반 동작관찰 재활 시 집중도 피드백과 말초감각신경자극(PES)의 동기화가 대 뇌피질 흥분성에 미치는 효과

임현미¹, 정창현², 강윤주², 구정훈^{1*}

계명대학교 의용공학과¹

노원을지대학교병원 재활의학과²

The effect of synchronization of engagement feedback and peripheral electrical stimulation (PES) on Corticospinal Excitability during BCI-based action observation rehabilitation.

Hyunmi Lim¹, Changhyeon Jeong², Younjo Kang², Jeonghun Ku^{1*}

Department of Biomedical engineering, Keimyung University, Korea¹

Department of Rehabilitation Medicine, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University, Seoul, Korea²

*kujh@kmu.ac.kr

Abstract

In this study, we assess the pairing effects of BCI based visual attention and PES on corticospinal excitability. We made a BCI AO programs that provides real-time BCI feedback. The program design was based on a video clip containing affected arm movement of grasping a ball so that patients either simply watched the AO video clip or received visual feedback of the forearm muscle enlargement according to their degree of attentive watching. Fifteen hemiplegic stroke patients were recruited. All subjects watched BCI AO program under four different for 15min: A) BCI AO + no PES; B) BCI AO+ continuous PES; C) BCI AO+ triggered PES; D) BCI AO+ reverse PES. PES was applied at ulnar nerve of wrist at a frequency of 50 Hz and intensity of 120% of the sensory threshold. we compared pre and post-exercise (post 0, post 20 min) parameters of MEP and F wave under four conditions in the FDI muscle of the affected hand. BCI AO with triggered PES condition showed lowest MEP latency and highest MEP amplitude after task. There was a significant main effect for time (pre, post 0, post 20) of MEP latency. We found a significant main effect for time, and the condition*time interaction for MEP amplitude. These results support that the synchronized pairing of BCI AO program and PES is superior for facilitating corticospinal activation in stroke patients compared the unsynchronized pairing of AO and PES condition. We suggest that idea of pairing peripheral electrical stimulation with cortical state of visual attention using BCI could provide a novel neurorehabilitation strategy after stroke.

1. 연구 배경

뇌 컴퓨터 인터페이스 기반 동작 관찰(Brain Computer Interface based Action Observation; BCI AO)은 사용자의 시각적 주의력에 대한 피질 상태를 감지하고 재활을 돕기 위해 뇌 상태에 따른 피드백을 제공하는 유망한 기술이다[1]. 말초신경 전기자극(peripheral electrical stimulation; PES)은 운동 피질 활성화를 촉진하여 재활 결과를 향상시키는 데 사용되는 전통적인 방법이다. PES를 결합한 AO 재활은 실제 운동 훈련과 유사한 피질 척수의 촉진을 유도하며, 운동 피질의 장기적 변화를 유도한다[2-3]. 본 연구에서는 BCI 기반의 집중도 피드백 동작관찰 재활에서 집중도에 따른 시각피드백과 동기화된 PES 자극이 피질 척수 흥분성에 미치는 효과를 알아보려고 한다.

2. 연구 방법

환자의 집중 정도를 실시간으로 반영하여 재활 치료에 지속적인 집중을 유도하는 PES를 결합한 BCI 기반의 동작관찰 재활 프로그램을 제작하였다 (그림 1). 동작관찰 영상으로 공을 손으로 쥐었다가 펴는 동작의 6초 길이의 동영상을 이용하였다. 영상의 공을 쥐고 있는 손을 15 Hz로 깜빡여 SSVEP 신호가 유발될 수 있도록 하였다. 환자가 영상의 깜빡임에 주의 깊게 집중할 경우, 공을 쥐고있는 팔의 전완 근육이 확대되는 시각적인 피드백을 제공하였다.

제작한 프로그램의 임상적 유용성 평가를 위해 15명의 편마비 뇌졸중 환자를 대상으로 실험을 수행했다. 피험자는



그림 1. PES를 결합한 BCI 기반의 집중 피드백 동작관찰 재활 시스템

15분 동안 4가지 다른 BCI AO 재활을 수행했다 (그림 2). 각 컨디션은 최소 3일 간격으로 무작위 순서로 수행되었다.

(a) BCI AO + no PES (nPES): AO 비디오 클립이 화면에

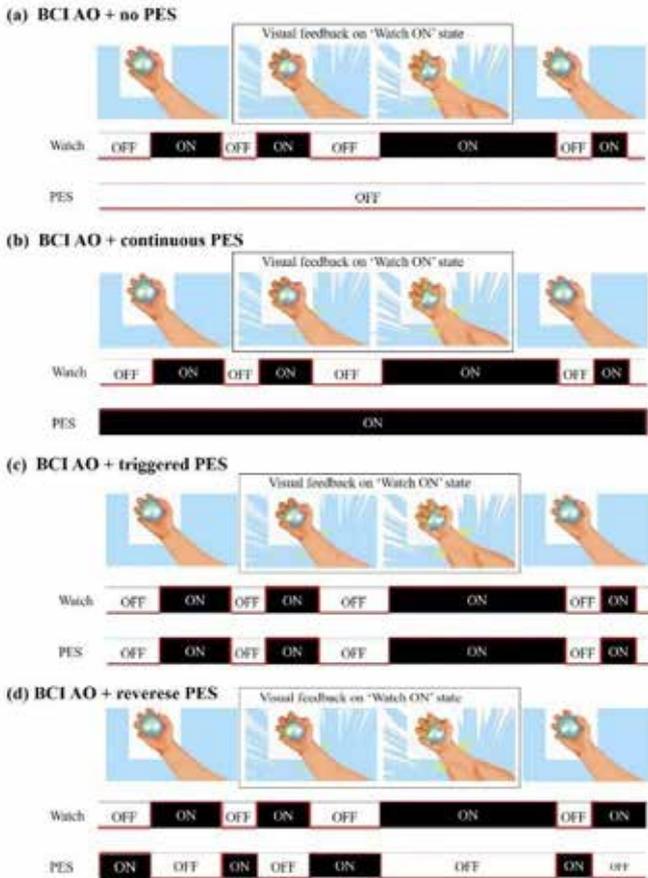


그림 2. PES를 결합한 BCI AO 재활 시스템. (a) PES 자극 없음, (b) 지속적인 PES 자극, (c) 동작관찰에 집중된 경우 시각 피드백과 동기화된 PES 제공, (d) 시각 피드백과 비동기적으로 PES 제공 (집중하지 않은 경우 PES 제공).

재생되는 동안 공을 잡는 손동작을 시청하고, 집중도에 따른 시각적 피드백이 제공되었다. 이때 PES 자극은 제공되지 않았다. (b) BCI AO + continuous PES (cPES): BCI AO + no PES와 동일한 패러다임을 제공했지만 분류기의 집중 판별 결과와 관계없이 PES가 지속적으로 적용되었다. (c) BCI AO + triggered PES (tPES): 환자의 영상 집중 여부에 따라 PES가 동시에 켜지고 꺼졌으며 이는 시각적 피드백과 일치되었다. 따라서 피험자들은 AO 비디오 클립을 시청하면서 높은 집중이 감지될 때마다 시각적 피드백으로 근육 확대와 PES를 함께 경험했다. (d) BCI AO + reverse PES (rPES): PES가 사용자의 시청에 따라 비동기적으로 켜지고 꺼졌으며 이는 시각적 주의와 반대로 제공되었다. 따라서 피험자들은 AO 비디오 클립을 시청하면서 감지될 때마다 역으로 작동하는 시각적 피드백과 PES를 경험했다.

PES는 50Hz의 주파수와 감각 역치의 120% 강도로 손목의 척골 신경에 적용되었다. 피질 척수 및 말초 신경 흥분성 평가를 위하여 네 가지 조건에서 MEP와 F파의 운동 전과 운동 후(0분 후, 20분 후)를 비교했다. 손상측 손의 FDI 근육에서 MEP 모터 임계값(RMT) MEP 진폭(피크 대 피크)을 기록하였으며 말초 흥분성의 변화를 평가하기 위해 정중 신경 전후의 진폭을 측정했다. 3-way linear mixed model은 MEP 매개변수의 조건 *시간 상호 작용의 효과를 평가하는데 사용되었으며 Bonferroni 보정을 하였다.

3. 연구 결과

BCI AO 조건에 대한 MEP의 변화는 그림 3와 같다. tPES 조건 (동기 피드백)에서 MEP latency가 가장 낮았으며 MEP 진폭은 가장 높음을 보였다. 이에 반해 rPES 조건은 (비동기 피드백) MEP latency가 높게 나타났으며, 진폭 또한 낮게 나타났다.

MEP latency의 시간(훈련 전, 훈련 직후, 훈련 후 20분 경과)에 대하여 유의미한 주효과가 있었다. 시간에 대한 사후 분석 결과 MEP 진폭은 baseline과 비교하여 cPES, tPES, rPES 조건 후에 크게 증가한 것으로 나타났다. 그리고 baseline 비교하여 모든 조건 후에 MEP Latency가 증가했다.

MEP 진폭의 추정 평균 차이는 nPES vs. tPES, cPES vs. tPES, rPES vs. tPES 조건에서 유의미했다. nPES, cPES, rPES 조건 간에는 MEP 진폭에 큰 차이가 없었다. F파는 모든 조건에서 큰 변화를 보이지 않았다.

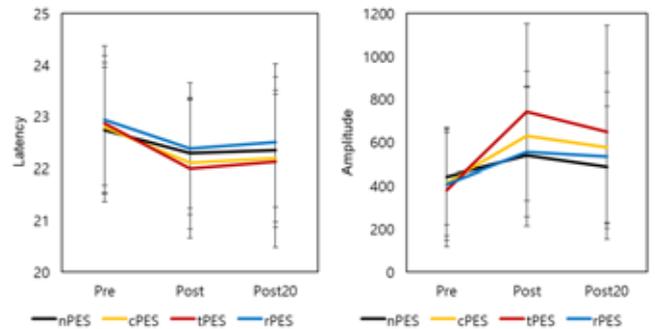


그림 3 PES 제공 조건에 대한 MEP Latency, Amplitude 변화

이러한 결과는 BCI기반 동작관찰 재활과 PES의 동기화된 피드백이 비동기 피드백과 비교하여 뇌졸중 환자의 피질 척수 활성화를 촉진하는 데 우수하다는 것을 나타낸다. BCI 기반의 집중 피드백 및 동기화된 말초 전기 자극을 결합한 재활 패러다임이 뇌졸중 환자의 새로운 신경 재활 전략을 제공할 수 있을 것으로 기대 된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2B5B01001443)

5.참고 문헌

[1] Lim, Hyunmi, and Jeonghun Ku. "A brain-computer interface-based action observation game that enhances mu suppression." *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 26.12 (2018): 2290-2296.
 [2] Bisio A, Avanzino L, Gueugneau N, Pozzo T, Ruggeri P and Bove M 2015 Observing and perceiving: a combined approach to induce plasticity in human motor cortex *Clin. Neurophysiol.* 126 1212-20
 [3] Bisio A, Avanzino L, Biggio M, Ruggeri P and Bove M 2017 Motor training and the combination of action observation and peripheral nerve stimulation reciprocally interfere with the plastic changes induced in primary motor cortex excitability *Neuroscience* 348 33-40

3D 바이오프린팅을 활용한 관류형 구조체 내장형 소장 칩 제조

송희주¹, 이형석^{1,2,*}

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과¹

강원대학교 기계의용공학전공²

Fabrication of Intestine-on-a-Chip with a Tubular Channel Using 3D Bioprinting

Heeju Song¹, Hyungseok Lee^{1,2,*}

Department of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea¹

Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea²

*ahl@kangwon.ac.kr

Abstract

The development of alternatives to animal testing has become increasingly crucial for various reasons. Notably, "organ-on-a-chip" technology utilizes human cells to replicate organ functions in a microfluidic device that mimics aspects of the *in vivo* environment. This approach not only prevents unnecessary animal suffering but also provides more accurate and human-relevant results. The small intestine is a primary consideration in drug development, as the tissue plays a vital role in digestion and nutrient absorption, situated after the stomach. Cultivating intestinal epithelial cells on permeable membranes is a common method for *in vitro* intestinal modeling. Nevertheless, these models have a laminated structure that differs from the tubular organizational structure of the real intestine. Co-axial 3D bioprinting is a well-known method for fabricating tubular structures automatically and uniformly. In this study, we developed the appropriate bioinks for use with a triple-layered co-axial nozzle to form the intestinal lumen, endothelium, and epithelium. We also conducted rheological property assessments and cytotoxicity tests during the material selection process. After establishing a suitable automated production process, we verified whether intestinal epithelial cells would grow along the inner channel and differentiate into intestinal villi. In conclusion, the intestine-on-a-chip with a tubular structure, faithfully emulating intestinal functions and organization as fabricated in this study, demonstrates its clear superiority. This approach, in comparison to cell cultivation in a laminated structure, offers a wide range of promising future applications.

1. 연구 배경

동물실험은 임상시험 이전에 약물의 안정성과 효능을 입증하는 데 있어 필수불가결한 요소이다. 하지만 동물과 인간의 생리학적 차이로 인하여 잠재적 영향을 예측하는 데에 어려움이 존재하며, 동물실험을 통과한 약물 중 약 95%는 임상 단계에서 실패할 정도로 낮은 효율성을 보이고 있다. 더 나아가, 윤리적인 측면에서 동물실험이 금지되어야 한다는 목소리가 점점 커지면서 유럽과 미국을 비롯한 여러 나라에서 동물실험을 줄이거나 금지하는 추세이다. 따라서 대체할 수 있는 적합한 수단을 개발하기 위하여 다양한 방면에서 연구가 이루어지고 있다.

소장은 섭취물의 소화와 영양분 흡수의 역할을 맡고 있어 약물 개발 과정 중 우선적으로 고려되는 조직 중 하나이다. 이전에는 인간의 조직으로부터 유래한 장 상피 세포를 페트리 접시에 배양한 후 의약품 혹은 화학품을 처리하는 방식으로 연구되었지만, 여러 결과적인 측면에서 보았을 때 3차원으로 구성된 실제 조직과는 다른 특성을 지니었다는 한계점을 보였다. 이를 극복하기 위하여 다공성 막으로 상단층과 하단층을 나눈 transwell 모델이 등장하였는데, 이 역시도 실제 장기 내에서 구현되는 복잡한 생리학적 환경이 반영되어 있지 않아 장기 내 세포의 기능을 완벽하게 재현할 수 없었다.

장기 칩 (organ-on-a-chip)은 미세 유체 시스템이 적용된 3차원 플랫폼 제작 기술로, 조직 특이적 세포를 체내와 유사한 환경에서 배양할 수 있도록 한다. 대표적인 소장 칩 (intestine-on-a-chip)의 경우, 장 상피 세포를 배양한 다공성 막을 중앙에 배치하고 양측면에 위치한 유연한 실리콘 펌프에 공압을 가하여 장의 연동 운동을 모사하였다[1].

그러나 이러한 소장 칩의 형태는 중심이 비어 있는 긴 원통 모양의 소장과는 다른 구조적 형상을 보인다는 점을 고려해야만 한다. 실제 소장과 유사하게 관류형 구조체 내에 장 상피 세포를 부착한 채 배양할 수 있도록 세포외 기질 (extracellular matrix)이 코팅된 섬유 막을 사용한 사례도 존재하나[2], 플랫폼 제작이 다중 단계의 수작업으로 이루어지기 때문에 균일하지 않다는 단점이 있다.

3D 바이오프린팅은 생체 적합성 재료에 세포를 내포한 바이오잉크를 사용하여 동일한 크기 및 형태의 구조체를 대량 생산할 수 있도록 한다. 본 연구에서는 압출 기반 바이오프린팅 기술에 동축 노즐을 적용하여 만든 소장 기능 관류형 구조체를 동적 조건에서 배양함으로써, 기존의 소장 칩이 갖는 구조적 한계점을 극복하고 자동 공정을 통한 보급화 가능성을 검토하고자 하였다.

2. 연구 방법

알긴산 나트륨 (sodium alginate)과 염화 칼슘 (calcium chloride)은 빠르고 쉽게 겔화 될 수 있기 때문에 동축 노즐을 이용한 관류형 구조체에 많이 활용된다 [3]. 하지만 겔화 된 알긴산 구조체의 표면은 매끄러워 세포가 잘 부착되지 않으며, 작은 기공 크기는 영양 공급을 비롯하여 세포가 생존할 수 있는 적합한 환경을 제공하는 데에 어려움이 겪게 한다. 이러한 문제점을 해결하고자 소장의 세포외 기질 중 제일 큰 비율을 차지하고 있는 콜라겐 (collagen)을 이용하여 적합한 바이오잉크를 개발하였다.

동축 노즐을 이용한 관류형 구조체 형성이 가능한지 검토하기 위하여 유변학적 분석을 실시하였으며, 세포가 정상적으로 증식 및 분화하는지 확인하기 위하여 세포 독성

실험을 진행하였다.

3. 연구 결과

그림 1은 콜라겐, 알긴산, 그리고 알긴산-콜라겐의 구조체 표면을 주사전자현미경 (scanning electron microscope; SEM)으로 각각 촬영한 결과이다. 콜라겐 구조체에서는 여러 개의 기공이 관찰되는 반면, 알긴산 구조체에서는 100µm 단위의 기공이 전혀 관찰되지 않았다. 알긴산-콜라겐 구조체에서는 일부의 기공이 존재한다는 점을 바탕으로 콜라겐의 첨가가 알긴산이 지닌 문제점을 해결하였다고 판단하였다.

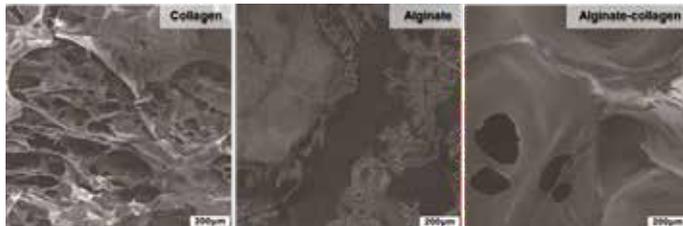


그림 1. 다양한 바이오잉크 특성 확인을 위한 주사전자현미경 사진.

유변학적 특성 분석을 기반으로 적합한 압력 조건을 확립하였으며, 자동 생산이 가능함을 확인하였다 (그림 2 (왼)). 제조된 관류형 구조체가 소장과 유사한 형태를 보이고 있음을 알 수 있으며 (그림 2 (중)), 희생 재료가 빈 통로를 형성함과 동시에 내포된 장 상피 세포를 정상적으로 벽면에 부착시켰음을 알 수 있었다 (그림 2 (오)).

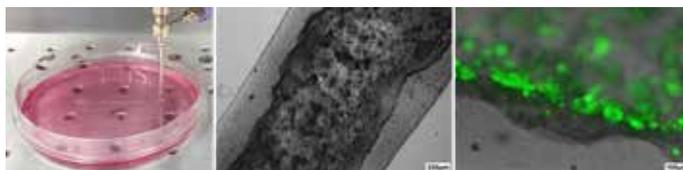


그림 2. (왼쪽) 자동 프린팅 공정 확인. (중앙) 소장과 유사한 형태인 관류형 구조체를 프린팅. (오른쪽) 세포의 부착성과 독성 여부를 관찰. Live/dead 시약을 이용하여 살아있는 세포는 초록색으로, 죽은 세포는 빨간색으로 염색.

동적 배양 조건을 구현하기 위하여 장 상피 세포를 골고루 부착한 관류형 구조체를 플랫폼에 고정한 후 락커 (rocker) 위에 배치하였다. 이때 유체의 흐름이 소장의 기능과 밀접한 연관이 있는 용모로의 분화를 촉진하였는지 검토하기 위하여 세포면역염색법 (immunocytochemistry)을 시행하였다. 그림 3의 초록색은 용모의 구조적 구성물질 중 하나인 F-actin을, 빨간색은 장벽 기능에 관여하는 밀착연접 구성물질 중 하나인 ZO-1을, 파란색은 장 상피 세포의 핵을 나타낸다. 이를 통하여 관류형 구조체 내 세포가 이상적인 용모 형태로 응집된 채 기능하고 있음을 관찰할 수 있었다.

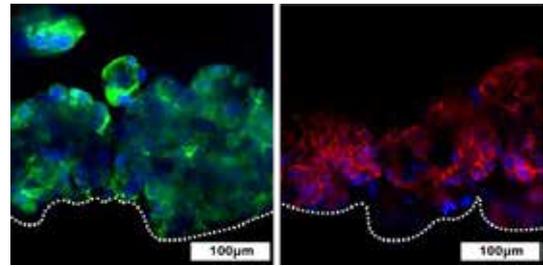


그림 3. 세포면역염색법 시행 후 공초점 현미경으로 촬영. 초록색은 F-actin, 빨간색은 ZO-1, 파란색은 DAPI.

이와 같은 결과를 바탕으로 본 연구에서 제작한 소장 칩이 유의미한 실효성을 지니고 있음을 증명하였다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (no. 2020R1C1C1011147).

5.참고 문헌

- [1] Kim, Hyun Jung, et al. "Human gut-on-a-chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow." *Lab on a Chip*, Vol. 12, p.2165-2174, 2012.
- [2] Jochems, Paulus GM, et al. "Development and validation of bioengineered intestinal tubules for translational research aimed at safety and efficacy testing of drugs and nutrients." *Toxicology in Vitro*, Vol. 60, p.1-11, 2019.
- [3] Gao, Qing, et al. "Coaxial nozzle-assisted 3D bioprinting with built-in microchannels for nutrients delivery." *Biomaterials*, Vol. 61, p.203-215, 2015.

비전 기반 스트레인 센서와 다축 스트레인 매핑을 이용한 신체 동작 모니터링

홍성욱¹, 박성민^{1,2*}

포항공과대학교 기계공학과¹

포항공과대학교 IT융합공학과²

Body motion monitoring using computer vision-based optical strain sensor with multiaxial strain mapping

Sunguk Hong¹, Sung-Min Park^{1,2*}

Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea¹

Department of Convergence IT Engineering, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea²

* sungminpark@postech.ac.kr

Abstract

Nanotechnology-based soft strains sensors can play a major role in monitoring body motions for rehabilitative purposes. However, low reproducibility of the technology due to the complex fabrication methods, short lifetime, and vulnerability to physical environment remain as challenges. Here, we solved the aforementioned problem by developing a new class of wearable strain sensor system so called computer vision-based optical strain (CVOS) sensor system with real-time multiaxial strain mapping. The CVOS system is based on the streamlined-easily fabricated soft silicone substrate, which acted as sensing marker, and a tiny camera, as a highly sensitive motion detector. Real-time multiaxial strain mapping allows for measuring and distinguishing complex multi-directional strain patterns, providing the proposed CVOS sensor with higher scalability. Our findings clearly suggest that integrating vision and soft sensor tech is a promising approach that enables highly sensitive body motion sensor with long-term operability for real-world applications.

1. 연구 배경

유연 스트레인 센서는 높은 민감도, 큰 작동 범위와 유연성으로 인하여 소프트 로보틱스(Soft robotics), 인간-기계 인터페이스(Human-machine interfaces) 등의 분야에 큰 관심을 불러오고 있다. 기존의 유연 스트레인 센서는 일반적으로 유연한 실리콘 필름과 전도성 층으로 구성되며, 유연한 실리콘 필름이 힘을 받아서 인장될 때, 전도성 층의 전기적 성질 변화를 측정하여서 부착된 표면의 변형 정보를 알 수 있다. 하지만 기존의 유연 스트레인 센서의 경우에는 복잡한 마이크로/나노 공정으로 제작되기 때문에 수율이 낮으며, 외부 충격과 환경변화에 취약한 전도성 층으로 구성되기 때문에 수명이 짧고, 신뢰성이 낮은 문제점을 갖고 있다 [1].

최근, 기존의 유연 스트레인 센서의 한계를 극복하기 위해 다양한 센싱 메커니즘을 갖는 센서들이 발표되었다 [2]. 이중 광학식 유연 스트레인 센서는 전도성 층의 전기적 특성의 변화대신 센서가 인장 될 때의 광학적 특성 변화를 이용해서 변형 정보를 획득한다. 기존에 제시된 광학식 유연 스트레인 센서의 경우 높은 재현율과 반복성을 보여주었지만, 외부 광원의 세기나 방향 등에 취약한 문제점을 갖고 있다. 따라서, 다음 버전의 센서는 안정적인 신호를 지속적으로 측정하고, 신호를 보정할 수 있는 기술이 통합 되어야한다.

인공 지능(AI, Artificial intelligence) 기술과 함께 컴퓨터 비전(Computer vision) 기술은 최근 엄청난 진보를 이루었다. 우리는 인공 지능 기반의 컴퓨터 비전을 기존의 유연 스트레인 센서와 통합하여 센서의 수율, 내구성, 반복성을 획기적으로 향상시킨 컴퓨터 비전 기반의 광학식 스트레인 센서(CVOS, Computer-Vision-based Optical Strain sensor)를 제시한다. 제시하는 센서는 실리콘 필름(Silicon film)과 마이크로 패턴(Micro patterns)의 결합체인 센싱부와 카메라,

렌즈, 광원의 결합체인 감지부로 구성되어 있다 (그림 1). 센서가 부착된 부분이 인장 되면, 감지부가 센싱부의 움직임을 추적하여서 원래 위치에서 얼마나 움직였는가를 기준으로 인장 정도를 측정할 수 있다. 특히, 본 연구에서 제시하는 컴퓨터 비전 기반 광학식 측정 방법은 기존의 유연 스트레인 센서 연구들이 주로 스트레인의 크기에만 집중하는 반면, 부착된 면에 가해지는 스트레인의 방향과 크기를 동시에 측정하고 분석할 수 있는 고유의 특징이 있다. 동시에 분석된 스트레인의 크기와 방향은 카메라로 촬영된 원본 이미지에 오버레이 될 수 있으며, 이를 본 연구에서는 다축 스트레인 매핑이라고 정의하였다.

기존의 유연 스트레인 센서를 이용한 신체 모니터링 연구는 주로 1축의 스트레인 크기에만 집중하였다. 신체의 피부에는 다양하고 복잡한 근육으로 발생하는 스트레인이 복잡하게 적용되기 때문에, 기존의 연구에는 측정할 수 있는 한계가 있다. 하지만, 본 연구에서 제시하는 센서와 다축 스트레인 매핑 기법은, 부착된 면적의 스트레인에 대한 방향과 크기를 면단위로 측정할 수 있기 때문에, 기존에 비해 훨씬 광범위한 변형 정보를 얻을 수 있다. 이러한 정보를 기반으로 본 연구에서는 기존의 유연 스트레인 센서로는 구별하기 힘든 인체의 회전 동작 구별을 매우

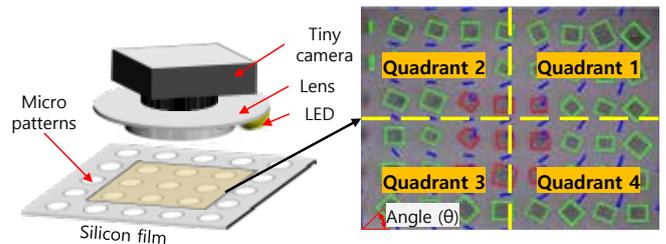


그림 1. 컴퓨터 비전 기반 광학식 스트레인 센서의 컨셉

쉽게 수행할 수 있었다.

2. 연구 방법

그림 2는 제시한 센서의 센싱 메커니즘을 설명하고 있다. 센서에 스트레인이 작용할 경우 마이크로 패턴(흰색 원)의 중심점(빨간 점)이 해당 방향으로 이동한다. 카메라의 FOV는 고정되어 있기 때문에 스트레인이 작용하기 전과 작용한 후의 광학적 좌표만 알 수 있으면, 스트레인의 크기를 유클리디안 거리(Euclidean distance) 기반으로 계산할 수 있다. 이때 초기 마이크로 패턴의 위치와 스트레인 작용 후 마이크로 패턴의 위치는 FLANN (Fast Library for Approximate Nearest Neighbors Matching) 알고리즘과 RANSAC (RANDOM Sample Consensus) 알고리즘을 결합하여 비교 분석할 수 있다. 스트레인의 방향도 유사한 방법으로 계산할 수 있다. 스트레인 방향 계산에서는 초기 마이크로 패턴의 좌표와 현재 마이크로 패턴의 좌표에 역탄젠트(inverse tangent)를 적용하여, 초기 좌표로부터 움직인 각도를 계산할 수 있다.

장치의 제작은 감지부의 경우 상용품으로 구성하였으며, 센싱부의 경우 실리콘의 일종인 Ecoflex를 필름 형태로 제작한 후에, 레이저 가공기를 이용하여 마이크로 패턴을 Ecoflex 필름 위에 각인하여 제작하였다. 센싱부와 감지부의 일정한 거리 유지를 위하여 3D 프린팅으로 제작한 보조 구조물을 이용하였다.

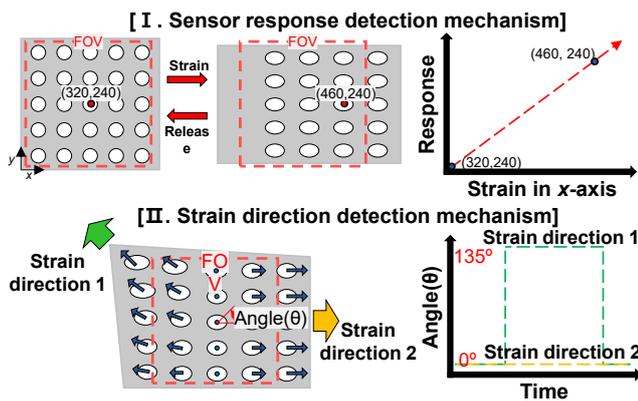


그림 2. 컴퓨터 비전 기반의 광학 센서의 스트레인의 세기와 방향 분석 기법

3. 연구 결과

개발한 센서는 높은 민감도(Gage factor = 503.4), 낮은 히스테리시스(Hysteresis = 0.9%), 넓은 작동 범위($\epsilon = 0\% - 81\%$)에서 높은 선형성($R^2 > 0.99$), 높은 제작 재현성(mean absolute percentage error = 3.1%), 낮은 최소 감지 범위(0.19%), 10000회 이상의 반복 실험에서도 성능이 저하되지 않고 유지함을 보여준다(그림 3). 이러한 성능은, 일반적으로 센서들 간의 성능 비교를 위해 많이 사용되는 민감도와 작동 범위 측면에서도 기존에 센서들에 비하여 우수한 수준에 속한다.

개발된 센서는 신체 모니터링을 위해서 신체 보호대와 결합되었다(그림 4). 기존의 연구들은 주로 신체의 1축 움직임에만 집중하였고, 신체의 다양한 움직임을 단일 센싱 시스템으로 측정하는 연구는 거의 존재하지 않는다. 하지만, 본 연구에서 제시하는 센서의 경우 단일 센싱 시스템으로 3축 어깨 회전 동작을 측정하고 구분하는데 성공하였다. 그림에서는 x, y축의 스트레인 크기와 360도 방향의

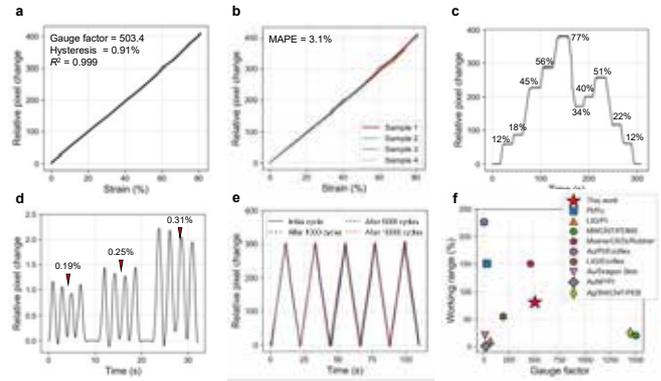


그림 3. CVOS 센서의 성능 a. 센서의 민감도, b. 센서간의 균일성, c. 0%-77%에서의 센서의 응답, d. 작은 스트레인 검출 성능(0.19%-0.31%), e. 반복 인장 시험 결과, f. 기존의 유연 스트레인 센서들과의 성능 비교

스트레인 방향을 그래프로 표현하였다. 스트레인 방향은 캡처한 이미지를 4분할하여 각 사분면의 평균 값을 대표 값으로서 표현하였다. 이 결과에서 스트레인 크기로는 각 동작들의 구분이 힘들 수 있으나, 스트레인의 방향까지 동시에 고려한다면 어깨의 3축 회전 동작을 전부 구분 가능함을 확인할 수 있다. 이러한 결과는 관련 연구에서 종종 간과되는 스트레인의 방향이라는 요소가, 신체의 복잡한 동작을 구분하는데 큰 영향을 줄 수 있다는 점을 시사한다. 본 연구에서 개발한 센서와 센싱 알고리즘은 향후 신체 모니터링 시스템을 만드는데 있어서 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

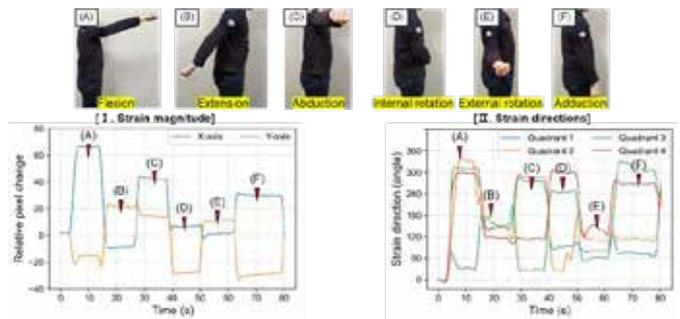


그림 4. 다축 스트레인 매핑을 이용한 신체 동작 모니터링 (어깨의 3축 회전 동작)

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF)와 Institute of Information & Communications Technology Planning & Evaluation (IITP)의 과제의 지원을 받아서 진행되었음. (NRF-2022M3C1A3081294, NRF-2020R1A2C2005385, NRF-2020R1A6A1A03047902, NRF-2020M3H4A1A02084830 and IITP-2020-0-01822)

5. 참고 문헌

- [1] H. Jung, et al. "Nano-cracked strain sensor with high sensitivity and linearity by controlling the crack arrangement." *Sensors*, Vol 19, No.12. p.2834, 2019
- [2] J. Gu, et al. "Self-powered strain sensor based on the piezo-transmittance of a mechanical metamaterial." *Nano Energy*, Vol 89, p.106447, 2021.

Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) detection of surface-adsorbent toxic substances on microplastics *via* surface acoustic waves (SAWs)

Hyeong Min Ahn^{1,2,*}, Chang Ki Lee¹, Kwang Bok Kim¹

¹Digital Health Care R&D Department, Korea Institute of Industrial Technology, Cheonan, South Korea

²School of Biomedical Engineering, Korea University, South Korea

*ahm0809@kitech.re.kr, leechangki@kitech.re.kr, kb815kim@kitech.re.kr

Abstract

Microplastics act as a transport medium for toxic substances, causing health risks when they accumulate in the body. This study aimed to develop a surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) method for detecting surface-adsorbent toxic substances on microplastics. 1 μm polystyrene microparticles (PSMPs) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) such as pyrene, anthracene, and fluorene were used. 50 nm gold nanoparticles (AuNPs) served as SERS substrates. Gold nanogaps were formed on microplastics by surface acoustic waves (SAWs). Raman peaks of the PAHs on PSMP surfaces were detected, revealing a linear relationship between their SERS intensity and concentrations. The detection limit of pyrene, anthracene, and fluorene was 95, 168, and 195 nM, respectively. This method effectively detected individual PAHs adsorbed on PSMPs and presented the potential for monitoring pollutants in aquatic environments.

1. Introduction

Microplastics have become a growing environmental concern due to their ubiquitous presence in ecosystems and their potential to adsorb toxic substances such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs).^[1] These toxic substances lead to significant risks to human health. Traditional methods to detect toxic substances adsorbed on microplastics include gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Although these methods are widely used, they have some limitations. For example, extraction and separation procedures require the use of solvents and other chemicals, which may introduce contamination or errors. More recently, alternative techniques have been proposed for detecting toxic substances, including spectroscopic methods such as surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS).

SERS is a highly sensitive technique that enhances the Raman scattering of molecules.^[2] The SERS signal diminishes exponentially with increasing distance from the metallic surface. Surface plasmon resonance triggers intense Raman scattering from a specific target species within an ideal spatial region of 0–4 nm, where the electromagnetic fields are localized. SERS uses surface plasmonic resonance to detect molecular fingerprints, even at low concentrations. Nevertheless, SERS faces challenges such as the intricate and laborious process of forming nanostructures, inconsistent reproducibility resulting from random hotspot generation, and the demand for specialized knowledge and lengthy procedures to create functional groups on metallic surfaces. Hence, there is a need to simplify the detection process and nanostructure development.

Traveling waves that move along the surface of piezoelectric substrates, surface acoustic waves (SAWs), have traditionally been used in electronics and mechanics for purposes such as sensors. Rayleigh waves, a specific mode of surface traveling waves, are employed in microfluidics as they can efficiently transfer energy to fluids with minimal loss.^[3] Significant research has been conducted on using SAW-based microfluidics to manipulate and modulate particles. As SAW has gained attention in the field of bio-applications,

studies have been conducted on combining it with other technologies.

In this work, we propose a new approach to improve the detection of toxic substances adsorbed on microplastic surfaces using SERS combined with SAWs (Figure. 1). We aimed to form gold nanogaps on microplastic surfaces by aggregating particles based on SAWs to enhance Raman scattering. This proposed method does not require a process of extracting toxic substances from microplastic surfaces. In addition, since SAWs are adopted instead of inorganic salts to induce particle aggregation, it is possible to prevent problems that the coatings and types of microplastics have a limited effect on particle aggregation depending on the concentration of inorganic salts.

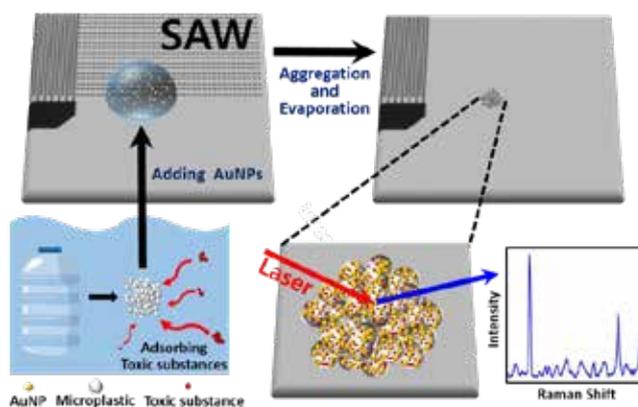


Figure. 1. Schematic representation of SERS detection for toxic substances adsorbed on microplastics using SAWs.

2. Methods

A 4-inch lithium niobate wafer (LiNbO_3 , 128° Y-cut X-propagating, 500 μm thickness, SAW grade, 2 sides polished) was used as a piezoelectric material for SAWs. 10 nm Cr and 50 nm Au electrodes, acting as interdigital transducers (IDTs), were deposited on the LiNbO_3 wafer by UV photolithography and lift-off processes. And hydrophobic coating was applied onto the LiNbO_3 wafer with trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)silane to aggregate particles efficiently.

PAHs, including pyrene, anthracene, and fluorene, 1 μm PSMPs, and 50 nm AuNPs were used for sample preparation. Stock solutions of PAHs were prepared by dissolving them in methanol. PSMPs immersed in PAH solution were shaken at 150 rpm for 72 h to adsorb PAH. The concentration of PSMP and AuNP aqueous suspension was 1.8×10^8 particles/mL and 2.1×10^{12} particles/mL. The PSMP and AuNP aqueous suspensions were mixed for experiments.

To generate SAWs, the sinusoidal signal was applied with 19.04 MHz and 19.4 V. A 1 μL droplet of sample suspension was loaded such that half of the droplet lay in the SAW propagation pathway to induce a single vortex in the droplet (Figure. 2). It led to an average inter-particle distance decrease during droplet evaporation, ultimately resulting in the formation of clusters of PSMPs and AuNPs. After the droplet evaporated completely, SERS signals were measured from the cluster with 1 mW of 785 nm laser for 1 s.

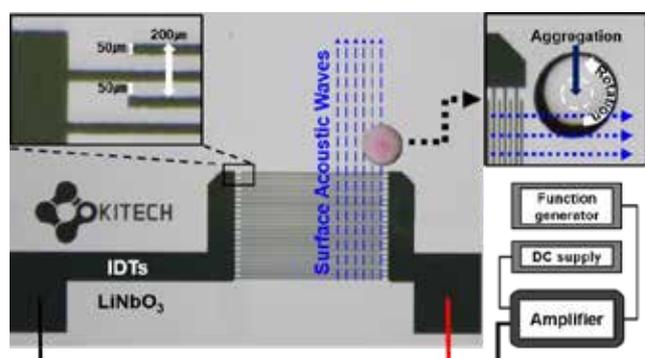


Figure 2. Schematically illustration of particle aggregation by SAWs from IDTs on a LiNbO₃ wafer

3. Results and Discussion

It was performed to observe concentration-dependent SERS spectra of PAHs at different concentrations. Figure. 3 shows the SERS spectra of pyrene in the 300–700 cm^{-1} region. The intensity of the peak at 591 cm^{-1} increased with increasing pyrene concentration. The pyrene peak intensity varied linearly with the logarithm of pyrene concentration in the range of 10 nM to 10 mM. The limit of detection (LOD) of

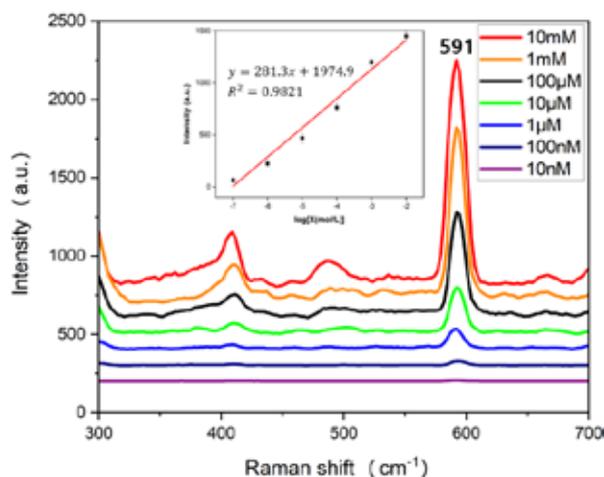


Figure 3. SERS spectra measured from the clusters of AuNPs and PSMPs, which adsorbed pyrene in the range of 10 nM to 10 mM, and relationship between the SERS intensity of pyrene and the logarithm of concentrations.

pyrene with this method was determined to be ~ 95 nM with a coefficient of determination of 0.98. When the same method was used, anthracene and fluorene also showed positive correlations between the SERS intensity and logarithm of the concentration. The calculated LOD were ~ 168 and ~ 195 nM, respectively.

Since a real sample contains various PAHs, the capability to distinguish individual PAHs in mixtures was tested. As shown in Figure. 4, the discriminant peaks of each PAH are labeled with different symbols. The SERS peaks of each PAH matched well with their own characteristic peaks. Although pyrene, anthracene, and fluorene contain fused benzene rings and have similar chemical and physical properties, the spectrum shows that all three PAHs adsorbed on the PSMPs could be discriminated successfully. As the system demonstrated the ability to detect and distinguish toxic substances adsorbed on microplastics, it can be applied to analyze a mixture of surface-adsorbent toxic substances.

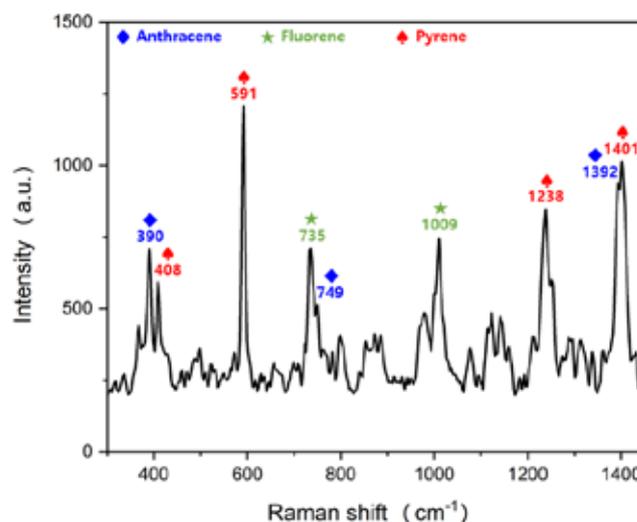


Figure 4. SERS spectrum of a mixture of 3 PAHs with a total concentration of 10 mM adsorbed on PSMPs.

4. Acknowledgement

This work was supported by the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) grant funded by the Korea government (MOTIE) (No.20020423).

5. References

- [1] Hong S, Shim W, Hong L. Methods of analyzing chemicals associated with microplastics: a review. *Analytical Methods*. 2017;9(9):1361-8.
- [2] Han XX, Rodriguez RS, Haynes CL, Ozaki Y, Zhao B. Surface-enhanced Raman spectroscopy. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1(1):87..
- [3] Fu YQ, Luo J, Nguyen N-T, Walton A, Flewitt AJ, Zu X-T, et al. Advances in piezoelectric thin films for acoustic biosensors, acoustofluidics and lab-on-chip applications. *Progress in Materials Science*. 2017;89:31-91.

Dopamine surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) detection *via* surface acoustic wave (SAW)-induced silver nanoparticle clustering

Jin Oh Park^{1,2,*}, Chang Ki Lee¹, Kwang Bok Kim¹

¹Digital Health Care R&D Department, Korea Institute of Industrial Technology, Cheonan, South Korea

²School of Biomedical Engineering, Korea University, South Korea

*realme@kitech.re.kr, leechangki@kitech.re.kr, kb815kim@kitech.re.kr

Abstract

Dopamine (DA) is an important neurotransmitter that interacts with neuropsychiatric diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease. In this study, we introduce a novel surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS)-based sensing technique for DA detection using 50 nm silver nanoparticle (AgNP) clustering induced by surface acoustic waves (SAW). We confirmed that our method can characterize the dopamine molecules up to concentration of 4 nM level under 785 nm laser excitation. This approach can provide a rapid, in situ, label-free SERS sensing method with high sensitivity and linearity. This SAW@SERS sensing technique presents the possibilities of potential application as an ultra-sensitive SERS sensor in various fields.

1. Introduction

Dopamine (DA) is a major neurotransmitter that takes a chemical deliverer between synapse and neuron in human brain. It is involved in various human functions, such as attention, emotion, and motivation. An imbalance in DA is associated with many neuropsychological disorders, including Parkinson's and Alzheimer's disease.^[1] Hence, the detection of DA level is gaining biomedical interest for early diagnose of DA-associated disease. Although there are numerous trials to measure DA level through various analytical techniques, referent analytics face with several challenges, such as low sensitivity, high expertise for analytics.

Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) is an extremely sensitive molecular detection technique by enhancing the Raman scattering from molecules. Through the plasmonic resonance on the nanometallic surface, SERS enables the tracing of molecular fingerprints even in picomolar concentration.^[2] Hence, it has attracted considerable attention in practical chemistry fields, including biomedical medicine and diagnosis. As a result, various SERS-active sensing methods for the neurotransmitters including DA have been developed. However, many challenges have been raised in SERS, such as complex nanostructure development, low reproducibility from random hot spot generation, and considerable processing time. Therefore, SERS activation needs convenient nanostructure development and rapid detection processes.

A surface acoustic wave (SAW) is a surface-traveling wave through the piezoelectric substrate. It has been used in microfluidics due to its efficient transmission to fluids. In addition, SAW has the advantage of microscale device simplicity and the ability to function in micro and nanoscale control. Recently, acoustofluidics is being developed as a biosensing platform with small-volume sample, quick processing. Moreover, various approaches in SAW-based microfluidics have been conducted to manipulate the micro and nanoparticles in colloidal fluid. Therefore, SAW is a notable technique owing to its suitability and compatibility with biomedical application.^[3]

This research introduces a new method for developing nanostructure as a SERS substrate by clustering 50 nm silver nanoparticle (AgNP) based on SAW. The AgNP were

aggregated at the center of a droplet by dispensing AgNP colloid on the SAW transferring area. The AgNP cluster is generated after the colloid evaporated, resulting in extensive nanogaps by AgNP aggregation. Although there is similar approach using SAW-induced nanoparticle aggregation in dynamic operation,^[4] our method provides the static hot spots without any power device connection (Figure. 1). Our approach showed the detectivity up to picomolar level in probe analyte and up to nanomolar level in DA.

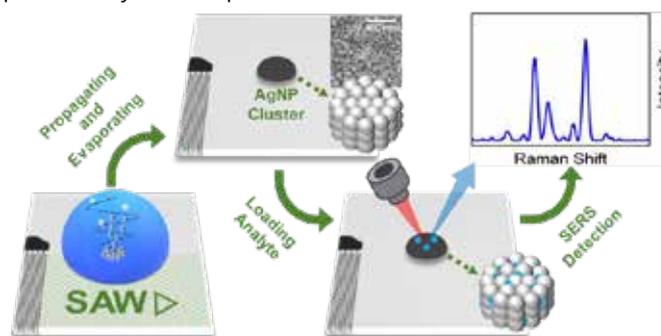


Figure. 1. The schematic working process of SERS detection using SAW.

2. Methods

A 128° Y-cut X-propagating lithium niobate (LiNbO₃) 4-inch wafer (500 μm thick, SAW grade, double-sided polishing) was used as a piezoelectric substrate to high-efficiency acoustic waves owing to its appropriate electromechanical interaction at MHz of wavelengths. The metal electrodes for efficient SAW generation, the interdigital transducer (IDT), were deposited with 10 nm Cr and 50 nm Au on LiNbO₃ through UV photolithography and wet etching processes. The hydrophobic treatment was coated onto the LiNbO₃ to decrease pinning force of colloid using trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)silane. The applied sinusoidal signal was 19.04 MHz for the resonant frequency with 200 mW (19.4 V_{DC}) power supply (Figure. 2).

A 1 μL droplet of 50 nm AgNP colloid with 2.9 × 10¹¹ AgNP/mL concentration was dispensed in an asymmetric position such that only half of the droplet was exposed in the SAW transferring area. This resulted in strong energy transfer to colloidal droplet, which leads to form a single vortex within

a droplet. The AgNP were aggregated at the center of the droplet and a dot-like AgNP cluster remained after the complete droplet evaporation (Figure. 2).

4-mercaptobenzoic acid (4-MBA) samples were prepared by dissolving in ethanol as a probe molecule. DA samples were prepared by dissolving in DI water for the DA sensing. Each 1 μL sample was dispensed onto cluster and evaporated naturally at room temperature. All characterization were measured with 5 mW of 785 nm laser exposure for 10 s.

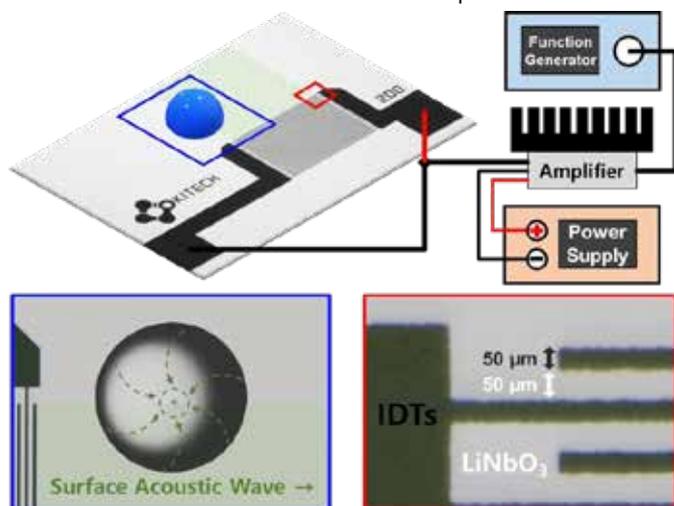


Figure. 2. Device setup for AgNP clustering. The blue box shows the mechanism of AgNP aggregation, and the red box shows a shape of IDTs.

3. Results and Discussion

4-MBA was used as the probe analyte to estimate the SERS detectivity of our method. The spectra in Figure. 3 were collected with 4-MBA concentrations ranging from 1 pM to 1 μM . The intensity decreased as the concentration decreased up to 10⁻¹² M level at a peak of 1074 cm^{-1} . As shown in the linear regression based on 1074 cm^{-1} peak intensities, the estimated detection limit is approximately 1.14 pM with coefficient of determination ($R^2 = 0.94$).

DA was used as the practical analyte to verify the feasibility of our approach as a SERS detection for real-life application.

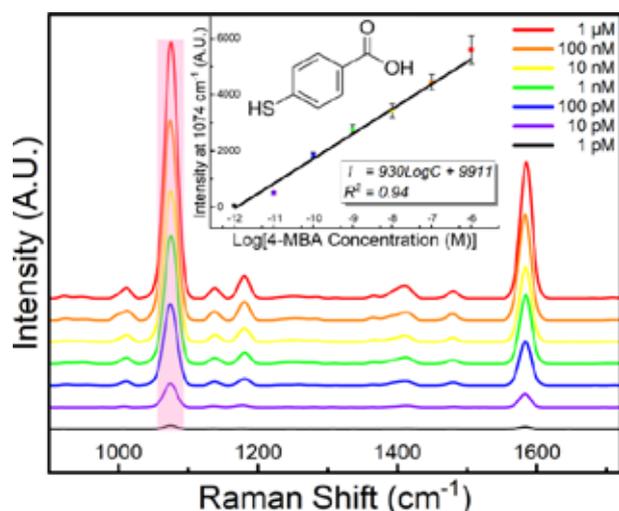


Figure. 3. SERS spectra and linear regression of 4-MBA with concentrations ranging from 1 pM to 1 μM . The pink box indicates the 4-MBA intensities at 1074 cm^{-1} peak.

The spectra in Figure. 4 were collected with DA concentrations ranging from 5 nM to 1 μM . Obvious peaks corresponding to the DA concentrations appeared at 1266, 1324, 1428, and 1480 cm^{-1} . Based on a peak of 1266 cm^{-1} , the intensity decreased by stages as the concentration decreased. As shown in the linear regression based on 1266 cm^{-1} peak intensities, the estimated detection limit is approximately 4.28 nM with coefficient of determination ($R^2 = 0.99$).

Our approach showed the detectivity up to picomolar level in probe analyte and up to nanomolar level in DA. We demonstrated that the SAW activation has an outstanding impact on the AgNP clustering to develop plasmonic hot spots, processing nanogap development and SERS characterization within an hour. This SAW-SERS platform will enable the rapid development of nanogaps and label-free, in situ SERS analysis.

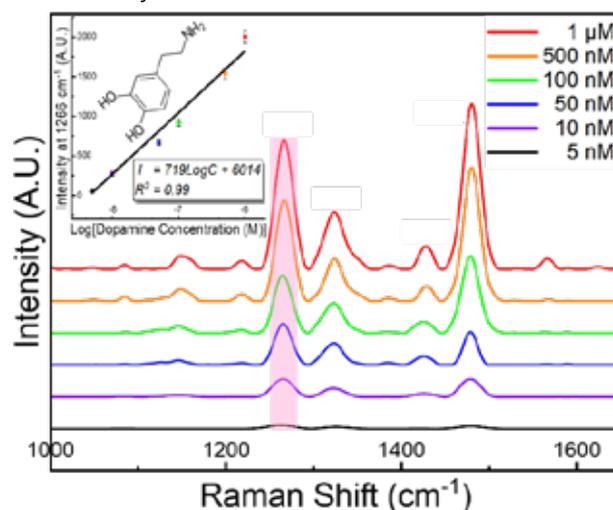


Figure. 4. SERS spectra and linear regression of DA with concentrations ranging from 5 nM to 1 μM . The pink box indicates the DA intensities at 1266 cm^{-1} peak.

4. Acknowledgement

This work was supported by the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) grant funded by the Korea government (MOTIE) (No.20020423).

5. References

- [1] M. O. Klein and D. S. Battagello, et al. "Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases." *Cell. Mol. Neurobiol.* Vol 39, No.1, p31-59, 2019.
- [2] O. Gusebnikova and H. Lim, et al. "New trends in nanoarchitected SERS substrates: nanospaces, 2D materials, and organic heterostructures." *Small* Vol 18, No.25, 2107182, 2022.
- [3] G. Destgeer and H. Cho, et al. "Acoustofluidic particle manipulation inside a sessile droplet: four distinct regimes of particle concentration." *Lab Chip* Vol 16, No.4, p660-667, 2016.
- [4] J. Reboud and C. Auchinvole, et al. "Acoustically controlled enhancement of molecular sensing to assess oxidative stress in cells." *Chem. Commun.* Vol 49, No.28, p2918-2920, 2013.

금 나노섬과 금 나노입자가 결합된 복합 나노구조에서의 고감도 혈당 측정

신세연¹, 권혁주², 변경민^{1,2,*}

¹경희대학교 생체의공학과

²경희대학교 전자정보융합공학과

High Sensitivity Glucose Monitoring based on Hybrid Nanostructure with Gold Nanoislands and Gold Nanoparticles

Se yeon Shin¹, Hyuck Ju Kwon², and Kyung Min Byun^{1,2,*}

¹Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea

²Department of Electronics and Information Convergence Engineering, Kyung Hee University, Yongin 17104, Republic of Korea

*kmbyun@khu.ac.kr

Abstract

Raman scattering effect is widely employed in various fields for both quantitative and qualitative analyses, owing to its exceptional capability to observe molecular-specific vibrations. However, it faces the challenge of the inherently faint signal of Raman scattering, making measurements difficult. Consequently, Raman spectroscopy-based disease diagnosis has been susceptible to drawbacks such as low accuracy and a poor signal-to-noise ratio. To address these limitations, the use of metallic nanostructure can leverage the Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) effect induced by surface plasmon resonance, resulting in a remarkable enhancement of Raman signals. In this study, we propose a highly sensitive SERS platform by simultaneously utilizing gold nanoislands and gold nanoparticles, and we suggest its application in glucose monitoring using 4-MPBA molecules.

1. 연구 배경

표면증강라만산란(Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS)은 금속 표면에 빛이 조사될 때, 빛과 자유전자의 상호작용의 결과로 발생하는 전자의 진동 현상인 플라즈몬이 유전체-금속 계면에 생기면서 나타난다. 특히, 금속 나노 구조체를 사용하여 활성화되는 SERS는 국부화된 표면플라즈몬공명(Localized surface plasmon resonance, LSPR)현상을 통해 약한 라만 신호를 극적으로 향상시킬 수 있다. 금이나 은 나노 입자 기반의 SERS 측정은 높은 신호대잡음비(Signal to Noise Ratio)로 라만 신호 강도를 높일 수 있지만, 나노 입자의 응집 및 불균일한 분포로 인한 낮은 재현성의 문제가 발생할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 금 나노섬(Gold Nanoislands, GNIs)과 금 나노입자(Gold Nanoparticles, GNPs)를 이용한 Glucose 분자 검출 방식을 제안한다. 규칙적인 패턴을 가진 GNIs를 사용하여 선형성 및 재현성을 향상시키고, 이에 자가 조립된 GNPs를 이용하여 라만 신호의 세기를 높여 Glucose 분자를 매우 민감하게 측정할 수 있을 것이다.

과거의 많은 연구에서는 4-Mercaptophenylboronic acid(4-MPBA) 분자가 SERS 기법을 통해 Glucose 분자를 검출하는데 활발하게 사용되었다. GNIs와 GNPs로 구성된 SERS 기판을 사용하여 Glucose를 검출하기 위해서는 먼저 Glucose를 금 나노 섬 혹은 금 나노 입자가 증착된 기판에 부착해야 한다. 그러나 Glucose는 금과 화학적으로 친화성이 낮아 이들을 연결하기 위해 4-MPBA를 사용한다. 4-MPBA의 티올기로 금 입자에 부착하고, 수산기로 Glucose와 결합한다. 이를 통해 그림1.과 같이 친수성의 Glucose 분자와 소수성의 금 입자가 4-MPBA를 매개로 연결된다. 4-MPBA 분자가 GNPs과 결합되면 SERS peak는 주로 1070cm^{-1} 에서 나타난다. 그러나 Glucose와 결합하는 과정에서 4-MPBA 분자가 GNPs쪽으로 구부러지며, 이 과정에서 4-MPBA 분자와 GNPs 사이의 거리가 가까워져 두 분자 사이에 발생하는 핫스팟의 개수가 증가한다.

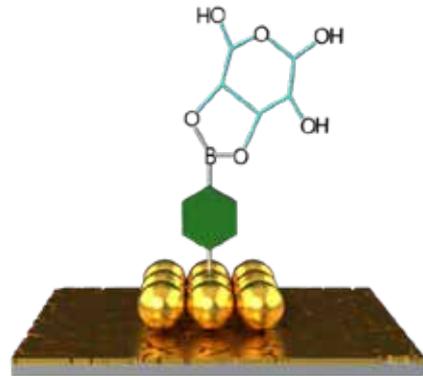


그림 1. 제작된 복합 나노구조 기판에서의 혈당분자 측정

2. 연구 방법

전자빔증착(Electron-beam evaporation)과정을 통해 6 nm 두께의 금 레이어를 실리콘 웨이퍼 위에 증착한다. 이 과정을 통해 균일한 GNI 패턴이 형성된다. 또한, GNP 용액을 천천히 증발시켜 GNPs 메니스커스 라인을 만들기 위해 대류자가조립법(Convective Self-Assembly, CSA)을 사용해 GNPs를 고정시킨다. 이 과정을 통해 핫스팟이 더 잘 일어날 수 있다. GNIs와 GNPs간의 SERS 효과는 GNIs만이 증착된 실리콘 웨이퍼, GNPs만이 증착된 실리콘 웨이퍼, GNPs와 GNIs가 모두 증착된 실리콘 웨이퍼 총 3가지의 기판을 통해 비교한다. 각 기판은 1 mM의 4-MPBA 용액에 2시간동안 담구어 4-MPBA의 자가조립과 GNPs에 대해 더 강한 연결성을 갖도록 한다. 그 다음, 4-MPBA가 결합된 기판을 1 nM부터 10 mM까지 농도가 10배씩 증가하는 Glucose 수용액에 30분간 담구어 Glucose와 4-MPBA가 효과적으로 결합할 수 있도록 한다. 각 Glucose 농도에 대한 기판의 라만 세기를 확인하기 위해 라만 현미경을 사용하며, 50초 동안 라만 데이터를 6번 이상 수집하였다.

3. 연구 결과

그림 2.는 금 나노섬 기판을 사용하여 Glucose의 농도를 1 nM부터 10 mM까지 변화시켜 측정된 라만 신호의 세기를 나타내는 그래프이다. 표 1을 통해 기판 중 선형성이 가장 뛰어나지만, 라만 신호의 세기가 매우 작은 것을 확인할 수 있다.

그림 3.는 금 나노입자 기판을 사용한 실험 결과로, 금 나노섬 기판에 비해 선형성은 좋지 않지만 라만 신호의 세기가 약 2.9배로 크게 증가한 것을 확인할 수 있다.

그림 4.는 금 나노섬과 금 나노 입자가 모두 존재하는 기판을 사용한 실험 결과이다. 금 나노섬 기판에 비해 선형성이 다소 떨어지지만 금 나노입자 기판에 비해 선형성이 개선되었으며, 라만 신호의 세기가 금 나노입자 기판에 비해 약 4.6배 증가하여 기판 중 가장 큰 세기를 갖는 것을 확인할 수 있다.

	GNI	GNP	GNI+GNP
기울기 (민감성)	2559	3060	35686
Square of R	0.9777	0.8090	0.8791
4-MPBA 1 mM 라만 신호 세기	6146	57276	60140
Glucose 10 mM 라만 신호 세기	27387	78386	358036

표 1. 세 SERS 기판에 대한 선형적 특성

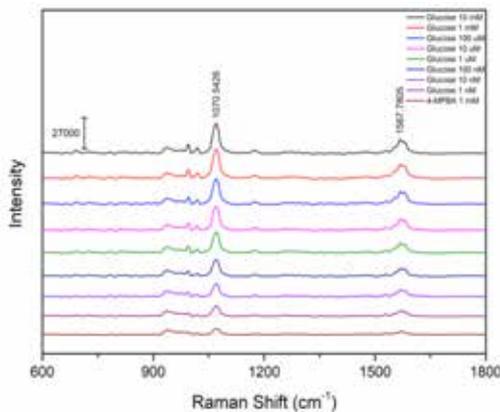


그림 2. 금 나노섬 기판에서의 SERS 특성

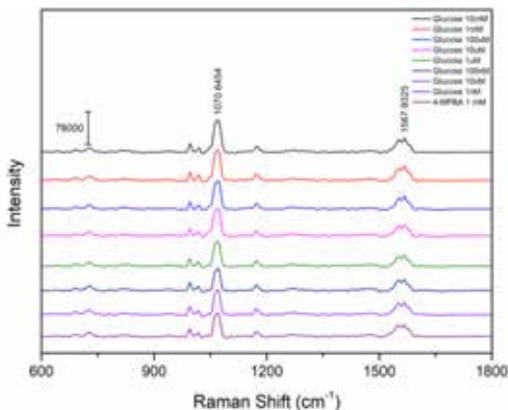


그림 3. 금 나노입자 기판에서의 SERS 특성

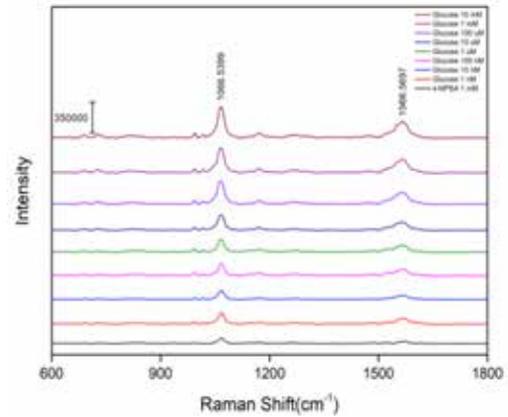


그림 4. 복합 나노구조 기판에서의 SERS 특성

이 세 가지 기판에서 Glucose 10 mM에서의 라만 신호 세기를 그림 5.를 통해 비교하였다. 1070cm⁻¹ peak와 1568cm⁻¹에서 라만 신호의 세기는 금 나노섬 + 금 나노입자 기판, 금 나노입자 기판, 금 나노섬 기판 순으로 큰 것을 확인할 수 있다. 이와 같은 결과를 통해 라만 신호 세기가 가장 크고, 우수한 선형성을 보이는 금 나노섬 + 금 나노입자 기판이 Glucose 분자 검출에서 높은 신뢰성과 안정성을 보일 것으로 판단된다.

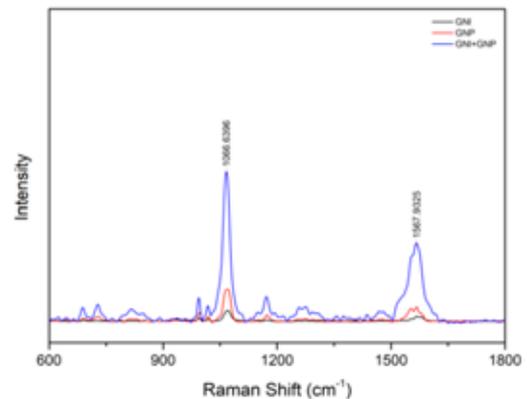


그림 5. 10 mM 해당 분자에서의 라만신호 비교

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2022R1A2C1010151)

5.참고 문헌

- [1] D. Yang, S. Afroosheh, J. O. Lee, H. Cho, S. Kumar, R. H. Siddique, V. Narasimhan, Y. Z. Yoon, A. T. Zayak, and H. Choo. "Glucose Sensing Using Surface-Enhanced Raman-Mode Constraining." *Analytical chemistry*, Vol. 90, No. 24, p. 14259-14278, 2018.
- [2] M. Choi, S. Kim, S. H. Choi, H. H. Park, and K. M. Byun. "Highly reliable SERS substrate based on plasmonic hybrid coupling between gold nanoislands and periodic nanopillar arrays." *Optics Express*, Vol. 28, No. 3, p. 3598-3606, 2020.
- [3] B. Sharma, R. R. Frontiera, A. I. Henry, E. Ringe, and R. P. Van Duyne. "SERS: Materials, applications, and the future." *Materials Today*, Vol.15, No. 1-2, p.16-25, 2012.

유전 영동 표면전하 분석을 이용한 DNA Mismatch 검출

민경준¹, 곽영우¹, 이상우*

연세대학교 나노바이오시스템 연구실¹

Detection of Mismatch of DNA inside a device based on dielectrophoretic surface charge analyzer

Gyeong Jun Min, Gwak Young Woo, Jin Seon Park, 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 mismatched DNA. However, these methods have difficulties of in the complex calibration process and interference in the analyte detection 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 probe-DNA aptamer-functionalized particle for annealing with target DNA which has mismatch. Depending on the number of mismatch, the surface charge/potential formed with probe-DNA changed, and each mismatch DNA can be detected according to the number of mismatch.

1. 연구 배경

DNA의 mismatch는 인간에게 수많은 질병들을 야기한다. Mismatch가 일어난 DNA의 염기종류와 그 위치에 따라 발생하는 질병의 종류가 달라지며, 그러한 원리에 의해 발생한 대표적인 병으로 페닐케톤뇨증과 같은 병이 있다. 이러한 질병을 빠르게 검출하기 위해 이러한 DNA염기들의 불일치를 검출하기 위한 여러가지 기술들이 개발되고 있다.

Aptamer는 특정 화합물과 특이적 결합을 형성하는 인공적인 서열의 DNA로 최근 많은 바이오 센서에 적용되어 매우 뛰어난 검출 성능과 선택적 검출에의 유용성이 입증되었다. DNA mismatch를 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 수백 개의 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 DNA mismatch를 검출하는 능력이 있는지 알아 보았다.

2. 연구 방법

우선적으로 선택한 DNA mismatch는 염기 불일치가 1개, 3개, 5개 일어난 1X, 3X, 5X의 3가지 종류를 선택하였다. 이러한 mismatch의 base가 되는 DNA와 상보결합할 수

있는 P DNA(Aptamer)를 준비한 후 DNA 염기의 불일치에 따른 binding affinity차이에 의해 P DNA와 Target DNA가 결합하는 정도를 조절하였다.

Binding 되는 정도가 조절된 DNA의 경우, Target DNA가 많이 붙을 수록 DNA의 인산기에 의해 표면이 더욱 -charge로 변하고 Target DNA가 적게 붙을수록 표면은 상대적으로 다른 입자들에 비해 +charger가 된다.

PDNA(Aptamer)는 Mismatch DNA와 선택적으로 잘 반응하는 서열로 해당 논문 등에서 가져왔다. 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 순쉬운 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 제작 하였다.

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.

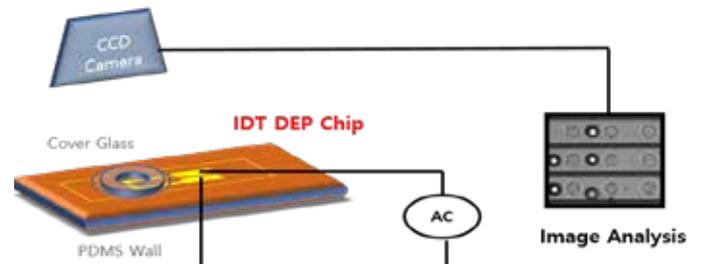


그림 1. 유전 영동 표면전하 분석기의 간략적 이미지

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 가라앉았다 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 pdna 및 target dna를 반응시킨 입자를 각각 찍어 두 입자의 Landing Frequency를 비교하여 dna mismatch갯수에 따른 binding affinity에 의해 입자의 표면전하는 어떻게 변하는지 확인해보았다.

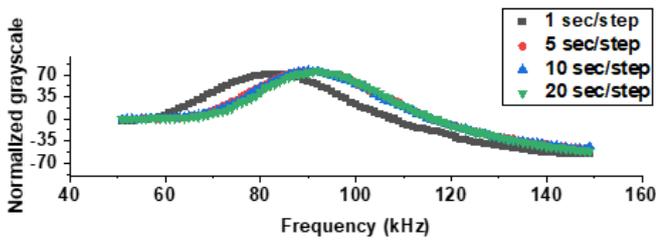


그림 1. 주파수에 따른 입자의 그레이 스케일 값 변화 예시

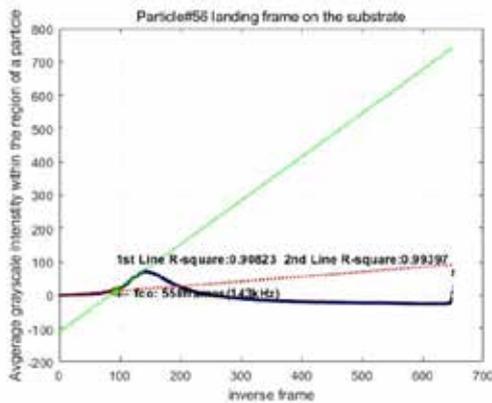


그림 3. 분석 모델을 통해 그레이 스케일 값으로부터 Landing Frequency를 구하는 과정

3. 연구 결과

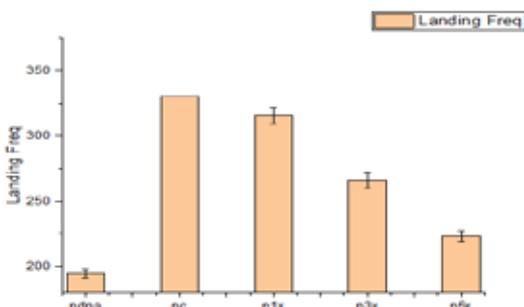


그림 4. 각 조건(pdna~pc, p1x,p3x,p5x)의 입자의 Landing Frequency 측정결과

그래프와 같이 우리는 카르복실(COOH) 입자와 PDNA (Aptamer)를 붙인 입자와 Cdna, X1~5을 반응 시킨 입자를 각각 유전 영동 표면전하 분석기를 통해 Landing Frequency를 비교 분석해 보았다.

카르복실 입자에 P DNA를 반응시킨 입자의 경우, Single strand DNA이기때문에 비교군들중에 가장 +charge를 보여주고있고 이에 따라 가장 낮은 Landing Frequency인 195kHz를 나타내었다.

카르복실 입자에 PDNA와 C DNA를 반응시킨 입자는 가장 높은 Bidning Affinity를 보여주어 결합을 가장 많이 하였고 그에 따른 가장 높은 -charge를 보여주어, Lading Frequency 또한 가장 높은 330kHz를 보여주었다

카르복실 입자에 PDNA와 X1 DNA를 반응시킨 입자는 두번째로 높은 Bidning Affinity를 보여주어 결합을 두번째로 많이 하였고 그에 따른 -charge를 보여주어, Lading Frequency 또한 300kHz를 보여주었다

카르복실 입자에 PDNA와 X3 DNA를 반응시킨 입자는 세번째로 높은 Bidning Affinity를 보여주어 결합을 세번째로 많이 하였고 그에 따른 -charge를 보여주어, Lading Frequency 또한 270kHz를 보여주었다

마지막으로 카르복실 입자에 PDNA와 X5 DNA를 반응시킨 입자는 제일 낮은 Bidning Affinity를 보여주어 결합을 제일 적게 하였고 그에 따른 -charge를 보여주어, Lading Frequency 또한 230kHz를 보여주었다.

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 DNA mismatch의 갯수가 줄어들며 따라 Aptamer 입자와 Target DNA 간의 차이를 Landing Frequency 차이에 의해 설명할 수 있을 것이다. 이를 통해 만들어진 DNA mismatch 검출 시스템의 검출 성능 한계인 LOD를 구해내 입자가 실용적인지 알아볼 수 있을 것이다.

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-Bjerggaard, 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>.

면역학적 반응 모니터링을 위한 신속 시료반응 및 광시야 이미징 기능을 갖춘 통합 미세유체 장치

자키르임란¹, 김중경^{2*}

국민대학교 대학원 기계공학과¹ · 국민대학교 기계공학부²

Integrated microfluidic device with rapid sample reaction and wide field-of-view imaging for immunological response monitoring

Jakir Hossain Imran¹, Jung Kyung Kim^{2*}

Department of Mechanical Engineering, Graduate School, Kookmin University, Seoul 02707, Republic of Korea¹

School of Mechanical Engineering, Kookmin University, Seoul 02707, Republic of Korea²

*jkkim@kookmin.ac.kr

Abstract

Reliable, low-cost, and rapid diagnostic devices are crucial to control and restrict the spread of infectious diseases. However, developing an automated diagnostic device to monitor infectious diseases, typically requires a difficult and time-consuming robotic fluid-handling approach, which is both costly and impracticable. In this study, an integrated microfluidic point-of-care diagnostic device is developed, where sample loading, sample mixing, and image capturing can be controlled by a smartphone device. Sample mixing and loading are carried out by a single motor using a nut-and-bolt mechanism. For wide field-of-view Imaging, we have implemented a curve sample chamber-based imaging method to obtain an aberration-free large field of view. Sample mixing and loading are carried out by a single motor using a nut-and-bolt mechanism. For wide field-of-view Imaging, we have implemented a curve sample chamber-based imaging method to obtain an aberration-free large field of view. By employing bidirectional rotation in our system, we've achieved a 3.3-fold reduction in antibody (Ab)-antigen (Ag) reaction time and higher cell counting accuracy while minimizing the reagent consumption by four times compared to the conventional incubation-based method. To avoid the laborious sample screening procedure, we implemented a curved chamber-based wide field-of-view (FOV) imaging system. By using a curved chamber-based wide FOV imaging system, we were able to analyze a 3.6 μl sample without the need for a time-consuming image scanning process. Furthermore, we achieved a higher WBC cell count compared to the conventional flat chamber.

1. Background

The immune system defends against threats, protecting vital areas of the human body from microbes, viruses, and toxins. Diagnosing immunological issues is challenging due to dynamic illness progression and varied patient sample characteristics at the cellular level.

Traditional diagnostic methods, like PCR and ELISA, are effective but expensive and complex, limiting accessibility in resource-limited areas [1]. In contrast, POC platforms provide a cost-effective, user-friendly, and swift solution, performing effectively with small sample volumes [2].

In the realm of point-of-care devices, the process of mixing plays a crucial role. For microfluidic devices, achieving efficient and rapid mixing is imperative. This capability accelerates reactions, ultimately minimizing response time and expediting the analysis and processing of samples.

In a wide-field imaging system, field curvature is a common issue that typically requires expensive solutions involving multiple lens components and specialized microscopic objectives. This makes the device suitable only for well-funded labs with the necessary space and skilled personnel for operation and maintenance due to its cost, size, and complexity.

In this study, we demonstrated a simple, low-cost integrated microfluidic cell counting device designed for immune cell detection and counting. Our integrated cell

counter device utilizes bidirectional rotation to introduce chaotic advection which effectively mixes the reagent with the blood sample by introducing random vortices within the mixing chamber. We have conducted experiments to assess the mixing efficiency of the Ag-Ab reactions. Also, for efficient cell counting, we integrated a large field-of-view (FOV) fluorescence imaging module. This module employs a curved-chamber-based imaging technique, ensuring distortion-free images across a wide FOV.

2. Methods

We conducted a flow visualization study within the mixing chamber to observe the intricate flow patterns generated by bidirectional rotation. The study employed a high-speed camera and a polystyrene microsphere with a diameter of 10 μm . These microspheres exhibit peak excitation at 540 nm and emission at 560 nm.

For mixing performance evaluation, we first collected 100 μl finger prick blood then added 50 μl of RBC lysis solutions to separate the RBC cells from the blood and incubated them for 10 minutes. After the lysis process, 40 μl of lysed blood was added with 4 μl and 1 μl of antibody (Ab) solutions within the mixing chamber. Then Bidirectional mixing was applied for 0.5, 1, 3, 5, and 10 minutes at both 1:10 and 1:40 Ab-blood mixing ratios. After mixing, the mixed sample was pushed to the detection chamber by forward motor rotation.

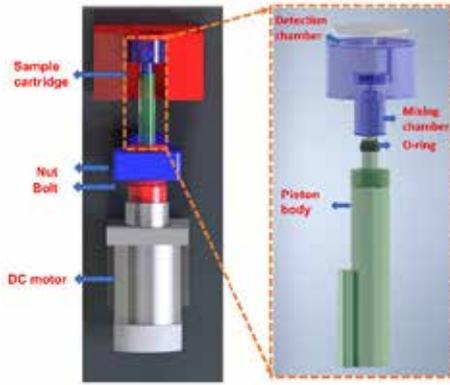


Fig. 1. Experimental setup for Ab-Ag mixing performance evaluation.

Using a fluorescence imaging system, images were taken at different parts of the detection chamber. Mixing performance was evaluated based on the image's signal-to-background (SBR) ratio. The SBR was calculated from the following equation:

$$\text{SBR} = \frac{\text{mean CD4 cell intensity of the images}}{\text{mean background intensity of the images}}$$

To compare the result with the conventional incubation-based method, a reference sample was prepared by adding 50 μl of RBC lysis solutions to 100 μl of whole blood, incubating for 10-15 minutes at room temperature. Then 10 μl Ab solution was introduced to 100 μl of lysed blood, and followed by another 10 to 15 minutes of incubation at room temperature. A 10 μl incubated sample was collected using a C-chip and examined under a microscope.

To evaluate the curved chamber's detection performance, a WBC cell experiment was conducted. 100 μl of whole blood was added to 2ml of 1 \times RBC lysis solution, incubated for 10 minutes, and then centrifuged at 500G for five minutes. After removing the plasma, the sample was washed with 500 μl of 2 mM ethylenediaminetetraacetic acid and 500 μl of 1 mM phosphate buffered saline. After washing, 10 μl of SYTO82 orange fluorescent stain was added to 100 μl of the washed blood sample and incubated for 10 minutes before loading it into the curved detection chamber.

3. Results and Discussion

A stream line analysis was performed to visualize the flow pattern. From the streamline analysis, an irregular and chaotic motion of particles was observed shown in Fig. 2. This chaotic motion can enhance the mixing and dispersion.

Based on the findings from the mixing performance evaluation in Fig. 3. we observed that at a 1:10 Ab-blood

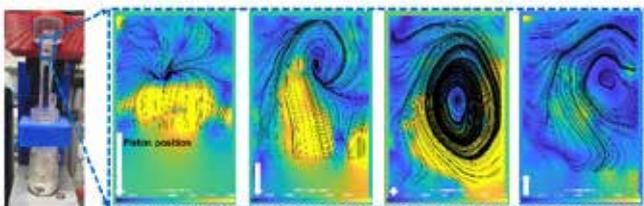


Fig. 2. The streamline analysis in the mixing chamber, different flow pattern is observed during bidirectional rotation.

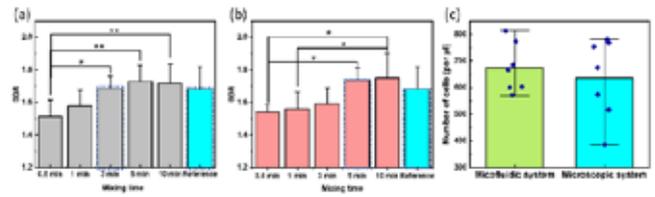


Fig. 3. (a) The SBR of Ab-blood mixing at different mixing times at a 1:10 ab-blood mixing ratio. (b) The SBR of Ab-blood mixing at different mixing times at 1:40 ab-blood mixing ratio. (c) Comparison of cell count result of an integrated system with c-chip-based microscopic cell count.

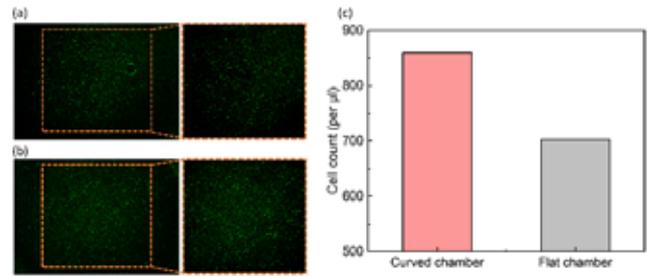


Fig. 4. (a) Wide field of view image ($9.00 \times 6.82 \text{ mm}^2$) in a flat chamber of WBC cells. (b) Wide field of view image of WBC cells in curved chamber. (c) Comparison of WBC cell count in curved and flat chambers.

mixing ratio, the 3-minute mixing resulted in a slightly higher Signal-to-Background Ratio compared to the conventional incubation method, reducing the reaction time by a factor of 3.3. At a 1:40 Ab-blood mixing ratio, we observed a higher SBR than the incubation method, even at a 5-minute mixing time. Additionally, using the same Ab-blood ratio, we obtained a higher CD4 immune cell count compared to the conventional method. This indicates that with bidirectional mixing, reagent consumption is reduced fourfold with better cell counting accuracy. From the experiment on the performance evaluation of the curve detection chamber, we obtained a clear $6 \times 6 \text{ mm}^2$ view of WBC cells shown in Fig. 4. In contrast, in the flat chamber, there were some areas where no cells were detected due to the field curvature effect. Therefore, we obtained a higher WBC cell count in the curved chamber compared to the flat chamber.

4. Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Foundation (NRF) (NRF-2022R1A4A5018891, RS-2023-00241885) funded by the Ministry of Science & ICT and the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) (1415184182/20011377) funded by the Ministry of Trade, Industry & Energy, Republic of Korea.

5. References

- [1] M. Zarei, "Infectious pathogens meet point-of-care diagnostics." *Biosens Bioelectron.* Vol 106, p193–203, 2018
- [2] C. Dincer, R. Bruch, A. Kling, P. S. Dittrich, and G. A. Urban, "Multiplexed Point-of-Care Testing – xPOCT," *Trends Biotechnol.*, vol. 35, no. 8, pp. 728–742, 2017

PDMS의 접착력과 신축성 제어를 이용한 액체금속 기반 웨어러블 센서의 간단한

제작방법

김병진^{1*}, 김성건², 유세영², 이상민², 정준수^{2**}

¹부산대학교 건설융합학부

²부산대학교 의생명공학부

Simple fabrication of liquid metal-based wearable sensor with controlled adhesion and elasticity of PDMS

Byungjin Kim^{1*}, Seong Geon Kim², Seyeong Ryu², Sangmin Lee², Joonsoo Jeong^{2**}

School of Architecture, Urban and Civil Engineering¹

Biomedical Convergence Engineering², Pusan National University, Korea

*twinboy1@pusan.ac.kr

**joonsoo_jeong@pusan.ac.kr

Abstract

Low-toxic liquid metals (LMs) such as eutectic gallium-indium (EGaIn) have gained attention in the field of stretchable wearable electronics. Unlike solid-state metals, LM can withstand unlimited deformation while maintaining their conductivity. However, the liquid nature of LM necessitates robust encapsulation to prevent leakage, limiting the compatibility of LM-based devices with conventional interconnection mechanisms. While polydimethylsiloxane (PDMS) has been commonly used as a substrate for wearable sensors, its stretchability is not sufficient for certain applications that require a high degree of curvature and elongation such as the motion detection of fingers. Furthermore, traditional microfabrication processes for wearable sensors require complicated fabrication processes with special facilities, making them less accessible for research purposes. In this context, we present a simple fabrication method for microfluidic structures employing PDMS doped with polyethyleneimine (PEIE) to enhance its adhesion and elasticity. Additionally, we have incorporated EGaIn as an electrode in wearable sensor applications, ensuring compatibility with the improved stretchability offered by microfluidics.

1. 연구 배경

Polydimethylsiloxane (PDMS)는 부드럽고 유연하며 적절한 탄성을 지니고 생체적합성이 높아 다양한 웨어러블 디바이스 분야에서 주목받아왔다. PDMS는 주로 금과 같은 금속 또는 전도성을 지닌 고분자 물질을 이용하여 센서로 제작이 되어 왔는데, PDMS와 고체 금속 둘 사이의 탄성계수 차이로 인해 기계적인 변형이 가해질 경우 금속이 쉽게 끊어진다는 문제가 있었다. 이를 해결하기 위해 금속을 뱀처럼 구부러진 (serpentine) 형태로 가공하고 도선의 중간 부분을 기판 재료로부터 띄우는 등의 접근을 통해 높은 기계적 변형에 견딜 수 있는 방법이 고안되었으나, 높아진 제작 난이도로 인해 접근성이 다소 떨어졌다. 이러한 고체 금속 전도체의 한계를 해결하기 위한 대안으로 갈륨(Ga) 기반의 액체금속(EGaIn)이 사용되었다. 갈륨 기반의 액체금속은 낮은 독성과 높은 전기전도성, 그리고 생체적합성이 좋은 소재로 주목을 받았다. 기존 고체 전도체를 전극으로 하는 센서에 비해 액체금속 기반의 웨어러블 센서는 높은 신축성과 재구성성(reconfigurability), 자가 치료(self-healing)와 같은 장점들을 보여주었다. 그러나 액체금속 기반의 센서는 액체 금속 패턴을 유지하기 위해 이를 밀봉(encapsulation)하는 과정이 필요한데, 일반적으로 미세 유체관(microfluidic channel) 구조속에 액체금속을 채우는 방식을 사용한다. 그러나 이러한 미세 유체관을 제조하기 위해서는 포토리소그래피 공정과 같은 복잡하고 특수한 장비와 설비가 필요하다는 단점이 있었다. 또한 PDMS가 액체 금속 기반 웨어러블 센서의 재료로 사용하기에는 신축성이 부족하고 피부와 접촉을 위해 메디컬 테이프와 같은 추가적인 작업이 필요하다는 단점이 존재한다.

따라서 본 연구에서는 PDMS에 Polyethyleneimine (PEIE)를 첨가하여 신축성과 접착력을 향상시킴으로, 특수한 미세공정 설비 없이 간단한 도구와 경제적인 재료를 이용하여 미세 유체 채널을 간단하고 신속하게 제작할 수 있는 액체금속 기반 스트레인 센서에 대하여 소개하고자 한다.

2. 연구 방법

액체금속 스트레인 센서의 제작

그림 1.에 표시된 바와 같이 PET 필름에 UV 레이저로 미세 유체관의 패턴을 새긴다. PET 필름에서 잘라낸 패턴 부분을 떼어낸 후, PDMS를 부어 negative mold(음각 주형)을 제작한다. 음각주형에 플라즈마 처리를 하고, 희생층으로 쓰일 텍스트란을 스펀코팅한 후 핫플레이트 위에서 굳힌다. 텍스트란 희생층이 형성된 주형 위에 PEIE가 도핑된 PDMS (PEIE-PDMS)를 스펀코팅한 후 90°C 오븐에서 1시간 큐어링 한다. 큐어링이 완료된 주형 위에 면도날로 틈을 만들고 물을 떨어뜨려 텍스트란을 용해시켜서 미세 유체관 패턴이 있는 PEIE-PDMS 층을 분리한다. 미세 유체관 패턴 PEIE-PDMS층에 액체금속이 들어갈 입구를 펀치 도구로 만들어준다. 이 후 별도로 제작된 PEIE-PDMS 커버 레이어와 결합하여 PEIE-PDMS 미세 유체관을 완성한다. 완성된 미세 유체관의 입구에 액체금속 방울을 얹고 진공 챔버에서 30분간 진공을 걸어준 후 진공을 풀어 액체금속으로 미세 유체관을 채운다. 미세 유체관의 입구를 막고 외부와 연결을 위해 Cu tape를 이용, Cu tape를 미세 유체관의 입구보다 큰 펀치 기구로 자른 후 Cu tape의 접착면과 미세 유체관의 입구에 플라즈마 처리 후 결합하여 센서를 완성한다.

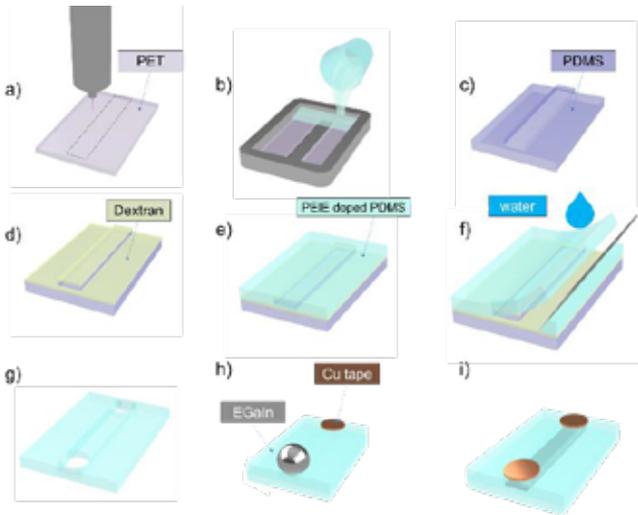


그림 1. 액체금속 스트레인 센서의 제작과정

덱스트란과 PEIE의 사용 비율 최적화

덱스트란 용액의 농도 그리고 PEIE: PDMS의 섞음 비율은 미세 유체관의 형태, 제작과정의 재현성에 영향을 미치기에 위 조건들을 모두 갖출 수 있는 최적의 제작 조건을 찾는 실험을 진행하였다.

스트레인 센서 실험

액체금속 기반 스트레인 센서의 성능을 평가하기 위하여 센서를 왕복운동이 가능한 스테이지에 고정시킨 후 인장-수축을 운동을 시키는 동안의 저항 변화를 측정하여 센서의 전기-기계적 성질을 파악하였다.

03. 연구 결과

덱스트란과 PEIE의 사용 비율 최적화

그림 2. 에서 PEIE: PDMS 섞음 비율과 덱스트란 수용액 농도에 따른 PDMS 채널레이어의 주물로부터 분리 성공률과 채널 변형률을 비교하였다. 채널 변형률(D)은 채널 단면 채널의 윗 너비(W_u)를 아랫 너비(W_b)로 나누어 나타낸다. 덱스트란 농도 67 mg/ml에서 PEIE:PDMS 섞음 비율 3, 4 μ l/g, 이, 덱스트란 농도 83, 100 mg/ml에서는 4 μ l/g의 PEIE: PDMS 섞음 비율에서 PEIE-PDMS 층과 PDMS 주물 사이 분리 성공률이 5% 이하로 감소하다. 덱스트란

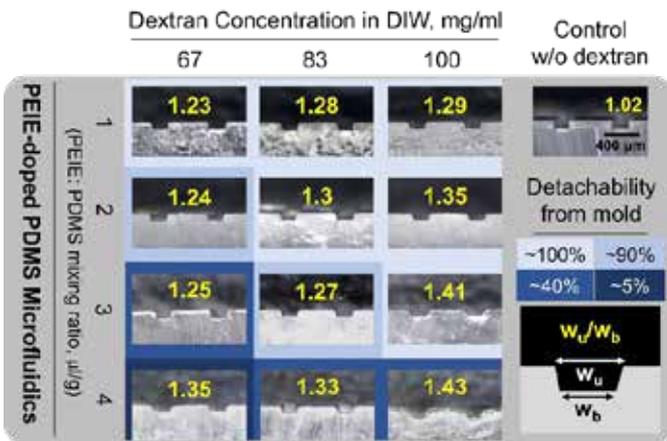


그림 2. 제작과정 최적화를 위하여 덱스트란 수용액 농도와 PEIE: PDMS 섞음 비율을 달리하여 제작한 microfluidics의 단면 형상과 분리(demolding) 성공률

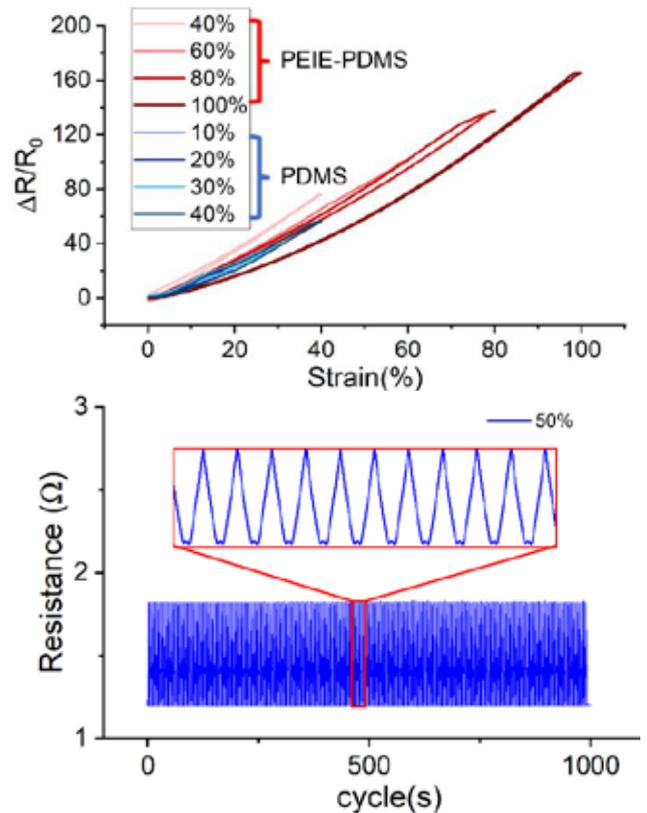


그림 3. PEIE-PDMS와 PDMS로 제작한 스트레인 센서의 인장-수축 실험 결과

수용액 농도와 PEIE: PDMS 섞음 비율이 증가할수록 채널 단면의 변형률(W_u/W_b)을 증가시켰다. 위와 같은 조건들을 종합하여 PEIE-PDMS의 접착력과 신축성 확보, 채널의 변형 최소화, PDMS 주물로부터 분리가능성을 모두 갖출 수 있는 최적 조건으로 PEIE: PDMS 섞음 비율 3 μ l/g 및 덱스트란 수용액 농도 83 mg/ml을 얻었다.

스트레인 센서의 기계적 특성 평가

그림 3. 은 액체금속 스트레인 센서의 기계적 성능 평가를 위해 자동 스테이지를 이용하여 40 %, 60 %, 80 %, 그리고 100%의 인장 변형을 시켜주면서 저항변화를 측정한 결과다. 동일한 방법으로 제작한 기존의 PDMS(10:1) 기반 샘플과 PEIE-PDMS 샘플을 비교하였을 때, 스트레인에 따른 저항 변화에서는 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 PDMS로 제작한 센서는 40 % 이상의 인장에서 파단되는 반면 PEIE-PDMS 센서는 100 %의 인장에도 센서가 파손되지 않고 안정적인 전도성을 유지하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 센서를 50 %의 변형률로 1000번의 인장-수축 실험을 하는 동안의 일정한 저항 변화 폭을 통해 센서가 재현성을 갖추었음을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2023년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 동남권원자력과학기술원 (50594-2023) 및 한국연구재단 (NRF-2022R1C1C1010422)의 지원을 받아 수행하였음.)

5.참고 문헌

[1] Kim, S. H., Lee, S., Ahn, D., & Park, J. Y. (2019). PDMS double casting method enabled by plasma treatment and alcohol passivation. Sensors and Actuators, B: Chemical, 293(April), 115–121.

접착력 조절이 가능한 prestrained PDMS 기반의 간단하고 신속한 유연 전자 소자 미세공정 기술

¹김재인*, ²이재형, ¹정준수

¹부산대학교 정보융합공학과

²부산대학교 전기공학과

Simple and Rapid Microfabrication for Stretchable Wearable Electronics Utilizing Pre-strained PDMS with Tuned Adhesion Forces.

¹Jae In Kim*, ²Jae Hyeong Lee, ¹Joonsoo Jeong¹

¹Department of information Convergence Engineering, Pusan National University, Korea

²Department of Electrical Engineering, College of Engineering, Pusan National University, Korea

*kji7753@pusan.ac.kr

Abstract

A simple and rapid microfabrication process is suggested based on transfer printing using polydimethylsiloxane (PDMS) for flexible and stretchable wearable device. The proposed method employs polyethyleneimine ethoxylated (PEIE) to control the adhesion properties of the donor/receiver PDMS layers and prestrained PEIE-doped receiver substrate. This can overcome the limitations of the existing PDMS-based wearable devices, including the restricted stretchability of polydimethylsiloxane (PDMS) and the requirement for complex microfabrication steps. Furthermore, the transfer-printing of gold pattern onto the prestrained substrate enhances the stretchability of the sensors, mitigating the mechanical mismatch between the polymer substrate and the gold layer. We measured the electromechanical properties of the transferred gold patterns and demonstrated their performance as the wearable temperature and EMG sensors.

1. 연구 배경

PDMS 기판을 사용하는 웨어러블 전자 소자 미세공정 기술은 구부러진 상태에서도 전기적인 기능을 유지할 수 있지만 특수한 장비와 시설이 필요하여 큰 비용과 긴 시간이 소요된다는 단점이 있다. 또한 PDMS의 모듈러스는 사람의 피부에 비해 상대적으로 약 10~30배 높기 때문에 인체에 붙이는 웨어러블 디바이스 재료로는 한계를 지니고 있다. 유연한 PDMS 기판에 단단한 금속 층을 전사하는 과정은 PDMS 기판과 금속 층 간의 기계적 불일치를 유발한다.

기존의 트랜스퍼 프린팅 기술은 스탬프 제작, 표면처리 기술, 분리속도 조절 등 복잡한 제어가 필요하여 공정 시간이 길어지고 난이도가 높아진다는 단점이 있었다. 이러한 한계점을 극복하고자 이전 연구에서는 PDMS의 접착력과 유연성을 조절할 수 있는 PEIE를 사용함으로써 특수한 장비나 정밀한 제어가 필요가 없는 간단하고 빠른 트랜스퍼 프린팅 기반의 미세공정을 제안한 바 있다[1]. 또한 사전변형(prestrained)된 기판에 금속을 전사한 후 기판에 가해진 인장을 풀면, 3차원적으로 물결 형태를 가지는 금속 패턴을 형성하게 되어 금속도선의 인장성을 향상시킬 수 있다[2].

따라서 본 연구에서는 접착력 조절이 가능한 prestrain된 PDMS 기판을 이용해 기판과 금속 층 사이의 기계적 불일치를 줄이고 유연성이 향상된 웨어러블 디바이스 공정을 제안한다. 개발된 미세공정기술의 유효성을 온도센서 및 EMG 센서가 일체화된 다기능 피부부착형 센서 패치 제작을 통해 검증하였다. 이러한 공정을 통해 구부러진 상태에서도 전기적인 기능을 유지할 수 있는 유연한 전자 장치 개발에 응용하고자 한다.

2. 연구 방법

그림 1. 은 제안된 트랜스퍼 프린팅 기반의 미세공정 기술을 이용한 센서 제작공정의 모식도이다. PDMS(10:1, Sylagrd184, Dow)를 PET 필름위에 스펀코팅 (1000 rpm, 30 s)을 한 후 120 °C 온도에서 1 시간동안 큐어링을 하여 도너 기판을 제작한다. 제작된 도너 기판에 금박을 적층하고 UV laser 로 센서의 모양을 패터닝을 해준 후, 센서 외 금박 부분을 벗겨준다. 리시버 기판은 PDMS 10g 당 40 μl PEIE를 넣은 후 스펀 코팅(200 rpm, 30 s) 하여 85 °C 온도에서 2시간동안 경화를 한다. 준비된 리시버 기판을 선형 스테이지를 이용해 prestrain시킨 후, 그 위에 도너 기판의 금박 패턴을 전사하고 다시 스테이지의 인장을 완화시킨다.

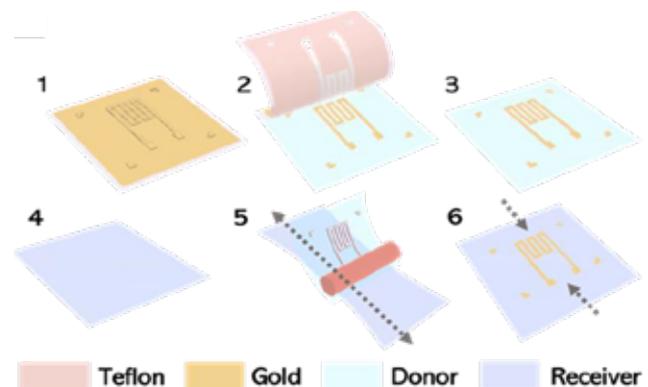


그림 1. 접착력 조절이 가능한 PDMS를 prestrain한 후 금속 패턴을 전사하는 미세 공정 순서도

3. 연구 결과

웨어러블 센서 제작을 위한 PDMS (10:1) 10g 당 40 μ l의 PEIE를 첨가하는 방법을 통해 도너 기판과 리시버 기판 사이의 접착력 차이를 만들어 추가적인 제어없이, 안정적으로 prestrain된 기판에 미세패턴을 전사할 수 있는 공정을 제안했다. 그림 2 A. 에서는 prestrain된 기판에 패턴을 전사한 후 기판의 인장을 초기 상태로 되돌렸을 때, 전사된 패턴의 길이가 종방향으로 줄어들고 횡방향으로 늘어나는 메커니즘을 보여주고 있다. 그림 2 B. 에서 푸아송 비율에 따른 패턴의 종방향 길이 변화와 횡방향 길이 변화 사이의 관계를 계산하여 푸아송 비율에 따른 이상적인 결과값과 실제로 전사된 패턴의 변형된 길이 변화 간의 일치 여부를 확인했다. 이는 prestrain이 높아질수록 전사된 금 패턴의 횡방향 길이 변화율과 종방향 길이 변화율이 증가하는 것을 보여준다. 그림 2 C. 에서 50%에서 200%의 prestrain에 따라 전사된 금박 표면을 관찰한 결과, 안정적으로 금박 패턴이 형성되며 prestrain이 높아질수록 표면의 물결 모양이 강화되는 것을 확인했다.

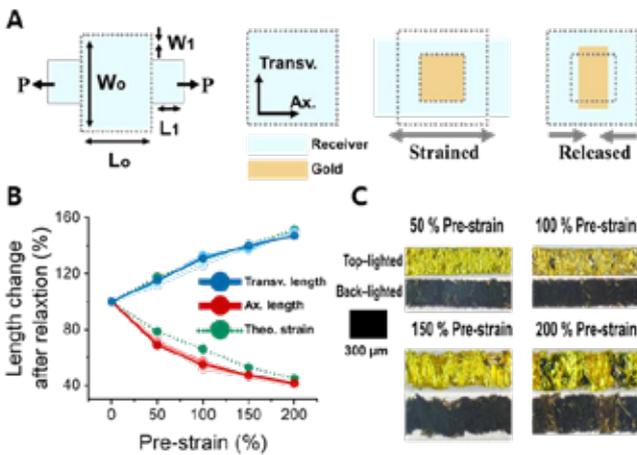


그림 2. Prestrain된 기판 위 금박 전사 메커니즘과 실제 전사된 금박 도선의 이미지

그림 3. 에서는 prestrain에 따라 전사된 도선의 전기적 성능을 3회의 주기 동안 측정된 결과를 나타냈다. Prestrain된 기판에 전사된 패턴은 30%의 인장에 대해 3% 미만의 저항 변화를 보여준다. 이에 비해 prestrain이 되지 않은 기판에 전사된 패턴에서는 30% 인장될 때 300% 이상의 저항 변화를 보여준다. Prestrain된 기판에 전사된 패턴의 표면은 prestrain이 높을수록 물결 형태의 주름이 크게 형성되어, 인장 중에 발생하는 길이 변화에 둔감하게

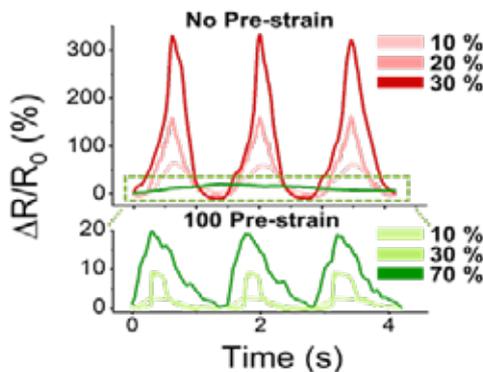


그림 3. 100% 인장시킨 기판과 0% 인장시킨 기판위에 전사된 금박의 인장 주기에 따른 전기적 성능

반응하는 것으로 추측된다. 즉 인장에 따른 길이 변화율이 prestrain되지 않은 기판에 전사된 패턴에 비해 상대적으로 크지 않아 저항 변화율도 상대적으로 낮게 측정된다.

제안된 방법을 활용하여 그림 4 A. 에서 근육의 활성화 및 온도변화 감지를 위한 다기능 웨어러블 장치를 제작하여 피부에 부착하고 늘린 모습을 확인했고 각 장치의 성능을 확인했다. 그림 4 B. 에서 EMG 센서를 팔 부위에 부착하여 근육활성화에 따른 전기적 신호를 측정하였고, 측정되는 동안 근육에 스트레인을 가했을 때 prestrain된 기판에 전사된 센서가 prestrain이 되지 않은 기판에 전사된 센서보다 상대적으로 안정적인 신호를 측정하는 것을 확인했다. 또한 그림 4 C. 에서 온도 변화에 따른 저항 변화는 높은 선형성 ($R^2 > 0.99$)를 보여주고 있으며, 기울기 0.52 $\%/^{\circ}\text{C}$ 의 민감도는 온도 변화를 민감하게 감지하고 측정할 수 있음을 시사한다. 이는 제안된 공정 방법이 신체의 생리학적 모니터링 응용 분야에서 다기능 센싱의 실현 가능성을 나타내고 있다.

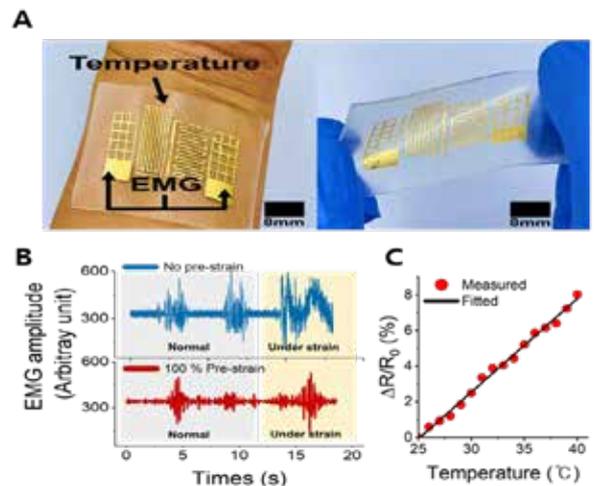


그림 4. 제안된 방법으로 제작된 센서 이미지와 센서의 전기적인 성능 측정 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF), Dongnam Institute of Radiological & Medical Sciences (DIRAMS) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2022M3E5E9016884 and 50594-2023)

5.참고 문헌

- [1] K. I. Kim et al., "Single-Step Transfer-Printing Microfabrication of Soft Bioelectronics Using PDMS with Tuned Adhesion Forces." *ACS Applied Electronic Materials* Vol 5, p2656-2663, 2023.
- [2] J. Tang et al., "Highly Stretchable Electrodes on Wrinkled Polydimethylsiloxane Substrate." *Scientific Reports*, Vol 5, 16527

3D 프린팅 및 전기방사를 이용한 인체 3D 환경성 폐질환 (폐섬유화) 모델 개발

박장호^{1†}, 황소영^{2‡}, 박정규¹, 이진우³, 손국희^{2*}

¹가천대학교 융합의과학과, ²가천대학교 의과대학 흉부외과, ³가천대학교 의과대학 의예과

Development of human 3D pulmonary fibrosis model using 3D printing and electrospinning

Jangho Park^{1†}, Soyoung Hwang^{2‡}, Jungkyu Park¹, Jinwoo Lee³, Kukhui Son^{2*},

¹Department of Health Sciences & Technology, Gachon University, Korea

²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gachon University Gil Medical Center, College of Medicine, Gachon University

³Department of Molecular Medicine, College of Medicine, Gachon University

*dr632@gilhospital.com

Abstract

The lungs, one of the human respiratory organs are the primary organ of the human body for gas exchange and are directly exposed to the external environment, which causes pathological effects such as asthma, tuberculosis, pneumonia, and influenza infections. These lung diseases can damage lung tissue such as microinjury and cause pulmonary fibrosis. Although pulmonary fibrosis is one of the serious threats to human health, studies has been limited. Therefore, we developed new strategy 'Lung-on-a-chip' based on tissue engineering techniques for pathological analysis of pulmonary fibrosis. In this study, we examined the influence of mechanical strain using PDMS housing and 3D printed electrospun TPU membrane. We cultured lung fibroblast cells under high mechanical strain (20% strain, 0.2Hz) and physiological strain (5% strain, 0.2Hz) for 24 h. By applying qRT-PCR, western blotting, immunostaining assays, we demonstrated that the application of high mechanical strain was significantly increased EMT, fibrosis, inflammatory expression. As a conclusion, this Lung-on-a-chip can successfully mimic the lungs' functional movement such as contraction and expansion, so that expected to provide several parameters that are more accurate related to pulmonary fibrosis pathology.

1. 연구 배경

인간 호흡기관 중 하나인 폐는 팽창 및 수축을 통한 가스 교환을 담당하는 주요 기관으로, 외부 환경에 직접적으로 노출되며, 이로 인해 천식, 결핵, 폐렴, 인플루엔자 감염 등의 병리적 영향을 받는다. 이러한 병리학적 질환들은 폐 조직을 손상시켜 폐섬유증(pulmonary fibrosis)을 유발시킬 수 있다. 폐 섬유증은 폐 조직이 손상되어 발생하는 폐질환의 일종으로, 폐에 염증이 발생하고 없어지기를 반복하며 섬유성 결합조직의 증식이 비정상적으로 일어나 정상 폐구조의 파괴 및 폐 조직의 경화를 초래하여 폐가 정상적으로 작동하지 않는 상태를 의미한다.

현재까지 밝혀진 폐섬유증의 병리 기전 중 하나는 반복되는 호흡으로 인해 폐포가 수축과 이완을 반복하면서 조직에 미세손상(microinjury)이 발생하는 것이다. 정상 폐 조직이 호흡을 진행하는 동안 폐포에 가해지는 strain의 변화는 5%정도이나, 20% 이상의 과도한 strain이 지속적으로 가해질 경우, 증가한 strain에 의해 호흡 과정 중 폐포에 미세손상이 지속적으로 발생하여 폐섬유화가 진행된다고 알려져 있다. 따라서 본 연구는 과도한 strain을 인위적으로 가하여 폐 섬유화를 유발시켜 상기 병리 기전에 대해 연구한다.

본 연구에서는 세포 독성이 없고 물리적 성질이 우수한 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU)을 소재로 3D 프린팅 기법을 활용하여, 폐포가 풍선과 같이 들숨 때 사방으로 팽창했다가 날숨 때 다시 사방으로 수축하는 현상을 보다 생리적으로 모사할 수 있도록 Negative Poisson's Ratio (NPR)패턴의 구조체를 제작하였으며, 세포 부착 및 생장을 고려하여 전기방사기법(electrospinning)을 활용하여 나노섬유를 형성하여 세포외기질(extracellular matrix, ECM)를 모사하였다. 이후 polydimethylsiloxane(PDMS)를 이용해 팽창과 수축이

가능한 칩을 디자인하였으며, 이 칩과 패턴구조체를 결합한 폐 모사 칩을 개발하였으며 기계장치를 통해 폐의 팽창과 수축을 재현하였다.

컴퓨터 시뮬레이션을 활용하여 3D 프린팅 세포 배양층의 팽창 및 수축 운동성을 평가하였으며, 세포 배양이 가능한 패턴 구조체에 정상섬유아세포 MRC-5(Medical Research Council cell strain 5, human fetal lung fibroblast cells)를 파종하여 Live&dead assay와 CCK-8 assay를 통해 배양에 적합한 세포 수와 배양 시간을 확립하였다. 이후 팽창 및 수축의 기계적 자극 후 fibroblast가 myofibroblast로 변하는지 qRT-PCR을 통해 Epithelial-Mesenchymal transition (EMT), inflammatory 및 fibrosis marker의 mRNA 발현을 분석하였으며, western blot을 통해 각 marker의 단백질 발현을 분석하였다. 추가로 H&E staining 및 immunostaining을 통해 조직학적 분석을 진행하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 PDMS housing 은 PDMS(Sylgard 184A) 및 경화제를 10:1 비율로 혼합하여 그림 1 과 같이 제작하였다.

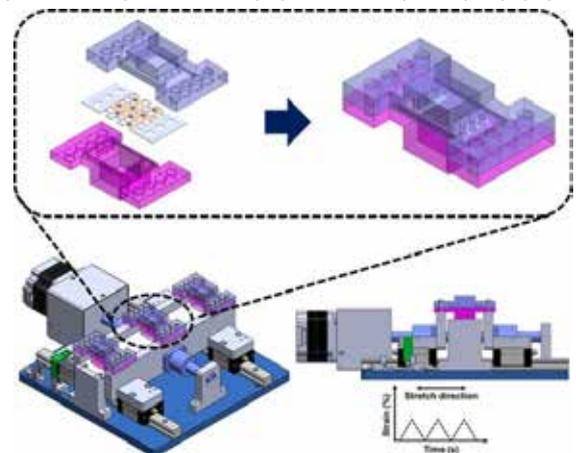


그림 1. 나노섬유막-패터닝 구조체를 장착한 PDMS 칩 모식도

[†]Contributed equally to this work

*Corresponding Author: Kukhui Son

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gachon University Gil Medical Center, College of Medicine, Gachon University Tel: + 82-32-460-3666

E-mail: dr632@gilhospital.com

또한, cell seeding을 위한 ECM 모사 전기방사 칩의 경우, TPU를 특정 패턴으로 fused deposition modeling (FDM) 방식으로 3D프린팅 하였으며, 이후 프린팅 된 scaffold에 전기방사를 진행하여 나노섬유 membrane을 형성하였다.

전기방사는 TPU를 N,N-Dimethylformamide 용매에 10wv%로 용해시켜 용액을 제조하였으며, 위 용액을 flow rate 1 mL/hr, distance 13 cm, voltage 20 kV의 조건으로 전기방사를 진행하여 평균 300 nm 직경의 나노섬유를 형성하였다.

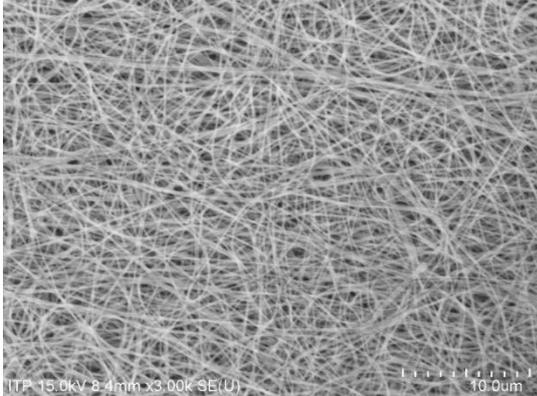


그림 2. 나노섬유막의 SEM 촬영 이미지

제작한 membrane에 MRC-5 세포를 5×10^4 cells/cm²의 비율로 seeding 하였으며, 3일간 배양하였으며, 배양 이후 각 membrane을 PDMS housing에 결착 후 물리적 인장 장치에 체결하여 5% strain, 0.2 Hz 및 20% strain, 0.2Hz에 각각 24h 동안 노출시켰다.

노출 후 각 sample을 회수하여 Live&Dead assay 및 CCK-8 assay를 통해 cell viability를 평가하였으며, qRT-PCR을 통해 EMT, fibrosis, inflammatory marker 등을 평가하였다.

3. 연구 결과

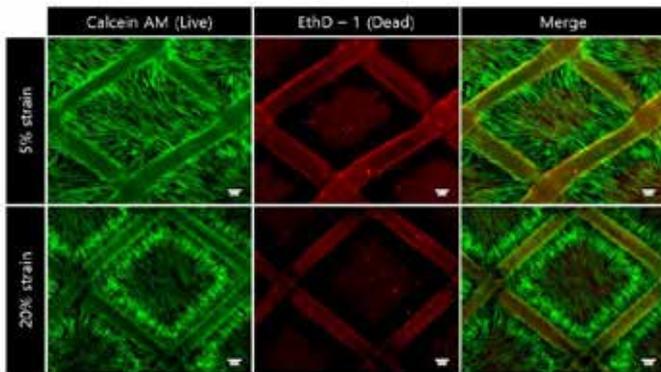


그림 3. 나노섬유막에 seeding 된 MRC-5 세포의 strain 노출 24h 후 촬영한 Live&Dead 이미지

Live&Dead(Invitrogen™) assay를 통해 MRC-5 세포의 생존 양상과 membrane의 부착 양상을 확인하였다. 그림 3에서 확인할 수 있듯, 세포들은 membrane 전반에 걸쳐 고르게 adhesion 된 것을 확인할 수 있었으며, 세포 생존률 또한 높게 나타나는 것을 확인하였다.

CCK-8(Dojindo)를 통해 strain을 가해주기 전과 가한 후의 세포 생존률 변화를 수치적으로 확인하였다.

qRT-PCR을 통해 EMT, fibrosis, inflammatory marker의 발현을 확인하였으며, EMT marker는 strain에 의한 fibrosis 유발 과정 중에서의 fibroblast-myofibroblast 형질 변환에 대

한 여러 요소 중 하나로써 분석을 진행하였다. 5% strain 조건에서, N-Cadherin 은 static 조건에 비해 근소하게 증가하였고, Vimentin 및 Twist의 경우는 근소하게 감소하는 양상을 보였으며, 이는 5% strain이라는 정상 호흡 조건에서는 EMT에 의한 형질변환이 발현되지 않는 것을 확인하였다. 이와 반대로 20% strain 조건에서는 N-Cadherin 이 static 조건에 비해 큰 폭으로 증가하였으며, Vimentin 및 Twist의 발현은 증가하였다. 이는 20% 라는 과한 strain 조건에서는 형질변환이 촉진됨을 시사한다.

Fibrosis marker 로는 Fibronectin을 확인하였으며, 20% strain에서 높은 값으로 발현되는 양상을 확인되었다.

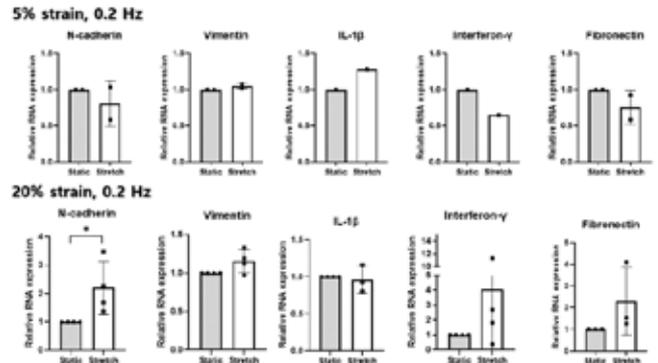


그림 4. Strain 노출에 따른 EMT, fibrosis, inflammatory 인자의 qRT-PCR 결과

마지막으로 inflammatory marker 로서 IL-1 β 및 Interferon- γ 를 확인해보았으며, 특히 Interferon- γ 는 20% strain에서 유의미한 증가를 보였다.

결과적으로, 정상 호흡을 모사한 5% strain 에서는 EMT 및 fibrosis 유발과 관련된 인자들의 유의미한 변화를 관찰할 수 없었으며, 반대로 과한 호흡상태를 모사한 20% strain 에서는 EMT 및 fibrosis 유발 인자들의 유의미한 증감을 확인하였다.

본 연구에서는 20% 이상의 과도한 strain 이 지속적으로 가해질 경우, 증가한 strain에 의해 호흡 과정 중 폐포에 미세손상이 지속적으로 발생하여 폐섬유화가 진행되는 상황을 모사하고자 하였으며, EMT 및 fibrosis 인자들의 발현을 통해 성공적으로 위 환경을 모사하였음을 증명하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 환경부 환경성질환 예방관리 핵심 기술개발사업 과제(ARQ202102023003) 및 보건복지부의 보건의료기술 연구개발사업과제(HX22C0061)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

- [1] Hutchinson, John P., et al. "Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century." *Annals of the American Thoracic Society* 11.8 (2014): 1176-1185.
- [2] Fang, Xiang-Zhi, et al. "Mechanosensitive ion channel Piezo1 mediates mechanical ventilation-exacerbated ARDS-associated pulmonary fibrosis." *Journal of Advanced Research* (2022).
- [3] Ao, Mingfang, et al. "Stretching fibroblasts remodels fibronectin and alters cancer cell migration." *Scientific reports* 5.1 (2015): 8334.

형광자성나노입자의 제작

정윤경^{1*}

인제대학교 나노융합공학과 & 인제대학교 의공학부¹

Fabrication of Fluorescent Magnetic Nanoparticles

Yun Kyung Jung^{1*}

Department of Nanoscience and Engineering & School of Biomedical Engineering, Inje University, Korea¹

*ykjung9@inje.ac.kr

Abstract

Fluorescent sensors are extensively employed in numerous optical sensing applications due to their straightforward analytical approach and exceptional sensitivity. Organic dyes commonly employed in fluorescence sensors exhibit inherent limits that compromise the dependability of optical sensors. These limitations stem from chemical instability and photobleaching phenomena. The utilization of carbon quantum dots (CQDs) as alternatives to organic dyes has been motivated by their advantageous characteristics, including little toxicity, compatibility with biological systems, and facile manufacturing techniques. This study presents the initial development of fluorescent magnetic nanoparticles (FMNs) through the encapsulation of fluorescent carbon quantum dots (CQDs) and magnetic nanoparticles (MNPs) within a polymer nanocomposite. The fluorescence of these FMNs is enhanced due to the encapsulation of numerous CQDs, resulting in improved detection sensitivity compared to individual CQDs. Furthermore, target molecules can be subjected to separation not only based on their magnetism but also utilized for subsequent analysis following the separation process. As a result, the utilization of FMNs possessing both robust fluorescence and magnetism has been employed for the purpose of detecting targets with high sensitivity and specificity, mostly due to the aforementioned benefits.

1. 연구 배경

형광 센서는 간단한 분석 방법과 뛰어난 민감도로 인해 다양한 광학 센싱 응용 분야에서 널리 사용된다. 형광 센서에 일반적으로 사용되는 유기 염료는 광학 센서의 신뢰성을 저하하는 내재적 한계를 가지고 있다. 이러한 한계는 화학적 불안정성과 광 탈색 현상에서 비롯된다. 유기 염료에 대한 대안으로서 탄소양자점 (CQDs)의 사용은 낮은 독성, 생체 시스템과의 호환성, 간단한 제조 기술과 같은 유리한 특성으로 인해 촉진되었다.

본 연구에서는 형광 탄소양자점 (CQDs)과 자성 나노입자 (MNPs)를 중합체 복합 소재 내부에 캡슐화 하여 형광자성나노입자 (FMNs)의 최초 개발을 제시한다 (그림 1). 이러한 형광자성나노입자의 형광은 여러 CQDs의 캡슐화로 인해 향상되어 개별 CQD에 비해 감지 감도가 향상될 수 있다. 또한 타겟 분자는 자기성에 의해 분리될 수 있고, 분리 과정 후 후속 분석에도 사용될 수 있다. 결과적으로 강력한 형광과 자성을 모두 갖는 형광자성나노입자의 사용은 향상된 형광 강도 및 안정성, 생체 시스템과의 호환성, 제조의 용이성, 자기장으로 분리 및 조작할 수 있는 능력에 의해 높은 감도와 특이성을 가지고 타겟 물질을 검출하는 데 사용될 수 있다.

2. 연구 방법

유기 용매 분산 탄소양자점의 합성을 위해 1-pyrenecarboxylic acid를 carbon source로 선택하였으며 ethylenediamine을 passivation agent로 선정하였다. 합성에 사용되는 용매로는 chloroform과 methyl alcohol을 5:1 비율로 혼합하여 사용하였다. 다양한 비율로 두 물질을 용매에 혼합하여 furnace 장비를 통해 외부에서 열을 가하는 방식으로 carbonization을 유도하여 탄소양자점을 합성하였고, 이후 silica-gel column chromatography 방식으로 탄소 양자점의 정제 과정을 거쳤다. 합성을 위해 용매의 양, 합성에 사용되는 물질들의 다양한 혼합 비, 반응 온도, 반응 시간들을 다양하게 변화시켜보았다. 유기 용매에 분산성을 가지는 자성나노입자 합성을 위해 Iron(II) chloride tetrahydrate ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), Iron(III) chloride hexahydrate ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)를 사용하였다. 또한 용해성을 조절하기 위해 oleic acid로 표면을 코팅하는 것을 계획하였고, 합성을 위해 사용되는 Iron(II) chloride tetrahydrate, Iron(III) chloride hexahydrate의 조성과 oleic acid의 양, 반응 온도, 교반 속도 등의 합성 조건을 변화시켜 보았다.

Cumene-terminated PSMA copolymer을 사용하여 polymer shell을 형성하고자 했으며, polymer shell의 내부에 유기 용매 분산성 탄소양자점 및 자성나노입자를 내재화시켜, 형광자성나노입자를 합성하는 것을 계획하였다. cumene-terminated PSMA copolymer, 탄소양자점, 자성나노입자의 양, SDS의 양, 용매의 양, 교반 속도, 초음파 조사 시간, 초음파 강도 등 많은 변수를 변경하여 형광자성나노입자의 성공적 합성을 계획하였다. 보다 구체적으로는 chloroform에 cumene-terminated PSMA copolymer와 자성나노입자, 탄소양자점을 용해시킨 후 SDS가 포함된 3차 증류수를 첨가하여 층 분리를 유도하였다. 이후 macro-emulsion을 형성하기 위해 기계적 교반 과정을 수행하였고,

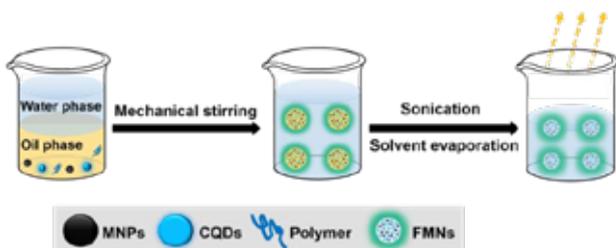


그림 1. 형광자성나노입자 (FMNs) 합성의 개략도

교반이 끝나면 크기 조절을 위해 probe sonicator를 통해 초음파를 조사하였다. 이 후 chloroform을 증발시키기 위해 온도를 높여 저속으로 15시간 이상 교반하였다. 마지막으로 3차 증류수를 첨가한 후 10,000 rpm으로 20분간 원심분리하여 형광자성나노입자 pellet을 수득하였으며, pellet을 3차 증류수에 재분산 시킨 후 자성을 가하며 3차례 세척하여 최종적으로 형광자성나노입자를 수득하였다.

3. 연구 결과

합성한 탄소양자점은 일광 아래에서 육안으로 관찰할 때 짙은 갈색의 색상을 나타내고 365 nm의 자외선 램프를 조사하는 경우 청색의 형광을 방출하는 것을 확인할 수 있었다 (그림 2). 정제 후에는 일광에서 열린 노란색과 투명한 색을 나타내는 탄소양자점 용액이 얻어졌으며, 자외선 램프 조사 시 강한 청색 형광을 방출하는 것을 확인하였다. 얻어진 용액을 분취하여 물을 첨가하였을 때 표기한 것처럼 탄소양자점이 명백하게 물과 유기용매 층으로 나뉘었으며 자외선 램프를 조사했을 때 탄소양자점이 존재하는 유기층에서만 형광이 방출되는 것이 관찰되었다.

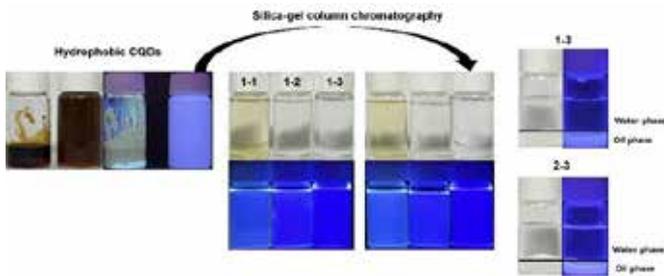


그림 2. 유기 용매 분산 탄소양자점의 합성

유기 용매 분산성을 가지는 자성나노입자를 합성하기 위해 다양한 조건을 시도해 보았으며 최종적으로 선택한 합성 조건의 경우에 합성된 자성나노입자를 ethyl alcohol과 3차 증류수에 첨가하였을 때 명백하게 3차 증류수의 표면에 위치하는 것을 확인할 수 있었으며, 초음파 분산 후에도 ethyl alcohol에서만 분산되고 3차 증류수에서는 분산되지 않는 것을 확인할 수 있어 성공적으로 합성되었다고 판단하였다 (그림 3).

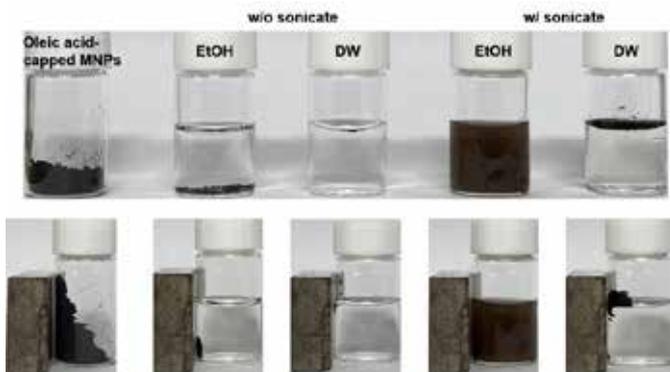


그림 3. 유기 용매 분산 자성나노입자의 합성

Cumene-terminated PSMA copolymer, 탄소양자점, 자성나노입자의 양, SDS의 양, 용매의 양, 교반 속도, 초음파 조사 시간, 초음파 강도 등 많은 변수를 변경하여 형광자성나노입자의 성공적 합성을 계획하였다. 형광자성나노입자의 합성 결과는 아래와 같고 아래 결과에서 L은 원심 분리 후 제거한 상층액을 나타내며, C는

pellet을 재분산 시킨 후 자성을 가하며 세척하는 과정에서 자석에 위치하지 않은 미반응 산물들이 있는 세척액을 나타내며 R은 최종 수득한 형광자성나노입자를 나타낸다. 그림 4에서 보듯이 형광과 자성을 띄는 나노입자를 성공적으로 합성하였다.

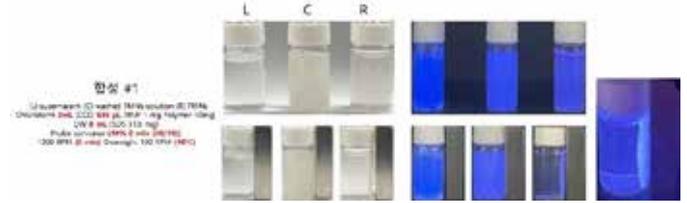


그림 4. 형광과 자성을 가지는 형광자성나노입자의 합성

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단의 중견연구의 과제 지원 (NRF-2022R1A2C1009383)을 받아 수행하였다.

5. 참고 문헌

- [1] Pengfei Zhang, Mohamed S. Draz, Anwen Xiong, Wannian Yan, Huanxing Han, and Wansheng Chen. "Immunoengineered magnetic-quantum dot nanobead system for the isolation and detection of circulating tumor cells." *Journal of Nanobiotechnology* 19 (2016): 116.
- [2] Chenglin Luo, Bang Yu, Qi Qi, Yifang Mi, Zhihai Cao, Qinmin Cui, Zujin Zhao. "Construction of magnetic-fluorescent bifunctional nanoparticles via miniemulsion polymerization for cell imaging." *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 613 (2021): 126062.
- [3] Erqun Song, Weiye Han, Jingrong Li, Yunfei Jiang, Dan Cheng, Yang Song, Pu Zhang, and Weihong Tan. "Magnetic-Encoded Fluorescent Multifunctional Nanospheres for Simultaneous Multicomponent Analysis." *Analytical Chemistry* 86 (2014): 9434-9442.
- [4] Ou Chen, et al. "Magneto-fluorescent core-shell supernanoparticles." *Nature Communications* 5 (2014): 5093.

요산과 잔틴의 동시검출을 위한 그래핀 나노복합체 기반 전기화학 센서의 개발

김근대¹, 조상현¹, 강성웅¹, 이기자^{1,2,*}

¹경희대학교 일반대학원 생체의과학 협동과정, ²경희대학교 의과대학 의공학교실

Development of a reduced graphene oxide nanocomposite-based electrochemical sensor for simultaneous detection of uric acid and xanthine

Geun Dae Kim¹, Sang Hyun Cho¹, Sung Woong Kang¹, Gi-Ja Lee^{1,2,*}

¹Department of Medical Engineering, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

²Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul 02447, Republic of Korea

*gjlee@khu.ac.kr

Abstract

This study aims to develop an electrochemical sensor for the simultaneous detection of uric acid (UA) and xanthine (XT). We prepare the three-dimensional reduced graphene oxide–multiwalled carbon nanotube (rGO–MWCNT) nanocomposite on the screen printed carbon electrode (SPCE) by the electrochemical deposition and co-reduction. The fabricated rGO–MWCNT nanocomposites possess the improved surface area and electrocatalytic activity compared with bare SPCE. The rGO–MWCNT/SPCE showed a high sensitivity on both UA and XT, together with high selectivity and good reproducibility. We expect that this electrochemical sensor based on the rGO–MWCNT/SPCE can be utilized as an effective tool for the diagnosis, treatment and management of gout.

1. 연구 배경

통풍의 주요 임상 증상인 급성 관절염은 관절 내 요산나트륨 결정(MSU)에 의해 유발되며 특정 역치 이상의 혈청 요산(Uric acid; UA) 증가에 의해 형성된다[1]. 통풍 환자는 고혈압, 신장 및 심혈관 질환 등을 동반할 수 있으며, 혈청 내 UA 수치가 증가할 때마다 심혈관 질환 관련 위험성이 증가하는 것으로 추정되므로 지속적인 관리가 필요하다[2].

UA는 퓨린 대사의 최종 대사 산물로서 생성되며, xanthine oxidase를 통해 hypoxanthine에서 xanthine (XT), XT에서 UA로 산화된다. 통풍의 장기적인 치료는 혈청 내 UA 농도를 6.0 mg/dL 미만으로 유지하여 MSU의 용해를 목표로 한다. 하지만 낮은 혈청 UA 농도와 파킨슨 병 등 신경계 퇴행질환 사이의 연관성이 보고되고 있어 장기간 혈청 UA 농도를 3 mg/dL 미만으로 유지하지 않는 것이 권고되는 상황이다. 치료에 주로 사용되는 UA저해제는 allopurinol, febuxostat 와 같은 xanthine oxidase 억제제이다. 장기적인 통풍관리를 위해서는 처방된 약물에 대한 약물 순응도가 중요한데 통풍환자들은 대체로 낮은 복약 유순도를 나타낸다. 따라서, 혈중 UA와 함께 약물의 효능 및 유순도를 평가하기 위한 XT을 동시에 검출하는 것이 통풍의 진단, 치료, 관리에 도움이 될 수 있다[3].

전기화학 센서는 UA, XT을 전기적 신호로 변환하여 검출하는 방식을 통해 높은 민감도와 정확성, 효율적인 비용 및 응답 시간, 적은 시료량으로 간단하게 진단이 가능하다. 특히 screen printed carbon electrode (SPCE)는 Glassy carbon electrode에 비해 단순하고 저렴하며 대량 생산과 휴대성이 용이하다는 장점을 바탕으로, 다양한 소재로 전극 표면을 변형하여 전기활성 및 전도성 등 향상된 전기화학적 특성을 지닌 바이오센서로 제작할 수 있다. 그래핀(graphene)은 높은 기계적 강도, 열 전도성 및 광범위한 표면적 등의 특성을 갖는 흑연의 단일 원자층이다. 특히 환원된 산화그래핀 (reduced graphene oxide; rGO)은 높은 전기전도도 등 우수한 전기적 특성으로 인해 전기화학 센서 분야에서 광범위하게 활용되어 왔다. 이러한 rGO는 다중벽 탄소나노튜브(multi-walled CNT; MWCNT)와 함께 사용하여 3차원 구조의 나노복합체를 형성할 수 있으며, 넓은 표면적,

향상된 전하 이동 속도와 물질 상호작용의 시너지 효과를 바탕으로 안정성 및 민감도가 증가된 효율적인 전기화학 센서로 제작할 수 있다[5].

따라서 본 연구에서는 UA와 XT을 동시에 효과적으로 검출하기 위해 표면적이 향상된 rGO–CNT 나노복합체 기반의 전기화학 센서를 제작하였다. 전기화학적 환원과 증착이 동시에 일어나는 단일 과정 (one-step) 합성을 통해 SPCE에 간편하게 3차원 rGO–CNT 나노복합체를 형성하였으며, 넓은 표면적과 원활한 전자 이동으로 인해 UA와 XT을 효과적으로 검출할 수 있다. rGO–CNT 나노복합체 기반의 전기화학 센서를 이용한 UA와 XT 동시검출에 대한 개략도는 그림 1과 같다.

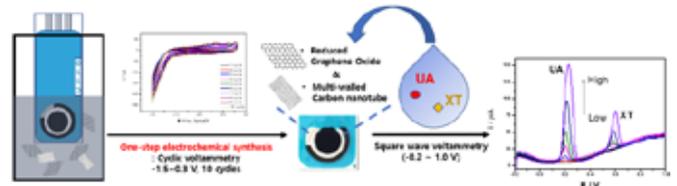


그림 1. MWCNT-rGO/C-110의 전기화학적 증착 및 SWV를 활용한 UA와 XT의 동시검출에 대한 개략도

2. 연구 방법

Metrohm DropSens (Spain)의 SPCE C-110을 사용하여, 0.5 M H₂SO₄ 용액에서 100 mV/s의 scan rate와 -0.5 ~1.0 V의 potential range에서 10 cycle의 순환전압전류법 (cyclic voltammetry, CV)를 통해 전처리하였다.

rGO–CNT 나노복합체의 합성을 위해, MWCNT를 phosphate buffer (PB; 0.067 M, pH 7.4)에 넣은 후, ultrasonicator를 이용하여 300 W에서 10분간 분산시킨다. 분산된 MWCNT 용액을 진공 펌프를 사용하여 Lens paper로 여과시킨 후, 여과된 MWCNT 용액(최종농도 = 0.1 mg/ml)과 1시간 동안 분산시킨 GO 용액 (최종농도 = 1.0 mg/ml)을 잘 혼합하였다. 그런 다음 혼합 용액을 60분간 sonication하여 균일하게 분산시켰다. 전극의 증착을 수행하기 전, MWCNT–GO 용액의 용존 산소 제거를 위해 질소 기체를 10분간

주입했다. 마지막으로, 일정 속도로 질소 기체를 주입하며 50 mV/s의 scan rate와 0.3부터 -1.5 V의 potential range에서 10 cycle 동안 CV를 실시하여 합성하였다. 합성이 끝난 전극은 증류수로 세척한 후, 3차원 구조의 유지를 위해 증류수에 보관하여 사용하였다.

각 농도 별 UA와 XT은 0.1 M PBS (pH 7.4)에 제조되었으며, 용액용 well 이 구성된 전극 위에 100 μ l drop 하여, 0.0 V에서 10분의 accumulation time을 주었다. 이후 UA와 XT에 대한 검출은 네모파 전압전류법 (square wave voltammetry, SWV)를 활용하여 -0.2 ~ 1.0 V의 potential range와 10 mV 진폭, 2 Hz의 주파수, 10 mV의 E step에서 수행되었다.

3. 연구 결과

rGO-MWCNT 나노복합체는 실험 방법에 명시된 최적화된 조건에서 전기화학적 환원 및 증착의 단일 과정 합성법으로 C-110 전극위에 비교적 간단한 방법으로 제작되었다. 이때 사용하는 GO의 양은 최종농도 1.0 mg/mL으로, 해당 농도에서 UA와 XT에 대해 가장 우수한 검출 성능을 나타내었다.

그림 2. 에서는 UA, XT의 동시 검출 평가를 위해 SWV를 수행하였으며, 그림 2(a)에서는 bare C-110, 시판 rGO/SPCE (DRP-110RGPFOX), rGO-MWCNT/C-110를 비교하였다. rGO-MWCNT/C-110 전극은 다른 전극과 비교하여 SWV 곡선에서 UA와 XT의 분리된 두 개의 높은 산화 피크가 관찰되었으나, bare C-110와 DRP-110RGPFOX은 그보다 낮은 수준의 산화 피크가 나타났다. 따라서 MWCNT-rGO가 3D 구조로 인한 넓은 표면적과 우수한 전기적 활성을 기반으로 C-110 전극의 신호를 증가시키고 산화 피크를 명확하게 분리되어 동시에 검출이 가능함을 나타낸다.

그림 2(b)는 UA와 XT의 농도를 동시에 변화시켜 rGO-MWCNT/C-110에 대한 SWV 곡선을 나타낸 그래프이며, I_{pa} 는 UA와 XT의 농도와 비례하여 증가하였다. 그림 2(c), (d)는 ΔI_{pa} 와 UA, XT 농도 기울기를 통해 bare C-110 전극과 비교하였으며, 농도에 따라 선형적으로 증가하였다. UA (1.56-25 μ M)과 XT (6.25-50 μ M)의 선형 범위 내에서 UA에

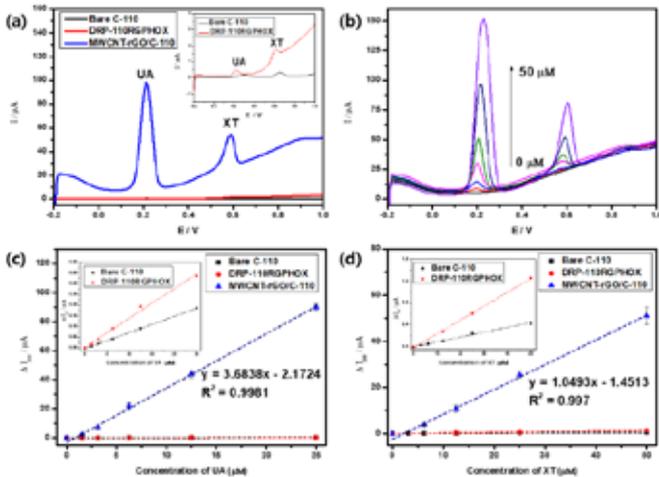


그림 2. (a) Bare C-110, DRP-110RGPFOX와 rGO-MWCNT/C-110의 25 μ M UA, XT SWV 그래프. (b) rGO-MWCNT/C-110를 사용하여 동시 검출한 UA, XT (0, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 μ M)에 대한 SWV 그래프. (c) 0 ~ 25 μ M UA와 0 ~ 100 μ M XT에 대한 bare C-110, DRP-110RGPFOX와 MWCNT-rGO/C-110의 ΔI_{pa} 에 대한 calibration curve.

대한 민감도는 3.6838 μ A/ μ M, $R^2 = 0.9981$ 이며, XT은 1.0493 μ A/ μ M, $R^2 = 0.997$ 의 결과를 나타냈다. 이는 bare 전극과 비교하여 큰 민감도를 가지는 센서를 개발하였음을 확인하였다.

rGO-MWCNT/C-110의 선택성은 25 μ M UA와 XT을 100 μ M ascorbic acid (AA), 5 μ M dopamine (DA)의 존재 하에서 SWV 전류 변화를 비교하였다. 그림 3(a)는 이러한 간섭 물질의 추가에 따른 전류 변화를 비교하였으며, UA와 XT의 산화 피크에는 간섭 물질에 따른 변화가 없거나 미미한 영향만을 나타내는 것에 따라 제작된 전극은 UA, XT 검출에 우수한 선택성을 가짐을 나타낸다. 그림 3(b)에서는 서로 다른 날짜에 제작된 10개의 전극으로 25 μ M UA와 XT의 SWV 응답을 측정하여 재현성을 확인하였다. 상대표준편차(RSD)는 UA의 경우 2.3%, XT의 경우 1.5%로, rGO-MWCNT/C-110의 재현성이 우수함을 확인하였다.

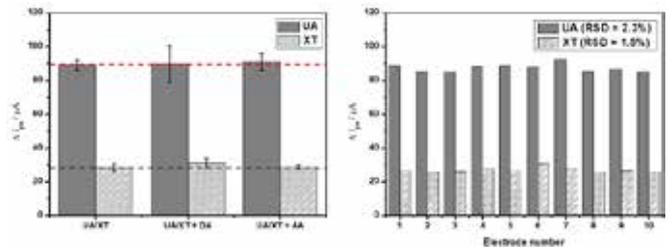


그림 3. (a) 간섭물질 (100 μ M AA, 5 μ M DA)의 존재 하에서 RGO-MWCNT/C-110의 25 μ M UA, XT에 대한 선택성 및 (b) 10개의 다른 rGO-MWCNT/C-110 전극을 사용하여 25 μ M UA, XT에 대한 SWV ΔI_{pa} 값을 측정한 재현성 테스트 결과.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2021R1A2C1093825).

5.참고 문헌

- [1] G. Ragab, and M. Elshahaly. "Gout: An old disease in new perspective – A review." *Journal of Advanced Research*, Vol 8, Issue 5, p.495-511, 2017
- [2] Y. Saito, and A. Tanaka, "Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review" *Journal of Cardiology*, Vol 78, Issue 1, p. 51-57, 2021
- [3] Y. Wang, and M. Deng, "Study on the diagnosis of gout with xanthine and hypoxanthine" *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, Vol 33, Issue 5, e22868, 2019
- [4] N. Baig, and T. Saleh "Electrodes modified with 3D graphene composites: a review on methods for preparation, properties and sensing applications" *Microchimica Acta*, 185, Article number: 283, 2018
- [5] H. Beitollahi, and F. Movahedifar, "A Review on the Effects of Introducing CNTs in the Modification Process of Electrochemical Sensors" *Electroanalysis*, Vol 31, Issue 7, p. 1195-1203, 2018

생분해성 ICP 센서의 비임상 상황에서의 장기간 생체적합성 평가

홍민기^{1, 2)†}, 구자현^{1, 2)†}

고려대학교 바이오의공학과¹

Enduring Biocompatibility of Degradable Sensors for Intracranial Pressure Monitoring: Medical Repercussions.

Minki Hong^{1, 2)†}, Jahyun Koo^{1, 2)†}

¹⁾ School of Biomedical Engineering, College of Health Science, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea, ²⁾ School of Biomedical Engineering, Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
Keystar77@korea.ac.kr

Abstract

Neurological disorders continue to be a primary contributor to worldwide health issues, with 162,890 fatalities due to stroke in 2021. Monitoring Intracranial Pressure (ICP) through embedded sensors is a vital diagnostic approach. Yet, such implants introduce the potential for Health-related Infections (HAIs), which significantly contribute to unexpected in-patient mortalities, especially with internal device placements. This research evaluated the enduring biocompatibility of a degradable ICP sensor in conditions that replicate clinical settings. Our results further the progression of degradable sensors, validating their prolonged biocompatibility in pertinent medical situations.

1. 연구 배경

뇌질환으로 많은 사람들이 고통 및 사망하고 있다. 뇌질환에는 뇌졸중, 뇌수종, 수두 증, 등 다양한 질환이 있으며 그 중 한 예로 뇌졸중의 경우 매년 미국에서 795,000명 이상 환자가 발생하며, 이 중 약 1/4에 해당하는 185,000건이 이전에 뇌졸중을 앓았던 사람들에게 발생한다[1]. 미국의 뇌졸중 관련 비용은 2018년에서 2019년 사이에 거의 565억 달러가 소비되었다[2]. 이러한 사망률과 경제적 비용을 줄이려면 정확한 진단 및 치료가 필요하다. 이러한 노력의 일환으로 무선 임플란트 뇌압센서가 주목받았다. 무선 임플란트 뇌압센서를 실제 환자들에게 사용한 연구로 수술 후 3주에서 3개월 동안 지속 측정을 하였을 때 압력이 올라가서 유지되는 것이 아니라 특정 시간 때에 상승 후 정상이 되는 경우를 확인했으며, 해당 환자를 정밀 검사하였을 때 추가적인 치료가 필요한 것을 확인하였다[3]. 해당 실험에서, 14세 소년 뇌수종 환자의 경우 수술 직후 정상이었으나, 3일 후 아침, 저녁 때 ICP(Intracranial pressure)가 상승하는 것을 확인하였고, 퇴원 후 3개월 동안 지속적인 상승을 관찰하였으며, 추가적인 치료를 진행하였다. 또한 3세 수두증 남자아이 환자의 경우 수술 후 영상장비로는 정상이었으나, 3주 동안 지속 모니터링하였을 때 밤에 40 mmHg까지 ICP가 상승하는 것을 관찰하였으며, 추가적인 치료를 진행하였다. 해당 연구를 통해 ICP의 장기간 모니터링의 필요성을 확인하였다. 장기간 임플란트 센서의 경우 다른 문제가 발생한다. 의료관련 감염(Healthcare-Associated Infection, HAI)와 관련된 문제가 생긴다. HAI는 예상치 못한 병원 내 사망의 약 1/3을 기여하며, HAI의 종류로는 혈류 감염, 수술 부위 감염, 폐렴 및 위장관 감염, 등이 있으며 이 중 수술 부위 감염은 의료기계에서 높은 연관성을 가지고 있다[4]. 완전 임플란트 장비와 외부와 연결되어 있는 장비를 비교하였을 때 외부와 연결되어 있는 장비가 감염 비율이 높으며 완전 임플란트 장비도 연관성이 있는 것을 확인하였다[5].

이를 해결하고자 최근 임플란트 후 시간이 지남에 따라

분해, 흡수 및 배출되어 사라지는 생분해성 임플란트 기계가 주목받고 있다. 관련 연구로는 생분해성이며 생체적합성으로 알려진 Si-NM(silicon-nanomembrane)과 PLGA(Poly lactic-co-glycolic acid)로 제작된 생분해성 무선(NFC, near-field-communication) piezoresistive 방식 ICP센서가 있다[6]. 해당 연구에서는 Male Lewis rat에 2주, 4주, 8주에 걸쳐 생체적합성을 확인하였다(각 주마다 5마리). 음성 대조군에는 생체적합성으로 널리 알려진 HDPE(High-density polyethylene)를 사용하였다. 2주 후 H&E(Hematoxylin and eosin) 이미지를 확인하였을 때, 주변 염증 세포 침윤 및 섬유증 조직은 음성 대조군과 다르지 않은 것을 확인하였다. 해당 연구는 추가적으로 면역조직화학법을 통해 생체적합성을 확인하였다. 뇌 교세포가 센서에 반응하지 않는 것을 확인하였으며, 신경교세포의 응집이 없고 성상세포와 피질 표면의 소교세포 활동은 정상 범위 내에 있는 것을 확인하였다.

본 연구에서는 생체적합성으로 알려진 PBTPA, Mo으로 제작된 생분해성 ICP센서의 장기간(1-6개월) 생체적합성을 확인하였다. 이를 통해 복합 생분해성 물질을 임상상황과 유사한 환경에서 장기간 동안의 생체적합성을 확인함으로써 생분해성 ICP 센서에 도움이 되며 나아가 생분해성 기계의 발전에 도움이 될 수 있다.

2. 연구 방법

뇌혈관질환 환자의 두개내압을 실시간으로 감시하기 위한 무선 뇌압센서의 생체적합성과 뇌 조직에서의 안전성을 평가하기 위하여 NZW(New Zealand White) rabbits 수컷의 우측 대뇌 피질부에 생분해성 센서를 이식하였다. 음성 대조군으로는 생체적합성으로 널리 알려진 PDMS(Polydimethylsiloxane)을 삽입하였다. 그림 1과 같이 이식 후 1, 3 및 6개월 후에 부검을 실시하여 이식부 주변의 뇌 조직에 미치는 여향과 전신독성을 병리조직학 검사를 통하여 평가하였다. 1, 3 및 6개월은 각각 그룹1, 그룹2 및 그룹3으로 지정하였으며, 각 그룹당 대조군과 처치군의 개체 수는 3마리이다. 그룹 1의 대조군은 Rcont 05, 11,

12이며 처치군은 Rcase 04, 06, 10이다. 그룹 2의 대조군은 Rcont 06, 07, 08이며 처치군은 Rcase 07, 08, 09이다. 그룹 3의 대조군은 Rcont 01, 02, 03이며 처치군은 Rcase 01, 02,

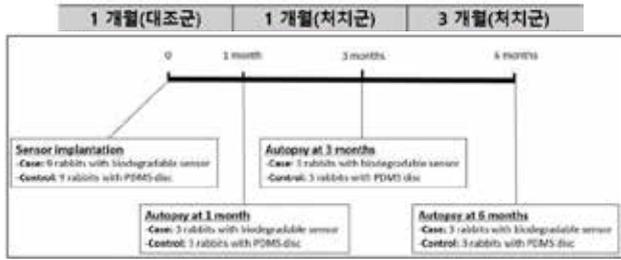


그림 1. 생분해성 센서 장기간 생체적합성 실험 계획 도표

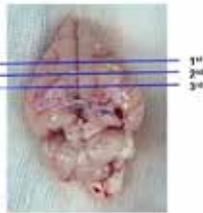


그림 2. 부검 후 토끼 뇌 조직 채취 부위 03이다. 부검 후 그림 2와 같이 뇌 조직의 3개 site의 조직을 채취하여 슬라이드를 제작 및 판독하였다. 3개의 site는 육안적으로 병변부를 조금 포함하는 부위, 육안적으로 병변부를 상당히 포함하는 부위, 육안적으로 병변이 거의 없는 병변부 근처 부위이다.

3. 연구 결과

그림 3에서 1, 3, 6개월 후에 검사를 실시한 대조군과 처치군에서는 센서 삽입부를 중심으로 fibrous encapsulation 조직이 형성되어 있는 것을 확인하였다.

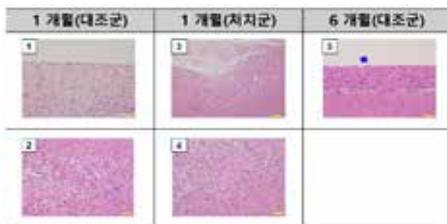


그림 3. 대조군 및 처치군에서의 fibrous encapsulation 확인을 위한 H&E stain 분석 결과

그림 4에서 Encapsulation 조직 주변부에서는 foamy macrophages의 출현과 glial cells의 침윤에 의한 gliosis를 관찰하였다.



그림 4. 대조군 및 처치군에서의 foamy macrophages 확인을 위한 H&E stain 분석 결과

그림 5에서 센서가 삽입되어 있던 삽입부에서는 센서를 제거하면서 유착되어 있던 결합조직이 뜰지면서 조직파편의 형태로 남아있는 것을 확인하였다.

그림 5. 대조군 및 처치군에서의 조직 파편 확인을 위한 H&E stain 분석 결과

그림 6에서 센서가 삽입되어 있던 주변부 조직에서 석회화(mineralization/calcification) 및 세포질에 갈색의 과립을 탐식하고 있는 glial cells의 침윤을 확인하였다. 갈색 과립은 출혈로 인해 유출된 적혈구를 탐식하면서 헤모지데린이 축적되어 나타난 것으로 추정된다.

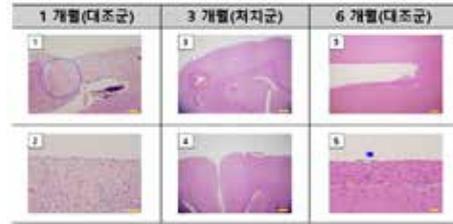


그림 6. 대조군 및 처치군에서의 조직 파편 확인을 위한 H&E stain 분석 결과

대조군과 처치군에 뇌압 측정을 위한 센서를 대뇌 피질부에 삽입한 후, 동물에서 나타나는 전신독성 및 뇌조직의 변화를 병리조직학적으로 평가하는 본 시험조건하에서 실험동물의 전신 장기에서 아무런 병변이 유발되지 않는 것을 확인하였다. 또한, 센서를 삽입하여 두었던 뇌실질에서는 센서 삽입에 따른 기계적 손상과 센서가 삽입되어있는 동안에 유발된 기계적 압박으로 인한 주변 조직의 경도 과사, 석회화 및 fibrous encapsulation을 제외하고는 아무런 이상 소견이 관찰되지 않았다. 센서가 삽입되어 있던 주변부 조직에서 이물질에 대한 정상적인 반응으로 발생하는 foamy macrophages 출현 및 glial cells의 경도 침윤을 제외하고는 심각한 염증반응도 관찰되지 않아 대조군 및 처치군에 사용된 센서는 본 시험조건 하에서는 자극성 및 독성을 유발하지 않아 생체적합성이 높은 것을 검증하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea Grant and Commercialization Promotion Agency for R&D Outcomes(COMPA)과제의 지원을 받아 수행하였음. (2021M3A9G1015618)

5.참고 문헌

[1] National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 2018–2021 on CDC WONDER Database. Accessed February 2, 2023.
 [2] Summary Health Statistics Tables for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2018, Tables A-1b, A-1c
 [3] Welschhold, S. et al. First clinical results with a new telemetric intracranial pressure-monitoring system. *Oper. Neurosurg.* 70, 44–49 (2012).
 [4] VanEpps JS, Younger JG. Implantable Device-Related Infection. *Shock.* 2016 Dec;46(6):597-608.
 [5] Morgan, D., Lomotan, L., Agnes, K., McGrail, L., & Roghmann, M. (2010). Characteristics of Healthcare-Associated Infections Contributing to Unexpected In-Hospital Deaths. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(8), 864-866.
 [6] Kang, S. K. et al. Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain. *Nature* 530, 71–76 (2016).

바이오횡적 적용을 위한 프린징 필드를 이용한 축전기 센서의

민감도와 안정성 향상 구조

박세환^{1,2}, 홍민기^{1,2}, 한승훈^{1,2}, 구자현^{1,2}

고려대학교 보건과학 대학 바이오횡공학과¹

고려대학교 정밀보건과학융합전공²

Enhancing Biomedical Sensor Performance: Design Optimization for Minimized Invasiveness and Improved Functionality

Sehwan Park^{1,2*}, Minki Hong^{1,2}, Seunghun Han^{1,2}, Jahyun Koo^{1,2}

School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea¹

Interdisciplinary Program in Precision Public Health, Korea University²

*jahyunkoo@korea.ac.kr

Abstract

In the realm of biomedicine, implantable electronic devices have assumed increasing significance by transforming the landscape of medical diagnostics, treatment methods, and monitoring practices. However, these devices are not without their challenges, the risk of Health-associated Infections (HAIs), a significant contributor to unforeseen in-hospital fatalities. This factor prevails particularly when devices are externally linked, thereby exposing opening to the surroundings.^[1,2] As a result, suggestions have been made to facilitate dissolution of these devices within the body's natural environment while enabling remote signal transmission beyond closing of the skin.^[3] To safely ensure device dissolution after predesigned lifetime, achieving optimal performance within constrained dimensions to minimize invasiveness becomes paramount. This study introduces design enhancements aimed at augmenting the sensitivity of fringe-field capacitive sensors while conserving the same spatial footprint. Evaluation of each design guarantees efficiency and safety without sacrificing the device's size, charting a promising course toward advancing the functionality of sensors based on fringe-field capacitors within a biomedical framework.

1. 연구 배경

기대수명의 증가와 함께, 인간이 살면서 겪는 다양한 질병이 제시하는 위협은 보건, 의료계열 기술에 대한 관심을 증가시켰다. 의료 기술의 목적을 달성하기 위해서, 정확한 치료 기술만큼이나 필수적인 요소는 정확한 진단기술이다. 전통적인 방법의 진단은 아날로그 기술을 활용한다. 하지만 이러한 방식의 진단은 정확성이 낮다는 치명적인 결점을 갖는다. 따라서 현대의 의료에서, 정확한 진단을 위해 다양한 전자 진단 장비가 동원되고 있다. 전자기기를 사용하는 것은 현대의학의 첨단화를 가능하게 하며, 실제로 진단뿐만 아니라, 치료, 재활의 분야에서 전자기기가 폭넓게 이용되고 있다. 하지만, 일부 장비는 그 크기가 매우 커 제한적인 공간에서 다루기 어렵다.

소재의 가공기술이 발달하며 집약적인 장비를 체내에 삽입하는 것이 가능 해졌다. 일부 전자기기들은 수술의 과정에서, 부수적인 효과를 얻기 위해 삽입되기도 하며, 그 자체의 독자적인 목적의 수술을 동반하기도 한다.

하지만 진단 등 의료 목적을 위한 전자기기일 지라도 이를 침습적인 방법으로 사용하여, 환자의 체내가 외부 환경에 노출되어 있도록 하는 것은 통증을 야기할 뿐만 아니라 감염의 여지를 남기게 되고, 이는 환자의 체내에서 부정적인 면역반응을 초래할 수 있다. 이러한 기기가 동반하는 Health-associated Infections (HAIs)는 병원내에서 계획되지 않은 환자의 사망원인 1위를 기록하고 있다. (1-2)

이와 같이 감염을 야기할 수 있는 진단기기의 사용은

빈도와 지속 시간에 있어서 한계가 존재할 수밖에 없다. 뿐만 아니라, 제한적인 지속시간을 동반하는 간헐적인 사용은 환자 상태를 진단하는 빈도와 기간의 감소로 이어지기도 해, 지속적인 모니터링에 적합하지 않다. 따라서 전자기기의 정확성을 확보하면서도, 침습의 정도가 적어, 환자를 감염의 위험으로부터 벗어나게 하면서도, 지속적이고도 빈번한 환자 모니터링과 치료를 가능하게 하는 새로운 진단 패러다임이 필요하다.

최근의 논문들은 소정의 목적을 달성한 후 체내에서 안정적으로 분해되는 장비들을 다루고 있다. Koo et al.은 통제된 약물 전달을 위해 환자의 생체 내에 완벽하게 삽입될 수 있는 장비를 발표했다. 이 약물전달 장비는 생분해성 물질들로 구성되어 약물이 모두 방출된 후 체내에서 용해되어 사라지기 때문에 2차적인 제거수술이 불필요하다는 장점을 가지고 있다. (3)

본 연구에서는 생체 내에 삽입되는 전자장비의 집약성을 유지하여 침습성을 희생시키지 않는 동시에 정해진 면적 내에서 높은 수준의 민감도를 보장하는 프린징 필드 축전기 센서의 디자인을 제시한다. 동일한 물리적 면적을 유지하면서도, 원하는 측정영역으로부터의 거리에 따라 민감도를 조절할 수 있는 구조측면의 고려사항을 소개한다.

2. 연구 방법

플레이트 제작과 정렬

레이저 커팅과 동시에 금속판의 정렬을 가능하게 했다.

이는 내열 실리콘으로 코팅된 폴리이미드 테이프를 사용하여 구현하였다. 내열 실리콘은 구리 필름(20 μm)이 폴리이미드 위에 안정적으로 접착되어 있을 수 있도록 고정시켰다. 금속 판의 각 디자인 마다 둘레 길이가 다르다는 특징이 있다. 따라서 레이저 커팅 시에 플레이트의 둘레에 따라 연소되는 폴리이미드 테이프가 존재한다면 서로 다른 양으로 연소된 폴리이미드가 유전율의 변화를 야기할 것이다. 이를 방지하기 위해 폴리이미드 테이프는 보존하면서, 레이저의 세기와 레이저빔의 속도를 조절하여 구리의 절단만 가능하게 하는 설정을 도입하였다. 사용한 기기와 설정된 변수는 Ultraviolet (UV) laser marker (MD-U1000C, Keyence, Japan)을 이용했으며 세기는 0.7 mJ/cm^2 이다. 레이저 커팅이 마무리된 후, 축전기를 구성하지 않는 구리 필름은 트위저를 이용하여 선택적으로 제거하였다.

앞서 언급한 설정과 잔여금속을 제거하는 과정을 통해 금속판의 정렬과, 전기용량의 변인 통제를 보장할 수 있었다.

정전용량 측정

축전기 센서와 물체사이의 거리를 측정하기 위해 축전기 센서를 고정시키고, 상용 적외선 거리센서(OA41SK, Sharp)를 지지대에 연결한 후 지지대의 높이를 조절하였다. 거리 센서는 Arduino 코드로 동작하였다. 거리 범위에 따른 민감도의 차이 양상을 관찰하기 위해 4 cm 이내의 근거리와 4 cm이상의 원거리로 거리 범위를 나누어 정전용량의 변화를 측정하였다. 물질과의 거리에 따라 달라지는 정전용량을 측정하기 위해 LCR미터를 이용하였다.

전체적인 측정 시스템은 figure 1과 같았다.

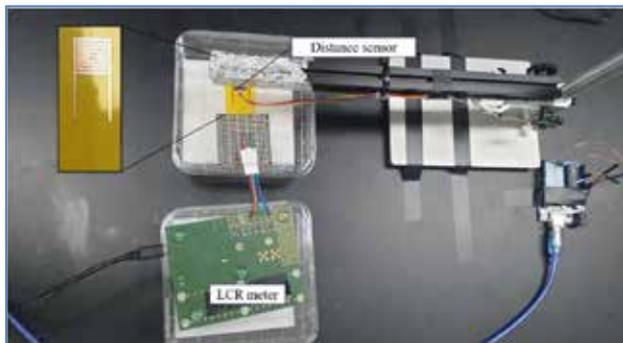


Figure 1 거리 범위에 따른 정전용량을 측정하기 위한 셋업. 지지대에 거리센서를 위치한 후 지지대의 높이 범위에 따라 다르게 나타나는 정전용량을 LCR미터로 측정한다.

3. 연구 결과

두가지 전극 디자인에서 거리 범위에 따라 다른 정전용량의 양상이 나타남을 확인하였다. 전극은 공통적으로 15.6 mm by 15.6 mm를 차지하도록 설계되었으며, 각 디자인은 다음과 같다(figure 2).

4 cm 내의 근거리 범위에서, 4 cm 밖의 원거리 범위에서 측정된 정전용량의 양상은 figure 3와 같았다. 이는 디자인에 따라 거리에 따른 정전용량의 양상이 달라질 수 있음을 시사하는 동시에, 제한된 크기를 차지하는 프린징 필드 축전기 센서의 민감도를 개선하기 위한 방향을 제시한다. 예를 들어 근거리에 있는 물질이나 이가 야기하는 유전율의 변화를 측정하기 위해서는 단순한 평면디자인에 비해 concentric한 디자인의 센서가 더 성능이 좋을 것으로 기대된다.

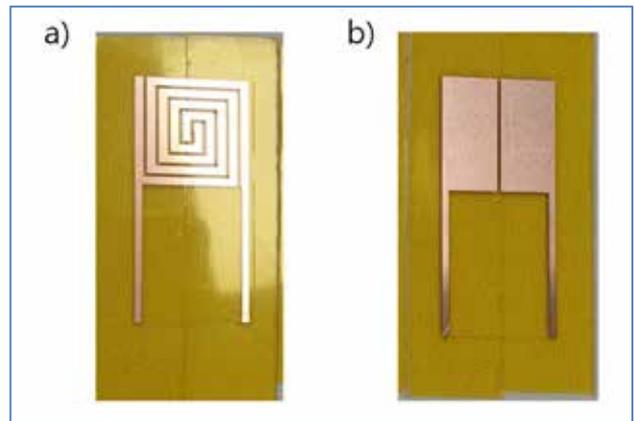


Figure 2 전극의 두가지 구조. 동일한 면적을 차지하면서도 a)는 concentric한 디자인을 가지도록 설계되었고 b)는 단순 평면 (simple plane)의 형태로 제작되었다.

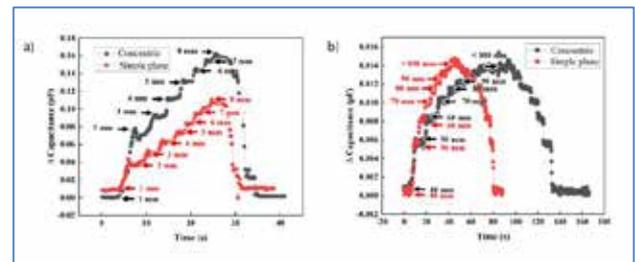


Figure 3 두 거리 범위에서 측정된 정전용량의 양상

a),b) 4cm내의 근거리에서는 figure 2의 a)의 concentric한 디자인이 더 높은 정전용량을 보인 반면, 4 cm 밖의 원거리 범위에서는 두 디자인의 정전용량 양상이 비슷하게 나타났다

4. Acknowledgements

This research was supported by the BK21 FOUR (Fostering Outstanding Universities for Research) funded by the Ministry of Education (MOE) of Korea and National Research Foundation (NRF) of Korea

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (Grant No. 2021R1A2C2094799)

5.참고 문헌

- [1] VanEpps JS, Younger JG. Implantable Device-Related Infection. Shock. 2016 Dec;46(6):597-608.
- [2] Morgan, D., Lomotan, L., Agnes, K., McGrail, L., & Roghmann, M. (2010). Characteristics of Healthcare-Associated Infections Contributing to Unexpected In-Hospital Deaths. Infection Control & Hospital Epidemiology, 31(8), 864-866.
- [3] Jahyun Koo et al. ,Wirelessly controlled, bioresorbable drug delivery device with active valves that exploit electrochemically triggered crevice corrosion. Sci. Adv.6,eabb1093(2020).

SERS 기술을 응용한 샌드위치 Raman aptasensor와 전립선암 바이오마커의 감지

오승현^{1,2}, 김현중^{1,2}, 백승필², 이규도^{2*}, 홍유찬^{1,2*}

고려대학교 생명정보공학과¹

Detection of prostate cancer biomarkers with sandwich Raman aptasensor using SERS technology

Seung Hyeon Oh^{1,2}, Hyun Jung Kim^{1,2}, Seung Pil Park², Gyudo Lee^{2*} and Yoochan Hong^{1*}

1 Department of Medical Device, Korea Institute of Machinery and Materials (KIMM), Daegu, Korea
2 Department of Biotechnology and Bioinformatics, Korea University, Sejong, Korea

*E-mail: lkd0807@korea.ac.kr, ychong1983@kimm.re.kr

Abstract

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is a protein that regulates immune responses in cancer by converting tryptophan into the kynurenine pathway, aiding cancer cells in evading immune detection. Increased IDO expression levels in cancerous tissues may suggest advanced stages of cancer progression, potentially serving as a biomarker, particularly for prostate cancer. Timely diagnosis of cancer is critical for effective treatment, underscoring the need for advanced biomarker detection technologies. However, current methodologies often detect elevated biomarker levels only in advanced stages. To address this, there's a growing emphasis on devising highly sensitive analytical methods. The aptasensor, integrating SERS-Raman spectroscopy with aptamer technology, emerges as an innovative label-free sensor known for its exceptional sensitivity and precision. Previous research confirms that using a silver nanoforest (SNF) substrate in tandem with an aptamer can detect SARS-COV2 with remarkable accuracy without requiring a separate Raman tag. Based on these research findings, we studied a new method to detect IDO with high sensitivity using aptamers. Additionally, the Sandwich Raman technique has been explored to refine the accuracy of SERS-Raman analyses.

1. 연구 배경

최근, 핵산(Nucleic acids)은 유전정보를 저장하고 전달하는 암 세계에서 건강에 대한 심각한 위협 중 하나로 여겨지며, 그 진단과 치료는 의학 및 연구 분야에서 계속해서 발전하고 있습니다. 암의 종류와 예후는 종양의 생물학적 특성에 크게 영향을 받으며, 정확한 진단과 치료 계획 수립에는 종양의 생물학적 특성을 이해하는 것이 핵심입니다.

바이오마커(Biomarker)는 암 진단, 예후 평가, 치료 계획 및 모니터링에서 중요한 역할을 하는 분자나 유전자의 특징적인 표지자입니다. 이러한 바이오마커는 암 환자의 생물학적 특성을 더 잘 이해하고, 개별적인 치료 전략을 개발하는 데 필수적입니다.

IDO(Indoleamine-2,3-dioxygenase)는 트립토판 대사 경로와 관련이 있으며, 이 경로의 활성화는 암 환경에서 종양의 면역 회피, 종양 성장 및 전파와 관련될 수 있습니다. 최근의 연구에 의하면 IDO는 전립선암과 같은 몇몇 암의 바이오마커로 사용될 수 있다고 보고되었습니다.

기존의 암 진단 방법으로는 주로 조직 검사, 혈액 검사, 영상 촬영 기술 등이 사용되고 있습니다. 이러한 방법들은 일반적으로 높은 정확성을 가지고 있으나 침습적이고 시간 소모적인 과정을 필요로 합니다. 따라서 표적 분석물질에 대해 높은 감도와 선택성을 달성할 수 있는 신속한 비침습적 분석 방법이 필요합니다.

이를 위해, 우리는 비표지형 표면 강화 라만 산란(SERS) 기반 aptamer 센서를 개발했습니다. 오랜 기간 SERS 기반 aptasensor는 소분자 표적부터 단백질 표적까지 크기가 다양한 분석물의 민감한 검출을 위해 집중적으로 연구되었습니다. 우리는 CY-5 신호를 검출할 수 있도록 작용기로 부착한 aptamer를 사용한 실험을 실시하였습니다.

또한, 미량의 시료에 대한 감지 효율을 높이기 위해 샌드위치 에세이 기법을 도입하였습니다. 그림 1에서 본 것 같이, 우리는 antibody와 aptamer 두가지 진단 방식을 결합하는 방식을 적용하여 IDO에 대한 고민감도 감지와 aptasensor의 라만 선택성을 향상시키는 연구를 실시하였습니다.

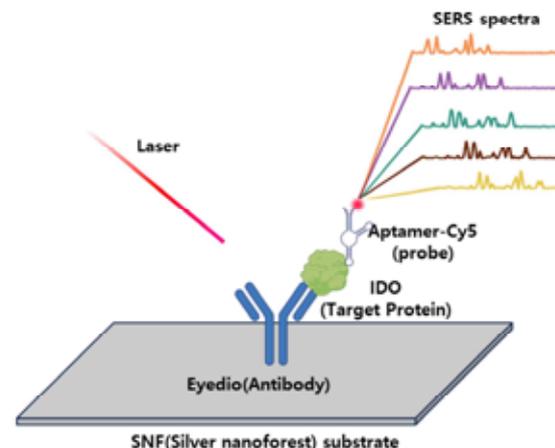


그림 1. SERS를 응용한 샌드위치-Raman 신호 분석 과정의 모식도

2. 연구 방법

실험에 사용된 항체와 aptamer는 Mybiosource사에서 판매하는 상용 IDO와의 반응 실험을 통해 결합을 확인하였다.

사용한 Silver nano forest(SNF)기판은 광림정공의 제품을 사용하였으며, 실험 전 EtOH과 DIW를 사용해 세척을 한 뒤

사용하였다.

각각의 시료를 SNF 기판에 떨어뜨린 후 건조하는 방식으로 실험을 진행하였다. 시료의 농도와 성질에 따라 15분에서 30분간 건조시켰으며 각각의 과정에서 DPBS를 사용하여 기판을 세척하였다.

각 단계별로 Raman신호를 분석하여 확인하였다. 신호의 측정에는 Nanoscope사의 NS-200 현미경형 라만 분광기(laser wavelength: 785nm)를 사용하였으며 모든 과정에서 동일한 지점의 Raman신호를 분석하였다.

3. 연구 결과

4. Acknowledgements

5.참고 문헌

[1] E. Scatena, S. Baiguera, C. Del Gaudio. "Raman Spectroscopy and Aptamers for a Label-Free Approach: Diagnostic and Application Tools." *Journal of Healthcare Engineering*, Article 2815789, 2019

[2] Ki Sung Park. "Ultra-sensitive label-free SERS biosensor with high-throughput screened DNA aptamer for universal detection of SARS-CoV-2 variants from clinical samples" *Biosensors and bioelectronics*, Vol 228, 115202, 2022

비침습적인 전립선암 진단을 위한 콜로이드기반 바이오센서 개발

송이담¹, 구자현¹, 김호준²

고려대학교 바이오의공학과¹

한국과학기술연구원 바이오메디컬융합연구본부²

Mix and See Colloidal Biosensor for Prostate Cancer Screening in Non-invasive Biological Fluids

Yidam Song¹, Jahyun Koo¹, Hojun Kim²

School of Biomedical Engineering, Korea University, Korea

sld0516@kist.re.kr

Abstract

According to data from the National Health Insurance Service, the incidence rate of prostate cancer has been steadily increasing at an annual average rate of 9.8% over the past five years. Prostate cancer is one of the second most common cancers among men. The PSA blood test, commonly used for prostate cancer screening, exhibits high sensitivity but low specificity, leading to excessive medical procedures. In fact, the false positive rate of the PSA blood test is reaching ~80%, resulting in unnecessary and invasive tissue biopsies. If a non-invasive method could accurately screen those who have a prostate cancer using a patient's easily accessible sample, it is anticipated that this would improve the patient's quality of life and reduce the burden on medical professionals. Here we presents a simple and accurate prostate cancer screening method based on lipid-based colloidal system. Our results showed that accurate screening of prostate cancer with non-invasive sample without any sample pre-treatment is feasible.

1. 연구 배경

국민건강보험공단에서 발표한 전립선암 현황에 따르면, 국내에 최근 5년간 전립선암 발생이 매년 9.8%씩 증가하고 있는 추세이며, 전립선암(PCa)은 세계적으로도 남성에게 미치는 암 중에서 발병률이 두 번째로 높은 암이다. 현재 가장 보편적으로 PCa를 진단하는 방법으로는 PSA 혈액 검사가 있다. PSA는 전립선 상피세포에서 생성되는 단백질분해 효소물질로, 전립선 이외의 조직에서는 거의 발현되지 않는다. PSA 혈액 검사에서는 PSA를 전립선 암의 진단 또는 선별 marker로 사용한다. PSA 수치가 높을수록 전립선 암에 걸릴 확률도 높아지지만, 전립선 암에 걸렸는지 아닌지 확실히 알 수 있는 뚜렷한 기준점은 없다. 특히 PSA 수치에 있어 넓은 범위의 Grey Area가 존재하기 때문에 보다 정확한 스크리닝 기술 개발이 절실한 실정이다. [1] PSA 혈액 검사에서 이상 소견이 발견될 경우 경직장 경로를 통한 조직검사(needle biopsy)를 통해 전립선암 진단 여부를 결정한다. 하지만 이러한 조직검사는 통증, 심리적 고통 및 성기능 장애 등의 부작용이 있다. 이렇듯 PSA 혈액 검사의 높은 위양성으로 인해 불필요한 조직검사가 매우 많이 행해지는 문제가 있어, 정확한 전립선암 스크리닝 기술 개발이 절실하다.

침습적인 검사로 인한 환자의 검사 거부는 흔히 발생한다. 따라서 이를 줄이기 위한 노력이 반드시 필요한 상황이다. PSA의 수치가 높아 조직검사를 받았을 때 정작 20% 미만의 사람들이 PCa로 진단받는다. [2, 3] 이러한 통계는 PSA가 민감도와 특이도가 낮은 biomarker임을 시사한다. 만약 urine, saliva와 같은 비침습적인 검체에서 전립선암과 밀접하게 연관된 biomarker를 발굴하고 스크리닝에 사용할 수 있다면, 환자의 높은 순응도를 유도하고 빈번한 검사를 가능하게 할 수 있다. 소변에는 전립선 조직에서 직접 분비된 다양한 생체분자들이 포함되어 있어, 전립선암 스크리닝에 활용할 수 있는 다양한 바이오마커가 포함되어 있다.[4] 따라서 소변 내 존재하는 바이오마커를 활용한다면,

비침습적이고 정확한 스크리닝을 기대해 볼 수 있다.

본 논문에서는 지질 기반의 콜로이드 시스템을 이용해 전립선암을 비침습적 검체에서도 직접 검출할 수 있는 스크리닝 시스템을 개발하였다. 구체적으로, 세포가 세포막을 이용해 선택적으로 특정 분자와 상호작용 한다는 점에 착안하여 지질 막을 이용해 다양한 검체를 전처리과정 없이 직접 사용가능한 시스템을 설계하였다. 본 연구에서는 이러한 콜로이드 기반의 시스템이 비침습 검체에서 자석과 형광측정 장비만을 이용해 전립선암의 스크리닝이 가능하다는 것을 확인하였다. 본 연구에서 개발한 스크리닝 기술은 환자들에게 부담을 주지 않으면서도 정확한 진단을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

콜로이드 형태의 스크리닝 시스템 구현의 가능성을 확인하기 위해 우선 생물학에서 가장 강한 비공유결합력을 보이는 streptavidin과 biotin 조합을 이용해 실험을 진행했다. 지질 콜로이드 제작을 위해 biotinylated NBD-PE liposome과 streptavidin liposome을 Staggered Herringbone Mixer를 이용해 제조하였다. magnetic beads에 streptavidin이 결합된 dyna beads를 10ug, 10배씩 희석한 biotinylated NBDPE liposome 20ul, streptavidin liposome 20 ul 넣고 shaker에 1시간 incubation 시킨 후 magnetic rack을 이용해 결합하지 않은 liposome들을 버린 후에, 남아있는 dyna beads 복합체들을 dw에 재분산 후 plate reader 장비를 이용해 넣어준 biotinylated liposome 농도별로 형광 신호를 측정하였다.

전립선암 스크리닝을 위해, 전립선암 마커중 하나인 TMEM256을 target으로 선정하였다. 위에서 설정한 실험 조건으로 TMEM256을 검출하기 위한 실험을 진행했다. TMEM256 항체가 결합된 NBD-PE liposome을 microfluidic을 이용해 미리 제조하였다. 비특이적 흡착을 방지하기 위해, 1wt% BSA 용액으로 1시간동안 TMEM256

항체가 결합된 dynabeads의 표면을 blocking하였다. blocking이 끝난 dynabeads 50ug에 10배씩 희석한 40ul의 TMEM256 항원과 dw 5 ul를 넣어서 20분간 shaker에서 반응시키고 magnetic rack을 이용해 dw로 washing을 2번 진행했다. washing을 끝낸 sample(dynabeads+TMEM256 antigen)에 TMEM256 항체가 결합된 NBDPE liposome 10 ul와 dw 40 ul를 넣어서 shaker에 20분간 반응시키고 magnetic rack을 이용해 dw로 washing을 2번 하고 남아있는 dynabeads 복합체들을 dw에 재분산후에 pl spectrum 장비를 이용해 형광 측정하였다.

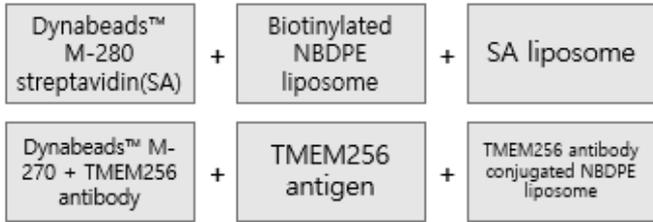


그림 1. Dyna beads complex

3. 연구 결과

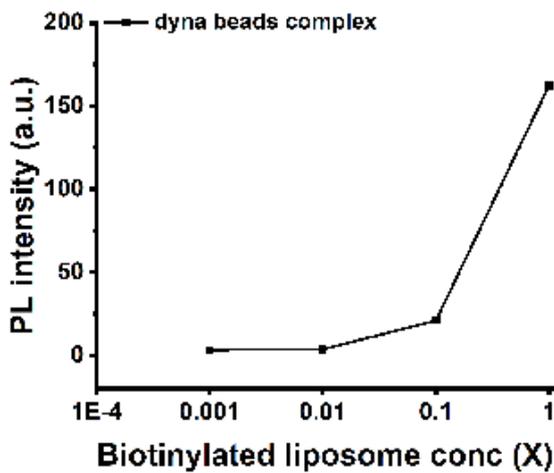


그림 2. Biotinylated NBD-PE liposome의 농도에 따른 dyna beads complex 형광 확인

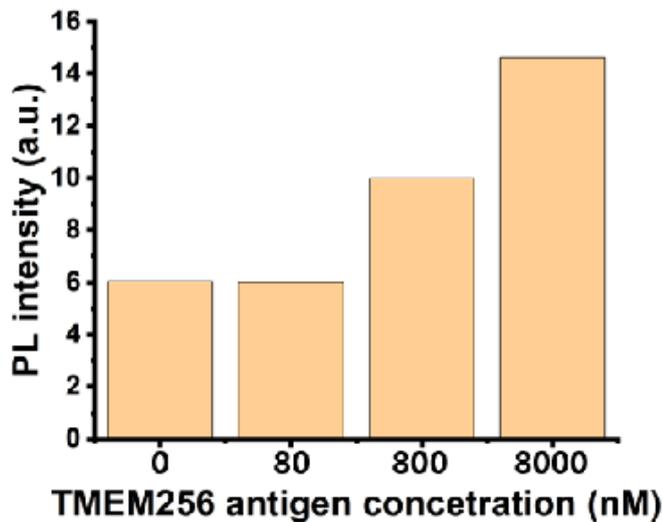


그림 3. TMEM256 항원의 농도에 따른 dyna beads complex 형광 확인

그림 2.는 Biotinylated NBDPE liposome의 농도를 1X부터 10배씩 0.001X까지 희석을 해서 농도를 다르게 반응시킨 결과이다. 같은 반응시간과 반응조건에서 Biotinylated NBDPE liposome의 농도에 따라 형광이 다르게 나타난 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 dynabeads를 이용한 우리 system의 가능성을 확인하였다.

실제로 전립선암의 바이오마커인 TMEM256을 이용해 검출이 가능한가를 확인하기 위한 실험을 진행했다. 그림 3.에서 알 수 있듯이, TMEM256항원을 농도별로 희석해서 형광 리포솜과 반응시켰을 때 control(항원 0 nM)와 비교해 800 nM, 8 uM의 항원에서는 구분되는 신호를 보였지만, 80 uM의 농도에서는 control 대비 구분되지 않는 것으로 보아 80~800 nM 사이의 검출한계가 있을 수 있음을 알 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단(National Research Foundation of Korea) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (RS-2023-00209955)

5.참고 문헌

[1] Wolf, A. M. D., et al. "American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010." *A Cancer Journal for Clinicians*, Vol. 60, p. 70-98, 2010

[2] Welch, H. G., et al. "Detection of prostate Cancer via Biopsy in the Medicare-SEER Population During the PSA Era." *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 99, p. 1395-1400, 2007

[3] Soegle, R. L., et al. "Cancer statistics, 2020." *A Cancer Journal for Clinicians*, Vol. 70, p. 7-30, 2020

[4] Hojun Kim, et al. "Noninvasive Precision Screening of Prostate Cancer by Urinary Multimarker Sensor and Artificial Intelligence Analysis." *ACS NANO*, Vol. 15, No. 3, p. 4054-4065, 2021

생분해성 신경자극기 제작을 위한 프로세스 제안

김현규^{1*}, 박영훈¹, 엄경식¹

엄경식¹

부산대학교 전자공학과¹

Propose a fabrication process for creating biodegradable passive neural stimulator

Hyeongyu Kim^{*1}, Younghoon Park¹, Kyungsik Eom¹

Department of Electronics Engineering, Pusan National University, Korea

*kseom@pusan.ac.kr

Abstract

This study introduces an approach to manufacturing a biodegradable material wireless power transfer neurostimulator. Neurostimulators play a vital role in treating various medical conditions. Existing implantable neurostimulators face challenges primarily linked to lead wires for power transmission for external source or implantable battery. These wires are susceptible to issues such as breakage, infection risk due to exposure, and patient discomfort. Moreover, additional surgical procedures for device removal post-treatment burden patients. Our research teams are developing a neurostimulator that utilizes biodegradable materials for complete in-body degradation. Additionally, the device operates wirelessly using coils, eliminating issues associated with lead wires and batteries. By optimizing the operation of precise MG coils and circuits, employing PLGA film, executing a meticulous hole drilling process, and filling it with conductive VIA using biodegradable materials, we successfully addressed multiple limitations. This study proposes methods to address issues that may arise during the manufacturing process due to the properties of materials. The proposed method allowed for cost-effective material construction, enhancing alignment for strong coupling and increasing channel selectivity for multi-channel applications. Consequently, using biodegradable materials, it was possible to achieve results similar to those obtained using commercial components.

1. Introduction

대부분의 질병에 대한 치료 목적으로 약리학적인 접근이나 외과적 수술을 통한 치료가 이루어지고 있는 현재 약물에 대한 내성이나 부작용, 외과적 수술에 대한 부담이 존재한다. 이러한 일반적인 질병에 대한 새로운 접근으로 전기적 자극을 통한 질병치료가 현재 상용화되어있다. 신경자극기를 통해 심장박동 조절이나 인공와우 뇌 심부경피질 자극을 통한 파킨슨병이나 만성 통증 치료 또 세포 재생에 효과적으로 사용되고 있다. 이런 신경자극기는 타겟팅을 통해 정확한 위치에 전기적 자극을 주어 주변부의 손상을 최소화하며 최소한의 펄스와 세기로 주변부 손상을 최소화할 수 있다.

현재의 상용 장치들은 치료효과에서는 매우 효율적인 결과를 보여주지만 장치의 구조 및 구동 방식으로 인해 여러 문제들을 야기했다. 전력 공급을 위한 lead wire와 배터리로 인해 생김 와이어의 굵기, 환자의 심리, 행동 제약, 외부 노출로 인한 감염 등의 문제가 발생했다. 또한 장치의 교체 및 제거를 위한 추가적인 수술은 환자의 부담을 더욱 가중시키는 요인이었다.

따라서 본 연구는 다음과 같은 문제를 해결하기 위해 장치를 생분해성 물질로 제작하여 제거에 대한 문제를 해결하였고 마그네슘으로 구성된 코일을 이용하여 Inductive power transfers로 장치를 구동하여 lead wire로 인한 문제를 해결하였다. 그러나 다음과 같은 생분해성 물질을 사용하여 장치를 제작하는 과정에서 여러 문제가 발생을 하였다. 본 연구에서는 발생했던 여러 문제를 소개하고 이를 해결했던 방법을 소개하고자 한다.

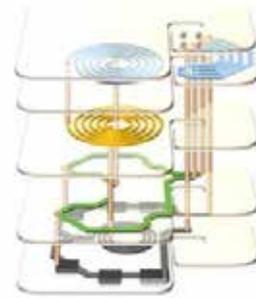


그림1. 멀티 레이어 신경자극기

2. Method

장치를 구성하기 위한 각 레이어의 회로를 위해 UV 레이저를 이용하여 0.05 mm의 Mg foil을 패터닝하게 된다. Pico 급 UV 레이저를 이용 MG 패터닝 과정 중 열발생을 최소화했으며 100um의 선폭과 코일사이의 간격을 지닌 정교한 소형 코일을 제작할 수 있었다. 패터닝된 마그네슘 회로를 TRT film에 전사한다.(그림 2. (a)) TRT 필름을 희생층으로 사용하여 Lift off 과정에서 PLGA film의 늘어남을 방지하고 멀티레이어를 구성 과정에서 정밀한 align을 가능하게 한다. 생분해성 재료인 Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)를 이용하여 필름을 제작 장치의 기판으로 제작하였고 이는 장치의 지지체와 체액 침투를 막는 역할을 한다. PLGA를 이용한 필름은 이식 후, 수 주를

버티기 위해 필름의 두께를 일정 두께 이상, 기포없는 매끄러운 상태로 제작되어야 한다. 일단 PLGA 와 아세테이트를 0.4g 과 2 mL 의 볼륨비^[13]로 팔콘튜브내에서 볼렉스를 통해 혼합하고 저온보관으로 아세테이트가 빠르게 기화, 용액이 완전 경화되는 것을 방지한다. 저온 보관을 통해 기포가 제거된 용액을 테프론 몰드에 2mL 부어 각 레이어의 film 을 완성했다. 저온에서 보관하여 빠르게 경화되는것을 늦추고 표면이 어느정도 경화가 된 시점에 PLGA 위에 패턴화된 마그네슘 회로를 TRT 필름의 가이드를 이용하여 정렬을 맞추고 이를 스탬프를 이용해 적절한 압력으로 눌러준다. (그림 2. (a))

이 샘플을 저온에서 하루 이상 완전 경화한 후, 비아를 위한 물질을 채워넣을 홀을 뚫기위해 UV 레이저를 이용하여 각 레이어의 연결을 위한 VIA 홀을 뚫는 공정을 진행한다. 먼저 필름의 외곽을 레이저를 이용하여 패턴을 만들어주고 (550KHz, 110ms, 50 turns 312 nm UV laser) 그 뒤에 포셉을 이용하여 기계적으로 떼어낸다. 그리고 drill작업을 위해 이 샘플을 두개의 reference guide를 가지는 AL 몰드위에 옮겨 두개의 비전 카메라를 이용한 reference guide에 정확하게 정렬을 맞춘다. 투명한 PLGA 의 특성으로 인해 UV 레이저의 초점을 정확하게 맞추어야 빛이 흡수가 되기 때문에 레이저를 인가하기 전 초점거리를 정교하게 필름의 중간에 맞추는 것이 필요하다. 800um의 홀을 구성하기 위한 레이저(400KHz, 110mm/s, 20 turns, 312 nm UV laser)를 인가한다. 멀티레이어를 연결하기 위한 비아를 형성하기 위해 생분해성 재료로 칸데릴라 왁스와 텅스텐을 1:1로 섞어서 비아를 구현한다. [2] 이때 근적외선 레이저를 인가하게 되는데 PLGA는 근적외선 영역(980nm)의 파장을 흡수하지 못하기 때문에 PLGA film에는 레이저로 인한 손상없이 칸데릴라 왁스와 텅스텐의 혼합물에만 근적외선 영역이 흡수되어 녹은뒤 스며들어 hole을 채우고 빠른시간에 굳어 최종적인 VIA형성한다.(그림 2. (c))

마지막으로 멀티 레이어의 장치를 구성하기 위한 여러 레이어를 쌓기 위해 레이저를 홀 공정과 근적외선 영역의 레이저를 이용한 멀티레이어의 전기적 연결과 스택킹 프로세스가 진행되어야 한다. 완전 경화된 필름의 접착력을 위해 외곽에 아세테이트를 얇게 발라 접착력을 향상시킨 뒤에 TRT필름과 몰드내의 가이드를 이용하여 정렬을 맞추어 쌓아서 멀티레이어 장치를 구성할 수 있다. 각 단계에서 완전 경화, 고정이 확인된 후에 희생층인 TRT를 떼어낸다. 멀티레이어 장치를 구성하기 위해서 순서에 맞게 각 레이어를 정확한 위치에 쌓고 via를 통해 연결해주면 강한 커플링을 통한 무선 전달로 의도된 완벽한 장치 구동이 가능하다.

3. Result

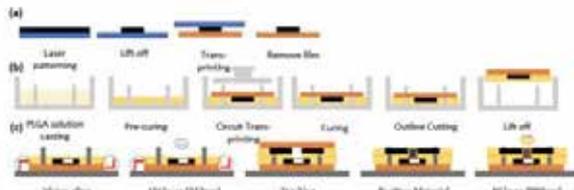


그림2 신경자극기 제작을 위한 프로세스
a) Mg 회로 샘플 b) PLGA 필름 제작 과정 c) 전기적 연결을 위한 비아 제작 과정. 결과적으로 투명해서 늘어날 가능성 있는 물질을 사용하여

장치를 만드는 과정을 소개하였다. 생분해성 물질은 다루기 복잡하고 힘들며 제작하는 환경의 여러 요인에 따라 원치 않는 결과를 준다. 하지만 위에서 언급하였던 여러 장점들이 이를 감수하기에 충분하다. (그림3. (a))각 레이어를 위한 Mg회로를 UV 레이저를 이용하여 소형 코일을 패터닝 할수있었다.

TRT를 희생층으로 이용하면 PLGA 필름의 경화 과정에서 일정한 두께를 유지할 수 있었으며 이를 쌓는 과정에서도 정확한 위치에 스택킹할 수 있어서 틀어짐 없는 멀티레이어장치를 구성할 수 있었다. PLGA필름을 아세테이트를 이용하여 접착하고, 완전 경화 뒤에 TRT 필름을 떼어내어 PLGA필름의 원치않는 늘어남을 방지하였다. (그림3. (b)) 테프론 몰드에서 PLGA를 경화하고 마그네슘 패턴을 전사하는 과정을 통해 각 레이어를 구성할 수 있었다. 이때 적절한 저온에서 경화를 진행하여 기포를 최소화하였으며 매끄러운 표면을 가진 PLGA 필름 (그림3. c)을 제작할 수 있었다. 기포가 발생할 경우 두께 차이가 생겨난다(그림3. (c,d)).정상 PLGA 필름의 경우 300um (그림3.(c)). 근적외선(980nm영역)의 레이저와 칸데릴라 왁스, 텅스텐을 이용하여 전기적 연결을 위한 비아를 구성하였다.

투명한 PLGA에는 레이저가 흡수되지 않아서 기판을 손상시키지 않았으며 (그림3. (e, f))400um 수준의 작은 비아도 전기적 연결을 확인할 수 있었다. 전기적 연결의 안정성을 위해 신경자극기의 경우 800um 크기를 유지하였다. 정확한 정렬을 통한 전기적 연결과 아세테이트 물질 사용으로 멀티레이어 장치 구성을 구현했다. 아세테이트 사용 시 기포 발생이 없이 각 레이어를 안정적으로 접착하였다. 여러 단계의 실험을 통해 생분해성 물질의 다루기 어려운 물질적 특성을 확인 및 극복하였고 신경자극 장치를 제작하기위한 프로세스를 확립하였다.

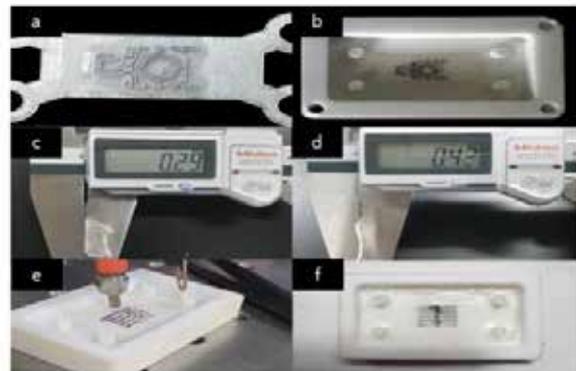


그림3. a) Mg패턴 회로 샘플 b) 완전 경화된 PLGA Mg 샘플 c) 정상 PLGA 필름 d) 기포 발생한 PLGA필름 e) 근적외선 레이저를 이용한 비아 제작 과정 f) 생성된 비아

4. Acknowledgements

This work was supported by National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (2022R1C1C1010505) and by BK21PLUS, Creative Human Resource Education and Research Programs for ICT Convergence in the 4th Industry Revolution

5.참고 문헌

[1] Won, S. M., and John A. Rogers. Natural Wax for Transient Electronics. *Advanced Functional Materials*, vol. 28, no. 32, p. 1801819, 2018

[2] Makadia, Hirenkumar K. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers*, vol. 3, no. 3 ,pp.1377-1397, 2011

Cyclic Olefin Copolymer(COC)기반의 유연하고 투명한

신경 전극 어레이의 제작

¹*서윤, ¹정준수

¹부산대학교 정보융합공학과

Microfabrication of a Flexible and Transparent Neural Electrode Array based on Cyclic Olefin Copolymer

¹*Yoon Seo, ¹Joonsoo Jocong

Department of information convergence Engineering, Pusan National University, Korea

*seoyoon106@pusan.ac.kr

Abstract

Extensive research has been conducted on the development of flexible and transparent polymer-based electrodes to overcome the mechanical and optical limitations of traditional rigid neural electrodes. Recently, Cyclic Olefin Copolymer (COC) has gained increasing attention due to its attractive properties such as high optical transparency and low moisture absorption. However, COC still faces limitations in fabricating thin film-based neural electrode arrays (< 80 μm), compromising their flexibility and transparency. In this study, a method for robustly creating thin COC films (< 5 μm) was developed, along with a microfabrication process optimized for such thin COC films. We successfully fabricated a transparent and flexible 25-channel neural electrode based on COC, which has been evaluated for its electrochemical, mechanical, and optical properties.

1. 연구 배경

최근 부드러운 신경 조직과의 기계적 모듈러스 불일치 등 기존의 강성 신경 전극의 한계를 극복하기 위한 유연한 폴리머 기반의 신경전극 어레이가 활발히 연구되고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 임플란트 전극의 패키징 소재로 Cyclic olefin copolymer (COC)를 사용한 연구가 주목받고 있다. COC는 Parylene-C, 폴리이미드, Liquid crystal polymer (LCP) 등 일반적인 생체적합 폴리머 물질과 기계적, 화학적 성질이 유사하면서 낮은 수분 흡수율과 높은 광학투명도가 특징이다.

신경전극에 사용되는 폴리머는 체내환경에서 수분 침투를 막기 위해 낮은 수분 흡수율을 필요로 하며, COC는 LCP (0.04%), parylene-C (0.06%)에 비해 낮은 수분 흡수율 (0.01%)을 가지고 있다(표1). COC의 높은 광학투과율 (>90%)과 낮은 복굴절률은 전극 표면 광 반사의 감소로 더욱 투명하게 조직을 관찰할 수 있으며 다양한 광학영상기법의 결합을 가능하게 하는 장점이 있다. 하지만 COC는 현재 신경전극으로의 응용연구가 부족하며, 압출성형으로 제작된 필름의 광학적 특성의 상대적 저하 및 40 μm 이하의 두께를 가지는 COC 기반 전극의 부재와 같은 한계가 있다 [1, 2].

따라서 본 연구는 전통적인 압출성형 대신 스핀 코팅 공정을 최적화하여 더욱 얇고 투명한 COC 필름을 제작하는 기술을 제안한다. 이런 특징은 삽입 수술 시 정확한 위치조정을 용이하게 할 뿐 아니라 불필요한 조직 손상을 최소화하고 광학적 이미징과 전기적 자극/기록을 동시에 수행하는 등 다양한 광학적인 응용에 유리하다. 또한 본 연구에서는 COC에 최적화된 미세공정기술을 개발하여 공정 수율과 필름의 내구성을 높이고자 한다. 이 연구는 이전의 강성 전극의 낮은 유연성과 불투명성의 한계를 극복할 수 있는 새로운 대안을 제시할 것으로 기대된다.

Material	Tensile Modulus (Mpa)	Tensile Strength (Mpa)	Water Absorption (%)	Dielectric Constant
PDMS	1.32	6.7	-	2.68 (100kHz)
Polyimide	2402.6	128.5	2-3	3.3 (1 kHz)
Parylene-C	3200	69	0.06	3.1 (1 kHz)
LCP	2500	300	0.04	2.9 (25 GHz)
PTFE	340	31	0.01	2.1 (60 to 2 x 109 Hz)
COC(LT _g COC)	3171	46	0.01	2.35 (1 kHz)
COC(HT _g COC)	3033	59.98	0.01	2.35 (1 kHz)

표 1. 이식형 장치에 사용되는 유연한 폴리머들의 특성.

2. 연구 방법

본 연구에서는 COC 필름의 제조 및 처리를 위한 다양한 공정을 개발하였다 (그림 1). 본 연구에서는 두 가지 종류의 COC (TOPAS Advanced Polymers GmbH, Germany)를 사용했다. COC 8007은 70°의 유리 전이 온도를 가지고 (LT_g COC) COC 5013은 135 °C의 유리 전이 온도를 가진다(HT_g COC).

먼저 COC 5013를 25%농도로 톨루엔에 용해한다(그림1a). 그 후, 실리콘 웨이퍼에 용액을 부어 1000 rpm으로 60초 동안 스핀코팅하여 23 μm 두께의 필름을 형성한다(그림1b-c). 형성된 필름은 마이크로미터 (IP65, Mitutoyo Cop, JPN)로 측정하여 그림 2에 나타내었다. 이렇게 형성된 필름 위에 10 nm Ti와 50 nm Au를 차례로 증착한다(그림1d). 이후, 포토레지스트(P4620, AZ Electronic Materials, USA)를 4000 rpm으로 1분간 스핀코팅하여 7 μm 의 포토레지스트 층을 형성한다(그림1e). 형성된 포토레지스트 층을 100°C로 60분간 오븐 베이킹 한 후 포토레지스트 층에 포토마스크와 포토얼라이너(MDA-400LJ, MIDAS SYSTEM CO., Ltd, Korea)를

사용해 노광하고 현상액(MIF 300, AZ Electronic Materials, USA)에 5분간 담구어 전극 패턴을 형성한다(그림1e). 얻어진 PR 패턴을 기반으로 4 μm 두께의 Au 전기도금 공정을 수행한 후(그림1f), 아세톤, Gold etchant, Buffered oxide etchant (BOE)(Sigma-Aldrich, USA)를 이용하여 습식 식각 공정을 통해 PR, Au, 그리고 Ti를 차례로 제거한다(그림1g). 다음으로, 전극의 패키징 공정을 위해 UV레이저 (Samurai, DPSS Laser Inc, USA)로 사전 오프닝 된 Topas 8007 모델의 COC 커버 레이어를 히트프레스(12-10H, Carver Inc, USA)를 이용하여 COC 5013 기판에 열 접착한다 (그림1h-j). 마지막으로, 열 접착된 COC 전극 부위를 UV 레이저로 전극의 외곽을 절제해 25 채널 신경전극 어레이를 제작했다. COC 필름 및 다른 폴리머들의 광학적 특성을 비교하기 위하여 25 μm 로 제작된 COC 및 폴리이미드, Parylene-C 필름을 2.5cm x 5cm의 크기로 잘라서 스펙트로미터(UV-2600i, Shimadzu Scientific Corp, JAPAN)를 사용해 파장별 광투과율을 측정했다. 또한 COC와 다른 폴리머들의 유연성을 비교하기 위하여 그림5a에 나타낸 바와 같이 기계적 굽힘 시험을 수행하였다. 25 μm 의 두께를 가진 2cm x 1.5cm 크기의 샘플을 준비하여 포스미터(ESM303, Mark-10 CO, USA)를 사용해 5mm까지 수직으로 거리를 감소시키며 가해지는 힘을 측정했다.

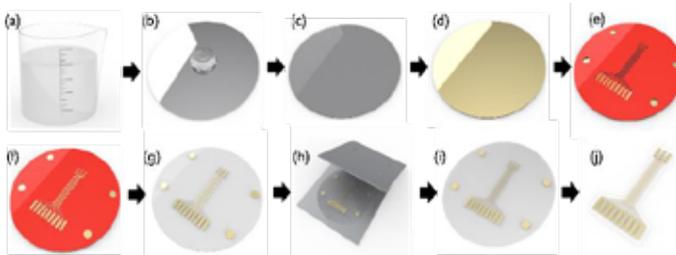


그림 1. 전체 공정 개략도

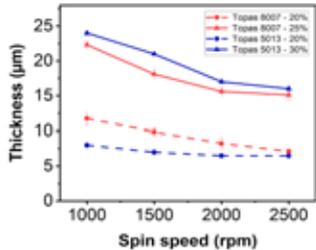


그림 2. COC 필름 농도별 스피너브

3. 연구 결과

본 연구에서는 COC를 활용하여 투명하고 유연한 25채널 신경전극을 성공적으로 제작하였다(그림3). 각 전극의 직경은 200 μm , 전극 간 거리는 500 μm , COC전극의 총 두께는 40 μm 이다.

COC 및 다양한 생체적합 폴리머 필름의 파장에 따른 광투과율을 비교한 결과는 그림 4에 나타나 있다. 그림4a에 나타낸 바와 같이, 두 종류의 COC (LT_g COC, HT_g COC) 및 두 폴리머가 열 접착된 동일한 두께의 COC 필름(L-COC)의 광투과율을 측정하고, 필름 종류 및 열 접착 유무에 따른 광학적 특성의 차이가 보이지 않았다. 이를 통해 열과 압력을 가하는 열 접착 공정에서 COC의 투명도는 저하되지 않으며, 그림3에 제시된 실제 완성된 전극의 투명도는 COC 필름과 비슷하다는 것을 알 수 있다. 또한 COC 필름과 다른 투명성 폴리머들의 광 투과율을 비교한 그래프(그림4.b)를 보면, 일반적인 폴리머들은 300-400nm 파장에서부터 투과율의 급격한 감소가 관측되지만, COC 필름은 최저 250nm 파장의 UV 영역에서도 80% 이상의

뛰어난 투과율을 보였다. COC 필름이 UV를 이용한 신경자극, 기록 등의 응용에 기존 폴리머 물질에 비해 큰 이점을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

다음으로, 그림5b에 표시한 굽힘거리 (displacement)에 따른 힘을 표시한 굽힘 시험결과에서, COC 필름은 다른 폴리머 재료에 비해 동일한 굽힘을 가할 때 가장 적은 힘이 드는 것으로 나타났다. 이를 통해 다른 폴리머들에 비해 COC의 높은 유연성을 확인 할 수 있다.



그림 3. 완성된 COC 신경전극의 사진

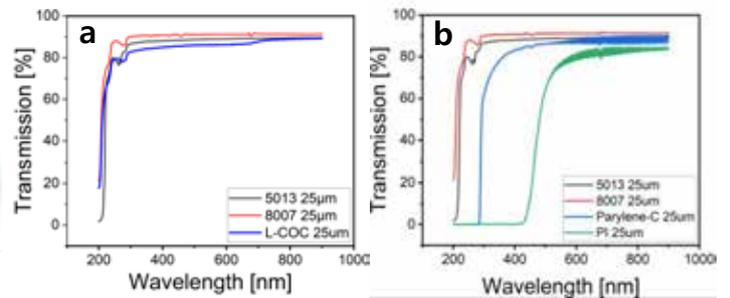


그림 4. a) COC의 종류별 광 투과율 그래프 b)투명한 폴리머들의 광 투과율 그래프

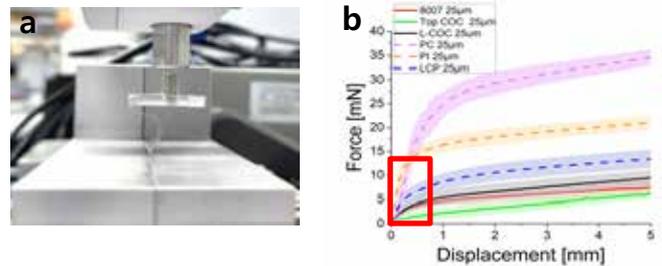


그림 5. a) 굽힘 테스트 실험 사진 b) 굽힘 테스트 그래프

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: 1711139110, KMDF_PR_20210527_0006)

5. 참고 문헌

- [1] Lecomte A, Descamps E, Bergaud C. A review on mechanical considerations for chronically-implanted neural probes. J Neural Eng. 2018 Jun;15(3):031001. doi: 10.1088/1741-2552/aa8b4f. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885187.
- [2] C. Baek, J. Kim, Y. Lee and J. -m. Seo, "Fabrication and Evaluation of Cyclic Olefin Copolymer Based Implantable Neural Electrode," in IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 67, no. 9, pp. 2542-2551, Sept. 2020, doi: 10.1109/TBME.2020.2963992.

3차원 신경 네트워크 활성화 측정을 위한 높은 구조적 자유도로 제작 가능한 3차원

미세전극 칩 플랫폼

윤동조¹, 남윤기^{1*}KAIST, 바이오및뇌공학과¹

High structural degree of freedom 3D microelectrode array platform for recording of 3D neuronal network

Dongjo Yoon¹ and Yoonkey Nam^{1*}¹ Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Daejeon, REPUBLIC OF KOREAyname@kaist.ac.kr

Abstract

The Microelectrode Array (MEA) is an instrument used to measure the electrophysiological signals of neurons and is used to measure 3D neuronal network activity. This work introduces 3D printing-based 3D microelectrode chip process method that makes it easy to create three-dimensional microelectrode chips. This method creates a hollow three-dimensional insulator with a three-dimensional printer to produce an insulating layer and an electrode opening site at the same time, and uses electrically conductive ink to produce a fine electrode chip. These chips can be made into complex forms and allow microelectrodes to be placed at the desired three-dimensional location to measure the signals in the three-dimensional neural network.

1. 연구 배경

미세전극 칩(Microelectrode array, MEA)은 신경세포에서 발생하는 전기생리학적 신호를 측정하는 장비로 신경 과학 분야에서 오랫동안 사용되어져 왔다. 미세전극칩 플랫폼은 신경 신호를 측정할 수 있는 다른 방법 (광유전학, 칼슘 인디케이터, 패치클램프)에 비해 높은 시간해상도, 다중 지역 측정, 비침습적 방식으로 장기간동안 신경 신호를 측정 및 추적할 수 있다는 장점이 있다. 3차원 신경 네트워크 모델에 대한 관심이 증가하고 있는 현재, 미세전극 칩 플랫폼을 이용해 네트워크 활성화 측정을 시도하려는 노력이 많이 되고 있다 [1]. 하지만 기존 대중적으로 사용되던 평평한 전극의 2차원 미세전극칩은 3차원 신경 네트워크 모델 속 3차원 공간상 위치한 신경세포들의 신호를 직접적으로 측정하지 못한다는 한계가 있다. 그래서 많은 형태의 3차원 미세전극 칩들이 개발되어왔다.

뇌 오가노이드, 뇌 슬라이스, 체외 신경 네트워크 모델과 같은 3차원 신경 네트워크 모델의 전기생리학적 신호를 측정하기 위해 개발된 3차원 미세전극 칩은 여러 종류의 형태가 있다. 프로브 타입의 미세전극들이 배열된 탐침형 미세전극 칩은 3차원 신경네트워크 모델에 삽입을 시키는 것으로 네트워크 내부에서 발생하는 신호들을 직접적으로 측정할 수 있는 구조를 가지고 있다. 유연한 기판위에 제작된 평평한 미세전극칩의 형태가 있다. 3차원 네트워크 모델과 함께 배양하는 것으로 모델 내부에 전극을 위치시킬 수도 있고 모델 표면에 전극을 위치시키는 방식들이 사용되고 있다. 이러한 3차원 미세전극 칩을 제작하는 대부분의 공정 과정은 전도성 물질을 패터닝하고 전기 절연층을 도포한 뒤 미세전극을 오프닝시키는 순서로 진행된다. 전도성 물질을 패터닝 시키는 방식은 크게 2가지로 나뉜다. 먼저 포토리소그래피, 화학적 에칭과 같은 방식과같이 벌크한 전도성 물질에서 에칭을 통해 원하는 형태의 전극 라인을 패터닝하는 방식이 있다. 해당 방식은 가장 대중적으로 사용화된 반도체 공정 과정을 기반으로하여 높은 장비 성능 재현성을 가질수 있다는

장점이 있지만 2차원 공정 기반의 한계로 복잡한 형태의 구조를 제작하기엔 어렵고 다양한 설계를 하기에 비싸다는 한계가 있다. 이를 보완하기 위해 프린팅 기술을 기반으로 전도성 물질을 직접적으로 패터닝 시키는 기술들이 개발되었다. 해당 기술들은 에어로졸 젯, 잉크젯, 3차원 프린팅 스케폴드를 기반으로 하여 전도성 물질을 직접적으로 패터닝 가능하였고 손쉬운 설계 변경과 제작이라는 장점을 가지고 있다. 하지만 이러한 방식에 대해서도 여전히 절연층 도포와 미세전극 오프닝은 펌 공정과 같은 복잡한 과정이 필수였다.

본 연구에서는 3차원 미세전극 칩을 손쉬운 과정으로 제작할 수 있고 복잡한 3차원 구조 또한 구현가능한 3차원 프린팅 기반의 3차원 미세전극칩 공정 방식을 소개하고자 한다. 해당 방식은 기존 공정을 반전시킨 순서인 절연층과 미세전극 오프닝을 먼저 제작하고 이후 전도성 물질의 패터닝을 진행한다. 3차원 프린터로 제작된 할로우 구조의 3차원 인슐레이터를 통해 절연층과 미세전극 오프닝을 동시에 제작하였고 이후 할로우 공간에 전기 전도성 잉크를 모세관 현상과 메니스커스 피닝(meniscus pinning) 현상으로 채워 넣는 것을 통해 3차원 미세 전극 칩을 제작하였다. 이렇게 제작된 3차원 미세전극 칩은 3차원 프린터를 통해 복잡한 형태가 제작 가능하였고 원하는 3차원 위치에 미세전극을 구성시킬 수 있게 되었다. 최종적으로 3차원 신경 네트워크에서 발생하는 신경 신호를 여러 3차원 위치에서 측정 가능하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 3차원 프린터는 Asiga사의 PICO2 HD 모델을 사용하였다. 3차원 모델링은 Autodesk inventor 프로그램을 사용하여 모델링 하였고 모델링 가능한 3차원 프린터의 최소 해상도는 XY 방향으로 28.3 μm , Z축 방향으로 10 μm 로 설계 가능하다.

모세관 현상이 더 잘 일어나게 하기 위해 출력된 3차원 할로우 구조의 인슐레이터를 메어 플라즈마 처리하여

표면을 친수성있게 형성하였다.

3차원 신경 네트워크는 SD rat의 콜텍스에서 해리시킨 신경 세포를 사용하였으며 4.0x10⁷ cells/mL 농도로 collagen type 1 (1.0 mg/mL)에 혼합시켜 배양에 사용하였다.

3. 연구 결과

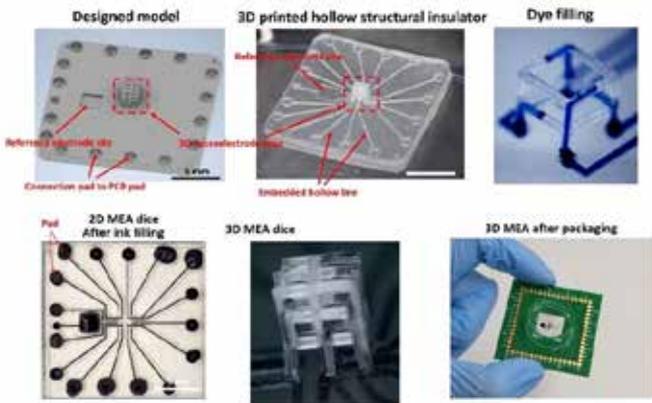


그림 1. 제작된 3차원 할로우 구조의 인슐레이터와 3차원 미세전극 칩

제작된 3차원 할로우 구조의 인슐레이터는 그림 1와 같이 출력되었다. 3차원 전극은 출력물 가운데 위치되어 있고 3x3x3 형태의 정글짐 구조에 미세전극들이 위치되어 있는 구조이다. 3차원 전극이 형성될 할로우 구조는 외부 신호 증폭기에 연결되기 위해 전도성 라인 역할을 하는 내장된 터널이 바닥에 연결되어 있다. 해당 라인들에 염료를 채워넣은 결과 그림 2에서 나타난 것처럼 서로 다른 색의 염료가 섞이지 않고 모세관 현상으로 채워지고 오프닝 위치에서 멈추는 것을 확인 할 수 있었다. 해당 출력물에 전기 전도성 잉크를 채워 넣는 것으로 그림 2 아래쪽 그림들과 같이 패드 부분에 잉크를 주입시키면 바닥에 내장된 라인을 따라 가운데 위치한 3차원 구조물 내부까지 잉크가 채워지는 것을 확인할 수 있었다. 해당 잉크가 미세전극칩의 전도성 라인과 미세전극의 역할을 수행하게 될 것이다. 미세전극의 크기는 직경이 51.6±1.7 μm (mean±SD)의 크기로 형성이 되었다. 이렇게 제작된 3차원 MEA dice는 신경 신호 측정을 위해 외부 신호 증폭기에 장착이 되기 용이하게 PCB와의 결합으로 미세전극칩을 패키징 하였다.

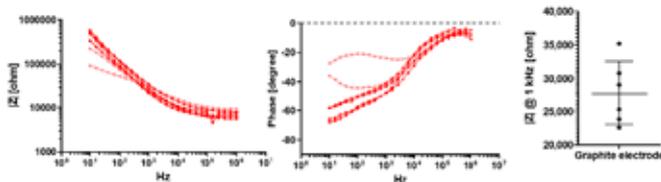


그림 2. 3차원 미세전극의 임피던스

앞선 과정으로 제작된 3차원 미세전극칩이 신경세포의 extracellular potential을 측정하기에 적합한 전기적 특성을 지니는지 확인하기 위해 임피던스를 측정하였다. 해당 임피던스는 수십~수백 μV에 해당하는 신경신호보다 적은 노이즈 레벨을 형성하여야 하기 때문에 1 kHz 대역대의 임피던스 크기가 수백 kohm 보다 작게 형성되는 것이 신호 측정에 유리해진다. 3차원 미세전극에서 측정된 임피던스의 크기

와 위상은 그림 2 과 같이 나타났다. 임피던스의 크기는 낮은 주파수 대역에서는 음의 기울기를 가지는 선형 경향이 나타나는 것을 통해 해당 전극은 금속-전해질 인터페이스의 성질을 띄는 것을 확인 할 수 있었다. 그리고 1 kHz 대역에서의 임피던스 크기는 27.8±4.8 kohm (mean±SD)로 신경 신호를 측정하기에 충분히 작은 크기의 임피던스를 형성함을 확인하였다.

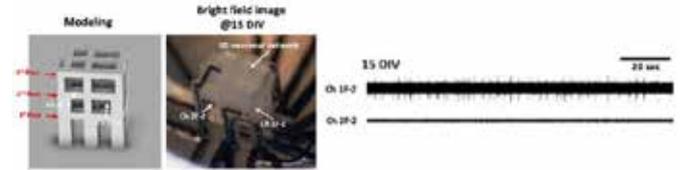


그림 3. 3차원 신경 네트워크 모델 활성화도 측정

정글짐 형태의 3차원 미세 전극에 3차원 신경 네트워크를 배양시켜 신경 네트워크 신호를 측정하였다 (그림 3). 정글짐에서 서로 다른 높이의 1층 과 2층에 위치한 전극들에서 신경 신호가 측정되었다. 서로 다른 두 전극에서 측정된 신호는 15 days in vitro (DIV)때에는 서로 동기화가 덜되고 버스트의 활성화도 보이지 않았지만 17 DIV에서는 서로 동기화된 버스트가 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 개발한 3차원 미세 전극칩의 새로운 제작 방법으로 제작된 미세전극칩은 복잡한 형태의 3차원 구조를 지닌 미세전극칩을 제작할 수 있었고 신경 신호 측정 또한 성공적으로 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2021R1A2B5B03001764)

5.참고 문헌

- [1] D. Lam, N. O. Fischer, and H. A. Enright, "Probing function in 3D neuronal cultures: A survey of 3D multielectrode array advances," *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 60. Elsevier Ltd, pp. 255–260, Oct. 01, 2021. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.003.

EMG와 BI 통합 측정 디바이스의 로봇손을 이용한 검증

유영우¹, 김영준^{1*}

가천대학교 전자공학전공¹

Verification using robotic hands of EMG and BI integrated measurement device

Youngwoo Yoo¹, Youngjoon Kim^{1*}

Department of Electronic Engineering, Gachon University, Korea

*youngkim@gachon.ac.kr

Abstract

Electromyography (EMG) refers to the electrical signals generated by moving muscles and is one of the methods related to muscles in biosignal analysis. However, the frequency band that contains the main information of EMG lies in a band that is easily disturbed by many disturbances in the environment. To compensate for these shortcomings and detect muscle movement, we built a very small circuit system that can distinguish EMG from artifacts by simultaneously performing bioimpedance measurements. To verify the performance of this circuit system, we used a robotic hand to reproduce actual hand movements.

1. 연구 배경

인체의 움직임을 모방하는 로봇을 만드는 것은 지속적으로 시도되며 연구되고 있다. 인체는 골격근이 수축과 이완됨으로써 움직임을 만들어내고 이러한 과정에서 발생하는 근전도(EMG)를 측정하는 것은 인체의 움직임을 보다 섬세하게 모방하기 위한 첫걸음이라 할 수 있다. 이러한 표면 근전도의 주요 정보를 담고 있는 주파수는 5 Hz에서 450 Hz 사이에 위치하기 때문에[1], 전력선에 의한 노이즈나 모션 아티팩트의 영향이 신호에 나타나기 쉽다. 이러한 노이즈의 영향은 근전도 신호만 보아서는 신호와 노이즈를 구분하기 힘들기 때문에 근육의 움직임을 알 수 있는 다른 측정 방법을 이용하여 보완해 주어야 한다.

근전도의 오차를 보완하기 위한 방법 중 하나인 바이오임피던스(Bioimpedance) 측정은 체내 임피던스를 측정하는 것으로 피부 표면으로 특정 세기의 교류 전류를 흘려 보냈을 때 두 지점 사이의 전압을 측정하여 인체 구성성분이 가지고 있는 커패시턴스와 저항성분을 알아낼 수 있다. 근육이 수축하거나 이완하게 되면 두 표면전극 부착지점 사이의 근육 구조가 달라지게 되고 이는 임피던스의 변화를 야기한다. 임피던스 측정에 사용되는 교류 전류 공급은 10 kHz 이상의 주파수에서 이루어지므로 낮은 주파수 대역에서 영향을 받기 쉬운 근전도에 비해 방해에 대한 강건함을 가지고 있기에 근전도의 오차를 보완할 방법으로 적합하다. 바이오임피던스 측정은 2전극 측정법과 4전극 측정법이 있으며 4전극 측정법은 2전극 측정법과 다르게 전극 접촉 임피던스에 영향을 받지 않고 측정할 수 있다[2].

그 결과로서 제작한 디바이스로 상지의 근육으로부터 나오는 신호를 수집한 뒤 로봇손을 제어하여 디바이스의 성능과 응용 가능성을 보일 수 있도록 하였다.

2. 연구 방법

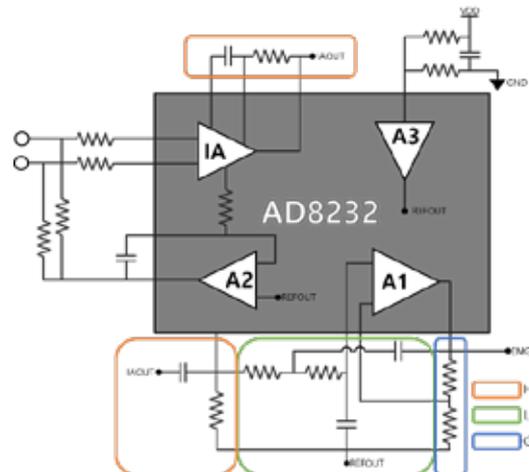


그림 1. 근전도 수집회로의 Diagram

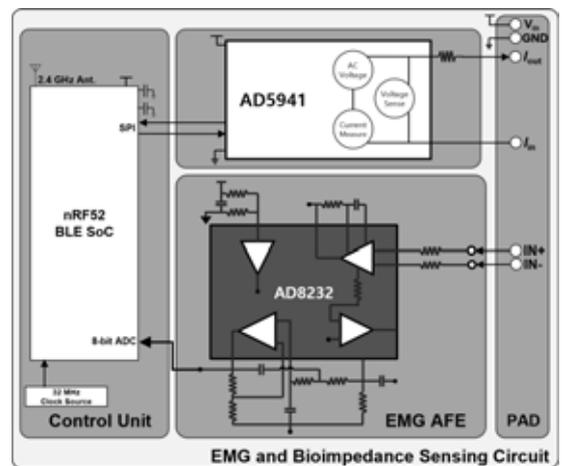


그림 2. 디바이스의 전체 Diagram

	EMG	Bioimpedance
--	-----	--------------

측정 대상	근육 전위	인체 저항
주파수 대역	5 Hz-1 kHz	10 kHz 이상
측정 위치	2개의 비침습 전극	4개 또는 2개의 비침습 전극

표 1. 근전도와 바이오임피던스의 차이

표 1과 같이 차이를 가진 두 측정방법을 이용하여 근전도가 수집되었을 때 바이오임피던스의 변화를 확인하게 되면 근전도와 노이즈를 구분할 수 있어 근육의 움직임을 분석하는 데 있어 더 나은 결과를 얻을 수 있다.

근전도의 수집은 5 Hz에서 700 Hz의 구간에서 수집할 수 있도록 2차 필터와 1000 V/V의 이득을 얻는 증폭기를 구성하였고 소프트웨어 필터를 통하여 추가적인 노이즈 제거를 해주었다. 회로의 구조는 그림 1과 같다. 바이오임피던스 측정은 AD5941 AFE를 통해 이루어졌다. AD5941은 1.2 Vpp의 DAC 출력을 가지기 때문에 IEC60601에 따라 안전을 위한 전류 제한을 충족시키기 위하여 1k Ω 저항을 추가하였다. 4전극 측정을 수행하면 전극 임피던스가 측정되지 않지만 근육의 수축에 따른 임피던스 변화를 측정하는 것이 목적이기 때문에 더 적은 전극을 사용하는 2전극 측정법을 100 kHz로 수행하였다. 컨트롤 유닛인 nRF52832는 근전도 신호를 5 kHz로 샘플링하면서 SPI 통신을 통해 5 SPS의 바이오임피던스 데이터를 수신하게 된다.

디바이스를 통해 얻은 신호의 검증을 위한 로봇손은 InMoov 오픈소스 프로젝트[3]의 디자인을 이용하여 그림 3과 같이 제작하였다.

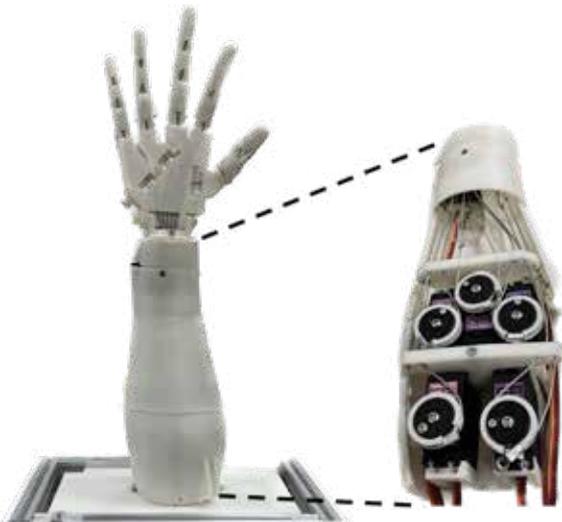


그림 3. InMoov 로봇손

3. 연구 결과

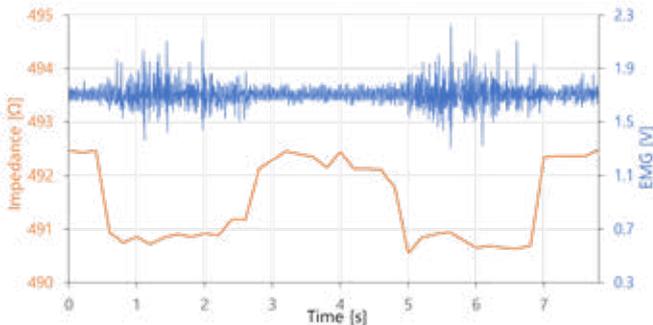


그림 4. 근전도와 바이오임피던스의 그래프



그림 5. 로봇손의 동작 사진

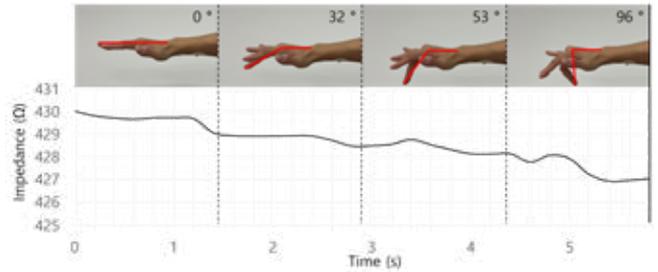


그림 6. 손가락의 굽힘 정도에 따른 임피던스 변화

로봇손의 동작을 위해 상용 Ag-AgCl 전극을 중지 손가락을 움직이는데 관여하는 천지굴근의 위치에 각 전극의 중심점으로부터 44 mm 떨어지게 부착하였다. 손가락을 굽혔다 폈을 때의 근전도와 바이오임피던스 값을 그림 4에 표시하였고 이를 통한 동작 사진은 그림 5와 같다. 그림 4와 같이 손가락이 움직이므로써 발생하는 근전도는 노이즈와 유사하여 신호와 노이즈를 구분하기 어려울 가능성이 크다. 하지만 바이오임피던스는 근육이 수축과 이완하면서 달라지는 두 지점 사이의 체적과 관련이 있기 때문에 실제 손가락의 움직임을 구분할 수 있었다. 이와 같이 구분된 신호로 손가락의 움직임을 알아내면 해당하는 로봇손의 손가락의 움직임을 담당하는 서보모터를 움직이도록 하였다. 손가락의 움직임에 따라 변하는 바이오임피던스로 그 정도를 유추해낼 수 있는데, 그 과정이 그림 6에 있다. 손가락이 펴진 상태에서 점점 굽혀지면서 측정부위의 바이오임피던스는 약 430 Ω 에서 427 Ω 까지 지속적으로 감소하였다.

기준에 근전도와 바이오임피던스를 동시에 측정한 연구는 있었으나[4] 본 연구를 통해 근육의 움직임을 유추하는 과정에서 바이오임피던스를 활용하여 근전도만 수집할 때 발생할 수 있는 오차를 줄일 수 있음을 로봇손의 움직임으로 재현하면서 효율성을 검증할 수 있도록 하였다. 또한 근육의 움직임을 판별하는 것 뿐만 아니라 수집한 근전도의 주 주파수성분을 분석함으로써 근육의 피로도를 알아낼 수 있고[5], 바이오임피던스의 지속적인 측정으로 체내 수분의 용량 등 신체 구성성분의 변화를 알 수 있는 점을 들어 본 연구를 헬스케어 분야에서 이용할 수 있을 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2020M3A9E4104385)

5.참고 문헌

- [1] R. Merletti. "Standards for Reporting EMG data," *Journal of Electromyography and Kinesiology*, col. 9, no. 1, pp. III-VII, Feb. 1999.
- [2] P. Kassanos, "Bioimpedance Sensors: A Tutorial," in *IEEE Sensors Journal*, vol. 21, no. 20, pp. 22190-22219, Oct. 2021.
- [3] G. LANGEVIN. "InMoov open source 3d printed life-size robot." inmoov.fr. (accessed Oct. 10, 2023).
- [4] R. Kusche and M. Ryschka, "Combining Bioimpedance and EMG Measurements for Reliable Muscle Contraction Detection," in *IEEE Sensors Journal*, vol. 19, no. 23, pp. 11687-11696, Dec. 2019.
- [5] 이성호, 홍수용, 윤형로, and 조상현, "등장성운동 시 근전도 신호의 중앙주파수 분석을 통한 근피로지수 검출에 관한 연구," *의공학회지*, vol. 24, no. 3, pp. 175-181, Jul. 2003.

Optimization and Advancement of 1D Convolution-based RepVGG Model for Efficient Blood Pressure Prediction

류한웅^{1‡}, 윤성민^{2‡}, 박철수^{*}

광운대학교 소프트웨어융합대학 컴퓨터정보공학부¹

Hanwoong Ryu¹, Sungmin Yoon², Cheolsoo Park^{*}

Department of Computer Engineering Kwangwoon University

¹fbgksdnd0814@kw.ac.kr,

²sungmin0509@kw.ac.kr,

*Correspondence : parkcheolsoo@kw.ac.kr

Abstract

Hypertension is a serious global health issue known to lead to severe complications such as cardiovascular diseases, stroke, and renal disorders. Traditional blood pressure measurement methods, while accurate, are often impractical for continuous monitoring in everyday situations. To overcome this limitation, active research explores approaches utilizing physiological signals. In this study, we propose a RepVGG model based on 1D Convolution, utilizing ECG and BCG data to predict blood pressure. Our research focuses on striking a balance between the accuracy of the blood pressure prediction model and its resource requirements. By leveraging 1D Convolution, we achieved high prediction accuracy with reduced parameter complexity. Furthermore, we optimized the model structure by decreasing the number of layers and increasing the number of blocks, enhancing real-time performance while minimizing prediction errors. Experimental results demonstrate the successful resolution of issues related to increasing kernel numbers, resulting in a superior blood pressure estimation model.

1. 서론

고혈압은 세계적으로 심각한 건강 문제로 크게 대두되고 있는 상태이며, 심장질환, 뇌졸중 및 신장질환과 같은 심각한 합병증을 유발할 가능성이 높은 질병 중 하나로 밝혀지고 있다[1]. 이러한 상황에서 적절한 혈압의 추정 조기 진단과 효과적인 치료의 기반 요소로 작용한다. 기존의 혈압 측정 방법 중 주로 사용되는 커프형 혈압계는 정확도 측면에서 우수하지만, 크기가 크고 일상적인 상황에서의 지속적인 모니터링에는 적합하지 않다는 한계를 가지고 있다.

이러한 한계를 극복하고 혈압을 비교적 간편하게 추정할 수 있는 방법으로서, 생체 신호를 활용한 접근이 활발하게 연구되고 있다. 특히, 혈압 예측에는 주로 심탄도 (BCG) 및 심전도 (ECG)와 같은 생체 신호가 활용되며, 다양한 데이터를 기반으로 혈압 추정 모델이 개발되고 있다. 이러한 연구에서는 주로 두 가지 주요 방법이 사용되고 있다.

첫째, 특징 추출 기반 방법은 Pulse wave velocity (PWV)와 Pulse transit time (PTT)과 같은 혈압과 연관된 특징을 추출하여 혈압을 예측한다. 그러나 이러한 방법은 혈압 외의 다른 요소에 따라 정확도가 영향을 받을 수 있는 단점을 가지고 있다.

둘째, 딥러닝 기반 방법은 높은 예측 정확도를 제공할 수 있지만, 많은 연산량과 자원이 필요하다는 제약으로 인해 웨어러블 기기나 엣지 디바이스로의 효과적인 적용이 어렵다.

이러한 배경에서, 본 연구는 혈압 추정 모델의 정확도와 자원 요구 사항을 효과적으로 균형 잡힌 방식으로 개선하는 것에 중점을 두고 있다. 이를 통해 더 나은 혈압 예측 방법을 제안하고, 이를 통해 고혈압의 조기 진단 및 관리에 기여하고자 한다. 본 논문에서는 앞으로 제시될 연구 방법과 결과들이 이러한 목표 달성에 어떠한 기여를 할 수 있는지에 대해 논의할 것이다.

2. 모델 구조

본 연구에서는 적절한 혈압 추정을 위해 ECG와 BCG 데이터를 사용해서 혈압을 추정하도록 진행되었다.

모델은 기존의 RepVGG 모델[2]을 개선하기 위해 1차원 Convolution을 기반으로 한 접근 방식을 채용했다. 기존의 2차원 Convolution은 커널 사이즈와 파라미터 복잡도가 커널이나 파라미터의 수를 의미하는 n 에 대해

$O(n^2)$ 의 관계를 가지지만, 1차원 Convolution은 $O(n)$ 의 관계를 가진다. 이 특성을 활용하여, 1차원 Convolution을 사용함으로써 적은 파라미터 복잡도 부담으로 커널 사이즈를 증가시켜 높은 예측 정확도를 확보할 수 있었다.

또한, 이 연구에서는 RepVGG 모델의 layer 수를 줄이는 대신에 각 블록의 수를 증가시킴으로써, 모델은 deploy 되기 전과 후의 오차를 극명하게 줄이면서 파라미터 복잡도를 줄이고 실시간성을 개선할 수 있었다.

아래의 <그림 1>과 <그림 2>를 살펴보면 기존의 RepVGG 모델은 한 block이 여러 layer를 가지고 block이 총 4번 반복된 구조이지만, 본 연구의 모델은 한 block이 가지는 layer를 줄이고 전체 block의 수를 증가시킨 것을 확인할 수 있다.

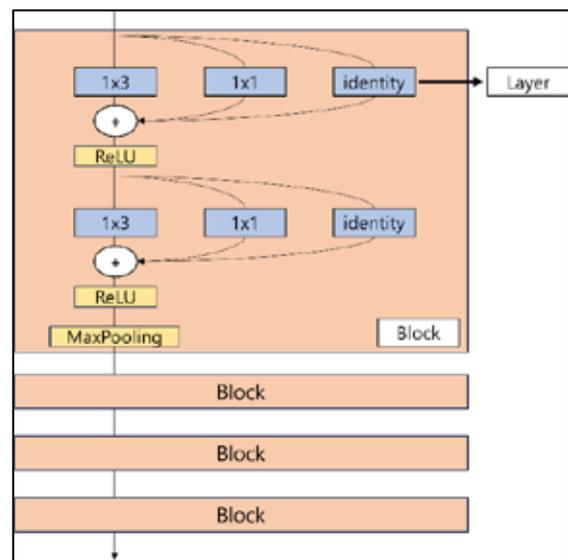


그림 1. 기존 RepVGG Model Structure (before deploy)

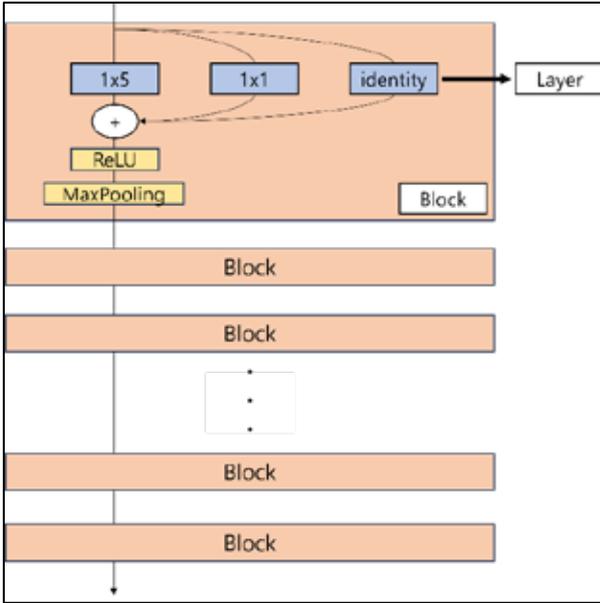


그림 2. 본 연구의 RepVGG Model Structure (before deploy)

3. 실험 및 결과

Layer	Block Number / Shape	MAE	R2
1x1+1x3	4 / (2,2,4,2)	4.125	0.891
1x1+1x5	4 / (2,2,4,2)	3.845	0.915
1x1+1x3	4 / (1,1,1,1)	3.954	0.900
1x1+1x5	4 / (1,1,1,1)	3.304	0.930

표 1. Layer 구조와 Block 구조에 따른 성능 분석

<표 1>은 모델의 layer와 block의 구조에 따른 BP prediction 성능 분석의 결과이다.

block의 구조가 동일한 경우에 커널의 수가 많아질수록 MAE 값이 감소하고 R2 score의 값이 높아지는 것을 확인할 수 있다.

2차원 Convolution에서는 커널의 수가 많아지면 파라미터가 n^2 으로 증가하기 때문에 부담이 크지만, 1차원 Convolution에서는 n 으로 증가하기 때문에 부담이 적게 커널 수를 늘릴 수 있었다.

또한 block shape의 변화를 관찰하면 layer 수가 줄어들었지만 오히려 MAE, R2 score 성능이 향상되는 것을 발견할 수 있다. 이를 통해서 모델의 deploy 과정에서 전 후 오차가 발생할지도 모른다는 의심을 할 수 있었다.

Layer	Block Number, Shape	MSE	Parameter
1x1+1x3	4 / (2,2,4,2)	1.75e-12	1,485,121 / 1,101,505
1x1+1x3	4 / (1,1,1,1)	9.22e-14	393,601 / 291,697
1x1+1x3	10 / (all 1)	5.98e-12	4,006,727 / 2,989,918
1x1+1x5	4 / (2,2,4,2)	0.121	2,217,985 / 1,834,369
1x1+1x5	4 / (1,1,1,1)	1.77e-13	587,329 / 485,425
1x1+1x5	10 / (all 1)	3.73e-12	5,997,715 / 4,980,906

표 2. Layer 구조와 Block 구조 별 deploy 전 후 오차와 파라미터

<표 2>는 모델 레이어 별로 block 구조에 따른 deploy 전 후의 오차와 파라미터 수의 변화를 알아볼 수 있는 분석 결과이다.

RepVGG 모델의 특징대로 deploy 전 후에 파라미터 값의 감소가 이루어지는 것을 확인할 수 있다. 하지만 block shape가 (2,2,4,2)인 기존 deploy 과정에서는, 커널의 수가 증가함에 따라 전 후의 예측 오차가 상당히 크게 발생하는 모습을 확인할 수 있다.

이를 해결하기 위해 모델의 layer를 줄여서 block shape가 (1,1,1,1)인 결과들을 확인하면, 커널의 수가 증가했지만 deploy 전 후의 예측 오차는 $1.77e-13$ 으로 매우 적은 값을 유지하는 것을 확인할 수 있다.

Block number가 10인 결과를 확인하면, 이렇게 layer를 줄여서 모델의 파라미터 수가 감소해 정확도가 낮아지는 것을 우려해서, 대신 block number를 증가시켜 파라미터 수를 오히려 이전보다 증가시켰음에도 낮은 전 후 오차를 유지하는 것을 확인할 수 있다.

4. 결론

본 연구에서는 기존에 사용하던 1차원 Convolution RepVGG 모델을 더욱 발전시키고자 많은 시도가 이루어졌다.

1차원 Convolution에서는 커널 수의 증가에 따른 파라미터 증가의 부담이 적다는 점을 이용해서 커널의 수를 증가시켜볼 수 있었다. 그 과정에서 커널 수의 증가에 따라 deploy 전 후의 예측 오차가 커지는 문제가 발생해서, layer의 수를 줄이고 block의 수를 늘리는 방식을 채택함으로써 최종적으로 예측 오차를 줄이면서 높은 정확도를 가지는 모델을 구성할 수 있었다.

해당 연구에서 진행한 내용을 바탕으로 커널 수의 증가에 따른 문제점을 보완할 수 있다는 인사이트를 얻게 되었다. 따라서 RepVGG의 brach 수 자체를 증가시키면서 모델을 구성한다면 더 높은 정확도를 가진 모델을 구성할 수 있을 것이라고 기대되며, Convolution 구조에 dilation을 추가해서 실시간성을 좀 더 개선할 수 있을 것이라고 기대된다. 이러한 결과는 실제 응용 환경이나 실시간 혈압 추정 환경 등에서 더 효과적인 모델을 개발하는 데 도움이 될 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 대학ICT연구센터육성지원사업의 연구결과로 수행되었음 (IITP-2023-RS-2022-00156225)

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596).

6.참고 문헌

- [1] World Health Organization, Hypertension. (accessed on 31 August 2023)
- [2] Ding, Xiaohan, et al. "Repvgg: Making vgg-style convnets great again." Proceedings of the IEEE/CVF conference on computer vision and pattern recognition. 2021.

키넥트 기반 상지 견관절의 최대 외전 각도 분석 시스템 개발

윤주원¹, 김은빈², 장채령¹, 이언석^{1,2*}

순천향대학교 의료IT공학과¹, 순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과²

Development of a Kinect-Based System for Analyzing Maximum Abduction Angle of the Upper Limb Shoulder Joint

Joowon Yun¹, Eun Bin Kim², Chaeryeong Jang¹, Onseok Lee^{1,2*}

¹Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

²Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

*lecos@sch.ac.kr

Abstract

The musculoskeletal system refers to the structure that includes muscles and bones, and musculoskeletal disorders manifest with lower back pain, often accumulating due to repetitive tasks. However, severe assessment for rehabilitation relies on angle measurements of joint movements using a goniometer, which can introduce errors. Therefore, this study proposes a system utilizing Kinect to evaluate shoulder joint conditions. The study involved 12 participants aged 20 to 50, and it compared and analyzed the measurement of standing posture and the maximum abduction of the angle of the right shoulder joint using Kinect and traditional measurement methods. The central angle of the wrist, shoulder, and ankle was used as a reference, and the angle was calculated between the intersection points of two straight lines. Statistical analysis revealed no significant difference ($p > 0.05$) between the values measured with Kinect and the traditional measurement methods for both standing posture and maximum abduction of the angle. Therefore, the system proposed in this study provides an objective and reliable evaluation of the abduction of the angle of the shoulder joint.

1. 연구 배경

근골격계는 신경과 힘줄, 근육 또는 구조를 뜻한다. 근골격계는 인체에 형태, 안정성, 운동 능력을 제공하며 인체의 근육과 뼈로 이루어진 생체 기능의 중요한 부분을 나타낸다[1]. 그러나 단순 반복 작업, 노화 혹은 운동부족인 사람들이 늘어나며 근골격계 질환 발생률이 빠르게 증가하고 있다[2]. 특히 컴퓨터 작업이 늘며 영상표시단말기 증후군, 라운드 숄더 등을 갖는 사람이 늘며 상지 근골격계 질환에 대한 재활 시스템 연구 필요성이 대두되고 있다.

근골격계 질환을 겪은 환자에 경우 어깨의 통증과 근육의 긴장 정도가 과도하여 강직 상태가 나타난다[3]. 따라서 지속적인 재활 운동을 실시하지 않는 경우 강직 상태와 통증이 심화되고 일상생활에 있어 현실적인 어려움을 갖는다. 이에 환자는 자존감이 떨어지게 되고 더 나아가서는 사회활동 복귀에 어려움을 느끼며 우울증도 유발한다[4]. 따라서 일상생활에서 간단하게 사용할 수 있는 재활 시스템이 필요하다.

환자 상태마다 견관절 운동 범위와 중증도 평가로 치료 계획이 달라진다. 하지만 측정기기의 상태나 직접 측정하는 것은 오차로 인한 정확도의 한계가 발생할 수 있다. 또한 비용적 문제와 환경적 문제, 그리고 환자에게 알맞은 재활 장비 등의 부족으로 꾸준하고 자율적인 재활은 실질적으로 많은 어려움이 있다[5].

따라서 본 연구는 위 문제를 보완하고 해결하기 위해 kinect를 이용하여 장소와 시간에 구애받지 않는 시스템을 설계하고자 하였다. 특히 상지 움직임 중 견관절의 움직임에 따라서 어깨 외전 각도를 계산하는 시스템을 제안한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터 획득

본 연구는 관절 운동에 이상이 없으나 하루 평균 5시간정도 컴퓨터, 공부 등 같은 자세로 반복적인 작업을 하는 20~50대 남녀 12(27.25 ± 11.26 세)명을 대상으로 수행하였다. kinect(kinect v1, microsoft, USA)와 실측 방식

2가지를 사용하였다. 먼저 kinect로 skeleton point를 얻기 위해 C#을 사용했고 실험 대상과의 거리는 2.9m로 고정하였다. kinect로 촬영한 후 움직임을 고정시켜 어깨 가동범위(Range of Motion, ROM)를 3회 반복하여 데이터를 획득하였다. 데이터는 30Hz로 1초에 30개의 데이터가 획득되었으며 이 중 중간 수치의 평균 데이터를 획득하여 사용하였다.

2.2 측정 방법

먼저, 측정 자세는 총 2가지로 정자세인 상태와 어깨 외전 운동을 최대한 높이 올린 자세로 수행되었다(그림 1). kinect로 측정한 각도의 경우 3개의 좌표 값을 이용하여 각도를 구하였다.



그림 1. kinect로 촬영한 실제 모습

Skeleton point로는 그림 2. (a)에 표시된 것처럼 중앙에서부터 순서대로 wrist right, shoulder right, ankle right의

3개의 좌표로 구하였고 그림 2. (a)에서 표시된 부분인 shoulder right을 중심 좌표로 각각 2개의 직선의 방정식을 도출하였다. 이를 통해 두 직선의 방정식에서의 교차점의 각도를 구하여 나온 값과 ROM을 실제로 측정한 값을 비교하였다. 이때, 발을 어깨 넓이로 벌릴 때, ankle과 shoulder가 일직선에 가깝기 때문에 ankle을 기준으로 삼았다.

$$m = y_2 - y_1/x_2 - x_1 \quad (1)$$

$$\theta = \tan^{-1}((m_2 - m_1)/(1 + m_1 + m_2)) \quad (2)$$

먼저 식(1)을 이용하여 ankle right와 shoulder right의 x, y좌표로 직선의 방정식의 기울기 m_1 그리고 shoulder right와 wrist right의 x, y좌표로 직선의 방정식의 기울기 m_2 를 구한다. 이 때 두 기울기 m_1 과 m_2 에는 교차점이 발생하게 되며, 두 교차점에 대한 각도 θ 를 구할 수 있다. 여기서 나오는 θ 를 토대로 어깨 외전을 측정한다(그림 2. (b)).

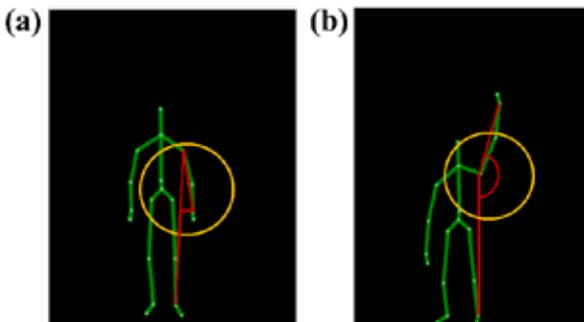


그림 2. kinect로 촬영한 skeleton point, (a) 정자세 skeleton point, (b) 최대 어깨 외전 운동 skeleton point

2.3 통계 분석

본 연구에서는 전통적인 측정 방법과 개발한 시스템의 유의미한 차이가 있는지 검증하고자 하였으며 귀무가설은 두 방법이 유의미한 차이 없다고 가정하였다. 먼저, 두 집단에 대해 분산의 동질성을 검증하기 위해 F-검정을 수행하였다. 정자세의 경우 F비가 기각치보다 작았으며(2.38<2.81), 최대 외전 각도도 마찬가지로 F비가 기각치보다 작아(1.49<2.81) 등분산으로 가정한 두 집단에 대한 paired T-test를 수행하였다.

2.4 측정 평가

관절의 움직임에 대한 평가는 Manual Function Test(MFT) 기준으로 측정하였다[6].

표 1. ROM에 대한 중증도 점수

Severity	Description
0	외전 운동이 불가능할 경우
1	어깨 관절 외전 운동이 약간 가능한 경우
2	어깨 관절의 외전 45°이상, 90°미만
3	어깨 관절의 외전 90°이상, 135°미만
4	어깨 관절의 외전 135° 이상

3. 연구 결과

본 연구에서 모든 사람의 각도를 3차례씩 kinect로 측정한 각도와 실측 ROM을 측정한 각도의 평균의 결과값을

구하였다(표 2). 정자세에서의 평균이 0 이 아닌 이유는 그림 2. (b)를 보면 알 수 있듯이, 중앙에서부터 ankle right, shoulder right, wrist right를 연결한 부분에서 각도가 벌어져 있는 것을 보여준다.

표 2의 결과를 토대로 kinect로 측정한 각도의 표준 편차가 전통적인 측정 방법에 비해 적은 차이를 보였다. 표 3에서 관찰된 것과 같이 표준 편차가 가장 큰 경우조차 전통적인 측정 방법보다는 표준 편차가 더 작음을 알 수 있다.

또한, 표 3과 같이 정자세에서의 p-value 값은 0.16, 최대 외전 각도에서는 0.09로 귀무 가설을 기각하지 않아 두 측정에 유의미한 차이가 없었다.

따라서 본 연구에서 개발한 프로그램을 통해 관절 운동의 가동 범위를 분석하는 것이 더 객관적이고 안정적이다.

표 2. 평균 각도(°)

	정자세	최대 외전
전통적인 측정	12.92±3.53	156.45±14.58
kinect 각도 측정	11.18±2.28	165.95±11.91

평균±표준편차

표 3. 정자세와 최대 외전 각도에 대한 분석 결과

	정자세	최대 외전
p-value	0.16	0.09

*p<0.05

MFT 평가 결과, 반복작업을 함에도 불구하고 대상자는 모두 중증도 4로 정상 범위에 속하였다. 그러나 실험 대상자가 모두 어깨관절 움직임에 제한이 없으며 관련 질병에 대한 진단을 받지 않은 사람이기 때문에 향후 어깨 움직임이 자유롭지 못한 환자를 대상으로 본 프로그램을 적용하여 비교 데이터 세트를 구축하고자 하며 중증도를 분석하고 재활 효과를 예측하는 연구로 확장하고자 한다.

4. Acknowledgements

“본 연구는 2021년 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 SW중심대학사업의 연구 결과로 수행되었음”(2021-0-01399).

5. 참고 문헌

- [1] Korean Medical Licensing Examination, 2023.09.26.
- [2] Dong-Mug Kang, Young-Ki Kim, Jong-Eun Kim. “Job stress and musculoskeletal diseases”, *Journal of the Korean Medical Association*, vol.54, no.8, pp. 851-858, 2011.
- [3] Jong-Im Won. “Necessity of Community-Based Rehabilitation System after Stroke”, *The Journal of the Korea Contents Association*, V.8, NO.1, pp.16 – 26, 2007
- [4] Yeon-Ok Suh. “Effects of Rehabilitation Program on Functional Recovery in Stroke Patients”, *Journal of Korean academy of nursing*, v.29 no.3, pp.665 – 678, 1999.
- [5] Myeong-Chul Park, Hyon-Chel Jung, Hyun-Syug Kang, “Design of Virtual Reality Contents for Upper-limbs Rehabilitation Using Kinect Sensor”, *Journal of the Korea Society of Computer and Information*, v.20 no.10, pp.85-90, 2015.
- [6] Kim, Eun-Joo, O.T., Hong, So-Young, Kim, Kyeong-Mi. “Effects of Task-Oriented program on Balance and Upper Extremity in stroke”, *Therapeutic science for neurorehabilitation*, v.1 no.1, pp.17 – 28, 2012

열 영상을 활용한 대흉근 부위의 운동 효과 분석

박영욱¹, 계슬아², 민지희¹, 이언석^{1,2*}

순천향대학교 의료IT공학과¹, 순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과²

Analysis of Exercise Effects in the Pectoral Region Using Thermal Imaging

Younguk Park¹, Seula Kye¹, Jihee Min¹, Onseok Lee^{1,2*}

¹Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

²Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

*lecos@sch.ac.kr

Abstract

With the increasing interest in health and physical activity, there has been a significant rise in demand for home training. Recently, AI-equipped programs as personal home trainers have emerged, providing valuable assistance in ensuring correct posture and positioning. However, they have limitations in providing information on whether the user's desired muscle group is consistently under load. In this study, we used thermal imaging cameras to capture images before, during, and after exercise. We selected Regions of Interest (ROI) within these images and quantified the heat generated in the muscles by calculating pixel-wise brightness differences between the images. This approach allowed us to quantitatively assess muscle temperature changes, demonstrating the potential for exercise effect analysis using thermal imaging. In the future, by conducting localized thermal imaging analysis, this method could be used as a valuable tool to assess users' exercise effectiveness and facilitate proper exercise performance, thereby supporting individual health and physical activity.

1. 연구 배경

건강한 신체를 유지하는 것은 나이에 관계없이 누구에게나 중요하다. 최근 몇 년 동안, 건강과 신체적 활동에 대한 관심이 급증하고 있으며 특히, 홈트레이닝에 대한 수요가 크게 증가하고 있다[1]. 이러한, 홈트레이닝은 개인의 생활 패턴과 운동 목표를 조화롭게 결합시킬 수 있는 운동 방식으로, 운동의 편의성과 접근성을 높이는 노력의 결과로 자리 잡고 있다.

운동은 무산소 운동과 유산소 운동으로 구분이 된다. 무산소 운동은 근력을 강화하고 체력을 증진시키는 데 도움이 된다. 무산소 운동 예로는 스쿼트, 팔 굽혀 펴기, 윗몸일으키기 등이 있다. 이 종목들은 전문적인 기술이나 별도의 운동 기구가 크게 필요 없는 대표적인 운동이다. 정확한 자세로 운동을 수행하는 것은 원하는 부위의 근육 향상을 효과적으로 달성할 수 있도록 하기 때문에 중요하다. 전문가의 도움 없이 홈트레이닝을 수행할 경우, 정확한 자세나 위치를 확인하는 데에 제약이 있다. 따라서 최근에는 개인 홈 트레이너로서 인공지능을 탑재한 운동 프로그램을 통해 운동 상태를 실시간으로 체크해 주는 시스템이 등장하고 있다[2,3]. 하지만 현재의 홈트레이닝 프로그램 시스템은 사용자의 운동 자세의 정확성을 확인하는 데 있어서는 능숙하지만, 원하는 근육 부위에 부하가 지속되었는지에 대한 정보를 제공하기에는 한계가 있다. 따라서 이러한 한계를 극복하고 개인이 운동 부하에 대한 운동 효과를 정량적으로 알고 이에 따른 피드백을 받을 수 있는 연구가 필요하다.

본 연구는 열화상 카메라를 활용하여 운동 전, 중, 후에 대한 맞춤형 운동 효과 및 가이드라인 제시 가능성을 입증하고자 한다. 이를 위해 대흉근 내 가슴 부위에서 발생하는 좌우 발열 변화를 측정 및 비교 분석하였다.

2. 연구 방법

2.1 Data acquisition

본 연구에서는 운동기능에 이상이 없는 20대 남성 4명(23세)에 대해 열화상 카메라 FLIR C2(FLIR system, Inc., Wilsonville, OR, USA)를 이용하여 맨몸 운동 중 하나인

팔굽혀펴기를 수행 전과 수행 중, 수행 후의 피험자 상반신 데이터를 획득하였다. 팔굽혀펴기 자세는 그림 1과 같이 얼굴이 바닥을 향하게 하고 두 발은 가지런히 모은 상태에서 양 손 사이를 어깨너비만큼 벌려 어깨 옆에 위치하도록 하였다. FLIR C2의 적외선 센서 해상도는 80 x 60이며, $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 정확도를 갖는다.



그림 1. 운동 수행 자세.

실험 수행 전, 열화상 카메라의 방사율을 0.95, 반사 온도는 사람의 체온과 밀접한 온도로 34°C 로 설정하였으며, 실내의 온도와 상대 습도는 각각 $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, $52.5\% \pm 2.5\%$ 로 유지하였다. 또한 열화상 카메라와 피험자 사이의 거리는 1m로 고정하였다[4]. 촬영 중 주변환경으로 발생 가능한 노이즈를 최소화하기 위해 배경과 조명이 없는 환경에서 촬영을 진행하였다.

실험은 피험자가 주변 환경에 적응한 이후에 운동을 수행할 수 있도록 약 30분간 안정을 취한 후 진행하였다. 운동은 총 5세트로 구성되며, 각 세트는 1초당 1개의 동작을 기준으로, 1세트에 10개의 동작을 수행하였다. 총 5세트를 수행하였을 때, '운동 완수'로 정의하였다. 촬영은 상체와 팔 전체가 포함되도록 조정되었으며, 운동 직전, 각 세트 후, 그리고 운동 완수 후 총 7회 촬영을 진행하였다. 각 세트 사이에는 1분에서 2분의 휴식을 제공하여 실험자의 적절한 휴식을 확보하였다.

2.2 Data processing and analysis

본 연구는 Matlab R2023a(Mathworks, Inc., Natick, MA, USA)를 이용하여 분석을 수행하였으며, 절차는 그림 2와 같다.

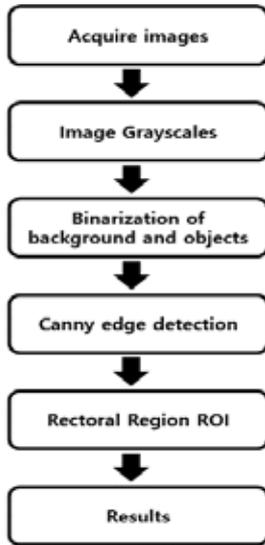


그림 2. 운동 수행에 따른 변화 분석 절차.

피험자로부터 획득한 열 영상의 크기는 320 × 240 픽셀이며, 분석을 위해 그레이스케일 이미지로 변환하였다. 이후, 이미지의 상체 부분을 객체로 간주하고 배경과 객체를 분리하기 위해 이진화를 수행하였으며, 객체의 정확한 픽셀 값을 얻기 위해 Canny edge검출 기법을 이용하여 경계선의 픽셀 값을 추출하였다. 추출한 경계선의 픽셀 좌표값을 통해 대흉근의 위치를 설정한 후에 좌, 우 대흉근의 Region of Interest(ROI)를 선택하였다(그림 3). 선택된 Region of Interest(ROI)에서 운동 중 나타난 열에 대한 노이즈를 제거하기 위해 임계값을 수동으로 0.4로 설정하였고, 이 임계값 미만의 픽셀 값은 0으로 처리하여 불필요한 노이즈를 제거하였다. 오른쪽 대흉근 및 왼쪽 대흉근 ROI의 평균 밝기 값을 계산을 통해 운동 전, 중, 후의 차이를 비교하였다.

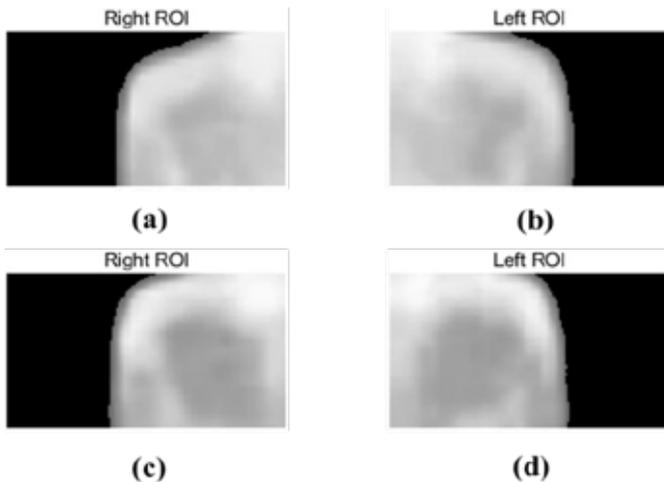


그림 3. 운동 전, 후의 대흉근 ROI 변화; (a) 운동 전 오른쪽 대흉근 ROI, (b) 운동 전 왼쪽 대흉근 ROI, (c) 운동 후 오른쪽 대흉근 ROI, (d) 운동 후 왼쪽 대흉근 ROI.

3. 연구 결과

본 연구에서 좌, 우 대흉근 ROI의 밝기 변화는 그림 4와 같이 나타났다.

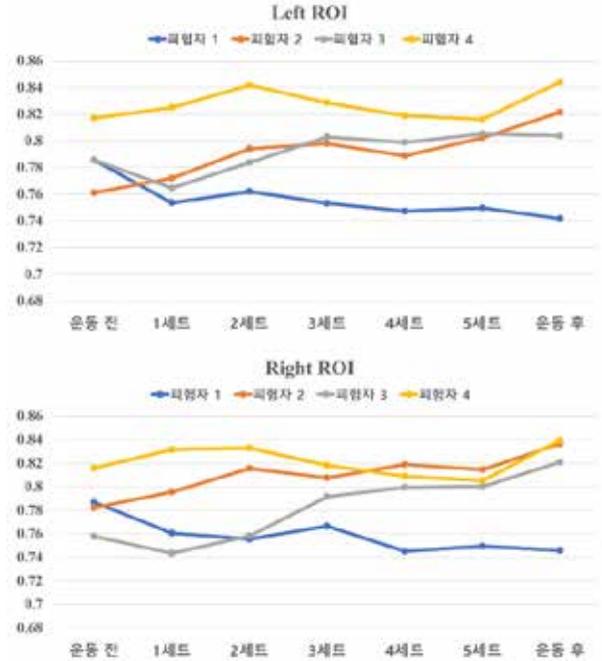


그림 4. 팔 굽혀 펴기 세트 별 좌, 우 ROI intensity 변화.

연구 결과, 피험자 1과 피험자 4는 팔 굽혀 펴기 운동 수행에 따른 대흉근 ROI 밝기 값이 점차 낮아지는 것으로 나타났다. 이는 운동 수행 과정에서 대흉근이 올바른 자극을 받아 온도 변화가 나타났기 때문이라고 사료된다. 피험자 2와 피험자 3은 대흉근 ROI 밝기 값이 점차 증가하였으며, 이는 팔 굽혀 펴기 운동 수행 과정에서 올바르게 못한 자세로 인해 대흉근이 제대로 자극되지 않았기 때문이라고 사료된다.

본 연구 결과를 통해, 개인의 운동 효과 및 가이드라인 제시하기 위해 열 영상의 적용 가능성을 입증하였으며, 추후 해부학적 구조에 따라 세분화하여 보다 정밀한 온도 변화를 분석하는 연구로 확장하고자 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2021년 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 SW중심대학사업의 연구 결과로 수행되었음. (2021-0-01399)

5. 참고 문헌

- [1] 김지선, 모바일 홈트레이닝 활용에 따른 운동몰입과 운동지속의도 인과관계 코로나19 이후 피트니스 변화, 한국응용과학기술학회, vol.38, no.3, 2021.
- [2] 황병선, 김정호, 이예람, 경찬욱, 선준호, 선영규 and 김진영, 딥러닝 기반 운동 자세 교정 시스템 성능, 한국인터넷방송통신학회, vol.22, no.5, 2022.
- [3] 신윤지, 이현주, 김준희, 권다영, 이선애, 추윤진, 박지혜, 정자현, 이형석 and 김준호, 딥러닝 기반 영상처리 기법 및 표준 운동 프로그램을 활용한 비대면 온라인 홈트레이닝 어플리케이션 연구, 국제문화기술진흥원, vol.7, no3, 2021.
- [4] 이운용, 김명화 and 변재중, 온도 차이가 지구성 운동시 피부온과 운동 수행력 변화에 미치는 영향, 한국코칭능력개발지, vol.6, no3, 2004.

보행 중 심전도 측정에 있어 wet electrode와 capacitive electrode의 동잡음에 대한 영향 비교

정연호^{1*}, 강영환¹, 박재순¹, 심형진^{1*}, 김경민^{1*}

한밭대학교 전자공학과^{1*}

한밭대학교 제어계측공학과¹

Comparison of the Motion Artifact Influence between Wet electrode and Capacitive electrode for ambulatory ECG Measurement

Yeunho Joung^{1*}, Younghwan Kang¹, Jaesoon Park¹, Hyoungjin Shim¹, Gyeongmin Kim¹

Department of Electronic Engineering, Hanbat National University, Korea^{1*}

*yhjoung@hanbat.ac.kr

Abstract

This study focuses on reducing the impact of motion artifacts in ambulatory ECG measurements by introducing a silicon dioxide-coated capacitive electrode and comparing its motion artifact suppression performance with that of a wet electrode, specifically the Ag/AgCl electrode. The research involved acquiring ECG signals and accelerometer data during various physical activities using both the proposed capacitive electrode and the Ag/AgCl electrode. Changes in ECG signals and accelerometer data were analyzed using power spectrum analysis to examine the correlation between body movement and ECG signal distortion. The analysis results consistently demonstrate that the Ag/AgCl electrode exhibits higher sensitivity to body movement compared to the proposed capacitive electrode. This study confirms that the capacitive electrode is suitable for capturing high-quality signals in ambulatory ECG measurements.

1. 연구 배경

전 세계적인 고령화 사회로의 진입에 대한 우려가 수년 전부터 언급되어 왔으며, 고령화 사회로 진입한 몇몇 국가들은 다양한 사회적 문제에 직면하였다. 당장 직면한 사회적 문제 중 하나는 노인 인구의 건강관리에 대한 수요의 증가에 따른 경제적, 인적 자원의 부담 증가이다[1]. 이러한 부담의 완화를 위해 노인질환에 대한 치료보다는 예방에 중점을 둔 새로운 의료서비스가 요구된다. 노인질환 가운데 심혈관 질환은 가장 흔하고 높은 사망률을 보이는 질환이다. Electrocardiography(ECG)는 심혈관 질환을 진단하는 방법 중 하나로 피부 표면에 전극을 부착하여 cardiac conduction system의 활동을 관찰한다. ECG는 고혈압, 높은 콜레스테롤 수치, 당뇨병과 같은 위험 요인이 있는 사람들에게 매우 편리하고 필수적인 검사 방법이다. Big data의 누적과 artificial intelligence(AI)의 발전에 따라 ECG 분석 기법 또한 다양해졌으며, 이에 따라 ECG를 질환의 진단뿐 아니라 관상동맥 질환, 뇌졸중, 급성심부전 등과 같은 질환을 예측하기 위한 biomarker로서의 활용에 대한 연구가 활발해지고 있다. 이에 따라 AI 학습 데이터 확보를 위한 심장질환자뿐 아니라 일반인의 연속적인 high quality ambulatory ECG 신호의 확보가 요구되고 있다. ECG 측정 시스템에서 ECG 신호의 distortion을 야기하는 원인은 매우 다양하며 그 중 motion artifact로 인한 skin-electrode interface에서 발생하는 잡음은 가장 극복하기 어려운 종류의 잡음이다. wet electrode와 dry electrode와 같이 ohmic path를 통해 ECG 신호를 전달받는 전극은 경우 electrolyte-skin interface 혹은 conductive layer-skin interface에서 발생하는 electrical double layer의 disturbance가 주요 잡음 발생 원인이다[2]. 반면 capacitive electrode의 경우 피부와 전극의 분리가 주요 잡음의 발생 원인이다[3]. 본 연구에서는 두 가지 종류의 전극에서

발생하는 motion artifact의 원인을 고려하여 다음과 같은 특징을 갖는 새로운 형태의 capacitive electrode를 제안한다. (a) 전극 표면을 높은 저항성을 갖는 silicon dioxide로 코팅하여 ohmic path를 최소화함. (b) 박막 재료로 전극을 제작하여 전극이 피부의 굴곡을 잘 따라가게 함. (c) 피부와 접촉하는 반대 면에 shielding structure를 설계하여 외부로부터 유입되는 잡음을 억제함.

위와 같은 3가지 특징을 갖는 제안하는 capacitive electrode의 억제 성능은 상용화된 Ag/AgCl electrode와의 비교를 통해 확인하였으며, 각 전극의 motion artifact에 대한 영향은 다양한 운동상태에서 ECG 신호와 가속도 데이터 간의 상관관계를 power spectrum으로 분석하였다.

2. 연구 방법

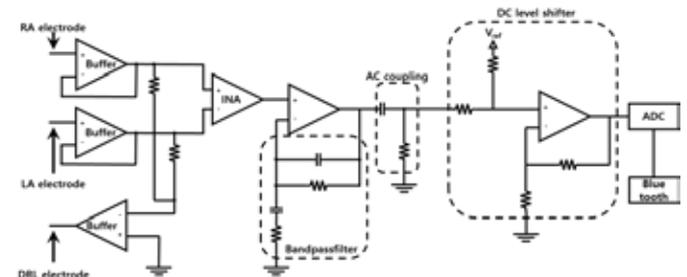


Figure 1. Schematic of ECG measurement circuit

본 연구에서 사용한 심전도 신호 측정 회로는 Fig.1과 같다. 전극 자체의 motion artifact 억제 성능을 분석하는 것이 목표이다. 따라서 심전도 측정 회로는 위와 같이 최소한 component로 구성하였다. 회로의 전체 이득 값은 1017이고, 0.15 ~ 150 Hz만을 통과시키도록 하는 1st order band pass filter를 사용하였다. 심전도 signal과 accelerometer data는

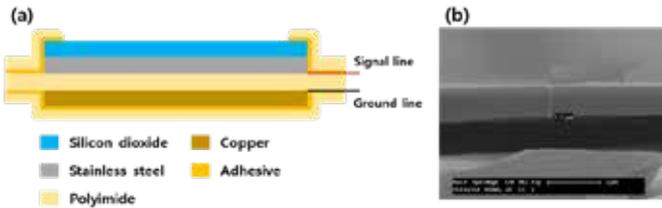


Figure 2. Cross-section schematic (a) and silicon dioxide layer (b) of electrode

500 samples/s의 속도로 sampling 하였고, 블루투스를 사용하여 PC로 전송받았다.

Figure 2는 제안하는 전극구조의 단면과 전극의 표면에 형성된 silicon dioxide layer의 SEM image이다. Silicon dioxide layer는 약 1.11 μm 두께였고, 전극의 전체 두께는 약 250 μm , 전극의 면적은 약 5 cm^2 이 되도록 제작하였다. 전극은 동잡음에 의한 ECG 신호의 왜곡만을 분석하기 위해 근전도의 유입이 최소화될 수 있도록 가슴의 아래쪽에 전극을 부착하였으며, Ag/AgCl 전극과 제안하는 capacitive electrode를 각각 부착한 상태로 treadmill에서 5 km/h, 10 km/h의 속도로 달리는 중 심전도 신호를 측정하였다.

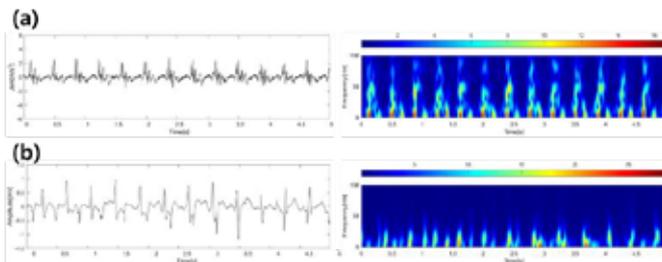


Figure 3. Analysis method

(a) Variations and power spectrum of acceleration

(b) Variations and power spectrum of ECG signal

Figure 3은 가속도의 변화량과 심전도 신호에 유입된 motion artifact로 인한 잡음의 상관관계에 대한 분석 방법을 간략화한 것이다. 우선 30초간의 accelerometer data에 대해 시간에 대한 가속도의 변화량인 $\text{jerk}[\text{m}/\text{s}^3]$ 를 계산한 다음 jerk에 대한 power spectrum을 분석한다. 이때의 window: 20 samples, overlap ratio: 0.1, FFT resolution: 2^{16} 이다. Jerk data의 주파수 분포 중 가속도의 변화가 가장 큰 지점의 특징만을 포착하기 위해 power density가 높은 상위 80%의 성분만을 추출한다. 다음으로는 jerk data가 획득될 때 측정된 30초간의 ECG signal에 대한 power spectrum을 분석하고 앞에서 추출된 jerk data의 power spectrum과 공통 주파수 성분만을 ECG signal의 power spectrum으로부터 추출한다. Jerk data의 주파수 분포 중 상위 80%에 해당하는 주파수 성분과 motion artifact에 의해 영향을 받은 ECG signal의 공통 성분은 가속도의 변화에 의해 영향을 받은 ECG signal을 의미하고 이를 시간영역에서의 정량적 분석을 위해 inverse short-time Fourier transform을 이용하여 시간영역에서의 신호를 재구성하였다.

3. 연구 결과

Figure 4(a)는 Ag/AgCl electrode를 부착하고 10 km/h의 속도로 달리며 측정한 ECG signal과 가속도의 변화가 가장 극심한 위치에서 motion artifact의 영향을 받은 ECG signal을 reconstruct 한 신호이다. Figure 4(b)는 동일한 실험 환경에서 capacitive electrode를 사용하여 획득한 데이터이다. 두 가지 전극을 사용하여 획득한 ECG signal은 baseline의 wandering정도뿐 아니라 Figure 4의 우측에 있는

reconstructed signal의 peak 크기에 나타난 것과 같이 T wave를 포함하는 전압 범위에서 잡음의 정도가 극명한 차이를 보였다.

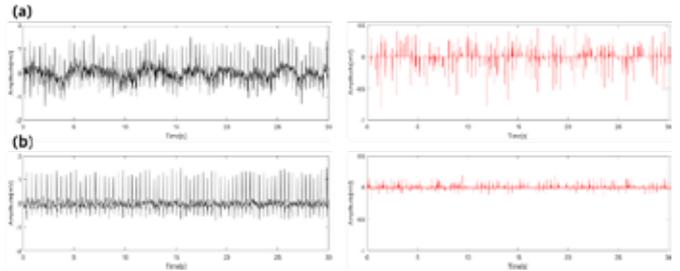


Figure 4. ECG signal and reconstructed signal obtained while running at 10 km/h using (a) Ag/AgCl electrode (b) capacitive electrode

Figure 5는 5 km/h와 10 km/h의 속도로 달리며 두 전극으로 측정한 ECG signal에서 추출한 reconstructed signal의 peak에 대한 boxplot이다. 모든 운동상태에서 Ag/AgCl electrode가 capacitive electrode에 비해 신체의 움직임에 의한 영향을 크게 받음을 알 수 있다. 또한 capacitive electrode를 사용하여 측정한 ECG 신호는 신체의 움직임이 더 큰 상태에서도 Ag/AgCl electrode에 비해 ECG signal의 distortion이 훨씬 더 적음을 알 수 있었다. 이를 통해 제안하는 capacitive electrode가 motion artifact의 효과적으로 억제할 수 있고 ambulatory ECG 측정에 있어 high quality 신호의 획득이 가능함을 실험적 결과로 확인하였다.

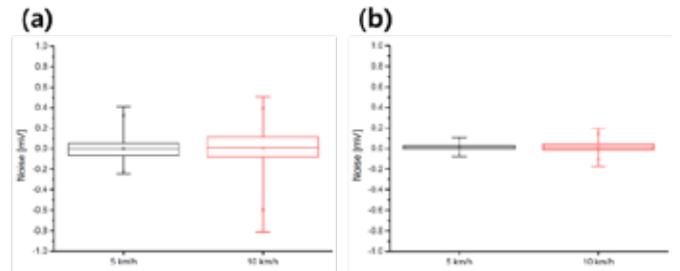


Figure 5. Boxplot of reconstructed signal running at 5 km/h and 10 km/h using (a) Ag/AgCl electrode (b) capacitive electrode

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (산업통상자원부)의 지원을 받아 수행된 연구임. (연구개발과제번호 : RS-2023-00236657, "심혈관질환 진단 및 예측을 위한 체내 삽입형 인공지능 융복합 센서 모듈기술 개발")

5.참고 문헌

[1] Wilmoth, J.R., Bas, D., Mukherjee, S., Hanif, N., and Luchsinger, G. United Nations. Department of Economic and Social Affairs World Social Report 2023 : Leaving No One behind in an Ageing World; 2023; ISBN 9789211304589.
 [2] Wiederhielm, C.A. and Woodbury. "Minimizing Electrode Motion Artifact by Skin Abrasion." *IEEE Transactions on biomedical engineering*, Vol 207, p.436-447, 1977
 [3] Li, H., and Chen, X. " Textile-Based ECG Acquisition System with Capacitively Coupled Electrodes." *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, Vol 39, No.2, p141-148, 2017

공간적 열감변화반응의 지표로서 생체신호를 이용한 전기자동차 탑승자 중심 겨울철 국부 난방 제어

기네시티지¹, 김중경^{2*}

국민대학교 대학원 기계공학과¹ · 국민대학교 기계공학부²

Physiological signals as indicators of spatial thermal alliesthesia: Towards an effective occupant-centric winter conditioning of battery electric vehicles

Gineesh Gopi¹, Jung Kyung Kim^{2*}

Department of Mechanical Engineering, Graduate School, Kookmin University¹,
School of Mechanical Engineering, Kookmin University²

* jkkim@kookmin.ac.kr

Abstract

Recent advances in thermal comfort research aim to improve human thermal comfort while minimizing energy consumption. The framework of spatial thermal alliesthesia is a promising solution; however, there is a gap concerning whether the physiological signals reflect personal thermal comfort in this context. To bridge this gap, we conducted a human comfort experiment in a battery electric vehicle (BEV) cabin, simulating extreme cold outdoors and incorporating low cabin setpoints and seat heating. Here, we propose that heart rate variability (HRV) metrics, specifically the low-frequency to high-frequency power ratio derived from the electrocardiogram (ECG), in combination with respiratory sinus arrhythmia (RSA) from respiration signals and skin conductance from electrodermal activity, may effectively discern individual thermal preferences associated with spatial alliesthesia effects. This study may contribute towards the development of an effective occupant-centric winter conditioning system and control in battery electric vehicles (BEVs).

1. Background

Recently, the concept of personal thermal comfort has been gaining significant attention due to its far-reaching implications for health, productivity, energy efficiency, and environmental sustainability. This pertains to indoor, outdoor, and transportation applications. Concurrently, battery-electric vehicles (BEVs) have been emerging as a sustainable mode of transportation for the future. However, their performance and acceptance in harsh winter conditions have raised concerns, primarily due to the reduced wintertime driving range caused by increased energy consumption from cabin heating, ventilation, and air conditioning (HVAC) systems operating at faulty setpoints. To address this challenge, automotive original equipment manufacturers are exploring a heating solution based on the framework of spatial thermal alliesthesia. This concept posits that local thermal stimuli, in contrast with whole-body states, can elicit an overall sensation of thermal pleasure [1]. While the precise mechanisms underlying spatial alliesthesia remain unclear, it is widely recognized as a human thermal psychophysiological behavior. A relatable example is the momentary comfort experienced when holding a warm cup of coffee, where the warmth in one's hand induces a temporary sensation of overall comfort. Consequently, providing appropriate control over such local thermal sensations holds the potential to sustain this sensation of thermal pleasure.

Providing personal control over the thermal conditions in their near ambientes rather than conditioning the entire cabin can be a promising solution for occupant-centric winter conditioning in BEVs. However, the practical implementation of such a solution hinge on the development of personalized

thermal preference models capable of discerning individual thermal comfort for warmer or cooler environments. Given that individual variations in personal thermal comfort may reflect physiological signals, these signals warrant consideration in the development of such models [2].

While numerous studies have endeavored to predict personal thermal comfort employing physiological signals, most of these efforts involve classification algorithms designed for categorizing personal thermal states under steady-state conditions [3]. However, there is a conspicuous absence of research exploring the relationship between physiological signals and personal thermal comfort in the context of local heating (associated with spatial alliesthesia). To address this gap, we conducted a human comfort experiment within the confines of a routine BEV cabin during winter conditions. Our experimental design involved lowering the cabin HVAC setpoint to create an overall cooler environment while incorporating seat heating for local warming. The goal of this study is to investigate whether features extracted from physiological signals could reflect human thermal comfort or preferences that are associated with spatial alliesthesia effects.

2. Methods

All the experiments were conducted in a climate chamber at Kookmin University in October 2023 (Fig.1a). The experimental design involved a temperature ramp transition from high cold discomfort to high warm discomfort through a comfortable state. This ambient was modeled to reflect the typical interior conditions of a vehicle during the winter, with seat heating. The climate chamber was maintained at -10°C

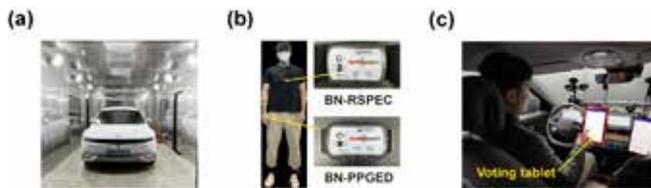


Fig. 1. (a) Electric vehicle in climate chamber. (b) Participant equipped with sensors for ECG, RSP, PPG, and EDA signal acquisition. (c) Participant registering their psychological responses using a voting tablet.

with a relative humidity of 30% to simulate winter conditions.

All participants wore standard clothing during the experiments. After attaching biosignal sensors (BN-RSPEC and BN-PPGED, Biopac, Goleta, US), the participants were led to the electric vehicle (EV) located in the climate chamber (Fig.1b), where they underwent a 10-min cold acclimatization followed by 40 min of conditioning. During the conditioning period, the cabin HVAC system was set at 18°C with seat heating at level 3. The same sessions were repeated three times for each participant to ensure consistency in the results. During the sessions, we collected data on their thermal psychological responses, including thermal comfort votes (TCV) and thermal preferences (TP), every 5 minutes (Fig.1c) and recorded physiological signals such as electrocardiogram (ECG), respiration (RSP), and electrodermal activity (EDA).

The collected physiological signals were analysed using Biopac-AcqKnowledge 5.0. A 5-min epoch was adopted to extract features. After preprocessing, including resampling and filtering, we extracted the mean tonic skin conductance (EDA) from the EDA signal, respiratory sinus arrhythmia (RSA) from the RSP signal, and heart rate variability (HRV) time and frequency domain features from the ECG signals. In this study, we employed the following HRV metrics: (i) root mean square of the successive differences (RMSSD), (ii) percentage of RR pairs that differ by 50 ms in a 5-minute recording (pNN50), (iii) the lower frequency (LF) (0.04–0.15 Hz), (iv) the high frequency (HF) (0.15–0.4 Hz), and (v) LF/HF ratio. Further, for statistical analysis, we employed Welch's ANOVA test.

3. Results and Discussion

Table 1 presents a comparison of the significant differences in the extracted features among cold discomfort, warm discomfort, and comfort states. All selected features, except RMSSD, demonstrate a high level of statistical significance. This statistical significance was consistently observed across multiple experimental sessions, although those results are not shown here. Conversely, Fig. 2 illustrates the variation in the LF/RF ratio alongside thermal comfort votes (TCV) over time. Notably, the LF/RF ratio decreases to approximately 1 when the subject reports a TCV score of 0 (indicating comfort). This observation lends support to the notion that there are individual regulatory mechanisms within the human body that generate independent feedback based on receptors distributed throughout the body [4]. These selected features hold promise for predicting an individual's thermal comfort in the context of spatial alliesthesia effects.

Further, the heart rate variability (HRV) metrics, specifically the low-frequency to high-frequency power ratio

Table 1. Comparison of derived features (from subject 1) across different comfort levels. All values reported are mean±SE. Note the p value is from Welch's ANOVA test.

Derived features	Cold discomfort	Comfort	Warm discomfort	p-val.
EDA (μS)	4.3±0.1	4.3±0.01	5.2±0.13	****
RSA (ms)	7.6±0.21	8.3±0.1	7.3±0.56	****
RMSSD (ms)	78.5±2.9	76.1±3.8	64.9±3.6	*
pNN50 (%)	26.6±1	38.6±1.3	31.6±0.83	***
LF (n.u)	0.7±0.02	0.51±0.01	0.7±0.02	****
HF (n.u)	0.3±0.02	0.5±0.01	0.36±0.02	****
LF/HF (-)	2.5±0.3	1.05±0.1	2±0.8	****

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, **** p<0.0001

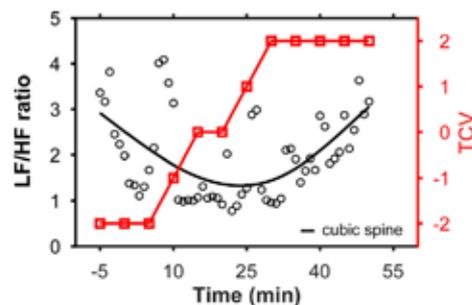


Fig. 2. Temporal variation in LF/HF ratio and TCV over time. The data is obtained from one of the subjects. Note that TCV<0, TCV>0 and TCV=0 represent cold discomfort, warm discomfort, and comfort respectively.

in combination with respiratory sinus arrhythmia (RSA) and skin conductance from electrodermal activity, may effectively be employed to distinguish individual thermal preferences associated with spatial thermal alliesthesia effects.

This study may contribute to the occupant-centric winter conditioning system and control of battery electric vehicles (BEVs).

4. Acknowledgements

This study was supported by grants from the National Research Foundation (NRF) (NRF-2022R1A4A5018891) funded by the Ministry of Science & ICT and the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) (1415184182/20011377, 1415186305/20014904) funded by the Ministry of Trade, Industry & Energy, Republic of Korea.

5. References

- [1] T. Parkinson, and R. de Dear. "Thermal pleasure in built environments: spatial alliesthesia from contact heating.." *Building Research & Information*, Vol 44, No.3, p. 248-262, 2016
- [2] D.I. Bogatu et al. "Human physiology for personal thermal comfort-based HVAC control—A review." *Building and Environment*, Vol 240, p.110418, 2023
- [3] H. Kim et al. "Advanced prediction model for individual thermal comfort considering blood glucose and salivary cortisol." *Building and Environment*, Vol 224, p.109551, 2022
- [4] A. A. Romanovsky. "Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system." *American journal of Physiology-Regulatory, integrative and comparative Physiology*, Vol 292, No.1, p.R37-R46, 2007

MEMS 공정 기반 정전용량형 압력센서를 이용한 실시간 맥파 감지 및 혈압측정 시스템 개발

정연호^{1*}, 박재순¹, 강영환¹, 심형진¹, 김경민¹

한밭대학교 전자공학과¹

A Development of real-time Pulse Wave & blood pressure measurement system using Capacitive pressure sensor manufactured through MEMS process

Yeunho Jung^{1*}, Jaesoon Park¹, Younghwan Kang¹, Hyoungjin Sim, Gyeongmin Kim¹

Department of Electronic Engineering, Hanbat National University, Korea

*yhjung@hanbat.ac.kr

Abstract

In this study, Using a membrane-based pressure sensor, we selected the radial artery on the wrist as the most suitable location for measuring pulse waves in the form of a wearable device. The sensor was manufactured based on MEMS (Micro-Electro-Mechanical Systems) processes, and it measured changes in pressure by detecting mechanical alterations in the skin above the radial artery caused by pulse waves, in the form of a variable capacitor. The pressure sensor was chosen with a 200 μ m thickness polyimide film substrate, considering skin adhesiveness and biocompatibility, and the electrodes on both substrates were designed to be 4mm wide and 5mm tall, considering the average width of the human radial artery, which is 3mm. Furthermore, the sensor was fabricated as a capacitive pressure sensor with an air-gap of less than 10 μ m, and it was designed with a capacitance of approximately 17.7 pF using CO₂ laser processing. This sensor is configured in the form of an R-C high-pass filter circuit, and the pressure sensor is secured to the wrist through a self-made silicone structure. The measured pulse wave was connected to the electrocardiogram measurement device developed in previous research to measure blood pressure using the real-time blood pressure measurement method based on the PTT (pulse transit time) method.

1. 연구 배경

혈압은 심장의 박동에 의해 혈관에 혈액이 지나며 발생하는 생체 신호이며, 이를 통해 체외에서 심장의 상태를 간접적으로 관찰할 수 있는 여러 방법이 제시되고 있다. 혈압은 측정대상의 생활패턴, 식습관, 운동상태 등에 의해 다양하게 변화하기 때문에 최대한 다양한 상황에서 여러 번 측정하여 실시간 측정에 가까워야 여러 상황에서의 혈압변화 추이를 통한 개인적·사회적 비용이 감소할 수 있다.

하지만 기존의 혈압 측정 방식은 Cuff에서 발생시키는 인위적인 압력에 의한 혈관의 개폐시의 Korotkoff sound를 측정하여 혈압을 추정하는 방식으로 이러한 혈압 측정 방식은 신체 구조, 의복의 유무 등에 의해 다양한 오차가 발생하며, 측정시에 사용자에게 통증, 혈관파열, 피부발진 등 여러 부작용이 발생하고, 연속적인 혈압의 모니터링이 불가능하기 때문에 실시간 혈압 측정 장치의 개발 필요성이 대두되었다.



그림 1. Cuff 방식 혈압측정계 사용 후 사용자의 혈관파열 모습(1분 간격, 2회 측정)

여러 연구에서 실시간 혈압 측정을 위한 방법이 개발되고 있으며, 그 중 심장 박동에 따른 혈액의 이동 경로 중 구 지점 이상의 혈액 통과 시간을 기록하여 혈압을 추정하는

맥파전달시간(Pulse Transit Time, PTT) 기반의 혈압측정 방법의 경우 심장에서부터 말초동맥혈까지 연결되는 동맥혈관의 혈액통과시간을 측정하여 심혈관 계통을 수식으로 실시간 분석할 수 있다는 장점이 있지만, 기존 연구에서는 주로 PPG(Photo Plethymogram) 센서를 이용하는 맥파 검출 방식으로 인해 외부잡음 및 동잡음에 따른 파형의 왜곡문제가 발생하여 정확한 신호 검출이 어렵다[1].

본 연구에서는 PTT 방식의 혈압 측정 방식을 이용하되, 기존 PPG 센서를 대신하여 MEMS 공정을 통해 제작한 Capacitive 압력센서를 이용하여 혈관에 혈류가 지날 때 발생하는 피부의 기계적인 변화를 감지하여 맥파를 검출하였으며, ECG 신호 검출을 위해 '동잡음 저감을 위한 심전도 전극 특성에 대한 연구' 논문에서 개발된 capacitive coupled electrode 기반 ECG 측정장치를 사용하여 각각의 신호를 측정하여 분석하였다[2].

2. 연구 방법

압력센서는 인체 요골동맥에 부착하여 맥파를 측정하기 위해 생체호환성을 고려하여 Polyimide film(200 μ m 두께)을 기판으로 가로 4 mm, 세로 5 mm의 metal pad가 10 μ m의 air-gap을 갖는 capacitor 구조로 설계하였다.

$$C = \epsilon_0 * \frac{S}{d} = 8.85 * e^{-12} * \frac{5 * e^{-3} * 4 * e^{-3}}{10 * e^{-6}} = 17.71 \text{ pF}$$

제작된 센서는 사용자의 요골동맥에 위치하여 맥파의 흐름에 따른 기판의 변형으로 인해 그 값이 변화하게 되며, 이를 회로에 적용하여 High pass filter의 cut-off frequency의 변화에 의한 출력 전압의 변화를 통해 맥파 신호를 검출할

수 있도록 회로를 설계하였다. 회로는 MCU(Cortex M0)에서 발생하는 4MHz의 구형파를 센서단을 거쳐 각 회로구성 성분을 통해 정류 및 증폭하였으며, ADC를 통해 출력 전압을 변환 측정하였다.

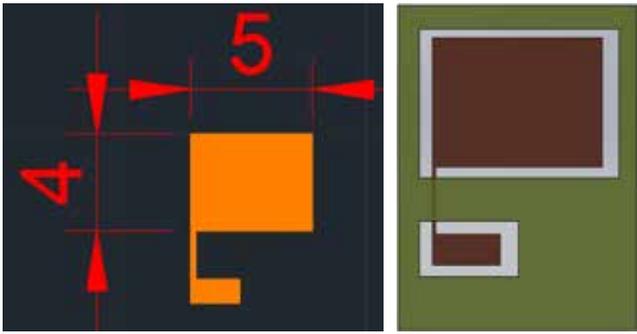


그림 2. 압력센서 제작을 위한 센서 구상 및 설계도

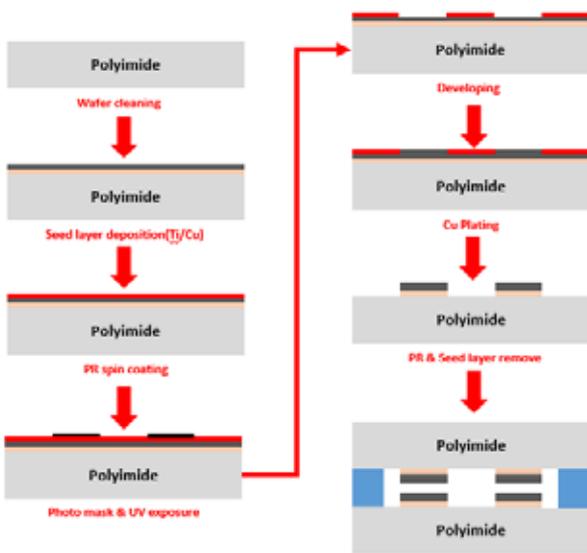


그림 3. 압력센서 공정 흐름도



그림 4. 측정 시스템 모습

3. 연구 결과

혈압측정을 위해 ECG 측정 전극과 압력센서를 각각 착용하여 심전도와 요골동맥의 맥파를 동시에 측정하였으며, 각 신호에서 ECG의 R peak, 맥파의 peak와 foot 성분을 검출하여 수식의 변수로 지정하였으며, 수식은 다음과 같다.

$$BP = 0.6 \times \left(\frac{\rho}{1.4} \times \frac{h^2}{d^2 * PTT_{p\&f}^2} + B \right) \quad [3]$$

ρ : 혈액의 밀도, 1035 kg/m3
 d : 심장에서부터 요골동맥까지의 거리
 h : 사용자의 키
 B : 보정상수

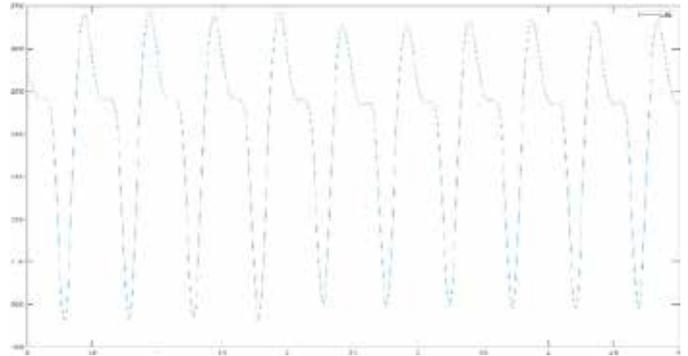


그림 5. 개발 장치를 이용한 실시간 맥파 신호

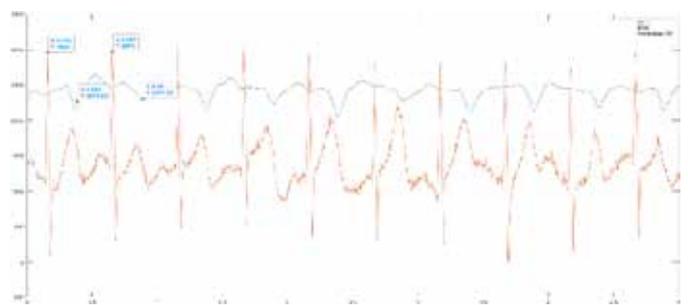


그림 6. 걷기 중 심전도 및 맥파 파형

측정된 데이터는 수식을 거쳐 약 SBP(167.05), DBP(106.87)로 OMRON 사의 상완 커프 혈압계와 비교하였을 때 ± 3 mmHg의 오차값 이내의 혈압값을 도출하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (산업통상자원부)의 지원을 받아 수행된 연구임 (연구개발과제번호 : RS-2023-00236657, "심혈관질환 진단 및 예측을 위한 체내 삽입형 인공지능 융복합 센서 모듈기술 개발")

5.참고 문헌

[1] B. Chavez. *New Developments in Medical Research: Advances in Arterial Stiffness Research*: New York: Nova Science Pub Inc, 2016.
 [2] Kang YH, Park JS, Cho BK, Choi SD and Jung YH. "Study on Characteristics of ECG Electrodes for Motion Artifact Reduction." *J Korean Inst Electr Electron Mater Eng*, Vol 30, No.6, p366-71, 2017
 [3] M. Sharma, K.Barbosa, V. Ho, D. Griggs, R. Ghirmai, S. Krishnan, T. Hsiai, J. Chiao and H. Cao. " Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review." *MDPI Technologies*, Vol 5, p21, 2017

Thermal QST 및 TGI 실험 데이터를 활용한 만성통증의 분류 연구

김승재¹, 시인혜¹, 김태훈², 이현민², 정의진¹, 안진웅^{1,2*}

대구경북과학기술원 지능형로봇연구부¹

대구경북과학기술원 학제학과 융합전공²

Discrimination of Chronic Pain using Thermal QST and TGI test data

Seungjae Kim¹, Inhye Si¹, Taehun Kim², Hyunmin Lee², Euijin Jung¹, Jinung An^{1,2*}

¹Division of Intelligent Robot, DGIST, Daegu, Republic of Korea

²Interdisciplinary Studies, Graduate School, DGIST, Daegu, Republic of Korea

*robot@dgist.ac.kr

Abstract

Objective quantification of pain levels is very important in diagnosing pain. This study aims to determine whether thermal QST and TGI test data have the potential to be quantitative indicators of pain. Thermal QST measures WDT, CDT, CPT, and HPT. The TGI test rates VAS and DPM for baseline (32 degrees), warm (40 degrees), cool (20 degrees), and TGI (20/40 degrees). Decision Tree, Random Forest, and LDA were applied to the data set of 79 healthy and 35 chronic pain participants. All showed classification accuracy of up to 90%. Pruning on the decision tree, HPT showed a classification accuracy of 91%, implying that HPT is a major phenotype in discriminating chronic pain patients. In addition, as TGI test data contributes to the classification performance of chronic pain patients, we plan to investigate the classification explanatory power of the test data through an ablation study in the future.

1. 연구 배경

1896년에 처음 소개된 TGI(Thermal Grill Illusion)은 인체에 무해한 따뜻한 온도(40°C)와 차가운 온도(20°C)를 교차된 그릴로 피부에 동시에 가해지면서 발생하는 열과 고통의 역설적인 감각을 의미한다[1]. 차가운 자극과 따뜻한 자극은 각각 차가움과 따뜻함으로 느껴지지만, 교차된 그릴로 두 자극을 피부에 접촉하면 강하고 종종 고통스러운 통증을 유발한다.

최근 노인 인구가 증가하면서 만성 질환이 늘어나고, 통증의 양상에도 많은 변화가 생겼다. 그중 만성 통증(Chronic pain)은 상당히 주관적이고 원인이 불명확한 통증이다. 그리고 통증을 진단하는데 있어 통증 수준을 객관적으로 정량화 하는 것이 매우 중요하다. 통증과 감각의 정량적 평가로 활용되는 QST(Quantitative Sensory Testing)는 임상테스트에서 많이 활용되었다. 지금까지 QST와 TGI를 활용하여 만성통증을 이해하기 위한 많은 연구가 진행되었다. 그리고 건강인과 만성 통증 환자 간의 반응이 서로 다르다는 연구 결과가 있다[2]. 기존 기법의 경우, 통계적 기법을 통해 건강인과 만성통증환자의 유의미한 차이를 확인하지만, 건강인과 만성통증환자를 분류하기 위한 모델은 제시하지 못하고 있다. 이에 본 연구에서는 실험을 바탕으로 만성 통증 환자와 건강인을 비교하고 다양한 머신러닝 기법을 통해 분류하는 연구를 진행하였다.



그림 1. (좌) 실험 환경 및 (우) 맞춤형 열 그릴 장치

2. 연구 방법

본 연구에서는 DGIST의 BRAIN Lab에서 제작한 맞춤형 열 그릴 장치를 통해 실험을 진행하였다[3]. 맞춤형 열 그릴 장치는 펠티어 기반의 온도 자극 장치로, 펠티어 막대의 표면 온도를 조절하여 피험자가 시정각 UI를 통해 자극 반응을 기록하는 방법으로 진행하였다. 실험은 헬싱키 선언을 준수하였으며, DGIST와 UNIST 생명윤리위원회, 세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받았다(IRB number : DGISTIRB-202205-003, UNISTIRB-22-13-A, 4-2021-1424). 피험자는 만 20세 이상 남녀를 대상으로 실험하였다. 피험자의 건강상태와 적합성, 삶의 질 척도 등을 확인하기 위해 실험 전 설문지를 작성하고 서면 동의를 얻었다.

표 1. 피험자 정보

Subject Information	Category	Healthy (N=79)	Patient (N=35)	p-value (test)
		n(%) or m±sd	n(%) or m±sd	
Sex	Male	28(35.4)	15(42.9)	0.451 (Chi-square test)
	Female	51(64.6)	20(57.1)	
BMI kg/m ²	Male	23.50±3.17	24.02±2.72	0.593 (t-test)
	Female	22.21±4.13	22.22±3.24	0.994 (t-test)
Age		34.51±11.02	52.83±16.33	0.000*** (t-test)
SF-12 Survey	PCS	51.7±5.12	23.5±11.68	0.000*** (t-test)
	MCS	48.8±9.13	31.3±14.2	

실험은 QST, VAS(Visual Analogue Scale), DPM(Descriptive Pain Measure)의 3개 세션으로 구성되었다. 실험 전 모든 펠티어의 표면 온도는 32°C(기준 온도)로 설정하였다. 펠티어 표면 온도는 1°C/s의 속도로 높아지거나 낮아진다.

QST 세션에서는 CDT(Cool Detection Temperature), WDT(Warm Detection Temperature), CPT(Cold Pain Threshold), HPT(Hot Pain Threshold)를 3번씩 반복 측정하였다.

VAS 세션은 Warm(40°C), Cool(20°C), TGI(20°C & 40°C) 자극에 따라 통증 강도를 3번씩 측정하였다.

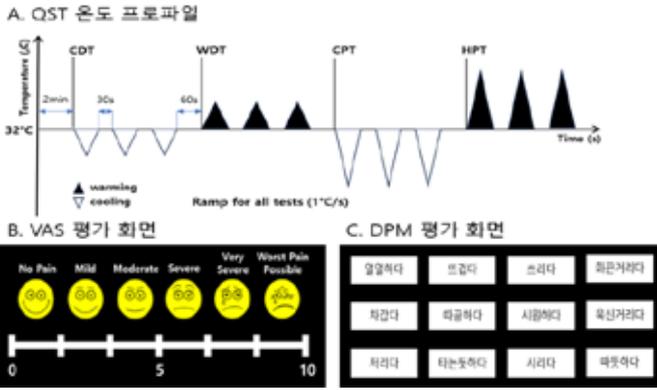


그림 2. 각 실험 매뉴얼

DPM 세션은 MPQ(McGill Pain Questionnaire)에서 12개의 통증 단어를 추출하여, Warm, Cool, TGI 자극에 대해 인지한 증상에 대해 12가지 단어를 다중 선택하도록 하였다. 자극 절차는 VAS 실험과 동일하다.

3. 연구 결과

3개의 세션에서 얻은 데이터는 QST 변수 4개, VAS 변수 4개, DPM 변수 36개로 총 44의 변수를 입력 데이터로 사용하였다. QST와 VAS data는 Standard Scaler로 정규화하고, DPM data는 One-Hot Encoding을 거쳐 입력 데이터를 구성하였다. 분류 모델에서 많이 사용되는 머신러닝 기법 중 Decision Tree(DT), Random Forest(RF), Linear Discriminant Analysis(LDA)를 사용하여 건강인과 환자를 분류하였으며, 계층별 k-겹 교차 검증(Stratified K-Fold Cross Validation)을 활용하여 모델의 성능과 정확도를 확인하였다.

표 2. 입력 데이터 수(N)

Group	QST				VAS			
	CDT	WDT	CPT	HPT	Baseline	Cool	Warm	TGI
Healthy	79	79	77	79	79	79	79	79
Patient	34	34	27	34	35	35	35	35

Group	DPM			
	Cool, Cold, Freezing, Warm, Hot, Burning, Searing, Dull, Sore, Numb, Flashing, Throbbing			
	Cool stimuli.		Warm stimuli.	
Healthy	79		79	
Patient	35		35	

그림 3의 막대는 각 모델의 평균 정확도를, Error bar는 fold 중 가장 높은 정확도를 표시하였다. DT와 RF, LDA 순으로 평균 정확도는 0.81, 0.81, 0.76이며, 표준편차는 0.15, 0.08, 0.14이다. 평균 정확도와 표준편차를 볼 때, RF 모델의 성능이 가장 좋았다. 각 모델의 fold 중 가장 높은 정확도는, DT는 0.91, RF는 0.96, LDA는 0.91로 RF가 가장 높았다.

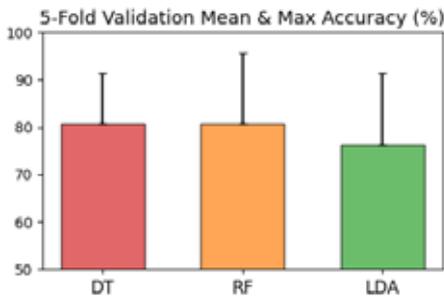


그림 3. 각 모델의 정확도의 평균과 최대값

추가적으로 모델의 시각화를 통해 직관적인 해석이 가능한 DT 모델의 특성을 활용하여 건강인과 환자를 분류할 때 주요 인자를 식별하였다. 그림 4는 건강인과 환자의 분류가 완료될 때까지 가지가 뺀 완전 모델이다. 완전 모델에서 과대적합(Overfitting)을 방지하고 불필요한 가지를 제거하는

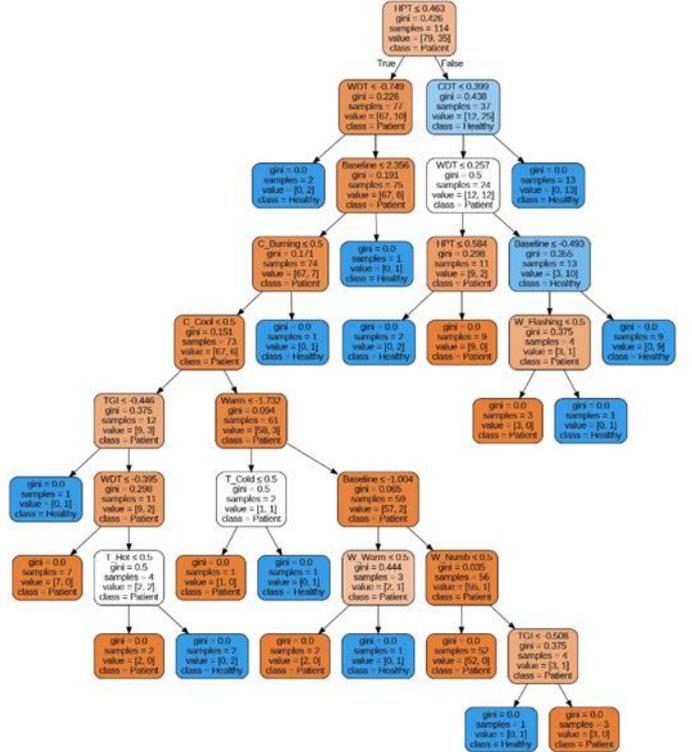


그림 4. DT 모델의 가지치기 전 완전 모델

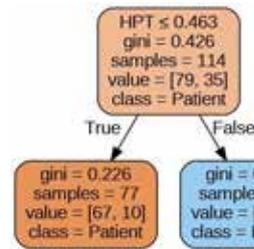


그림 5. DT 모델의 가지치기 후 모델

가지치기(Pruning)를 적용한 모델이 그림 5이다. 가지치기 결과, HPT만으로도 건강인과 환자를 충분히 분류해 낼 수 있음을 확인하였다. 이는 HPT가 만성 통증 환자를 식별하는 주요 표현형임을 의미한다. 또한, RF 모델에서 HPT와 다른 인자들을 함께 분석하였을 때 가장 높은 성능을 보여, TGI data가 만성 통증 환자의 분류 성능에 기여함을 알 수 있다. 즉, 실험을 통해 건강인과 만성통증환자의 분류에 TGI가 유의함을 확인하였다.

4. Acknowledgements

본 연구는 2023 Joint Research Project of Institutes of Science and Technology, National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No. NRF-2023R1A2C2006752), DGIST R&D Program of the Ministry of Science and ICT of Korea (23-IT-03) 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] P. Bach, et al. " The thermal grill illusion and what is painful about it." *Neuroscience letters*, Vol 505, No.1, p.31-35, 2011
 [2] Nicole M. Sumracki, et al. " Reduced response to the thermal grill illusion in chronic pain patients." *Pain medicine*, Vol 15, No.4, p.647-660, 2014
 [3] J. An. " Pain measuring device and pain measuring method." *U.S. Patent Application*, No. 18/073,831, 2023

전도성 나노 복합체 하이드로겔 패치 타입 전극을 이용한 심전도 패턴 조사

여동준¹, 광명준¹, 이현주², 김득희², 허철¹, 윤용주², 박형주^{1*}

한국전자통신연구원 디지털융합연구소 진단치료기연구실¹

고려대학교 에너지환경대학원²

Investigation of electrocardiogram patterns using conductive nanocomposite hydrogel patch-type electrodes

Dongjune Yeo¹, Myungjoon Kwack¹, Hyun Joo Lee², Deukhee Kim², Chul Huh¹, Yong Ju Yun², Hyung Ju Park^{1*}

¹Diagnostic & Therapeutic Systems Research Section, Digital Convergence Research Laboratory, Electronics and Telecommunications Research Institute (ETRI)

²Department of Integrative Energy Engineering, & Graduate School of Energy and Environment (KU-KIST Green School), Korea University

*park77@etri.re.kr

Abstract

Recently, researchers have been measuring biosignals using patch-type electrodes with electrode gels that incorporate various methods to enhance their electrical properties beyond those of existing hydrogels. In this experiment, an electrode gel was created by mixing polyvinyl alcohol (PVA) and graphene oxide (GO) to improve electrical conductivity. Subsequently, in order to validate the performance of the manufactured electrode gel, we conducted a comparative analysis of electrocardiogram (ECG) signals obtained using a commercially available 3M monitoring electrode as a control and ECG signals obtained using the developed PVA-GO hydrogel patch electrode. The results indicated that the ECG signal recorded with the developed PVA-GO hydrogel patch electrode not only displayed the R-peak but also exhibited other ECG patterns more effectively than the ECG signal obtained with the 3M monitoring electrode, especially under conditions involving significant movement. Moving forward, we intend to explore additional movement conditions and combinations of electrode gels for further evaluation.

1. 연구 배경

심전도(electrocardiogram; ECG)는 짧은 시간 동안 측정하는 것이 아닌 긴 시간 동안 특히, ECG 신호를 측정하는 연구들은 부동의 자세에서 측정하기 보다는 움직임이 많은 조건에서의 일상 생활 속 사용자의 몸에 전극을 붙인 상태에서 신호를 측정하기 때문에 측정의 통신, 전력과 정확도 등의 기술적 문제 해결이 필요하다[1].

최근 생체신호를 전극으로 전달하는 기술의 발전, 특히 생체와 물리적 특성이 다른 전극 소재를 다룰 때 생체와 전극 사이 계면에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 생체와 전극 사이에 다리 역할을 할 수 있는 중간적인 소재를 활용하여 보다 안정적이고 재현성이 높게 생체신호를 획득하고자 노력하고 있다[2,3].

본 실험에서는 전극과 생체 계면에 전기적 특성을 향상시키기 위해 폴리비닐알코올 (polyvinyl alcohol; PVA)에 산화 그래핀 (graphene oxide; GO)을 섞은 전극 겔을 제작하였다. 이러한 나노 복합체 하이드로겔은 전극 내외 noise 및 artifact가 생체 신호에 간섭을 최소화하고 보다 정확하고 안정적으로 ECG 수집 및 분석을 용이하게 하는 것을 목표로 한다.

또한 PVA-GO 하이드로겔 전극과 현재 ECG 센서 모듈과 무선 통신 모듈을 4극 AUX 케이블로 연결한 사지 장착 ECG 모듈을 개발하였다. 이 모듈은 정지 상태(resting-state)와 동작 상태(walking) 모두에서 ECG 신호를 수집하도록 설계하였다. 특히, 시판되는 3M monitoring electrode를 사용하여 얻은 ECG 신호와 개발된 PVA-GO 하이드로겔 패치 전극을 사용하여 얻은 ECG 신호를 비교 분석하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 장비는 현재 ECG 센서 기반의 시작품 보드를 연결하여 생체신호가 측정되었다(그림 1.(a)). 그림 1.(b)는 전극패치 부착면과 전극 겔(검은색원)의 구성을 보여주는데 본 실험에서 사용한 전극은 전도성 나노 복합체 하이드로겔 타입으로 그림 1.(b)의 중간과 오른쪽 그림처럼 PVA과 GO를 섞어 주기적 동결-해동 기술을 사용하여 전극 겔 형태로 제작하였다.

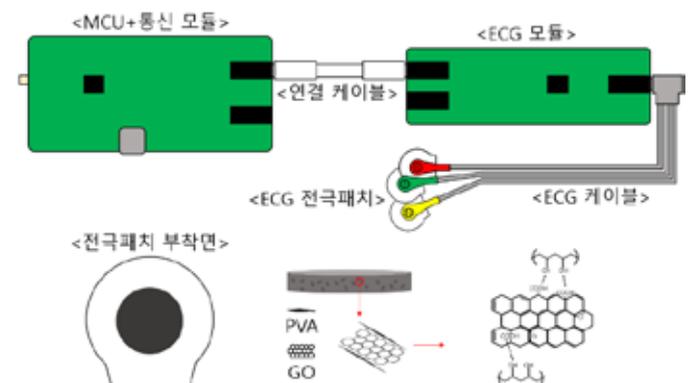
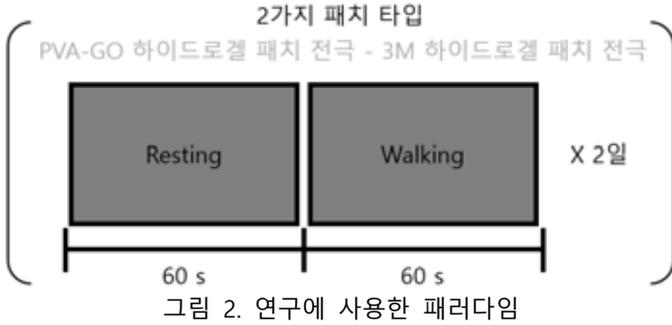


그림 1. 연구에 사용한 (a) ECG 장비 및 (b)전극 겔 구조

실험의 패러다임(그림 2)처럼 제작한 PVO-GO 하이드로겔 패치 타입 전극과 비교하기 위한 대조군으로 3M monitoring electrode를 사용하여 ECG 신호를 측정하였다.

실험 절차는 그림 2와 같이 진행했다. 편안한 상태로 앉아 'Resting' 이라 표시된 화면을 60초간 바로 보는 정지상태라는 조건과 화면에 'Walking' 이라 표시된 화면이 나타났을 때 60초간 서서 제자리를 걷는 동작상태이라는

조건을 2일간 수행했다. 각각의 패치 타입은 양 팔의 손목과 왼 발 안쪽 복숭아 뼈 근처에 부착하는 사지유도형(limb leads) 방식을 사용하였다.



ECG 신호는 'SerialPortMon' 프로그램을 통해 16진법 방식으로 데이터를 전송받았다. 이후 'MATLAB R2022a' 프로그램을 이용하여 신호 데이터를 변환하였다.

3. 연구 결과

변환을 통해 획득한 ECG 아날로그 신호를 패러다임의 조건별로 PVO-GO 하이드로겔 패치 타입 전극과 3M monitoring electrode를 각각 사용하여 측정된 ECG 신호를 비교하였다.

그림 3은 정지상태 조건에서 PVO-GO 하이드로겔 패치 타입 전극과 3M monitoring electrode를 통한 60초간의 ECG 신호 중 임의로 7초간의 신호 데이터를 보여준다. 두 타입 모두 P-wave, QRS complex와 T-wave 패턴이 ECG 신호 그래프에서 보였다.

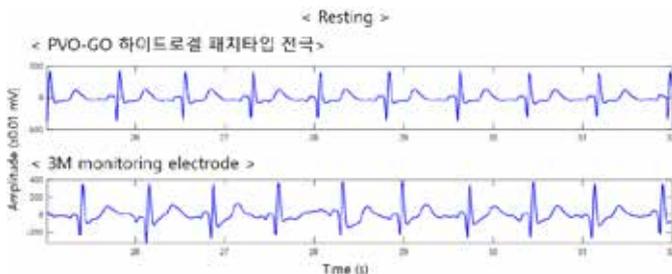


그림 3. Resting 조건에서 측정된 ECG 신호.

그림 4는 동작상태 조건에서 PVO-GO 하이드로겔 패치 타입 전극과 3M monitoring electrode를 통한 60초간의 ECG 신호 중 임의로 7초간의 신호 데이터를 보여준다. 두 타입 중 PVO-GO 하이드로겔 패치 타입 전극은 P-wave, QRS complex와 T-wave 패턴이 ECG 신호 그래프에서 보였다. 그러나 3M monitoring electrode에서는 R-peak 패턴은 보이는 듯 하나 다른 패턴은 ECG 신호에서 식별하기 어려웠다.



그림 4. Walking 조건에서 측정된 ECG 신호.

이는 기존에 사용되고 있는 전극에 비해 제작한 나노 복합체 하이드로겔 패치 타입 전극이 부동 상태에서는 차이가 없지만 제자리에서 걷는 것처럼 움직임 있을 때 R-peak 패턴뿐만 아니라 다른 ECG 신호 패턴 또한 안정적으로 측정된다는 것을 보인다.

따라서 나노 복합체 하이드로겔 패치 타입 전극이 움직임이 많은 일상생활에서 안정적으로 ECG 신호 패턴을 확인하는데 이용될 수 있다. 이후 나노 복합체 하이드로겔의 농도나 크기 등에 따라 ECG 신호 패턴과 진폭 크기에 영향을 주는지 확인 하는 것과 다른 전도성 나노복합체 조합을 통해 기존에 제작한 전극 소재와 비교하는 실험을 진행할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 Institute of Information & communications Technology Planning & Evaluation (IITP) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (MSIT-2022-0-00025)

5.참고 문헌

- [1] Tiina Takalokastari, Esko Alasaarela, Matti Kinnunen, and Timo Jamsa. "Quality of the Wireless Electrocardiogram Signal During Physical Exercise in Different Age Groups." *IEEE JOURNAL OF BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS*, Vol 18, No.3, MAY 2014
- [2] Hyunwoo Yuk, Baoyang Lu, and Xuanhe Zhao. "Hydrogel bioelectronics." *Chem Soc Rev*, 48,1642-1667, 2019
- [3] Hyunwoo Yuk, Jingjing Wu, and Xuanhe Zhao. "Hydrogel interfaces for merging humans and machines." *Nature Reviews Materials*, 7, 935-952 (2022)

개인 내 변동성을 최소화한 바이오 크립토 키 추출 방법: 사전 연구

황호빈¹, 권혁찬², 정병호², 이종실^{1,*}, 김인영¹,
한양대학교 생체의공학과¹, 한국전자통신연구원²

Minimizing Intra-Variability in Personal Bio-crypto Key Extraction: A Preliminary Study

Ho Bin Hwang¹, Hyeokchan Kwon², Byungho Chung², Jongshill Lee^{1,*} and In Young Kim¹

¹ Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul 04763, Korea

² Information Security Research Division, Electronics and Telecommunications Research Institute (ETRI), Daejeon 34129, Korea

*netlee@hanyang.ac.kr

Abstract

The increasing use of wearable devices has led to a significant surge in digital data. Consequently, many researchers aim to enhance privacy protection by integrating biometric authentication techniques with encryption key generation methods to create bio-crypto keys. In this study, we propose a method that utilizes a clustering model to minimize ECG variability for generating bio-crypto keys that can be used at different times. The research results demonstrate a reduction of approximately 65% in the rate of non-matching keys compared to conventional methods. Furthermore, NIST evaluation confirms the superior randomness of our proposed approach.

1. 연구 배경

최근, 웨어러블 디바이스 및 의료기기는 사람들의 삶의 질을 향상시킬 유비쿼터스 헬스케어 서비스를 위한 중요한 발전을 이루어냈다. 웨어러블 디바이스는 현 시대에서 가장 많은 이용자를 보유하고 있으며, 이에 따라 디지털화된 개인 정보와 생체데이터의 양도 급격히 증가하고 있다. 디지털 데이터 증가에 따라 연구자들은 데이터 보안 문제에 큰 관심을 기울이고 있으며, 기존의 데이터 보안 방법의 한계를 극복하기 위해 생체 인식 기술을 도입하고 있다.

생체 인식 기술은 개인의 고유한 특징점을 활용하여 인증 목적으로 사용된다. 이러한 특징점은 홍채, 지문, 보행 등과 같은 외부 생체 정보뿐만 아니라 최근에는 심전도, 심박수, 광용적맥파와 같은 내부 생체 정보도 이용한다. 그러나 생체 인식 내 특징점은 타인에게 유출될 경우 두 번 다시 이용할 수 없다. 이러한 문제를 해결하기 위해 생체 인식에서 파생된 바이오 키를 생성하고 디바이스와 서버 간의 암호화 통신을 통해 개인 인증을 수행하는 연구가 최근 주목받고 있다.

암호화 키 생성에 사용되는 소스는 복잡한 알고리즘을 통해 생성된 무작위 이진 시퀀스 또는 사용자가 직접 입력한 키워드이다. 그러나 특정 상황에서는 복잡한 알고리즘을 임베딩하기 어려우며 사용자의 키워드 역시 입력 받기 어렵다. 생체인식 특징점으로 바이오키를 생성하고 디바이스와 서버간 암호화 통신을 통해 개인 인증을 진행하는 바이오키 생성 연구들이 최근에 들어서야 연구가 진행되고 있다 [1].

심전도를 이용한 연구는 높은 보안성과 사용의 편의성을 제공하며 살아있는 인간의 신호를 활용하여 보안적으로 우수한 결과를 얻고 있다 [1]. 심전도를 이용한 바이오 키 연구들은 다양하지만, 대부분의 연구는 심전도 신호의 측정 할 때마다 변화하는 특성을 고려하지 않았으며, 바이오 키를 생성하여 임의성만 확인하는 결과를 보여주었다. 이러한 결과는 보안성이 우수할지라도 실제 암호화 과정에 대한 결과는 보장할 수 없다는 단점이 있다.

본 논문에서는 심전도의 변동성을 고려하기 위해 클러스터링 모델을 이용하여 특징점을 이진화 시퀀스로 변환하고 암호학적 평가 도구를 통해 평가한다.

2. 연구 방법

2.1 Dataset

본 연구에서 이용한 데이터 세트는 2가지이다. 첫 번째는 Open DB인 ECG-ID이다. ECG-ID DB는 90명의 피험자를 대상으로 참여자별 2개부터 20개의 ECG 데이터가 있으며 이 데이터는 피험자마다 랜덤한 날짜에서 측정된 다양한 데이터 수를 보유하고 있다 [2]. 두 번째는 심전도 데이터의 경우 연구실 환경에서 휴식 상태를 유지하며 측정된 10명의 피험자로 구성되어 있다. 데이터는 각 피험자 별로 등록 시 쓰일 날짜와 추후 인증에 쓰일 날짜 총 2회 방문하였으며, 1회 방문 시 20초 길이의 데이터를 총 6번 측정하였다.

2.2 Basic Processing

심전도 신호는 체표면에서 측정하기 때문에 전원 노이즈, 호흡, motion artifact 등이 같이 측정될 수 있다. 노이즈를 제거하기 위해 본 연구에서는 IIR filter를 이용하여 0.5Hz 이하의 호흡에 의한 baseline 및 60Hz의 전원 노이즈를 제거하고 제거되지 않는 노이즈는 wavelet de-noising 방법을 통해 제거하였다.

이후 이산 웨이블릿 변환을 통해 fiducial point를 구하였다. 전처리된 신호는 quadratic spline 모웨이블릿을 기반으로 ECG 신호를 분해하였으며, [3]에서 제안한 방법을 통해 ECG의 delineation point를 포함한 P wave onset(Pon), QRS complex onset, R peak, QRS complex offset, T wave offset 점들을 구하였다.

추출한 Pon과 Pon점을 기준으로 연속적인 심전도 데이터를 beat 단위로 분할하였다. 분할된 beat들은 Hwang et al. [4] 에 나온 방법을 참고하여 PR interval, QRS complex, ST interval, TP segment를 70 BPM에 맞춰 정규화를 진행하였다. 이후 정규화된 심전도 beat로부터 전통적으로 많이 이용되는 심전도 특징점 29 종을 추출하여 바이오 키 생성 소스로 이용하였다 [4].

표 1. 등록된 바이오 키와 인증하는 키 간의 Error bit 및 Error key 비교 결과

Method	Error bits rate	Error bits	Total keys	Error keys	Error keys rate
	(%)	(N)	(N)	(N)	(%)
ECG-RNG [5] (152 bit key)	42.45	64.53	53.10	53.10	100
Proposed method (64 bit key)	21.49	10.83	53.10	19.70	35.97

표 2. 피험자에서 생성된 바이오 키 평균 NIST 평가 결과

Method	Frequency-mono bit	Run	ApEn
	1bit/0bit (%)	(p-value)	-
ECG-RNG based [5]	41.95 / 58.05	0.52	0.66
Proposed method	47.66 / 52.34	0.57	0.65

2.3 Random Sequence Generation

2가지 DB 중 ECG-ID DB에서 특징점마다 cluster가 4개로 생성되게끔 k-mean 클러스터링 모델을 생성하였다. 생성된 클러스터링 모델에 직접 측정된 DB에서 추출한 특징점을 입력하여 배정되는 cluster 마다 지정된 bit를 할당하여 이진화를 진행했다. 이진화 된 시퀀스는 임의성을 강화하기 위해 시퀀스 Bin 중 임의로 6개를 선택하여 이진화 시퀀스 뒤에 붙였다. 따라서, 총 64 bit(29 feature × 2bit + 6bit) 소스를 생성했다 (그림 1).

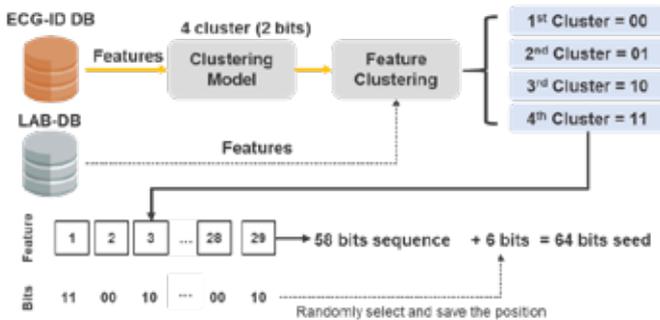


그림 1. Random Sequence Generation workflow

3. 연구 결과

본 연구는 생성된 바이오 키 간의 평가를 진행하기 위해 처음 방문한 날짜의 첫 데이터를 이용하여 생성된 바이오 키를 등록하고, 이후 다른 시간에서 측정된 심전도에서 생성된 바이오 키 간의 비교 및 분석을 통해 결과를 추출하였다. 연구 결과는 등록된 바이오 키와 다른 시간상 심전도에서 생성된 바이오 키 간의 error bit 개수 비율과 해밍 거리 방법에 기반한 키 일치율, NIST에서 제공하는 임의성 평가 도구를 이용하여 평가하였다.

3.1 Permanence Results of Sequence

표 1은 등록된 키와 인증하는 키 간의 Error bit의 개수와 전체 키 대비 Error bit rate를 보여주며, 기존에 제시되는 방법과 비교하여 20% 감소된 결과를 보여주며, 한 사람당

생성된 평균적인 바이오 키(total keys)와 일치 하지 않는 키 간의 비율(Error key rate)는 기존 방법 대비 약 65% 정도 성능 향상되는 것을 확인 할 수 있다. 이 결과는 기존 방법에 비해 제안한 방법이 심전도 변동성에 강인한 특성을 지닌 것을 보여준다.

3.2 NIST Test Results of Sequence

표 2는 피험자 별 생성된 키에 대해 평균적인 NIST 테스트 결과를 보여준다. 3가지의 NIST 임의성 평가를 진행했으며, 제안한 방법은 기존 방법에 대비하여 Run, ApEn 테스트에서 유사한 결과를 보이지만 Frequency-mono bit 테스트에서 각 [1,0] 비율이 50%에 더 가까워 임의성이 더 우수한 것을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 논문은 과학기술정보통신부에서 시행한 한국전자통신연구원의 정보보호핵심원천기술개발사업 "안전한 의료/헬스케어 서비스를 위한 커넥티드 의료기기 해킹대응 핵심기술개발(No. 2020-0-00447) 과제의 위탁연구개발과제 논문입니다.

5. 참고 문헌

- [1] S. Rahimi Moosavi, "Low-Latency Approach for Secure ECG Feature Based Cryptographic Key Generation," in IEEE Access, 2018
- [2] Lugovaya T.S. Biometric human identification based on electrocardiogram. [Master's thesis] Faculty of Computing Technologies and Informatics, Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russian Federation; June 2005.
- [3] Martinez, J.P.; Almeida, R.; Olmos, S.; Rocha, A.P.; Laguna, P. A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2004, 51
- [4] Hwang HB, Kwon H, Chung B, Lee J, Kim IY. ECG Authentication Based on Non-Linear Normalization under Various Physiological Conditions. Sensors. 2021; 21(21):6966.
- [5] Camara, ECG-RNG: A Random Number Generator Based on ECG Signals and Suitable for Securing Wireless Sensor Networks. Sensors 2018, 18, 2747

개인의 정신적 스트레스 특성을 반영한 급성 스트레스 평가

이진학¹, 김정훈², 이종실^{1*}, 김인영¹, 박훈기³

¹한양대학교 생체의공학과, ²한양대학교 융합전자공학과, ³한양대학교 가정의학과

Acute stress assessment reflecting individual psychological stress characteristics

Jinhak Lee¹, Jeonghoon Kim², Jongshill Lee^{1*}, In Young Kim¹ and Hoon-Ki Park³

¹Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

²Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

³Department of Family Medicine, Hanyang University, Korea

*netlee@hanyang.ac.kr

Abstract

In modern society, stress has become an important keyword in achieving a healthy human life. As a result, various questionnaires and physiological signals are being used to analyze these stress levels and have proven to be effective. However, despite the validity of these questionnaires and physiological signals, few studies have considered both measures together. Therefore, this study aims to analyze acute mental stress responses using stress-related questionnaire grouping and GSR (Galvanic Skin Response) signals. Data were acquired by establishing a protocol to measure both questionnaires and GSR signals. First, subject groups were divided based on the questionnaire results, and the stress characteristics of the GSR signal between groups were extracted and compared. Stress analysis was evaluated using Support Vector Machine (SVM) and Leave-One-Subject-Out Cross-Validation (LOOCV). As a result of the analysis, 80.81% ACC was shown when grouping according to mental stressors was not performed, and up to 89.38% ACC was observed in the analysis using two questionnaires in combination. These results show that both mental factors and physiological responses should be considered when analyzing stress levels.

1. 연구 배경

스트레스는 신체가 외부 환경의 변화에 대응하기 위한 적응 메커니즘이다 [1]. 인간은 스트레스 상황 속에서 긴장, 불안 등과 같은 정서적인 변화를 경험하며 동시에 신체는 스트레스 상황을 극복하기 위한 생리적인 반응을 유발한다. 이러한 스트레스가 적절히 해소되지 않고 우리 몸에 누적되게 되면 우울증, 수면장애와 같은 정신질환부터 자율신경계 균형 변화, 심혈관계 질환 등과 같은 다양한 질병을 초래할 수 있다 [2,3]. 따라서 현대사회에서 개인의 웰빙을 성취하기 위해 단순히 질병 유무를 조사하는 것이 아니라 개인의 스트레스 수준을 모니터링하고 관리하기 위한 다양한 연구들이 수행되고 있다. 스트레스의 정신적 요인은 주로 설문지를 통해 측정된다. 설문지는 만성적인 스트레스나 스트레스 상황 이후 회복하는 능력 등을 평가하며 간단하게 측정을 할 수 있는 장점을 가진다. 스트레스의 생리적 변화는 스트레스 상황 속 변화하는 자율신경계 파라미터를 추적하여 조사하며 높은 객관성을 가진다. 비록 두 가지 방법이 각각 조사하는 스트레스 요인은 다르지만 스트레스 연구에서 신뢰받는 도구로 여겨지며 다양한 연구에서 활용되고 있다. 그러나 스트레스가 정신적 요인의 변화와 생리적 반응을 동시에 야기하는 다차원적인 요소라는 점에도 불구하고 두 요인 함께 고려한 연구는 거의 존재하지 않는다. 따라서 우리는 설문지를 통해 개인의 정신적 스트레스 특성을 분석하고 이를 반영한 급성 스트레스 평가 모델을 개발하는 것을 목표로 한다.

2. 연구 방법

본 연구를 위해 49명의 건강한 피험자들을 모집하였다

(Mean age = 30.2, SD=3.8). 피험자들의 정신적 스트레스 요인을 측정하기 위해 모든 피험자들은 한국판으로 번역된 설문지 Perceived Stress Scale (PSS) 및 Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC)을 완료했다 [4,5]. 또한 모든 피험자들의 생리적 스트레스 반응을 측정하기 위해 왼손 검지와 중지 Galvanic Skin Response (GSR) 센서를 착용하였다. 생리적 스트레스 유도는 사회적 스트레스를 유도하는 방법으로 검증된 Trier Social Stress Test (TSST)를 수행하였다 [6]. GSR 신호는 기준단계부터 스트레스 프로토콜을 거쳐 회복단계까지 측정되었다 (그림 1). 이후 기록된 GSR 신호에 적절한 필터링을 적용하여 노이즈를 제거한 후 cvxEDA 알고리즘을 사용하여 Skin Conductance Response (SCR) 및 Skin Conductance level (SCL) 기반의 파라미터 11종을 추출하였다 [7]. 데이터 분석은 설문지를 점수를 기반으로 그룹화를 수행한 후 그룹별로 GSR 파라미터 데이터를 Support Vector Machine (SVM) 모델에 학습하여 분석을 수행하였다. 분류모델 검증을 위해 Leave-One-Subject-Out Cross Validation (LOOCV)가 적용되었다. 각 모델의 결과는 Confusion matrix를 사용하여 평가되었으며, 그룹화 방법에 따라 전체 그룹, 상하위 50%, 상하위 33% 결과를 비교하였다.

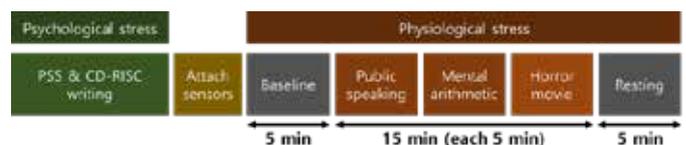


그림 1. 스트레스 유도 실험 프로토콜

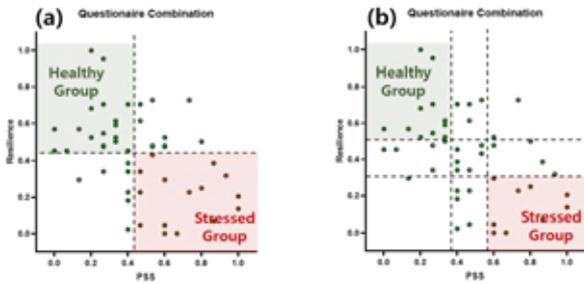


그림 2. 설문 결합 그룹화 방법
 (a) PSS, CD-RISC 설문 결합 상위 50% - 하위 50%
 (b) PSS, CD-RISC 설문 결합 상위 33% - 하위 33%

3. 연구 결과

결과분석은 전체 그룹 데이터 기반 SVM 모델 성능 및 각 그룹화 방법 (상하위 50% 및 33%)을 적용한 모델 성능을 비교하여 분석하였다. 연구에 활용된 두 가지 설문 PSS 및 Resilience (CD-RISC) 점수에 따라 각각 그룹화를 수행하였고, 또한 두 설문지 점수를 함께 고려하여 그룹화 결과를 분석하였다 (그림 2).

3.1. 상하위 50% 그룹화 분석

표 1처럼 그룹화를 수행하지 않았을 때 SVM 모델의 ACC는 80.81% 평가되었다. PSS 및 resilience 각각 그룹화를 수행하였을 때의 ACC는 81.38%로 모델의 성능이 향상되는 것을 볼 수 있었다. 또한 PSS 및 resilience를 동시에 적용하였을 때, SVM 모델의 정확도는 84.19로 단일 설문 그룹화에 비하여 더 향상된 결과를 보였다.

표 1. 50% 그룹화 SVM 모델 성능 평가

	Precision	recall	F1-score	Accuracy
Total group	0.8071	0.8112	0.8092	0.8081
PSS	0.8060	0.8265	0.8161	0.8138
Resilience	0.8040	0.8163	0.8101	0.8138
PSS + Resilience	0.8298	0.8603	0.8448	0.8419

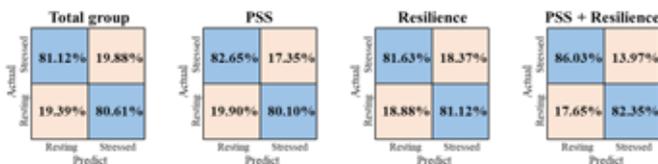


그림 3. 50% 그룹화 방법 적용 결과 Confusion matrix

3.2. 상하위 33% 그룹화 분석

상하위 33% 그룹화 또한 3.1. 의 50% 그룹화 분석과 동일하게 분석되었다. PSS 그룹화에서 85.23% ACC, Resilience 그룹화 분석에서 83.20% ACC가 관찰되었으며 두 가지 설문지를 함께 적용하였을 때, 모델의 정확도는 89.38%로 크게 향상되는 것을 확인할 수 있었다 (표 2).

표 2. 33% 그룹화 SVM 모델 성능 평가

	Precision	recall	F1-score	Accuracy
Total group	0.8071	0.8112	0.8092	0.8081
PSS	0.8394	0.8712	0.8550	0.8523
Resilience	0.8014	0.8828	0.8401	0.8320
PSS + Resilience	0.8795	0.9125	0.8957	0.8938

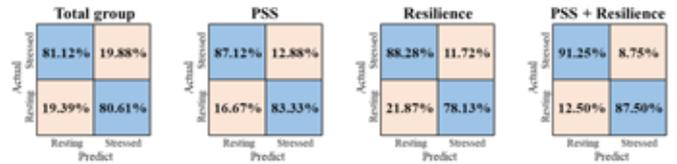


그림 4. 33% 그룹화 방법 적용 결과 Confusion matrix

4. 논의 및 결론

본 연구는 건강한 피험자들을 대상으로 설문지를 활용하여 정신적 스트레스 요인을 측정하였으며, 설문지 결과에 따라 그룹을 나눈 후 생리적 스트레스 분석 모델을 개발하였다. 분석결과 생리적 스트레스 반응과 더불어 정신적 스트레스 요인을 함께 고려하였을 때, SVM 분류기의 성능이 향상되는 것이 관찰되었다. 그룹화를 적용하지 않았을 때 분류모델의 정확도는 80.81% 이었으며, 두 가지 설문을 함께 적용하여 33% 그룹화를 수행했을 시 최대 정확도는 89.38%로 관찰되었다. 본 연구의 결과는 스트레스 분석 시에 생리적인 반응만이 아니라 정신적인 요인을 함께 고려해야 함을 보여준다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2018R1A5A7025522)

6.참고 문헌

- [1] Cohen, S.; Kessler, R.C.; Gordon, L.U. Strategies for measuring stress in studies of psychiatric and physical disorders. *Measuring stress: A guide for health and social scientists* 1995, 28, 3-26.
- [2] Baum, A.; O'Keeffe, M.K.; Davidson, L.M. Acute stressors and chronic response: the case of traumatic stress 1. *Journal of Applied Social Psychology* 1990, 20, 1643-1654.
- [3] Han, K.S.; Kim, L.; Shim, I. Stress and sleep disorder. *Experimental neurobiology* 2012, 21, 141.
- [4] Cohen, S.; Kamarck, T.; Mermelstein, R. A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior* 1983, 385-396.
- [5] Fontein-Kuipers, Y.J.; Nieuwenhuijze, M.; Ausems, M.; Budé, L.; de Vries, R. Antenatal interventions to reduce maternal distress: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2014, 121, 389-397.
- [6] Kirschbaum, C.; Pirke, K.-M.; Hellhammer, D.H. The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 1993, 28, 76-81.
- [7] Greco, A.; Valenza, G.; Lanata, A.; Scilingo, E.P.; Citi, L. cvxEDA: A convex optimization approach to electrodermal activity processing. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2015, 63, 797-804.

전두엽 EEG에 미치는 삼차신경 자극에 의한 잡음 영향 분석 - 예비 실험

강동훈¹, 최영석², 이진학¹, 이제연^{1,*}, 이종실¹, 김인영¹
 한양대학교 생체의공학과¹, 한양대학교 융합전자공학과²

Analyze effect of artifact by trigeminal nerve stimulation on frontal lobe EEG – Pilot test

Donghun Kang¹, Youngseok Choi², Jinhak Lee¹, Jeyeon Lee^{1,*}, Jongshill Lee¹, In Young Kim¹

¹Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

²Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea

* jeyeonlee@hanyang.ac.kr

Abstract

Sleep disorder patients increase as brain structure and function age. Many researchers have been conducting research using non-invasive electrical stimulation to relieve symptoms of sleep disorders. Trigeminal nerve stimulation (TNS) can affect prefrontal cortex activity associated with sleep disorders through neurological pathways, but its effectiveness has not yet been verified. This study aims to analyze the effect of artifact by TNS on frontal lobe electroencephalography (EEG). The EEG data for stimulation ON and OFF periods were analyzed for 3 types of stimulation parameter set (TNS1, TNS2, Sham). As a result, we confirmed that the Delta, Theta, and Alpha band were not affected by any stimulation parameter sets.

1. 연구 배경

수면과 관련된 뇌 구조와 기능은 노화가 진행됨에 따라 변하며, 이로 인해 수면장애(sleep disorder)가 생길 가능성이 증가하게 된다. 기존 수면장애 치료 방법(약물치료, 인지행동치료법)은 부작용의 위험성과 많은 시간과 비용이 요구된다는 한계점을 지닌다. 따라서 최근에 많은 연구자들이 이러한 한계점을 개선하고자 비침습적 전기자극을 이용한 수면장애 개선에 대한 연구를 진행하고 있다. 삼차신경 자극은 삼차시상경로를 통해 고립로핵을 거쳐 망상활성계로 전달되어, 수면장애와 관련된 전전두엽(prefrontal cortex, PFC) 활성화에 영향을 줄 수 있다. 하지만, 삼차신경 자극을 통한 수면장애 개선의 유효성은 아직 검증되지 않았으며, 단순히 자극 전과 후의 수면 관련 생체신호 지표를 비교하는 연구가 대부분이다. 삼차신경 자극이 전전두엽의 활성화에 미치는 영향을 체계적으로 분석하기 위해서는 자극 전과 후 뿐 아니라, 자극 중에도 뇌 활동 모니터링이 필요하다. 따라서 본 연구는 삼차신경 자극에 의한 잡음이 뇌 활동 모니터링에 주로 사용되는 EEG에 미치는 영향을 분석하고자 한다.

2. 연구 방법

건강한 20대 성인 남성 1명을 대상으로 예비 실험을 진행하였다. 전두엽 EEG는 MP160 및 EEG100C (BIOPAC system, Inc., USA)를 이용하여 측정하였다. EEG는 왼쪽 귓볼(A1)을 기준 채널(reference channel)로 하여, 전전두엽 측정 위치인 FpZ에서 측정하였으며, 접지 채널(ground channel)은 ECG의 접지 채널 위치인 왼쪽 팔에 위치하였다. 측정 샘플링 주파수는 2 kHz로 하였다. TNS 자극기는 전기기계적 안전성 시험 및 생물학적 안전 시험을 통과한 이마 부착형 의료용 TNS 자극기(NuEyne, Korea)를 사용하였다 (그림 1).

자극 파라미터는 3 종(TNS 1, TNS 2, Sham)을 사용하였다 (표 1). 전류 세기(current intensity)는 각 자극 방법마다 실험 전에 수치평가척도(numerical rating scale, NRS)를 기준으로 설정하였다. 기준이 되는 수치평가척도는 6점을 기준으로 하여, 연구대상자가 자극 감각을 느끼지만 통증이 없는 자극 세기를 선택하였다. 모든 자극은 이마에 전극 및

TNS 자극기를 부착하여 삼차신경을 구성하는 신경 중 하나인 안신경(ophthalmic nerve)로부터 뻗어 나온 상활차신경(supratrochlear nerve)을 자극하였다.



그림 1. 이마 부착형 TNS 자극기

표 2. 자극 종류 별 자극 파라미터

	Frequency	Pulse width	Current intensity
TNS 1 [1]	120 Hz	250 μ s	\leq 16 mA
TNS 2 [2]	60 Hz	250 μ s	\leq 16 mA
Sham	\sim 0.33 Hz	50 μ s	\sim 0.5 mA

각 자극 별로 자극의 유무가 EEG에 미치는 영향을 비교하기 위하여, 30초의 자극 ON 구간과 자극 OFF 구간으로 구성된 1분 프로토콜을 기반으로 연속적으로 EEG를 측정하는 실험을 진행하였다. 연구대상자는 실험 중 앓은 상태로 정면 모니터를 응시하였다.

3. 연구 결과

측정한 EEG 데이터는 전원 잡음 제거를 위한 55 Hz, 65 Hz의 차단 주파수(cutoff frequency)를 가지는 4차 Butterworth 대역 저지 필터(band-stop filter)와 EEG 분석을 위한 1 Hz, 47 Hz의 차단 주파수를 가지는 4차 Butterworth 대역 통과 필터(band-pass filter)를 이용하여 전처리를 수행하였다. 전처리 된 EEG 데이터로부터 시간 영역과 주파수 영역에서의 자극 유무에 따른 차이를 분석하였다. 모든 분석은 신호처리 프로그램인 MATLAB(The MathWorks, Inc., USA)으로 수행하였다.

시간 영역 EEG는 필터링 이후 자극에 의한 잡음 감소 정도를 분석하였다. 모든 자극 종류에 대해 필터링 이후

자극에 의한 잡음 영향이 감소하는 것을 확인하였다. TNS 1의 경우, 자극 주파수가 120 Hz 이기 때문에, 필터링 이후 자극에 의한 잡음이 거의 사라진 것을 확인할 수 있었다. 반면에 TNS 2는 자극 주파수가 60 Hz 이기 때문에, 1 Hz, 47 Hz의 차단 주파수로는 완벽하게 자극에 의한 잡음을 제거할 수 없음을 확인하였다 (그림 2). Sham 자극의 경우, 자극이 EEG에 어떠한 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

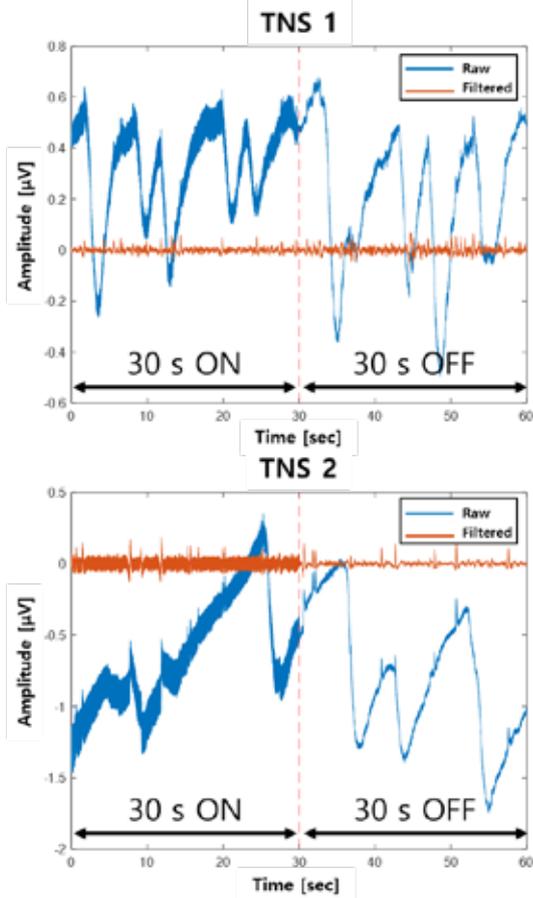


그림 2. 자극 유무에 따른 필터링 전, 후 EEG 신호

주파수 영역 분석은 자극 ON 구간과 OFF 구간, 필터링 전과 후의 EEG 신호로부터 추출한 주파수 영역별 파워 스펙트럼 밀도(power spectral density, PSD)를 추출하여, 수행하였다. TNS 1의 경우, 필터링 이후 자극 주파수인 120 Hz 구간과 고조파(harmonic) 성분이 제거되는 것을 확인하였다. 반면에 TNS 2의 경우, 필터링 이후 자극 주파수인 60 Hz 구간은 제거되는 것을 확인하였지만, 고조파 성분인 30 Hz 구간은 남아있는 것을 확인하였다 (그림 3). Sham 자극의 경우, 주파수 분석에서도 자극의 영향이 EEG에 어떠한 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

수면과 관련되어 주로 사용되는 EEG 지표는 Delta (1-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alpha (8-13 Hz), Beta (13-30 Hz) 밴드의 파워 스펙트럼 밀도이며, 자극이 수면과 관련된 EEG 지표 추출에 영향을 미치는지를 확인하였다. 주파수 영역 분석 결과, EEG의 Delta, Theta, Alpha 밴드는 어떠한 자극 방법에 대해서도 영향을 받지 않은 것을 확인하였다. 반면에 Beta 영역의 경우, TNS 1에서는 영향을 받지 않았지만, TNS 2에서는 자극 주파수의 고조파 성분에 의해 영향을 받는 것으로 확인하였다. 즉, EEG의 Delta, Theta, Alpha 밴드의 파워 스펙트럼 밀도는 자극 중에도 분석할 수 있음을 확인하였다.

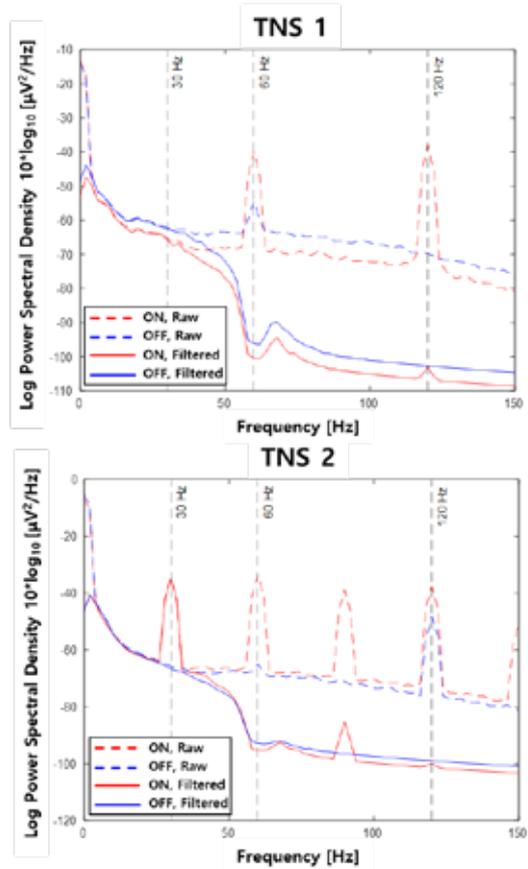


그림 3. 자극 유무에 따른 필터링 전, 후 EEG 신호의 파워 스펙트럼 밀도

본 연구는 삼차신경 자극 중에 EEG를 평가할 수 있을 지 판단하기 위해, 자극 유무에 따른 EEG 데이터를 분석하였다. Sham 자극의 경우, 자극이 EEG 데이터에 어떠한 영향도 주지 않음을 확인하였고, TNS 1, TNS 2는 EEG 데이터에 영향을 주는 것을 확인하였다. 또한 수면과 관련된 EEG 지표 중 Delta, Theta, Alpha 밴드의 파워 스펙트럼 밀도는 자극 중에도 분석할 수 있음을 확인하였다. 본 연구는 간단한 전처리만 진행하였고, 자극이 EEG에 미치는 영향을 육안검사(visual inspection)로만 진행하였다는 한계점을 가진다. 따라서 추후 연구에서는 다양한 연구대상자로부터 데이터를 획득하여, 자극 중 EEG를 평가할 수 있을 지 정량적인 분석을 통해 평가할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임. (RS-2023-00221742, 수면 뇌회로 조절 기반 수면장애 치료용 웨어러블 전자약 개발 및 검증)

5. 참고 문헌

- [1] McGough, James J., et al. "Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder." *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 58.4 (2019): 403-411.
- [2] Schoenen, Jean, et al. "Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial." *Neurology* 80.8 (2013): 697-704.

다파장 광용적맥파 기반 혈압 추정: 예비 연구

최수현¹, 황호빈¹, 장준용¹, 이종실^{1*}, 김인영¹

한양대학교 생체의공학과¹

Multi-wavelength Photoplethysmogram (MW-PPG) Based Blood Pressure Estimation: Preliminary Study

Soo Hyun Choi¹, Ho Bin Hwang¹, Junyong Jang¹, Jongshill Lee^{1*}, In Young Kim¹

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

*netlee@hanyang.ac.kr

Abstract

Continuous noninvasive blood pressure monitoring (NIBPM) is required for accurate diagnosis of hypertension (HTN). This pilot study proposes a new approach to NIBPM using the morphological features of multi-wavelength photoplethysmogram (MW-PPG) to estimate blood pressure (BP). This study examines how BP and the features of MW-PPG are changed by the designed BP perturbation protocol. The changes in BP from the baseline are estimated using the features of MW-PPG.

1. 연구 배경

혈압은 심장이 혈액을 분출할 때 동맥벽에 가해지는 힘으로, 전반적인 건강 상태를 진단하는 데에 가장 중요한 생리학적 지표 중 하나이다. 고혈압은 전세계적으로 만연한 질병으로, 조기 사망의 주요 원인이며 심혈관계 질환의 주요 예측인자이다. 기존의 혈압 측정 방식은 커프(cuff) 기반의 청진으로 상완을 가압한 후, 천천히 감압하며 나타나는 코로트코프 음(Korotkoff sound)을 통해 혈압을 측정하는 방식이다. 그러나 청진 방식은 커프의 압력에 의해 피측정자가 불편함을 느낄 수 있으며, 커프의 가압과 감압이 필수적이기 때문에 연속적인 측정이 불가능하다.

커프 기반의 청진 방식의 한계점을 보완하고자 무커프(cuffless)의 연속 혈압 추정 방식에 대한 연구들이 진행되었다. 해당 선행 연구들의 혈압 추정 방식은 펄스 파속력(pulse wave velocity, PWV)을 사용하였다. PWV는 펄스 파가 이동하는 속력으로, smooth muscle tone의 변화 및 대동맥(aorta)의 장력 증가로 인해 혈압의 영향을 받는 변수이다. PWV는 혈관의 경직도와 중심 동맥압 추정에 사용되어온 변수이다. PWV는 직접적으로 취득하기 어렵기 때문에, PWV와 빈비례하는 펄스 통과 시간(pulse transit time, PTT)을 통해 간접적으로 계산한다. 그러나 이 방식은 동시에 두 개 이상의 신체 위치에서 신호를 측정해야 한다는 한계점이 있다.

이러한 한계점을 극복하기 위해서 하나의 PPG 신호의 형태학적 특징만을 이용하여 혈압을 추정하는 연구들이 진행되었다. PPG는 피부 미세혈관층의 혈액 부피 변화를 비침습적으로 측정하는 광학 기술이다. PPG의 파형은 심장의 박동에 의한 총격파와 신장 동맥 분지(renal arteries branch) 및 장골동맥분지(iliac arteries branch)에서의 반사파의 합으로 이루어져 있다. 동맥이 경화되어 있을수록 반사파의 발생은 빠르게 일어나기 때문에 PPG의 형태학적 특징에 영향을 미친다. PPG의 파형은 동맥의 경화도 뿐만 아니라, 혈압, 심박출량(cardiac output, CO), 연령 등의 영향을 받는다. 단일 PPG의 형태학적 특징을 이용한 선행 연구에서는 PPG로부터 심박수(heart rate, HR), 반사지수(reflection index, RI), 대동맥 경화 지수(large artery stiffness index, LASI), PPG의 수축기 증가 시간(crest time, CT) 등의 특징을 추출하여 선형 회귀, 결정 나무 등의 모델로 혈압을 추정하였다 [1]. 해당 논문은 중환자실에서 취득된

MIMIC II 데이터 베이스를 사용하였다. 데이터 베이스 내의 혈압 변동 폭이 적고, 일상생활과 거리가 먼, 약물 투여 등의 병원 환경에서 측정된 데이터라는 한계가 있다.

PPG 측정 시 여러 파장을 이용하여 측정할 수 있다. 파장에 따른 피부 조직 모델 내 침투 깊이를 조사한 논문에 의하면, 파장의 길이가 길어질수록 빛의 침투 깊이는 증가한다 [2]. 녹색광은 표면(superficial) 모세혈관 층, 적색광은 진피(dermis)의 소동맥(arterioles) 층, 적외선은 피하(subcutaneous) 조직의 동맥 층까지 도달한다. 본 예비 연구에서는 혈압에 변동을 주며 MW-PPG 데이터를 취득하고, 서로 다른 혈관 층을 표적으로 삼아 다양한 혈관의 특징을 파악하여 혈압을 추정하고자 한다.

2. 연구 방법

실험실은 혈압에 변동을 줄 수 있는 프로토콜을 기반으로 진행되었다. Valsalva maneuver (VM)는 앉거나 누운 상태에서 깊게 숨을 들이쉬고 목을 막아 호흡을 참는 과정으로, 즉시 혈압이 증가 후 정상범위로 회복한다. 이후, 심박수가 증가함에 따라 혈압이 증가하고, 심박수가 회복함에 따라 혈압이 정상범위로 회복한다. 스쿼트(하체 운동)는 하체의 근육이 활성화되며 하체에 분포한 혈관이 확장하고 혈류가 증가하게 된다. 이에 따라 심박출량 및 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)이 증가하게 된다 [3]. 혈압 변동을 주기 위해서 그림 2와 같이 스쿼트와 Valsalva maneuver를 진행하였다. 한 명을 대상으로 해당 프로토콜 세션을 서로 다른 이틀 동안 두 번 반복하였다. 생체신호는 자체 개발한 디바이스를 이용하여 다파장 PPG (G, R, IR)를 측정하였고, 연속 혈압은 NIBP-100D 장비를 사용하여 측정하였다.

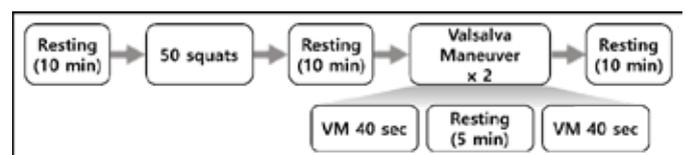


그림 1. 혈압 변동 프로토콜의 한 세션.

PPG의 형태학적 특징은 PPG의 원신호와 2차 미분 신호에서 추출하였다. PPG 원신호로부터 추출한 특징은 systolic amplitude (SA), crest time (CT), augmentation index (AI), perfusion index (PI)가 있다. SA는 systolic peak의 진폭으로, 동맥 혈류로 인한 혈액량의 박동성 성분 변화를 나타내며, 심장의 1회 박출량 (stroke volume, SV)과 관련이 있는 값이다. CT는 PPG 신호의 onset에서 systolic peak까지 도달하는데 걸리는 시간으로, 심장이 박동하고 측정 위치에서의 혈액량이 최대가 될 때까지 걸리는 시간이다. 동맥의 경화도와 관련된 지표이고, 고혈압 환자나 혈관 질환 환자들에게 더 길게 나타난다고 보고되었다. AI는 systolic peak와 diastolic peak의 진폭비(DA/SA)로, 충격파와 반사파가 얼마나 중첩되어 있는지 나타내며, 이 역시 혈관의 경화도를 나타내는 지표이다. PI는 PPG의 AC 성분과 DC 성분의 비로, 말초 관류와 관련된 박동성 성분과 비박동성 성분의 비율(SA/OA)을 나타낸다. PPG의 2차 미분 신호로부터 추출한 특징은 진폭비들로, b-, c-, d-파와 a-파 간의 진폭비이며, 모두 동맥의 경화도와 나이에 따라 달라지는 값이다. 특히 b/a는 심혈관계 심장 질환 위험군을 식별하는 데에 사용되며, 고혈압과 관련된 지표이고, c/a는 본태성 고혈압(essential hypertension) 환자를 식별하는 데에 사용되는 지표이다.

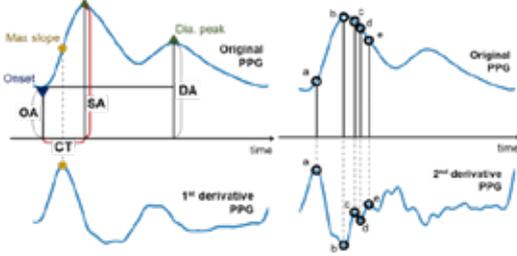


그림 2. PPG의 기준점

3. 연구 결과

혈압 변동 프로토콜 기반의 실험은 한 명을 대상으로 진행되었다. 혈압 변동 프로토콜에 따라 실제 혈압이 변화하는지 파일럿 실험을 통해 확인하였다. 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP)은 격한 운동인 스쿼트 이후에 30mmHg 가까이 상승하였고, VM 이후에는 선행 연구에서 제시한대로 혈압 변화가 일어났다 [3]. PI와 PPG의 2차 미분 신호의 기준점 진폭비인 b/a, c/a, d/a는 혈압의 증감함에 따라 증감하였고, 그 외의 특징들(SA, CT, AI)은 혈압의 변동과 반대로 변화하였다.

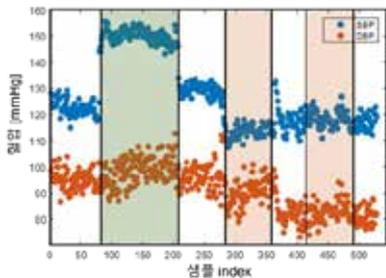


그림 3. 혈압 변동 프로토콜에 따른 실제 혈압 변동

혈압 추정 정확도 판단 기준으로 Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) 기준을 사용하였다. AAMI 기준을 만족하기 위해서는 오차의 평균이

5mmHg 미만, 오차의 표준편차가 8mmHg 미만이어야 한다. 특징들을 이용하여 baseline 혈압을 기준으로 혈압의 변화량을 추정하는 다중선형회귀모델을 만들었다. 독립변수는 서로 다른 3가지 파장의 PPG로부터 추출한 특징으로 SBP, DBP 변화량 추정 모델을 각각 3개씩 모델을 만들었다.

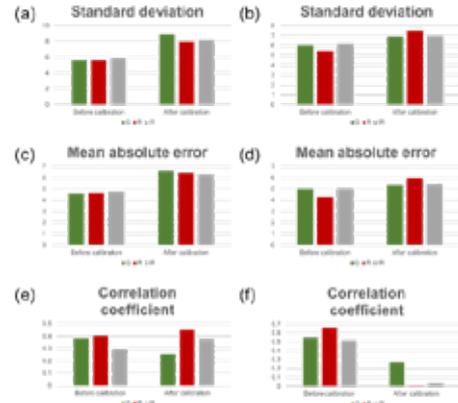


그림 5. 혈압 추정 모델의 정확도.

(a), (c), (e)는 SBP 변화량에 대한 추정 모델의 정확도이며, (b), (d), (f)는 DBP 변화량에 대한 추정 모델의 정확도이다.

오차 표준편차, 절대 오차 평균, 추정-실제 혈압 간 상관계수를 통해 혈압 추정 모델의 정확도를 평가하였다. 2회의 세션 중 첫번째 세션에서의 데이터로 모델을 만들고 두번째 세션에서의 데이터로 모델의 계수를 보정하였다. DBP 변화량 추정 모델은 모두 AAMI 기준을 통과하였으며, SBP 변화량 추정 모델의 경우, 적색광 PPG의 특징을 이용한 모델만 AAMI 기준을 통과하였고 녹색광과 적외선 PPG를 이용한 모델은 기준에 가까운 정확도를 보였다. 반면 보정 이후의 모델 정확도는 전반적으로 개선되지 않았다. 이후에는 모델의 정확도를 높일 수 있는 보정 방법을 조사하고, 20명을 대상으로 동일 프로토콜로 실험을 진행한 뒤, 유의한 특징을 선별하여 혈압 추정 모델을 만들 것이다.

4. Acknowledgements

이 논문은 경찰청이 지원한 '경찰건강스마트관리 (www.kipot.or.kr)'의 지원을 받아 수행된 연구결과입니다. [Project Name: 라이프로그 데이터 획득 웨어러블 시스템 개발 및 경찰관 맞춤형 건강관리 서비스 개발/ Project Number: 220222M04]

5. 참고 문헌

[1] Hasanzadeh, Navid, Mohammad Mahdi Ahmadi, and Hoda Mohammadzade. "Blood pressure estimation using photoplethysmogram signal and its morphological features." *IEEE Sensors Journal* 20.8 (2019): 4300-4310.
 [2] A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, and V. V. Tuchin, "Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 38, no. 15, pp. 2543–2555, Aug. 2005, doi: 10.1088/0022-3727/38/15/004.
 [3] Di Rienzo, Marco, et al. "Multi-site pulse transit times, beat-to-beat blood pressure, and isovolumic contraction time at rest and under stressors." *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 26.2 (2021): 561-571.

심박수 검출을 위한 심탄도의 전처리 조합 결정 연구

김진영¹, 류현찬², 박광석³, 윤희남^{1,2*}

¹상명대학교 휴먼지능정보공학과

²상명대학교 대학원 지능정보공학과

³서울대학교 의과대학

A Study on the Determination of Pre-processing Combination for Heart Rate Detecting

Jinyoung Kim¹, Hyunchan Ryu², Kwang Suk Park³, Heenam Yoon^{1,2*}

¹Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Seoul, Korea

²Department of AI and Informatics, Graduate School, Sangmyung University, Seoul, Korea

³College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

*h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Heart rate is necessary for health diagnoses such as cardiovascular diseases and sleep disorders. Ballistocardiogram (BCG), an unobtrusive measure of heart activity, could provide heart rhythm-related information. Generally, the signal is processed with a fixed preprocessing combination without considering measurement situations. However, it is known that the BCG showed different waveforms according to various factors such as different postures, individuals, and devices. In this paper, we hypothesized that the appropriate pre-processing combinations could differ for each individual. Mean heart rate (mHR) was calculated from the BCG signal which was processed with 90 combinations of filter coefficients and moving average window size. We compared the combinations that showed the highest agreement between mHR from BCG and ECG. In addition, we also obtained mHR from BCG processed with a common combination and compared the performance result with that of optimal combinations. Values of intraclass correlation coefficients were significantly higher when using optimal combination than when using common combination ($p < 0.001$). In future studies, we intend to use this study for applying appropriate preprocessing combinations according to the measurement situation by applying the automation method.

1. 연구 배경

심혈관계 정보는 사용자의 스트레스 상태를 분석하거나, 수면 장애 혹은 심혈관계와 관련한 질병을 진단하는 등에 사용된다 [1]. 최근 들어 일상생활 중 지속적인 모니터링을 통하여 건강의 이상 증상을 사전에 예측하고 조기 진단하기 위한 연구의 필요성이 부각 되고 있다 [2]. 일상생활에서 지속적으로 건강을 모니터링하기 위해서는 전문가와 사용자의 개입을 최소화하는 간편하고 비침습적인 방식이 유리하다.

심탄도는 비접촉식 방식으로 심장 활동을 기록한 신호로, 심장의 수축과 이완에 따라 심장과 혈관에서의 혈류 변화에 따른 탄도력을 계측한 신호를 의미하며, 심장의 전기적 활동을 기록하는 심전도와 같이 심혈관 기능을 평가할 수 있는 유용한 신호이다 [3-4]. 계측을 통해 얻은 지표로 심장의 활동 상태를 추정할 수 있다는 측면에서 심전도와 유사하지만, 신체에 전극을 부착할 필요없이 압전 센서 등을 이용하여 무구속 상태에서 신호 계측이 가능하다는 유용한 차별점이 있다. 한편, 심탄도 신호는 압전센서로 미세한 진동을 감지하여 측정되므로 신호의 형태는 대상자 간 또는 대상자 내에서 다양하며, 대상자의 위치, 자세, 상태, 체중 분산 등에 따라 영향을 받을 수 있다. 심장 박동 위치를 정확히 검출해야 양질의 생체 정보를 획득할 수 있고, 그에 따라 정확한 심박변이율 지표를 계산할 수 있으나, 다양한 상황에서 측정된 심탄도를 일관된 전처리 방식으로 추출한 신호로부터 양질의 정보를 기대하기에는 한계가 있다 [5].

본 논문에서는 심탄도 데이터에 다양한 전처리 계수 조합을 적용하여 처리함으로써 신호의 구간에 따라 적합한 대역필터 계수와 이동평균 윈도우 계수가 있음을 확인하고, 향후 대상자와 상황에 따라 적합한 전처리 계수를

선정하도록 하여 심탄도를 이용한 심박수 추정 성능을 높이고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에 사용한 데이터는 서울대학교병원 연구참여자 성인 남녀 19명을 대상으로 하였다. (IRB No. SMUIRB-ex-2022-017) BIOBAC 시스템 (Bipac Systems, Inc., CA, USA)을 통해 PVDF (Polyvinylidene fluoride) 필름 센서가 설치된 의자에 앉아 약 30분간 샘플링 주파수 1000Hz로 심탄도, 심전도, 호흡 신호를 동시에 계측하였다. 심탄도 신호의 동잡음 구간을 수동으로 판별하여 사용 가능한 데이터 구간을 획득하였다. 5차 버터워스 대역 통과 필터를 0.5Hz의 차단 주파수로 적용하여 호흡 신호를 제거하였다. 본 연구에서는 심탄도 신호의 에폭 (30초) 단위 심박수 계산에서 높은 정확도를 보이는 전처리 계수 조합이 상이함을 확인하기 위하여, 대역통과 차단 주파수와 이동평균 윈도우 사이즈를 다양한 값으로 구성한 90가지의 조합을 생성했다. 고역 통과 필터 계수는 1Hz, 2Hz, 3Hz의 차단 주파수를 갖는 3가지 종류로 구분하고, 저역 통과 필터 계수는 각각 5Hz, 7Hz, 9Hz, 11Hz, 13Hz, 15Hz의 차단 주파수를 갖는 6가지 종류로 구분하였다. 이동평균 윈도우 사이즈의 경우, 이동평균을 3~5번 처리할 수 있도록 구성된 총 5개의 조합을 생성하였다 (그림 1). 한편, 비교 기준이 되는 일관된 전처리 조합은 2~7Hz의 차단주파수와 2.5초, 3초, 4초의 이동평균 윈도우 사이즈로 구성하였다.

심탄도 데이터에 대하여, 매 에폭마다 90개의 조합을 각각 적용하여 얻은 평균 심박수와 심전도 레퍼런스의 평균 심박수를 비교하였다. 그 결과로 심전도 심박수와 가장 유사한 결과를 보인 조합을 획득했다. 심탄도 데이터의 각

에폭을 해당 조합으로 계산한 평균 심박수와 레퍼런스 평균 심박수의 급내상관계수 (Intraclass correlation coefficients)를 계산하고, 심탄도 데이터를 일관된 조합으로 처리하여 얻은 평균 심박수와 레퍼런스 평균 심박수의 급내상관계수를 계산하여 서로 비교하였다. 실험의 전반적인 흐름은 그림 2와 같다.

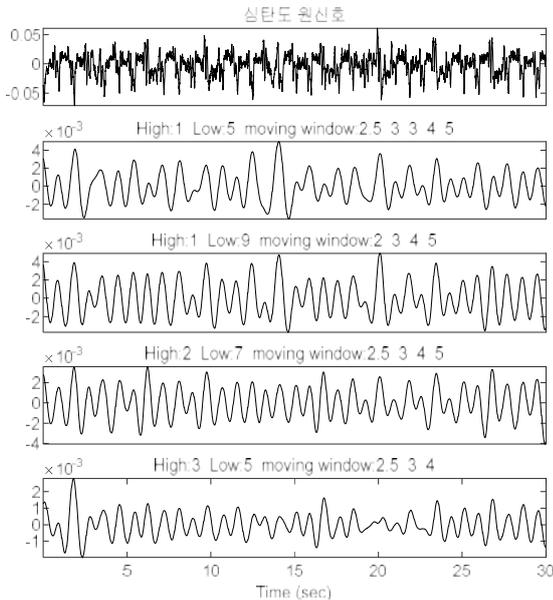


그림 1. 심탄도 전처리 조합에 따른 처리 결과 예시.

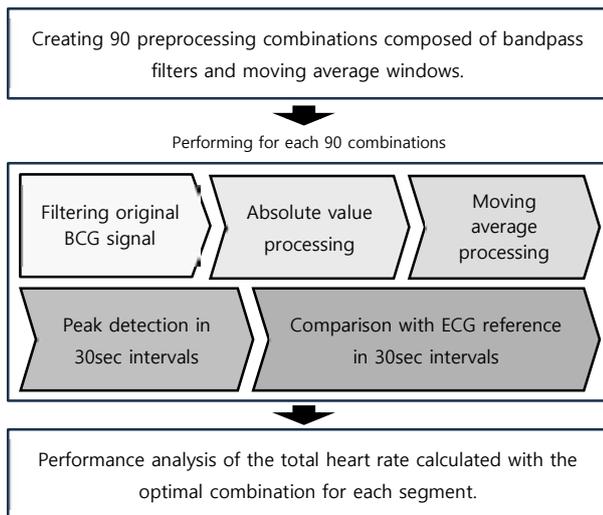


그림 2. 실험 구성도

3. 연구 결과

실험 결과, 대상자와 세그먼트에 따라서 가장 우수한 평균 심박수 결과를 보이는 전처리 조합이 있음을 확인할 수 있었다. 두 가지 이상의 검사법에 의한 진단 결과의 일치도를 분석하는 방법인 급내상관계수를 사용하여, 최적의 성능을 보인 전처리 조합, 일관된 조합 각각과 수기로 얻은 심전도 평균 심박수와의 일치도를 평가하였다 [1]. 종합적으로, 모든 대상자에 대하여 에폭 단위마다 최적의 조합으로 처리된 심탄도 심박수 일치도는 0.9983 ($p < 0.001$)로 높은 성능을 보였다. 일관된 파라미터 조합으로 처리한 결과의 일치도는 0.9038 ($p < 0.001$)이다. 모든 대상자의 최적의 조합으로 도출한 평균 심박수와 일관된 조합으로 도출한 평균 심박수를 하나의 배열로 처리하고, 각각 심전도

레퍼런스에 대하여 산점도 그래프로 나타냈다 (그림 3). 더불어, 27명의 데이터들에 대한 비모수 대응 표본 검정을 시행하였다. 검정 결과 $p < 0.001$ 로, 본 연구에 대해 통계적으로 유의한 차이가 있다고 해석된다.

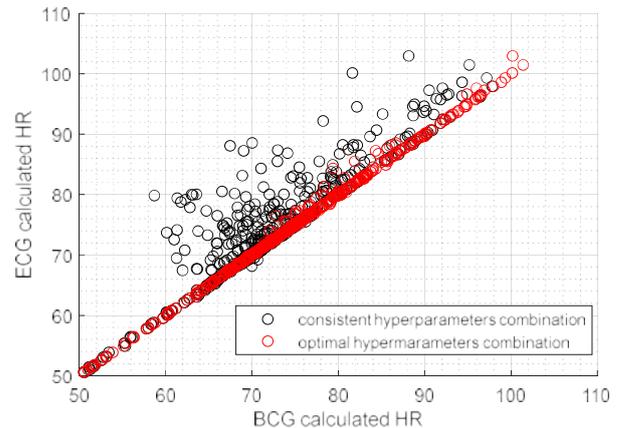


그림 3. 최적의 심탄도 전처리 조합으로 검출한 평균 심박수 (빨간색)와 일관된 심탄도 전처리 조합으로 검출한 평균 심박수 (검정색)와 심전도로부터 추출한 평균 심박수 비교

4. 토의

본 연구에서는 대상자와 파형의 변화에 따라 심탄도의 심박수 계산 정확도를 높이는 전처리 조합이 다를 수 있음을 확인하였다. 연구 결과 일관된 전처리 조합을 사용했을 때보다 세그먼트 단위로 다른 조합을 사용했을 때 약 9.5% 우수한 심박수 계산 결과를 보였다. 이전 연구에서 기준필터에 대하여 0.98% 성능 향상을 보인 결과에 비교했을 때, 본 연구에서 심탄도를 처리하는 기술이 향상했음을 알 수 있다. 따라서 비침습적 방식으로 심탄도 신호를 취득하는 과제를 수행할 때, 심탄도 신호의 전처리 조합을 적절히 변경함으로써 심박 지표 검출 성능을 향상할 수 있음을 확인하였다. 추후 심탄도 처리 기술의 사용성을 증대하기 위하여 변동하는 파형에 따라 적합한 전처리 조합을 선정하는 알고리즘을 연구하고자 한다.

5. Acknowledgement

이 연구는 주식회사 비알랩의 지원을 받아 수행된 연구임.

6. 참고 문헌

[1] 김진영, 류현찬, 오홍준, 이다혜, 윤희남, Effect of Rilter Coefficients on Heart Rate Measurement in Ballistocardiogram, 대한의용생체공학회 추계학술대회, 2022.
 [2] 오해석, “u-헬스케어 기술 및 표준화 동향”, 한국정보통신기술협회 TTA Journal, no.112, 2007.
 [3] C. S. Kim, et al., Ballistocardiogram Mechanism and Potential for Unobtrusive Cardiovascular Health Monitoring, *Scientific Reports*, Vol. 6, pp. 31297.1-6, 2016.
 [4] Y. H. Noh, D. U. Jeong, Implementation and evaluation of the BCG measurement system for non-constrained health monitoring, *J of the Korean Sensors Society Vol.19, No.1 pp. 8-16*, 2010.
 [5] Omer T. Inan, Pierre-Francois Migeotte, et al, Ballistocardiography and Seismocardiography: A Review of Recent Advances, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 19, No. 4, pp. 1414-1427, 2015.

무구속적으로 측정된 생체신호의 움직임 구간 검출 기술 개발

류현찬¹, 김진영², 박광석³, 윤희남^{1,2*}

¹상명대학교 대학원 지능정보공학과

²상명대학교 휴먼지능정보공학과

³서울대학교 의과대학

Development of Movement Detection Methods for Unconstrained Biological Signal

Hyunchan Ryu¹, Jinyoung Kim², Kwangsuk Park³, Heenam Yoon^{1,2*}

¹Department of AI and Informatics, Graduate School, Sangmyung University, Seoul, Korea

²Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Seoul, Korea

³College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

*h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Ballistocardiogram (BCG) is a biological signal that measures mechanical heart activity. The advantage of BCG is that it can be measured in a non-contact and non-restrained method. However, BCG is susceptible to the movement of the individual being measured, making it challenging to obtain accurate signals depending on their posture and condition. Various studies have introduced algorithms to detect movement in BCG, but they had difficulty capturing movements accurately or lack generalizability. Therefore, this paper proposes an algorithm to automatically detect movement signals in BCG. Following the preprocessing of the BCG signal, the algorithm discerns segments as movement when a specific signal exhibits an amplitude exceeding a certain value in comparison to preceding signals. And it designates points of subsequent signal reduction below a certain value as the termination points for movement intervals. The performance of the algorithm is evaluated by comparing the predicted values of movement detected through the algorithm with manually recorded actual movement values on a 30-second interval. The results show that Cohen's kappa was found to be 0.82. If the proposed research successfully detects and effectively removes movement in BCG, it could greatly enhance the practicality of utilizing BCG.

1. 연구 배경

생체신호는 인체의 내, 외부 상태의 변화를 반영한 결과이다. 생체신호는 다양한 인체의 정보와 활용성을 가지고 있으며, 분석을 통해 측정자의 건강 상태를 파악하고 관리할 수 있다. 생체신호 중 심전도 (Electrocardiogram, ECG)는 건강 상태를 파악하기 위해 다방면으로 사용되는 신호이다. 심전도는 비침습적인 방법으로 측정이 가능하지만, 수면다원검사 (Polysomnography, PSG)와 같은 의료 목적의 검사를 함께 있어서 전극을 신체에 부착하는 것이 검사에 방해요소로 작용하는 경우가 있다 [1]. 또한 집과 같은 편안한 환경에서 장기간 건강 상태를 모니터링 하는 노력들이 이전부터 이루어져왔지만 [2], 장비 사용의 복잡성 등의 이유로 어려움이 있었다.

이에 활용 가능한 신호가 심탄도 (Ballistocardiogram, BCG)이다. 심탄도는 심장 수축에 의해 혈액이 신체에 뿜어 나갈 때 발생하는 미세한 박동을 압전센서를 통해 측정된 생체신호이다 [3]. 심전도와 달리, 심탄도는 의자, 침대 등에 센서를 설치하여 비접촉 방식으로 측정자의 심장 활동을 기록할 수 있다. 또한 심탄도에서 심박 간격을 추출하여 심박변이율 (Heart Rate Variability, HRV) 지표를 수치화 할 수 있다. 심탄도를 통해 계산된 심박변이율은 자율신경계 활동을 관찰하거나 심장의 건강 상태를 평가할 수 있다. 이를 계산하기 위해서는 심박의 위치를 검출해야 하는데, 유의미한 신호로 활용되기 위해서는 심탄도의 동잡음을 효과적으로 제거할 수 있어야 한다. 하지만 심탄도는 측정자의 자세나 상태 등에 따라 파형이 변하며, 무구속적으로 측정하여 움직임에 취약하다는 특징이 있다.

기준에 심탄도의 움직임을 검출하는 다양한 논문들이 소개되었지만 상황에 따른 파형의 불규칙성과 잡음 제거의 불완전함으로 인해 올바른 심박의 위치 검출이 어렵고, 이로 인해 심박

변이율에 오차를 보였다. 따라서 본 논문에서는 무구속적으로 측정된 심탄도에서 움직임을 자동으로 검출하는 알고리즘을 제시한다. 신호로부터 움직임을 자동으로 검출하여 움직임을 효과적으로 제거한다면 심탄도를 보다 실용적으로 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

2. 연구 방법

데이터는 2018년부터 2021년까지 서울대학교병원 의공학 교실에서 수행한 연구를 통해 만 20세 이상 50세 미만 건강한 성인 남녀를 대상으로 수집되었다 (IRB No. SMUIRB-ex-2022-017). 총 19명이 참여하였으며 38건의 데이터 중 심탄도의 품질이 특정 기준 이하로 떨어지는 데이터는 배제하고 33건의 데이터를 분석에 활용하였다. 심탄도 원신호는 의자의 PVDF (Polyvinylidene Fluoride) 필름 센서를 통해 안정상태를 취한 후 30분간 측정하였고, 심탄도와 호흡은 바이오팩 (Biopac) 장비를 이용하여 동시에 측정하였다. 각 생체신호의 샘플링 주파수 (Sampling Frequency)는 1000Hz로 기록하였다.

수집한 데이터는 제한한 알고리즘을 통해 움직임 구간을 파악하는 것과 수동으로 움직임 구간을 표시 (Tagging)하는 방법을 사용하여 비교 평가하였다. 먼저, 알고리즘에 사용될 심탄도 원신호는 2Hz 고역통과필터와 13Hz 저역통과필터를 적용한 후 절대값을 취하고 이동평균방법을 사용하여 움직임 검출을 용이하게 하였다. 그림 1은 움직임이 발생하였을 때, 심탄도 원신호로부터 전처리를 거쳐 움직임을 파악하는 과정을 보여준다. 그림 1에서 보이는 바와 같이 급격하게 진폭이 커진다면 움직임 구간으로 판단을 할 것인데, 이를 두 가지 정량적 기준에 따라 판단하였다. 첫 번째로, 움직임으로 의심되는 신호를 기준으로 기준 신호가 이전 3초간의 신호보다 진폭이 크

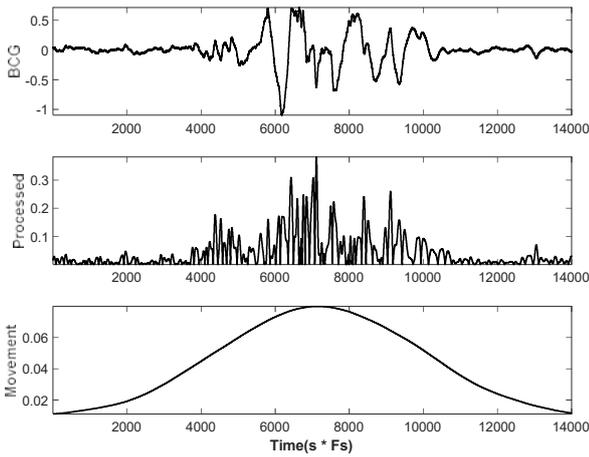


그림 1. 움직임 발생 시 심탄도 원신호 처리과정

고, 이전 3초간의 신호 중 기준 신호에서 3초 전의 신호에 임계값 (Threshold)을 곱한 것보다 진폭의 수치가 크다면 움직임으로 판단한다. 이후, 기준 신호가 움직임으로 판단되었을 때, 후속 신호가 기준 신호보다 진폭이 크다면 움직임으로 판단하고, 포착된 신호의 수준이 특정 수치 이하로 감소하는 곳을 움직임 종료시점으로 결정하였다. 가중치는 움직임 발생 포착을 결정하고, 임계값은 움직임 구간을 결정한다. 이 두 파라미터는 그리드 탐색 (Grid Search)을 통해 결정되었다.

수동으로 움직임을 표시하는 방법은 알고리즘으로 얻은 결과와 비교하여 알고리즘의 성능을 평가하기 위해 사용하였다. 수동으로 움직임을 표시할 데이터는 1Hz 고역통과필터와 30Hz 저역통과필터를 적용하여 잡음을 제거하였다. 움직임이 발생할 때, 신호의 진폭이 급변하는 현상은 호흡 신호에서도 나타난다. 따라서 호흡의 변화를 보다 민감하게 하여 심탄도와 대조하기 위해 0.15Hz 고역통과필터와 1Hz 저역통과필터를 적용하였다. 그림 2는 움직임으로 판단하여 표시한 과정을 나타낸다. 수동으로 움직임을 판단한 기준은 심탄도의 주기성과 진폭, 파형의 변화 정도이고, 호흡과 심전도는 심탄도와 비교하여 올바른 주기성을 보이는지 판단하기 위해 사용되었다.

두 가지 방법을 통해 도출된 결과는 30초를 한 구간으로 설정하여 30초 내에 움직임이 포착될 때 움직임 구간으로 간주하였다. 알고리즘의 성능은 수기로 평가한 움직임 구간과 알고리즘에서 추정된 움직임 구간 간의 일치 정도를 측정하기 위해 민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity), 정확도(Accuracy), Cohen's kappa를 활용하여 평가하였다.

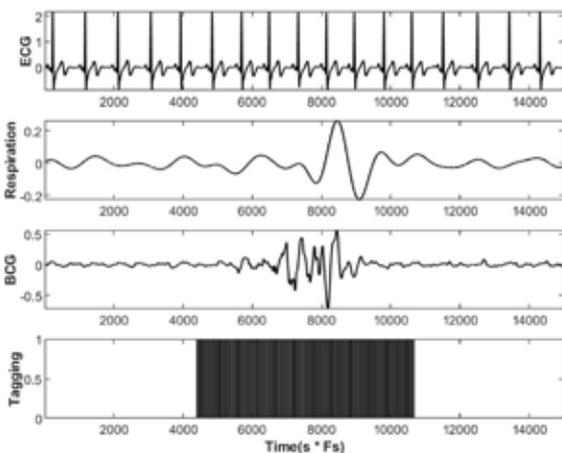


그림 2. 움직임 신호에 대한 표시(Tagging) 과정

3. 연구 결과

표 1은 33개 개별 데이터에 대한 성능의 평균과 전체 데이터를 통합하여 성능을 평가한 결과를 나타낸다. 알고리즘을 사용하여 움직임 구간을 탐지한 결과와 수동적으로 움직임을 표시한 결과 간에 높은 일치도가 보임을 확인했고, 움직임이 아닌 구간에 대해서 유사한 결과를 보였다.

평균	민감도(%)	특이도(%)	정확도(%)	Kappa
개별	92.2±7.8	88.5±8.1	91.4±4.5	0.78±0.1
전체	92.6	89.1	91.1	0.82

표 1. 알고리즘 성능 결과표

표 2의 혼동행렬에서 볼 수 있듯이 제시한 알고리즘이 총 1,971개의 데이터 가운데 1,796개의 데이터에 대해서 정확하게 분류를 해내었다.

		Reference		
		Motion	Clean	Sum
Prediction	Motion	1045	83	1128
	Clean	92	751	843
	Sum	1137	834	1971

표 2. 움직임 구간 검출 혼동행렬

제한한 알고리즘으로 판단한 움직임 구간과 수기로 스코어한 움직임 구간 간에 높은 일치도를 보였고, 무구속적으로 측정된 심탄도로부터 높은 확률로 움직임을 검출해낼 수 있다는 것을 결과로 보였다. 이에 무구속적으로 측정된 심탄도가 목적에 따라 유용하게 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

심전도에서 P-Q-R-S-T 파형이 검출되는 것과 마찬가지로, 심탄도는 H-I-J-K와 같은 수축파 (Systolic Wave)를 보이는 것이 특징이다. 이 때, 심탄도의 수축파 형태가 불분명하거나 노이즈가 과하게 섞인 심탄도 파형을 비 (非)심탄도라 하는데, 심탄도는 움직임에 취약하기도 하지만 여러 이유들로 비심탄도가 추출되기도 한다. 심탄도를 보다 유용한 생체신호로 사용하기 위해, 움직임을 완전히 검출하지 못하는 한계에 대해 보완하고 비심탄도를 검출하는 방법을 더하여 향후에 알고리즘을 발전시키고자 한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 주식회사 비알랩의 지원을 받아 수행된 연구임.

5. 참고 문헌

- [1] J. W. Choi et. al. "Sleep Efficiency Measurement Algorithm Using an IR-UWB Radar Sensor", *The Journal of Korean Institute of Communications and Information Sciences*, 17-01 Vol.42 No.01, p214-7, 2017
- [2] C. S. Kim et. al. "Ballistocardiogram Mechanism and Potential for Unobtrusive Cardiovascular Health Monitoring", *Scientific Reports*, Vol 6, pp. 31297.1-6, 2016
- [3] Richard M. Wiard et. al. "Automatic detection of motion artifacts in the ballistocardiogram measured on a modified bathroom scale", *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49, 213-220, 2011

활동량과 수면 단계로 도출한 acrophase의 비교 분석 연구

이다혜¹, 이유진², 윤희남^{1*}

¹상명대학교 휴먼지능정보공학과

²서울대학교병원 수면의학센터

Comparative analysis of acrophase derived by activity and sleep stage

Dahye Lee¹, Yu Jin Lee², Heenam Yoon^{1*}

¹Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

²Center for Sleep and Chronobiology, Seoul National University Hospital, Korea

*h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

The circadian system is a periodic rhythm of humans that plays an important role in physiological and psychological functions. Analyzing this has the importance to improve lifestyle patterns and change quality of life, and the cosinor analysis is used. A parameter called acrophase can be obtained through cosinor analysis of the circadian rhythm. Acrophase refers to the time corresponding to the maximum value of the fitted curve, thus the user's main activity time can be known. To analyze this, the amount of activity is used as data, and wearable devices such as wrist-wearing devices are usually used. Since wearable devices have problems such as continuous usability, a new method of deriving an acrophase is needed to replace them. In this study, we want to see if we can derive acrophases from sleep stage information alone using binary data from sleep/wake. We analyzed the relationship between the amount of activity and the binary data of sleep/wake, using the activity data of 12 people. We found a high correlation between activity-based acrophase and sleep stage-based acrophase.

1. 연구 배경

일주기 시스템은 하루 24시간 동안 다양한 진동 변수의 타이밍을 조정하고 건강을 유지하기 위해 필수적인 신체의 내부 시간 체계를 조절한다 [1]. 이러한 패턴은 다양한 질병부터 주간활동에까지 영향을 미치기 때문에, 이를 분석하고 활용하는 것은 중요하다. 코시노 분석 (Cosinor analysis)은 일주기 리듬을 매핑하는 방법 중에서 주로 사용되는 분석 기법이다. 코시노 분석을 통해 피팅된 곡선의 평균(mesor), 진폭(amplitude) 등 다양한 매개변수를 얻을 수 있다. 그 중 acrophase는 피팅된 곡선의 피크 시간으로, 최댓값에 해당하는 위상 각도를 뜻하며 활동량이 가장 많은 시간을 표현할 수 있는 지표이다. 사용자의 활동이 가장 활발한 시간을 알 수 있다면, 여러 날의 acrophase의 비교 및 분석을 통한 수면 장애 치료, 생활 패턴 개선 등의 피드백을 제공할 수 있을 것이다.

해당 지표를 계산하기 위해서는 활동량을 측정해야 되는데, 이는 시계와 같은 웨어러블 장치를 주로 사용한다. 웨어러블 장치는 비침습적이며 높은 접근성과 편의성을 가졌지만, 지속 사용성에 관한 이슈가 대두되고 있다. 웨어러블 장치 중 하나인 스마트 워치를 착용하고 12개월 이후가 되면, 해당 연구에서 엄격한 기준으로 설정한 활성 사용자가 10% 정도밖에 남지 않는다는 이전 연구가 있다 [2]. 또한 수면 중 데이터를 받기 위해서는 수면 중에 착용을 유지해야 하는 점과 충전 등의 관점에서 문제가 있다. 이는 데이터 획득 방식과 분석에 있어서 새로운 기준이 필요한 부분이라 생각된다. 따라서, 본 연구에서는 대상자의 활동량 데이터와 수면과 깬 수면 단계 데이터, 두 종류의 데이터를 비교 및 분석하며 어떠한 상관성을 가지는지 평가하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 서울대학교병원 수면의학센터를 방문한 12명의 환자로부터 얻은 활동계측기 데이터를 사용하였다. 피험자들은 손목 착용 장치인 Actiwatch 2(Philips Respironics, Bend, OR)를 착용하도록 요청받았고, 4일~14일(평균±편차=8.63±3.26일) 동안 지속적인 측정을 진행하였다. 사용자의 상태는 4가지 간격 상태(Interval Status: ACTIVE; REST; REST-S; or EXCLUDED) 중 하나로 채점되었으며, 알고리즘 상에서 사용자가 장치를 착용하지 않은 구간을 'EXCLUDED' 로 1차 판독하고 전문가가 다시 평가 후, 최종 결정하였다.

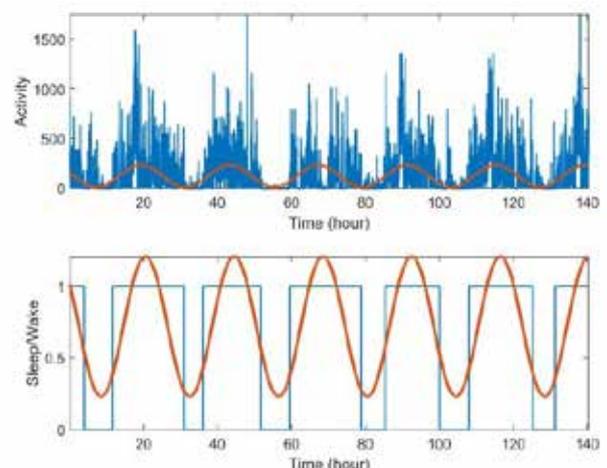


그림 1. 활동계측기 데이터와 피팅 곡선 (위) 및 수면-깬 데이터와 피팅 곡선 (아래)

모든 데이터의 에폭은 30초이고, 사용자가 활동계측기를 착용한 구간만을 사용하기 위해 'EXCLUDED' 구간은 데이터 분석에서 제외하였으며 총 데이터 수집 기간이 3일 이상인 데이터만 분석에 사용하였다. 사용자의 상태를 수면 또는 깡으로 이진화 하기 위하여 간격 상태가 'REST-S'인 것을 0으로, 나머지는 1로 매칭한 '수면/깡' 지표를 생성하였다. 활동계측기를 통해 측정된 활동량 데이터와 수면과 깡의 이진화 데이터에 각각 코시노 분석을 수행하였다. 그림 1. 처럼 두 종류의 원본 데이터와 각각의 데이터를 피팅 시킨 곡선을 동시에 그리면서 비교 분석하였다. 활동량 기반 데이터의 acrophase와 수면/깡 기반 데이터의 acrophase 사이의 통계적 유의성을 평가하였다.

3. 연구 결과

활동량과 이진화 데이터를 기반으로 도출된 12개의 acrophase의 평균은 각각 -21.45(시간), -22.08로 관찰되었다.

	평균	표준편차
Activity	-21.4511	1.9838
Sleep/Wake	-22.0836	1.4869

표 1. 분석 결과

활동량과 수면 단계 기반으로 계산된 acrophase들의 전체 데이터의 분포는 그림 2. 와 같다. 이 둘의 상관계수는 0.9539이며 p-value가 0.05보다 작은 값이 나왔으므로 높은 상관성을 갖는 결과를 확인할 수 있었다.

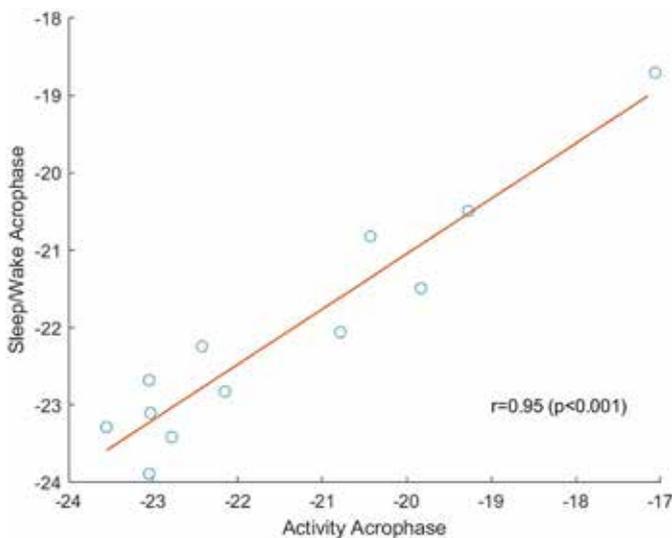


그림 2. 두 종류의 acrophase의 산점도 그래프

4. 토의

활동량을 기반으로 한 데이터의 acrophase와 수면과 깡의 이진화 데이터를 기반으로 한 데이터의 acrophase는 강한 상관성을 갖는다. 이러한 결과는 수면 단계 정보만으로도 acrophase를 도출하는 것이 가능하다는 걸 보여준다. 본 연구가 스마트 워치 같은 웨어러블 디바이스의 불편함으로

발생되는 수면 기간 동안의 공백을 메워줄 수 있는 시작점이 될 수 있다. 수면과 깡의 이진화 데이터를 이용한다면 착용형 장치를 사용하지 않아도 되기에 침대처럼 보다 편리한 센서의 활용 가능성이 열렸다고 할 수 있다. 향후 데이터의 총 수집 기간, 데이터 획득 시작 시간 등을 조절하여 데이터의 다양성을 높일 필요가 있으며, 이를 통해 무구속 센서를 이용한 수면 단계 기반 acrophase 도출의 타당성을 검증할 계획이다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF2017R1A5A1015596).

6. 참고 문헌

- [1] J.A. Sarabia et al., "Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects: A candidate of new index of the circadian system" *Physiology & Behavior*. Vol 95, Issue 4, p570-580, 2008
- [2] Finkelstein EA et al., "Effectiveness of activity trackers with and without incentives to increase physical activity (TRIPPA): a randomized controlled trial" *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016

폐쇄성 수면 무호흡증 감지를 위한 웨어러블 측정 시스템 개발

정연호^{1*}, 심형진¹, 강영환¹, 박재순¹, 김경민¹

한밭대학교 전자공학과¹

Development of a wearable measurement system for Obstructive Sleep Apnea detection

Yeunho Jung^{1*}, Hyoungjin Shim¹, Younghwan Kang¹, Jaesoon Park¹, Gyeongmin Kim¹

Department of Electronics Engineering, Hanbat National University, Korea

*yhjung@hanbat.ac.kr

Abstract

Obstructive Sleep Apnea (OSA), caused by obstruction or collapse of the upper airway is a prevalent disease affecting 3 to 7 % of adults. It is recognized as a risk factor for systemic hypertension, cardiovascular disease, and stroke, so early diagnosis and management are important. The current standard diagnostic method is night polysomnography, which comprehensively records and classifies electroencephalography, nasal airflow, and oxygen hemoglobin during sleep to diagnose sleep disorders. However, reflecting on the usual sleeping habits is difficult because testing in an environment unfamiliar to the patient causes the first-night effect (FNE). Therefore, in this paper, we propose a wearable measurement system that can check vital signals related to obstructive sleep apnea in a normal sleep environment.

1. 연구 배경

폐쇄성 수면무호흡증(obstructive sleep apnea)은 수면 중 상기도의 부분적 혹은 완벽한 폐쇄(collapse)로 인하여 반복적인 호흡 중단이 발생하는 질환으로, 성인 3 ~ 7 %가 흔히 앓고 있는 질환이다. 이는 여러 임상 결과에서 전신성 고혈압(systemic hypertension), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 뇌졸중(stroke)을 야기하는 위험 인자로 인식되고 있으며, 의료 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)에 영향을 미치는 주요한 원인으로 인식되고 있다. 또한 야간 수면의 질을 저하시켜 주간 만성 피로와 인지 기능 장애, 집중력 저하를 유발하기 때문에 이를 조기에 진단하고 관리하는 것은 매우 중요하다[1].

현재 수면 무호흡의 표준 진단 검사로는 야간 수면다원검사(overnight polysomnography)가 있으며, 이는 뇌전도, 안전도, 근전도, 심전도, 호흡 노력, 산소포화도 등을 종합적으로 기록 및 분석하여 수면 무호흡증과 기타 수면 장애를 진단한다. 하지만 이는 익숙하지 않은 검사실 환경에서 많은 측정 장치들을 착용하고 진행되어 환자에게 불편함을 유발하여, 검사를 한 환자 중 48.9 %가 첫날밤 효과(first night effect, FNE)를 일으키는 결과를 보였다[2]. 특히 폐쇄성 수면 무호흡증, 과다 수면 장애, 단순 코골이 환자에서 높은 비율로 FNE가 관찰되어 평소의 수면 습관을 반영하기 힘들다[3].

따라서 본 연구에서는 폐쇄성 수면무호흡증의 증상인 호흡 중단과 이로 인한 체내 산소포화도 감소, 교감신경 향진에 의한 심박 불규칙성을 평소의 수면 상태에서 확인할 수 있는 웨어러블 시스템을 개발하였으며, 시스템은 MEMS 마이크 센서, 심전도 센서, PPG(photoplethysmography) 센서를 포함하여 수면 중 생체신호를 관찰하고 이를 통해 수면무호흡증 발생 시의 생체신호를 감지할 수 있는 알고리즘 개발에 활용하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1 생체신호 측정

2.1.1 심전도 기반 심박수 측정

심박수는 Capacitive coupled electrode를 사용하여 얻은 심전도를 기반으로 QRS-complex를 두드러진 피크로

표현하는 신호처리 알고리즘을 사용하여 피크 간 시간 차이를 통해 심박수를 측정하였다[4].

2.1.2 마이크 기반 호흡수 측정

호흡수는 MEMS 마이크로 얻은 호흡음을 기반으로 측정하였다. 호흡음 신호는 포락선을 통해 흡기와 호기 시를 확인할 수 있다[5]. 호흡음 신호의 노이즈를 제거하기 위해 신호의 절댓값에서 0.1초 내에 발생하는 노이즈를 제거하고, 0.4초 이동 창 평균값을 구하여 포락선과 비슷한 형태로 전처리하여 호흡수를 측정하였다.

2.1.3 PPG 기반 SPO2 측정

산소포화도는 IR, RED 맥파 두 신호의 비율을 가지고 측정 가능하다[6]. 각 맥파 신호의 DC 오프셋을 제거한 후, 주기별 최대 최소값을 통해 크기 비를 구하여 산소포화도를 측정하였다.

각 신호 별 전처리 알고리즘은 그림 1. 의 순서도에 보다 정확하게 표현하였다.

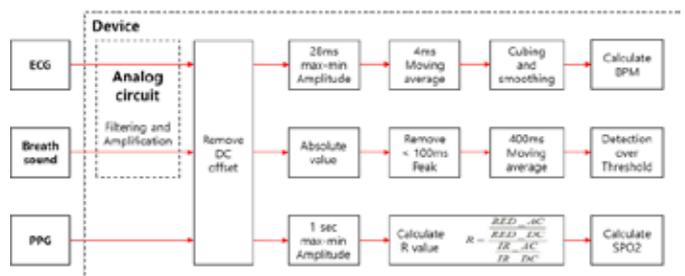


그림 1. 각 신호 별 신호 처리 알고리즘 순서도

2.2 측정 장치

휴대용 측정 장치는 그림 2. 와 같이 마이크와 PPG 센서가 장착된 코걸이 장치와 심전도 전극과 회로가 구성된 본체로 구성하였다. 코걸이 장치는 콧속 위치에 MEMS 마이크를 장착하여 호흡기류에 의한 호흡음을 측정하고, 콧볼 위치에 PPG 센서를 장착하여 적색광과 적외선의 흡수량 변화를 측정한다. 본체는 가슴 위치에 착용하여 전극을 그림 2. 와 같은 위치에 부착하여 심전도를 측정한다.

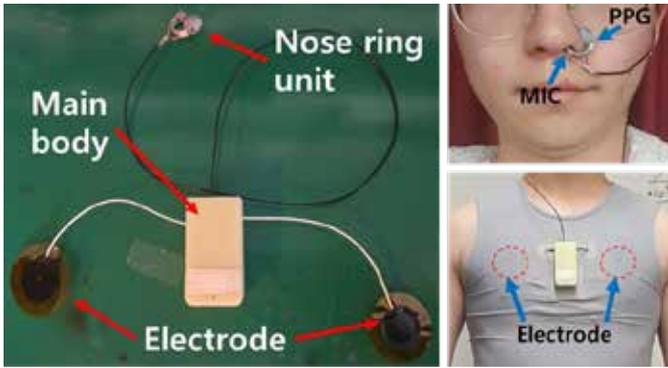


그림 2. 제작한 장치와 실제 착용한 모습

3. 연구 결과

그림 3. (a)는 호흡음 신호와 그림 2. 의 알고리즘을 거친 전처리 결과이다. 수면 중 노이즈가 섞일 가능성을 고려하여 인위적인 노이즈를 만들었으나, 전처리 결과에서는 노이즈는 걸러지고 호흡 시 발생한 값만 두드러지게 표현되었다.

그림 3. (b)는 심전도 신호와 그림 2. 의 알고리즘을 거친 전처리 결과로, 심전도 신호중에서 QRS-peak를 두드러지게 표현되는 것을 확인할 수 있다.

그림 3. (c)는 PPG 센서로 얻어진 적색광과 적외선의 맥파로 두 신호의 크기 비를 얻기에 문제없는 신호가 측정되는 것을 확인할 수 있다.

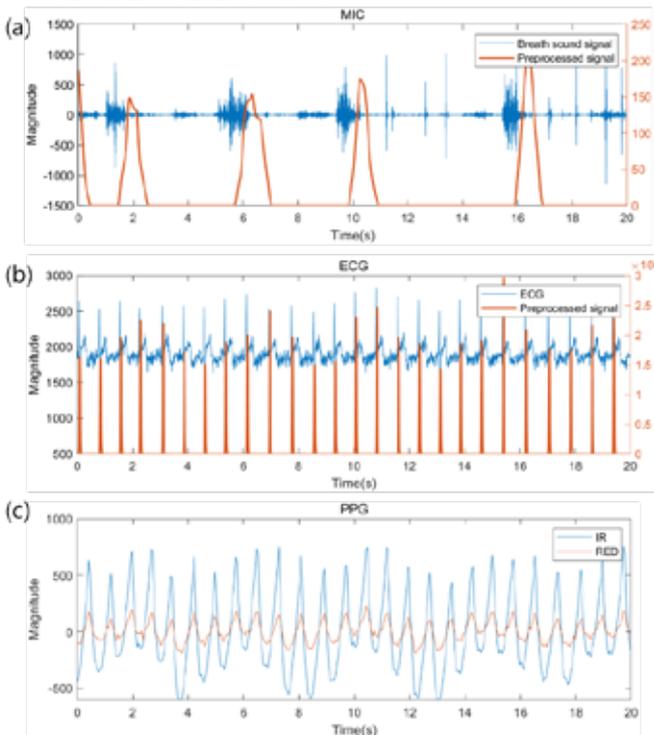


그림 3. 각 신호 별 DC offset 제거 신호와 전처리 신호

위의 전처리 된 신호들을 기반으로 호흡수와 심박수 산소포화도를 실시간으로 측정하며 1 초 주기로 출력한 결과 그림 4. 와 같은 결과를 얻었다. 호흡수는 숨을 쉬었을 때 맞춰 카운팅 되었으며, 산소포화도 값은 정상 상태 범주 내의 값을 나타낸다. 심박수는 매 데이터 마다 값이 변화하지만 정상 범주의 심박수 변화로 문제없이 측정됨을 확인하였다.

본 연구에서는 수면 상태가 아닌 일반적인 상태에 측정된 결과를 확인하였기 때문에 실제 수면 시에 측정되는

데이터를 확인하기 위한 실험이 필요할 것으로 판단된다. 또한 본 연구에서 제작된 장치는 심전도와 호흡음, PPG 센서를 통한 맥파 데이터를 측정을 할 수 있기 때문에, 심박 변이도 등 위의 생체 데이터를 기반으로 측정 가능한 다른 생체신호를 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

추후 지속적인 알고리즘 및 장치 개발, 실제 수면 중 실험을 통해 수면무호흡 발생 시 나타나는 생체신호의 변화를 관찰하고 분석하여 실시간 적인 수면무호흡증 진단 알고리즘 및 기기 개발에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

21:41:19.879	->	Breath count : 32	,	BPM : 75	,	SPO2 : 99
21:41:20.874	->	Breath count : 32	,	BPM : 78	,	SPO2 : 99
21:41:21.870	->	Breath count : 33	,	BPM : 78	,	SPO2 : 99
21:41:22.871	->	Breath count : 33	,	BPM : 77	,	SPO2 : 99
21:41:23.875	->	Breath count : 33	,	BPM : 72	,	SPO2 : 99
21:41:24.876	->	Breath count : 33	,	BPM : 69	,	SPO2 : 99
21:41:25.886	->	Breath count : 33	,	BPM : 70	,	SPO2 : 99
21:41:26.899	->	Breath count : 33	,	BPM : 70	,	SPO2 : 99
21:41:27.864	->	Breath count : 33	,	BPM : 73	,	SPO2 : 99
21:41:28.865	->	Breath count : 33	,	BPM : 78	,	SPO2 : 99
21:41:29.859	->	Breath count : 34	,	BPM : 77	,	SPO2 : 99
21:41:30.859	->	Breath count : 34	,	BPM : 75	,	SPO2 : 99

그림 4. 실시간으로 측정한 생체신호 데이터

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (산업통상자원부)의 지원을 받아 수행된 연구임 (연구개발과제번호 : RS-2023-00236657, "심혈관질환 진단 및 예측을 위한 체내 삽입형 인공지능 융복합 센서 모듈기술 개발")

5.참고 문헌

- [1] Punjabi, Naresh M. "The epidemiology of adult obstructive sleep apnea." *Proceedings of the American Thoracic Society*, Vol 5, No.2, p.136-143, 2008
- [2] Byun JH. "Patients' Estimates of Sleep Quality During Nocturnal, In-Laboratory Polysomnography: Assessment of the First Night Effect." PhD Thesis, 2018
- [3] Jang KH, Kim SJ, Lee SY, & Lee JH. "Sleep Wake Patterns and Nocturnal Sleep Parameters in the Morning and Evening Types." *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*, Vol 51, No.4, p.218-224, 2012
- [4] An H, Shim HJ, Park JS, Lhm JT, & Joung YH. "Development of Real-time QRS-complex Detection Algorithm for Portable ECG Measurement Device." *Journal of Biomedical Engineering Research*, Vol 43, No 4, p.280-289, 2022
- [5] Nam Yunyoung, Reyes B.A., & Chon K.H. "Estimation of respiratory rates using the built-in microphone of a smartphone or headset." *IEEE journal of biomedical and health informatics*, Vol 20, No.6, p.1493-1501, 2015
- [6] Campbell J. D., Pretty C.G., Chase J.G. & Bones P.J. "Near-real-time detection of pulse oximeter PPG peaks using wavelet decomposition." *IFAC-PapersOnLine*, Vol 51, No.27, p.146-151, 2018

산모와 태아의 심장 활동 Granger Causality 분석

김세희¹, 윤희남^{1*}

상명대학교 휴먼지능정보공학과

Granger Causality Analysis of Maternal and Fetal Cardiac Activity

Sehee Kim¹, Heenam Yoon^{1*}

¹Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

*h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Various maternal conditions can influence the growth and development of a fetus. Therefore, understanding and analyzing fetal and maternal interactions are crucial in pregnancy-related studies. In this study, we present the results of analyzing the effects of fetal and maternal heart activity on each other. Our findings indicate that, when the fetus exerts a significant influence on the mother, the maternal impact on the fetus also increases, and vice versa. These results provide valuable insights into the complex interplay of heart activity between mothers and fetuses during pregnancy.

1. 연구 배경

임신 중 산모와 태아는 산모의 영양 상태, 스트레스, 감정적 상태 등의 영향을 미치며 다양한 종류의 상호 작용이 일어난다. 이러한 상호 작용으로 인해 산모의 상태는 태아의 상태와 발달에 영향을 미칠 수 있다.

태아의 심박 리듬이 산모의 일일 리듬에 조율되는 현상이 관찰되는 연구[1] 등 심박을 기반으로 산모와 태아의 상호 작용을 확인하는 다양한 연구가 진행되었다.

하지만, 단기간의 산모와 태아의 심박 간 상호 작용은 아직 불분명하다[2]. 이에 따라, 본 연구에서는 시계열 데이터 간의 인과 관계를 분석하는 통계 기법 중 하나인 Granger Causality 방법을 활용하여 산모와 태아의 심

장 활동 간의 상호 작용을 분석하고자 한다.

2. 연구 방법

데이터는 폴란드의 the Medical University of Silesia 산부인과의 연구 프로젝트의 일환으로 임상 조건에서 동의를 얻은 임신 32주에서 42주 사이인 산모 10명으로부터 수집되었다. 산모 배에 부착된 전극을 통해 산모와 태아의 심전도 데이터를 20분 동안 샘플링 주파수 500Hz로 기록하였다[3]. 수집된 데이터는 고역 통과 필터와 저역 통과 필터를 활용하여 피크 검출을 용이하게 만든 후 R 피크 검출을 하였다. 이것을 활용해 심박 간격을 추출하고, 1분 범위 내의 인과성 분석을 진행하였다.

인과성 분석에는 두 개 이상의 시계열

데이터가 얼마나 인과 관계를 가지고 있는지 평가하는 통계적 방법 중 하나인 Granger Causality를 사용하였다. Granger Causality에서 얼마나 멀리 떨어진 데이터 포인트를 고려할지 결정하는 delay는 짧은 시간 간격 내의 영향력을 분석하기 위해 1로 설정하여 분석하였다. 분석 결과, 태아가 산모에게 영향을 미칠 때, 산모는 어떻게 영향을 미치는지와, 산모가 태아에게 영향을 미칠 때, 태아는 어떻게 영향을 미치는지 분석하기 위해 평균을 기준으로 평균 이상, 이하 그룹으로 나누었다. 이렇게 나눈 그룹을 이용해 동일한 구간에서의 반대 방향의 영향력이 그룹 간에 통계적으로 유의미한지 판별하기 위해 독립 표본 검정을 진행하였다. 그림 1은 산모와 태아의 심박 인과관계 예시를 나타낸다.

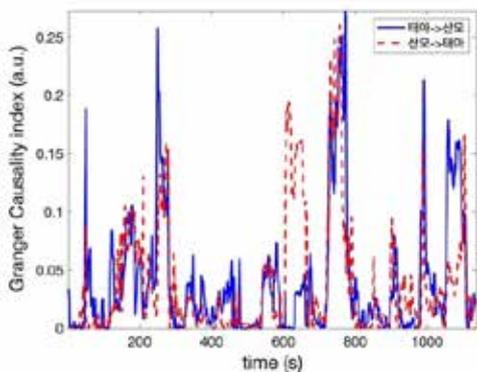


그림 1. 산모-태아 심박 인과관계 분석 예시

3. 연구 결과

표 1은 태아가 산모에게 영향을 미치는 방향과 산모가 태아에게 미치는 양 방향 평균을 기준으로 반대 방향에서 $p\text{-value} < 0.05$ 로 평균 이상 및 이하 두 그룹 간의 유의미한 차이가 있다는 결과가 나왔다.

	기준 1 산모 → 태아	기준 2 태아 → 산모
평균 이상	0.031	0.030
평균 이하	0.027*	0.024*

표 1. 기준에 따른 Granger Causality 분석
(기준 1: 태아 → 산모, 기준 2: 산모 → 태아)

4. 토의

산모가 태아에게 미치는 영향이 클 때, 태아가 산모에게 미치는 영향이 크며, 태아가 산모에게 미치는 영향이 클 때, 산모 또한 태아에게 미치는 영향이 큼을 확인했다. 이는 산모와 태아 모두 상호작용이 일어날 때, 단방향인 양방향으로 일어난다는 것을 암시한다. 하지만, 이 결과는 10명의 산모의 데이터만으로 분석한 결과로, 추후 더 많은 데이터를 수집하여 분석하고, 이 결과를 바탕으로 산모와 태아 간의 동기화에 대한 연구도 진행하고자 한다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구 임 (NRF-2017R1A5A1015596).

6. 참고 문헌

- [1] Lunshof, S., Boer, K., Wolf, H., van Hoffen, G., Bayram, N., & Mirmiran, M. "Fetal and maternal diurnal rhythms during the third trimester of normal pregnancy: Outcomes of computerized analysis of continuous twenty-four-hour fetal heart rate recordings." *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998;178(2):247-254.
- [2] Van Leeuwen P, Geue D, Thiel M, Cysarz D, Lange S, Romano MC, Wessel N, Kurths J, Grönemeyer DH. "Influence of paced maternal breathing on fetal-maternal heart rate coordination." *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(33):13661-6.
- [3] Matonia A, Jezewski J, Kupka T, Jezewski M, Horoba K, Wrobel J, Czabanski R, Kahankowa R. Fetal electrocardiograms, direct and abdominal with reference heartbeat annotations. *Scientific data*. 2020;7(1):200.

심박변이도를 활용한 깊은 수면의 단계적 추정

홍종현¹, 백현재², 최지호³, 윤희남^{1*}

¹상명대학교 휴먼지능정보공학과

²순천향대학교 의공학과

³순천향대학교 부천병원 이비인후과

Slow-wave sleep estimation using heart rate variability

Jonghyun Hong¹, Hyun Jae Baek², Ji Ho Choi³, Heenam Yoon^{1*}

¹Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

²Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyung University, Asan, Republic of Korea

³Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon Hospital, Bucheon, Republic of Korea

*h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

In this study, slow-wave sleep (SWS) was estimated based on R-R intervals from electrocardiogram (ECG). The algorithm for estimating slow-wave sleep proceeded by using heart rate-related indicators LFHF, and heart rate intervals to set candidate sections for slow-wave sleep and then selecting the more likely sections as the final SWS section. The threshold values of all variables reflected the characteristic that the longer the sleep episode lasted, the less SWS appeared. This study was conducted by dividing the electrocardiogram data of 55 people into learning data of 34 (25 men and 9 women) and evaluation data of 21 (13 men and 8 women). The proposed algorithm to detect SWS showed a sensitivity of 74.05%, specificity of 92.66% and accuracy of 91.41% in the evaluation set

1. 연구 배경

인간의 수면은 렘수면과 3단계의 비렘수면으로 구성된다. 그 중 3단계의 비렘수면은 깊은 수면으로도 알려져 있으며 젊은 성인의 경우 전체 수면 중 10~25%를 차지한다. 깊은 수면은 수면의 지속성, 수면의 질과 관련이 있다. 깊은 수면이 중단되면 주간 피로도를 증가시키는 등 주간 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 또한 깊은 수면의 부족은 2형 당뇨병 발병 위험을 높일 수 있다 [1]. 깊은 수면은 기억력 강화, 학습 능력 향상 등 다양한 생리적 및 정신적 기능에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 깊은 수면을 추정하는 것은 인간의 수면 패턴을 이해하고 개선하기 위해 사용될 수 있으며 수면의 질을 평가하고 개선하는데 도움이 될 수 있다. 이전의 연구에서는 시간 및 주파수 영역에서 추출한 심박변이도 지표를 사용하여 깊은 수면을 추정하는 방법이 소개되었다. 이전의 연구들은 적은 수의 피험자를 대상으로 연구가 진행되어 통계적 신뢰성에 한계가 있었다.

본 연구에서는 55명의 심전도 데이터로부터 추출한 심박간격과 심박변이도를 사용하여 깊은 수면을 추정하는 방법을 제안한다. 알고리즘은 이전의 방법과 비교하여 더 나은 성능과 정확도를 나타낼 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 순천향대학교 부천병원 수면의학센터에서 진행한 수면다원검사 중 수집한 55명(남38명, 여17명)의 심전도를 데이터를 사용하였다. 깊은 수면 추정 알고리즘은 데이터를 학습 세트 34명(남25명, 여9명)과 검증 세트 21명(남13명, 여8명)으로 나누어 연구를 진행했다. 심전도 데이터에서 자동 판단 알고리즘으로 R피크의 위치를 찾고, 수기로 보정하여 심박간격을 취득했다. 이후 심박간격의 주파수 영역에서 심박변이도를 취득했다.

깊은 수면을 추정하는 알고리즘에는 사비츠키-골레이(savitzky-golay) 필터를 사용한 LFHF(SG_LFHF), 이동평균을 적용한 30초 간격으로 계산한 평균 심박수(ri_1), 연속된 5예폭의 심박간격의 평균(ri_2), 30초 간격으로 계산된 SDNN(Standard Deviation of NN interval), 1예폭 내 심박에서의 급변하는 구간의 유무(ri_3) 총 5개의 변수를 사용했다. 본 연구에서 사용한 LFHF는 심박변이도 지표로 LF (Low Frequency, 0.04~0.15Hz)와 HF(High Frequency, 0.15~0.4Hz)의 비율이다. LF는 교감신경계 활동을 반영하고 HF는 부교감신경계 활동을 반영하며 LFHF는 교감-부교감 활동의 균형을 나타낸다 [2]. 깊은 수면 단계에서는 LFHF값이 작아지고, 심박 변화가 안정적으로 나타나는 경향이 있음을 표1에서 확인할 수 있다. 또한 스무딩 된 LFHF의 아래 피크 부근에서 깊은 수면이 관찰되었다 (그림1).

대부분의 깊은 수면이 초반부 수면 주기에서 나타나고 수면 에피소드가 지속될수록 더 적게 나타나는 특징도 관찰되어 임계값 설정에 반영했다.

SG_LFHF의 네거티브 피크 인접구간과 ri_1이 임계값 이하인 구간을 깊은 수면의 1차 후보구간으로 설정했다. 이후 후보구간에서 SDNN과 ri_2, ri_3이 임계값 이하인 경우 최종 깊은 수면으로 결정했다. 알고리즘의 후처리 단계로 추정된 깊은 수면이 불연속적인 부분에 대해 무빙윈도우를 적용하여 연속적으로 변환하는 방법을 적용했다.

	SWS	Non-SWS
LFHF	0.14 ± 0.07	0.62 ± 0.30*
Mean rri	0.87 ± 0.11	0.95 ± 0.09*

표 1. 학습 세트의 깊은 수면 유무에 따른 변수 별 평균(*p<0.01)

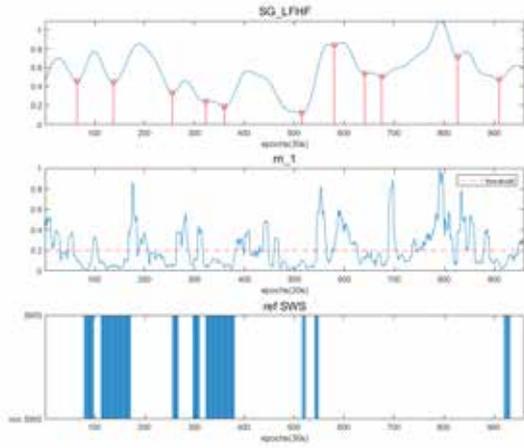


그림1. 스무딩된 LFHF와 네거티브 피크, m_1 , 기준 깊은수면

3. 연구 결과

34명의 데이터로 알고리즘에 적용될 임계값을 결정하고 21명의 데이터로 알고리즘의 깊은 수면 추정 성능을 평가했다. 검증세트에서의 30초단위 에폭 별 깊은 수면 추정 알고리즘의 성능은 표2와 같다. 검증세트의 민감도는 74.05%였으며, 특이도는 92.66%, 일치도는 91.41%, Kappa는 0.49이었다.

깊은 수면 추정 알고리즘의 성능은 표3의 혼동행렬을 통해 요약된다. 깊은 수면의 양성 사례를 정확하게 예측한 경우 (TP)는 1291 에폭 중 956 에폭, 깊은 수면의 음성 사례를 정확하게 예측한 경우는 17988 에폭 중 16667 에폭이었다. 학습 세트와 검증 세트 간 민감도에서 발생한 차이는 학습 데이터와 검증 데이터 간의 깊은 수면 분포 차이로 인한 일반화 능력 저하가 발생한 것으로 해석된다. 그림2는 검증세트 중 일부 피험자의 깊은 수면 추정 결과를 나타낸다.

	민감도 (%)	특이도 (%)	일치도 (%)	Kappa
학습	59.15	92.49	90.97	0.33
검증	74.05	92.66	91.41	0.49

표 2. 학습 및 검증 세트에서의 깊은 수면 추정 알고리즘 성능

		Estimated		
		SWS	non-SWS	합
Reference	SWS	956	335	1291
	non-SWS	1321	16667	17988
	합	2277	17002	19279

표 3. 깊은 수면 추정 혼동행렬

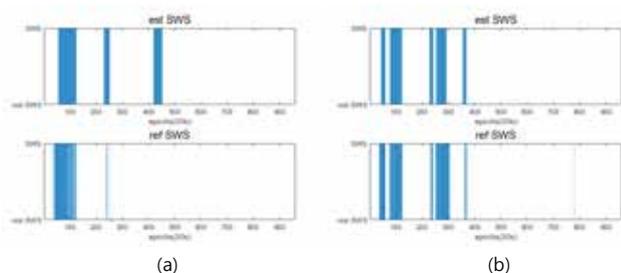


그림2. (a) 깊은 수면 추정 예 1 (일치도: 91.77%, kappa: 0.57)

(b) 깊은 수면 추정 예 2 (일치도: 95.83%, kappa: 0.82),

4. 토의

본 연구에서는 심박 관련 지표를 활용해서 깊은 수면을 추정하는 방법을 제안했다. LFHF는 자율신경계의 교감신경계와 부교감신경계의 균형을 반영하는 지표로 깊은 수면 단계에서 특정한 패턴을 나타냈다. 깊은 수면 도중 심박은 안정적으로 유지되는 경향을 보였다. 본 연구에서 제안한 알고리즘은 깊은 수면 추정을 단계적으로 수행하여 거짓 양성(FP) 비율을 이전 연구에 비해 감소시켰다. 그러나 거짓 음성(FN) 비율이 여전히 높다는 한계가 있다. 또한 본 연구에서는 깊은 수면이 명확하게 나타나는 피험자와 깊은 수면이 거의 없는 피험자 간에 알고리즘의 성능차이가 있음을 확인했다. 향후 연구에서는 추가로 다른 지표들을 활용하여 깊은 수면의 양과 관계없이 더욱 설득력 있는 결과를 얻고자 한다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2017R1A5 A1015596).

6.참고 문헌

- [1] Derk-Jan Dijk. "Regulation and Functional Correlates of Slow Wave Sleep" *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol 5 (2) pS6-S15, 2009
- [2] Francesco Versace, Manola Mozzato, Giuliano De Min Tona, Corrado Cavallero, Luciano Stegagno. "Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle" *Biological Psychology*, Vol 63 (2) P149-162, 2003

자연회상 감소에 특이한 보행, 균형 청각 기능 요인

이신영¹, 광기영², 코스틱 에밀리야¹, 김유민², 이수연², 최은서², *김동욱^{2,3}

¹전북대학교 대학원 헬스케어공학과

²전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부

³전북대학교 고령친화복지기기연구센터

Factors in gait, balance, and auditory functions specific to delay recall decline

Sinyoung Lee¹, Kiyoung Kwak², Emilija Kostic¹, Yumin Kim², Suyeon Lee², Eunseo Choi², *Dongwook Kim^{2,3}

¹Department of Healthcare Engineering, The Graduate School, Jeonbuk National University, Korea

²Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea

³Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Korea

*biomed@jbnu.ac.kr

Abstract

In today's aging society, deterioration of cognitive function and dementia are becoming more significant issues. Many studies clinically support the possibility of early detection of dementia by utilizing sensory and motor functions, this can also potentially be applied to MCI subtype classification. A total of 105 elderly were recruited and K-MoCA was conducted. Gait, balance, and hearing functions were measured, and evaluate multinomial logistic regression model's performance. The aim of this research is to discover whether gait, balance, and hearing function parameters could be utilized for early detection of cognitive impairment and classification into cognitive impairment subtypes.

1. 연구 배경

초고령 사회 진입을 앞둔 한국의 65세 이상 고령 인구가 차지하는 비중은 2023년 기준 18.4%이며 2025년에는 20.6%로 증가할 것이라 예측된다[1]. 빠른 속도로 고령화가 진행되고 있기 때문에 자연스럽게 노년기 삶의 질을 비롯하여 치매와 같은 고령자 인지기능의 다양한 상태에 대한 관심이 높아지고 있다.

이러한 맥락에서 정상 노화와 임상적 치매 사이의 과도기적 영역이라고 할 수 있는 경도인지장애(MCI)의 개념이 많은 관심을 받고 있다. MCI는 나이와 교육수준에 비해 인지기능은 저하되었으나, 일상생활과 사회적인 역할은 그대로 수행할 수 있는 상태를 의미한다. 주로 대화 내용을 기억하지 못하거나 자주 다니던 길을 잃어버리는 기억력 감퇴와 불안, 짜증, 무감정, 불쾌감 등의 정신행동 증상이 관찰되기도 한다. 하지만 치매 이전의 상태이기 때문에 이때 검사와 치료를 하게 되면 진행을 막을 수 있다[2].

MCI는 장애를 보이는 인지 영역에 따라 기억상실형(aMCI)과 비기억상실형 경도인지장애(naMCI)로 분류된다[3]. aMCI는 기억저하가 특징적으로 나타나며 알츠하이머 치매로 진행될 가능성이 크다[4]. 반면, naMCI는 기억력은 크게 저하되지 않았으나, 언어, 집중력, 사고력 등의 인지기능 저하가 나타나며 전두·측두엽이나 루이소체 치매로 진행될 가능성이 크다[4]. 이에 국내·외에서는 노인들의 인지기능에 따른, 보행과 감각기능에 대한 관심을 가지고 다양한 연구가 수행되었다. 이한숙[5]의 연구는 임상에서 보행평가가 치매 예측을 위한 평가도구로 사용될 수 있음을 확인하였다. Eric[6]은 전정기능 저하가 있으면 그렇지 않은 사람에 비해 경도인지장애가 될 확률이 증가한다고 밝혔다. 또한 Ali[7]는 청력 장애와 인지저하의 연관성을 밝혔고, 청력장애의 정도가 심할수록 인지기능도 더 낮다고 보고하였다. 따라서 인지저하를 발견하는 것에 이를 사용할 수 있을 것이며 인지저하의 하위유형을 분류하는 것에도 적용할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 MoCA와 MIS에 따라서 연구대상자를 정상인지군, 정상-MIS군, 저하-MIS군으로 분류하고 보행, 균형, 청각기능을 분석하여 인지장애를 감지하고 그 하위유형 분류를 가능하게 하는지 알아보고자 한다

2. 연구 방법

본 연구에 총 105명의 남성(나이: 75.3±4.1세, 키: 166.0±6.3cm,

체중: 66.7±7.7kg, 학력: 13.4±3.7년)이 참여하였다. 모든 연구대상자들은 연구목적 및 내용, 수집정보 등을 구두 및 서면으로 설명 받았으며, 연구 참가에 대한 동의를 서면으로 직접 하였다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다(JBNU IRB File No.2022-04-017-003).

모든 연구대상자에게 K-MoCA를 수행하였으며 규준에 따라 정상인지그룹(NC)과 인지저하그룹(LC)으로 분류한 후[8], MoCA의 세부 인지 영역 중 Memory Index Score(MIS)를 사용하여 MIS가 8점 이상인 LC를 N-MIS그룹으로, MIS가 8점 미만인 LC를 L-MIS그룹으로 나누었다[9].

평지보행 측정에는 3D 동작분석기(Optotrak Certus, NDI, Canada), 동작 캡처 소프트웨어(First Principle, Northern Digital Inc, Canada)와 4대의 힘판(Bertec Ltd, USA)이 사용되었다. 보행 시공간 변수는 근골격계 모델링 소프트웨어 (SIMM, Motion Analysis Corp., USA)를 이용해 도출하였다.

균형기능 측정에는 Balance System SD (Biodex Medical systems, Inc., USA)가 사용하였으며, Posture Stability와 Limits of Stability 검사를 진행했고 개안 시(EO)와 폐안 시(EC)의 자세안정성 지수와 전·후, 좌·우의 움직임 정확성을 측정/분석 변수로 하였다.

청각기능 측정에 한국어음청각검사와 청력계가 사용되었고 단어 수 기준 문장인지도(SRS_w)와 문장 수 기준 문장인지도(SRS_s)를 측정하였다. 측정/분석 변수는 평균 점수(avg), 양이 중 더 좋은 귀의 점수(b), 오류개수(mis) 결과를 세부 측정/분석 변수로 하였다.

보행	균형	청각
<ul style="list-style-type: none"> Stride Length Step Length Cadence Velocity Stridesec Stancesec Swingsec 	<ul style="list-style-type: none"> PSIEO/EC (전체 안정성) APSEO/EC (전후 안정성) MLSEO/EC (내측-외측 안전성) Forward Backward Right Left Forward_right Forward_left Backward_right Backward_left 	<ul style="list-style-type: none"> SRSmis_w SRSb_w SRSavg_w SRSmis_s SRSb_s SRSavg_s

그림 1. 보행, 균형 및 청각 기능 측정 변수

모든 통계분석을 SPSS 26.0 소프트웨어(IBM Corp, USA)를 사용해

실행하였다.

3. 연구 결과

3.1 연구대상자

분류 결과 총 105명 중 44명은 NC, 39명은 N-MIS, 22명은 L-MIS으로 분류되었으며, 각 그룹의 인구학 정보를 표 1에 나타내었다. 나이에서 NC와 N-MIS, NC와 L-MIS에서 통계적 유의성이 존재하였다.

표 1. 세 그룹 인구학정보

	정상인지 (n=44)	정상-MIS (n=39)	저하-MIS (n=22)
K-MoCA(점)	27.5±1.3	23.7±1.2	22.0±1.9
MoCA-MIS(점)	12.8±2.3	10.9±1.7	5.5±1.7
나이(세) [†]	74.0±3.9	75.8±3.4	77.4±4.7
키(cm)	165.3±6.3	166.2±5.8	166.8±7.3
체중(kg)	65.8±7.3	67.6±7.4	66.9±9.2
학력(년)	14.6±2.5	12.8±3.8	11.9±4.6

† 통계적 유의성 존재(p<0.05), Kruskal Wallis 검정 수행

3.2 주성분분석(PCA)

각 기능별로 주성분분석을 시행하였다. 평지보행에서 Swingsec, Stridesec, Cadence, Stancesec가 하나의 성분으로 구성되었고 보행시간 요인이라 명명하였다. Stride Length, Step Length가 같은 성분으로 묶였으며 보폭이라 이름했다. 균형기능은 Forward, Forward_right, Forward_left가 성분으로 묶였고 Forward라 이름했으며, Backward_left, Backward_right, Backward가 같은 성분으로 구성되어 Back이라 붙였다. APSIEC, PSIEC가 하나의 성분으로 자세안정성, PSIEO, APSIEO, MLSIEO, MLSIEC가 성분으로 자세안정성2라 명명했다. Right 또 다른 성분이 되었다. Left는 성분이 되지 못했다. 청각기능에서 SRSmis_w, SRSmis_s, SRSb_s, SRSavg_s, SRSavg_w, SRSb_w가 성분으로 묶였고 이름을 청각SRS이라 붙였다.

3.3 다항 로지스틱 회귀분석(MLR)

도출된 주성분들을 요인으로 유의한 차이를 나타낸 나이를 공변량으로 하여 다항 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2. 다항 로지스틱 회귀분석 결과

	B	Wald	유의확률	Exp(B)	Exp(B) 95% 신뢰구간		
					하한	상한	
절편	16.316	0.000	0.998				
L-MIS	보행시간	1.176	6.444	0.011	3.241	1.307	8.036
	Back	1.288	5.430	0.020	3.625	1.227	10.711
	자세 안정성	-0.910	4.213	0.040	0.403	0.169	0.960
	Right	1.017	4.968	0.026	2.765	1.131	6.763
	청각SRS	-1.549	7.259	0.007	0.190	0.069	0.656
절편	-2.142	0.000	1.000				
N-MIS	Right	0.905	6.072	0.014	2.473	1.203	5.080
	청각SRS	-1.356	6.970	0.008	0.258	0.094	0.705

참조 범주 NC

NC그룹과 L-MIS그룹을 비교하면 보행시간이 길수록, 뒤쪽과 오른쪽으로의 움직임 정확도가 낮을 수록 L-MIS일 확률이 높아지는 반면, 폐안 시 자세흔들림과 SRS 점수가 증가할수록 NC일 확률이 증가하는 것으로 나타났다. NC와 N-MIS의 경우에는 오른쪽 움직임

정확도가 낮을 수록 N-MIS일 확률이 높고, SRS 점수가 높을 수록 N-MIS보다는 NC일 확률이 높다는 것으로 나타났다.

3.4 Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)

MLR 모델의 분류 성능을 ROC를 통해 조사하였다[그림2, 표3].

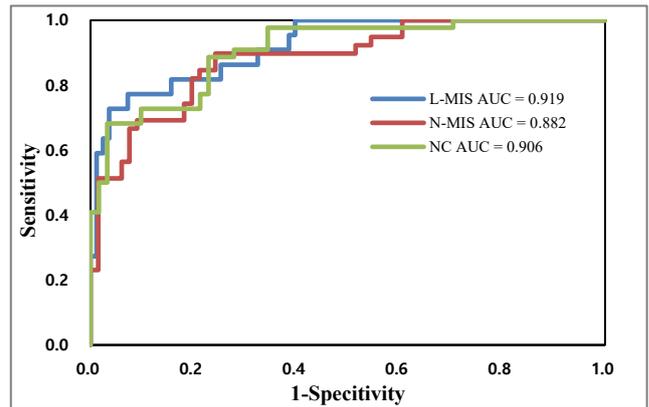


그림 2. 3그룹 분류에 대한 ROC

표 3. 3그룹 분류 ROC의 AUC 특성

	AUC	표준 오류	근사 유의확률	근사 95% 신뢰구간	
				하한	상한
L-MIS	0.919	0.031	0.000	0.858	0.981
N-MIS	0.882	0.034	0.000	0.816	0.948
NC	0.906	0.028	0.000	0.851	0.962

L-MIS는 0.919, N-MIS는 0.882, NC는 0.906의 AUC값을 나타냈다. 이를 통해 다항 로지스틱 회귀모델이 감각 및 보행변수로 구성된 MLR 모델이 지연회상 기능이 감소된 그룹과 아닌 그룹을 80% 이상 정확도로 감지/선별할 수 있다는 것을 알 수 있다.

본 연구는 NC, N-MIS, L-MIS그룹의 보행, 균형, 청각 기능을 조사하고 이를 이용해 PCA와 MLR을 통해 분류모델을 만들고 그룹 분류 가능성을 알아보았다. 향후 더 많은 고령자들을 대상으로 보행 및 감각기능을 분석하여 MCI 하위 유형 분류를 가능하게 하는 변수들이 더 있는지 조사하고 분류 가능성을 확인할 필요가 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2012762 and No. 2022R111A1A01064228).

5.참고 문헌

- [1] 대한민국 통계청. "2023 고령자 통계", p.20, 2023
- [2] 오용석, 이애영. "경도인지장애", *대한신경과학회지*, Vol.34, No.3, p167-175, 2016
- [3] R. C. Petersen et al. "Current concepts in mild cognitive impairment." *Archives of Neurol*, Vol 58, No.12, p.1985-1992, 2001
- [4] R. C. Petersen. "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity." *Journal of Internal Medicine*, Vol 256, No.3, p.183-194, 2004
- [5] 이한숙, 박선옥. "치매 진단도구로서 치매노인의 보행능력 평가에 대한 연구." *대한물리의학회지*, Vol.12, No.2, p129-136, 2017
- [6] Eric X. Wei, Aisha Harun et al. "Increased Prevalence of Vestibular Loss in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease." *Current Alzheimer Research*, Vol.16, No.12, p1143-1150, 2019
- [7] Ali A Alattar, Bergstrom et al. "Hearing Impairment and Cognitive Decline in Older, Community-Dwelling Adults." *The Journals of Gerontology: Series A*, Vol.75, No.3, p567-573, 2020
- [8] 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
- [9] A. Kaur, S. D. Edland, and G. M. Peavy. "The MoCA-Memory Index Score: An efficient alternative to paragraph recall for the detection of amnesic mild cognitive impairment." *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, Vol 32, No.2, p.120-124, 2018

심장 질환 정밀 모니터링 및 관리를 위한 스마트폰 기반 기술

김양우¹, 박진석², 김승현¹, 서상혁¹, 차정준^{3*}, 전희재^{1,2*}

강원대학교 기계의용공학과¹

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과²

고려대학교 의과대학 순환기내과 심혈관센터³

Cardiac Disease Precision Monitoring with Smartphone for Management

Yang Woo Kim¹, Jin Seok Park², Seung Hyeon Kim¹, Bryan Suh¹, Jung-Joon Cha^{3*}, Hee-Jae Jeon^{1,2*}

¹Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

²Department of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Chuncheon 24341, Korea

³Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

*jungjoon@kumc.or.kr *jeon22@kangwon.ac.kr

Early detection of atrial septal defect, a notable cardiac condition, is vital, as it significantly influences both the patient's quality of life and management of the disease. Traditionally, this necessitated the use of various devices, including stethoscopes, electrocardiogram (ECG) machines, echocardiography devices, and chest X-rays. However, they often necessitate supplementary components, bear substantial costs, and are not universally accessible or suitable for widespread use. Addressing these constraints, we introduce an innovative algorithm designed for self-monitoring through a smartphone, paired with a system adept at measuring the time domain of heart sounds. Our unique algorithm efficiently captures and graphically represents heart sound waveforms, converting them into a Phonocardiogram (PCG). This transformation is followed by a meticulous process of normalization and additional analyses. Critical to the monitoring process, our algorithm specifically identifies and distinguishes between the A2 and P2 components of the second heart sound (S2), thereby offering valuable insights into the status of atrial septal defects, facilitating timely and informed disease management without professional intervention.

1. 연구 배경

심혈관 질환에 의해 사망하는 환자는 과거에 비해 계속 증가하고 있으며 인류의 생명을 위협하는 가장 큰 사망 원인 중 하나이다[1]. 심혈관 질환으로는 급성 폐색전증, 폐동맥 협착증, 폐동맥 확장증, 심방 중격 결손증, 심근경색 등이 있다. 이러한 질환을 검사하기 위해 청진기, ECG 측정기, X-ray, 초음파 검사기 등이 보편적으로 활용되고 있다. 조기진단을 통하여 사망률을 낮출 수 있지만, 현재 상용되고 있는 의료 장비들은 사용에 전문지식이 요구되며, 부피가 크고, 고비용으로 인한 활용의 한계, 그리고 자가 진단용의 활용을 토대로 실시간 모니터링이 어렵다는 한계가 있다.

심혈관 질환을 조기 진단하고 예방하기 위해, 스마트폰을 이용한 심장 청진을 통해 심장의 상태를 모니터링하는 방법이 소개되고 있으며, 최근 다양한 연구 사례들을 토대로 스마트폰을 이용하여 20~100Hz의 주파수 범위에서 심장 소리를 녹음하고 분석하는 것이 가능하다고 알려져 있다[2]. 하지만 배경소음, 음질의 한계, 데이터 처리와 저장, 정확도 문제에 따라 이를 개선하기 위한 연구가 필수적이다[3]. 이를 극복하기 위하여 본 연구에서는, 심음을 정확하게 분석할 수 있는 알고리즘과 분석 기법을 개발하였다. 스마트폰으로 녹음한 심음의 분석을 용이하게 분석하기 위하여, 심음 신호를 Normalization 하여 분석을 진행하였다.

심음을 토대로 환자의 증상을 분석할 경우, Split이 확인된다면, 급성 폐색전증, 심방 중격 결손증, 폐동맥 판막 협착증 등 여러 질병을 의심할 수 있으며, 그중 심방 중격 결손은 심질환 중 세 번째로 흔한 선천성 심질환으로서, 대부분 소아는 증상이 없지만, 나이가 들수록 우심실 기능 장애, 폐고

혈압 등의 비율이 증가하고, 치료를 받지 않은 경우 기대 수명이 감소한다[4]. 이를 분석하기 위하여 개발된 본 알고리즘을 토대로 S1과 S2로 구성되어 있는 심음을 분석하기 위해, 조건을 설정하였다. 심음의 신호가 분리되면 'Split', 중간 중간에 다른 Signal peak가 발생하면 'Gallop or Click'으로 판단하여, 심장에 이상 여부를 예측할 수 있는 알고리즘을 개발하였다. 또한 Normalization된 환자의 심음도에서 S2의 Time duration에 중점을 두어 S2의 분리 즉, Split의 유무를 확인할 수 있는 알고리즘을 개발하였다 (그림1).

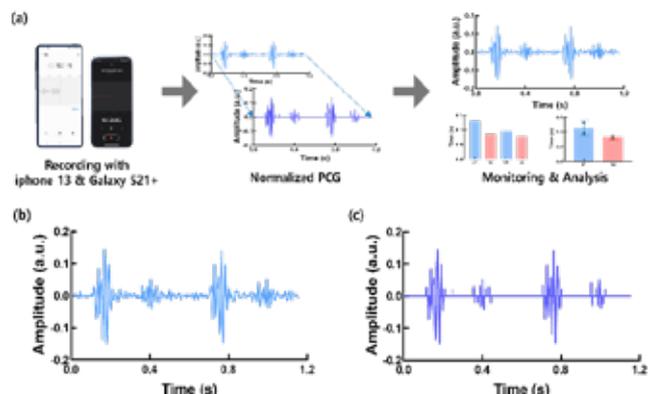


그림 1. 혈관 질환 측정 개략도 및 노이즈 처리 방법. (a)스마트폰을 활용한 심음 모니터링 개략도, (b) iphone13으로 녹음한 PCG, (c) Normalization시킨 PCG

2. 연구 방법

정상인 환자군에서 스마트폰 (iPhone 13, Galaxy S21+)을 토대로 심음의 녹음을 진행하였으며, 스마트폰의 마이크 부분을 Split을 쉽게 관찰할 수 있도록 흉골 경계에 가까운 두 번째 왼쪽 늑간 (인체의 좌측 흉부 상단)[5]에 위치하여 녹음을 진행하였다. 실험을 진행할 때, 스마트폰의 케이스는 제거하였으며 최대한 조용한 장소에서, 탈의한 상태로 녹음을 진행하였다. 또한 비정상군의 모델을 얻기 위하여 본 실험에서는, 워싱턴 대학교에서 녹음된 Split 상태의 심음[6] 및 저널 FRONTIERS IN BIOSCIENCE에서 제공하는 ASD 환자의 심음[7]을 사용하였다. 정상군의 심음은 스마트폰으로 직접 녹음하여 사용하였고, 녹음된 자료와 비정상군의 심음 자료를 비교하였다.

Normalization을 거치게 되면, 정상인의 심음은 S1과 S2 혹은 S3, S4와 같은 심음만 남고, 나머지 심음은 0으로 처리가 된다. 그렇게 되면 0이 아닌 값이 시작되는 부분은 S1 혹은 S2로 분류할 수 있다. 이때, 정상인 같은 경우 S2의 지속시간은 S1보다 짧다[5]. 하지만, Split의 증상을 보이는 환자 같은 경우, S2에서 분열이 일어나기 때문에, S2의 지속시간은 S1보다 길어지게 된다. 우리는 심음 신호의 S1, S2의 Time duration을 측정하여 환자의 상태를 비교하였다.

3. 연구 결과

그림 2와 3에서 건강한 사람과 비정상 환자의 심음을 각각 Normalization 시킨 다음, 각 심음의 S1과 S2의 지속시간을 비교해 보았다. 정상은 S1의 지속시간이 길었던 반면, 비정상 심음은 S2가 더 긴 것을 확인할 수 있다. (그림 2,3).

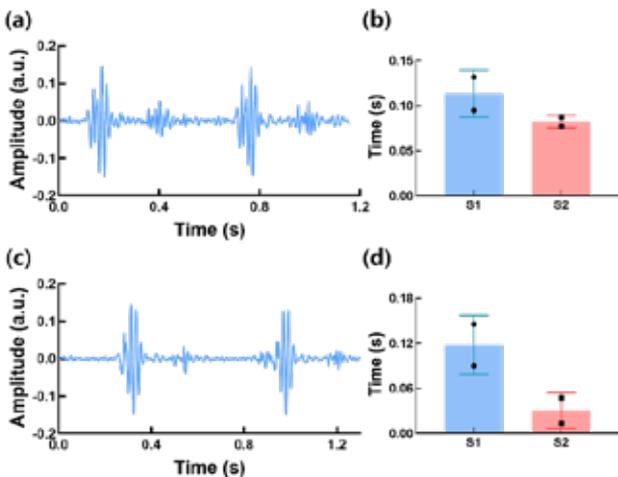


그림 2. 건강한 사람을 대상으로 녹음된 심음 PCG 분석 결과. (a) iPhone 13을 이용한 PCG 분석 결과. (b) S1, S2 Time duration 평균값, (c) Galaxy S21+를 이용한 PCG 분석 결과. (d) S1, S2 Time duration 평균값

모든 환자에게서 Split이 발생할 때, S2가 더 긴 시간으로 측정되는 것은 아니지만, 정상과 비정상의 심음에서 차이가 난다는 것은 심장에 이상을 사전에 확인하는 척도가 될 수 있다.

마지막으로 iPhone 13과 Galaxy S21+로 20대의 건강한 성인 남성의 심음을 녹음하여 분석한 결과, S1의 지속시간이 더 긴 정상으로 나왔으며, 이를 통해 스마트폰으로도 청진기를 대체할 수 있는 능력을 확인할 수 있었고, S1과 S2의 지속시간을 분석함으로써 환자의 심장 건강 상태를 조기 모니터링할 수 있다는 결과를 얻었다.

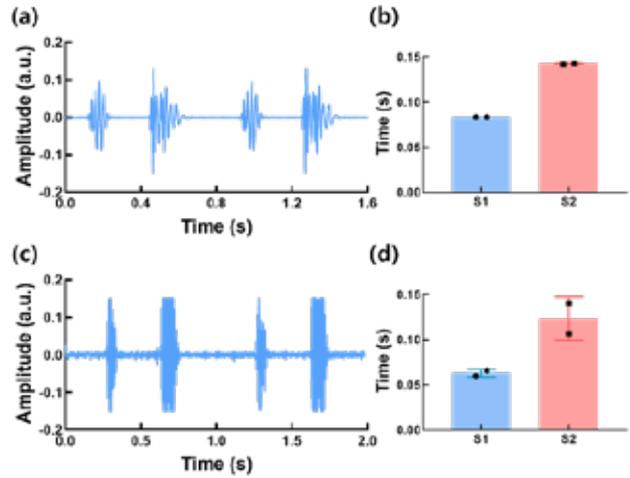


그림 3. 비정상 환자군에서 녹음된 심음 PCG 분석 결과. (a) Split PCG 분석 결과. (b) S1, S2 Time duration 평균값, (c) ASD PCG 분석 결과. (d) S1, S2 Time duration 평균값

4. Acknowledgements

본 과제(결과물)는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학협력 선도대학 육성사업(Linc 3.0)의 연구결과이며, 2023년도 강원대학교 학술연구조성비로 연구하였음. 또한, 본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 지역지능화 혁신인재양성사업의 연구결과로 수행(RS-2023-00260267) 되었으며, 2023년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원 (RS-2023-00213379)을 받아 수행된 연구이며, 중소벤처기업부의 기술개발사업 [RS-2023-00257240]과 과학기술정보통신부의 ICT 기술개발사업의 지원에 의한 연구임

5. 참고 문헌

- [1] Peng, R.-C., Yan, W.-R., Zhang, N.-L., Lin, W.-H., Zhou, X.-L., Zhang, Y.-T., 2015. Cuffless and Continuous Blood Pressure Estimation from the Heart Sound Signals. *Sensors* 15, p.23654
- [2] Kang, S.-H., Joe, B., Yoon, Y., Cho, G.-Y., Shin, I., Suh, J.-W., 2018. Cardiac Auscultation Using Smartphones: Pilot Study. *JMIR mHealth and uHealth* 6, e49, p.7-8
- [3] Kim, Il-Dong, Jeong, Gyu-Hyeok, Lim, Jong-Ha, Lee, In-Sung, 2010. Matching Pursuit based on Frequency Characteristics of Heart Sounds for Phonocardiogram Analysis. *KSCI*, Volume 47 Issue 1, p.47-48
- [4] Geva, T., Martins, J.D., Wald, R.M., 2014. Atrial septal defects. *The Lancet* 383, p.1921
- [5] Stanford MEDICINE, Introduction to Second Heart Sounds, <https://stanfordmedicine25.stanford.edu/the25/cardiac.html>
- [6] UNIVERSITY of WASHINGTON DEPARTMENT of MEDICINE, Advanced Physical Diagnosis Learning and Teaching at the Beside edition 1, Demonstrations: Heart Sounds & Murmurs, <https://depts.washington.edu/physdx/heart/demo.html>
- [7] FRONTIERS IN BIOSCIENCE; NORMAL AND ABNORMAL EKGs, http://int-prop.lf2.cuni.cz/heart_sounds/h14/sound.htm

비접촉 안구운동 측정 디바이스를 통한 SVM 기반 운전자 졸음 모니터링

손효원¹, 한유덕², 백현재^{1*}

순천향대학교 의공학과

SVM-based driver drowsiness monitoring with contactless eye movement measurement devices

Hyo-Won Son¹, Han-Yu Deok², Hyun-Jae Baek^{1*}

Department of Biomedical Engineering, SOON CHUN HYANG University, Korea

*hjbaek@sch.ac.kr

Abstract

In this study, we developed a non-contact eye movement measurement glasses device to monitor drowsiness based on driver's eye movement. The HW used in this study measured bio-signals using ITO film and capacitive electrodes, and the measured data was applied to SVM, a binary classification artificial intelligence model for classifying drowsiness and steady state after preprocessing. The accuracy of the model was 84% even with a small amount of data, and it is expected that the performance of the model will increase by increasing the amount of data in the future.

1. 연구 배경

자동차 사고의 주요 원인 중 하나는 바로 운전자의 졸음운전이다. 운전 중 운전자가 졸린 상태가 되면, 반응 속도가 느려지며 주행 패턴이 불안정해져 사고의 위험성이 매우 증가한다. 이로 인한 사망자 수와 재산 피해는 매년 증가하고 있어, 운전자의 졸음 상태를 실시간으로 감지하고, 이를 예방하는 연구가 중요하다는 인식이 확산하고 있다.

기존의 운전자 졸음 모니터링 연구들은 주로 운전자의 얼굴을 촬영하여 눈 깜빡임, 눈의 움직임, 하품 등의 행동을 인식하는 방법을 사용하였다. 이러한 방법은 상대적으로 간단하고, 실시간으로 졸음 상태를 판단할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 이 방법에도 한계가 존재한다. 카메라를 통한 영상 촬영은 운전자의 사생활 침해 문제가 발생할 수 있다. 또한, 운전자가 선글라스를 착용하거나 얼굴 특징이 뚜렷하지 않으면 정확한 졸음 판단이 어렵다.

이러한 문제점들을 해결하기 위해 본 연구에서는 비접촉 안구 운동 측정 기반의 안경형 웨어러블 디바이스를 제작하였다. 이 디바이스는 운전자의 안구 운동만을 측정하기 때문에, 외부 요건에 영향을 받지 않는다. 따라서, 이 연구는 기존의 얼굴 영상 기반 졸음 모니터링 방법의 한계를 극복하며, 더욱 정확하고 효율적인 졸음 감지 방법을 제시한다.

본 논문은 이러한 새로운 접근법을 통해 안구 운동 데이터를 수집 및 분석하고, 이를 바탕으로 인공지능 모델을 통해 운전자의 졸음 상태를 정확하게 판단하는 방법을 제안한다. 이 연구는 운전자의 안전을 위한 새로운 모니터링 방법의 가능성을 제시하며, 더욱 발전된 졸음 감지 시스템의 구축에 기여할 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

2.1 비접촉 안구운동 측정 디바이스

비접촉으로 안구운동을 측정할 수 있는 안경형 웨어러블 시스템을 구현하였다. 제안된 시스템은 투명 전도성 필름을 안경 렌즈에 부착해 비접촉으로도 안구운동을 측정할 수 있도록 하였다. 본 연구에 사용된 투명 전도성 필름인 ITO (Indium Tin Oxide) 필름은 한쪽 면만 전도성을 띠며, 사용자의 시야 확보를 위해 완벽히 투명한 성질을 가지고 있으며 플렉시블 하다.[1]



그림1. 안경 시스템의 구조

그림1에서는 투명 전도성 필름을 사용해 2채널 측정을 위한 전극 부착 위치를 나타낸다. ITO 필름은 안경렌즈 안쪽 면에 상하좌우에 부착되었으며, 전도성이 있는 면이 바깥쪽을 향한다. 안경렌즈 바깥쪽은 또 다른 ITO 필름이 전체적으로 부착되어 있으며 이는 외부 노이즈를 차단하기 위한 GND 실드 처리를 했으며, 코트등에도 추가로 GND 접지를 만들어 주어 잡음이 최소화 되도록 하였다.

해당 연구에서는 안구 움직임에 따른 원신호(raw signal)를 얻기 위해 측정 대상인 안구와 일정 거리 떨어진 안경렌즈 사이의 빈 공간에서 신호를 측정하기 위해 높은 입력 임피던스를 가진 증폭기를 사용해 그림2와 같이 용량성 능동 전극을 제작하였다.[1]



그림2. 용량성 전극

전극에 사용된 증폭기는 OPA124이다. 그림4와 같이 증폭기를 통과한 Raw Signal은 INA118로 구성된 계측 증폭기와 LM324로 구성된 0.05Hz~35Hz의 대역 통과 필터(Band Pass Filter)를 통과하도록 설계하였다.

2.2 피험자 데이터 추출

피험자는 운전면허를 소지하며, 운전 경험이 있는 20대로 모집하였다. 또한, 피험자는 제작된 안경형 디바이스를 착용

후 운전자 시뮬레이터를 진행했고, 데이터는 실시간으로 수집했다.



그림3. 실험 환경

그림3은 피험자가 실험하는 환경이다. 실제 실험은 어두운 환경에서 진행했으며, 총 2시간 동안 측정했다. 2시간 동안 측정된 데이터 중 운전자가 졸음을 느꼈을 때의 약 6분 데이터를 추출했다. 또한, 실시간으로 수집된 데이터는 2,000Hz의 샘플링 레이트를 가지는데, 이는 인공지능 모델을 학습시킬 때 데이터의 양이 막대해지므로 250Hz로 다운샘플링을 진행했다.

3. 연구 결과

실험을 통해 얻은 데이터를 전처리 후 졸음과 정상 상태 구분을 위한 인공지능 모델을 선택하는 과정에서 이진 분류에 널리 쓰이는 SVM 인공지능 모델을 선택하였다. 본 연구에서 사용한 선형 SVM 모델에 전처리된 데이터의 80%는 Training set으로 훈련하고, 20%는 Test set으로 적용했을 때, 정확도는 84%이고 F1 score는 0.87로 나타났다. 그림4는 모델을 통해 학습한 후 분류된 Test set의 혼동행렬이다.

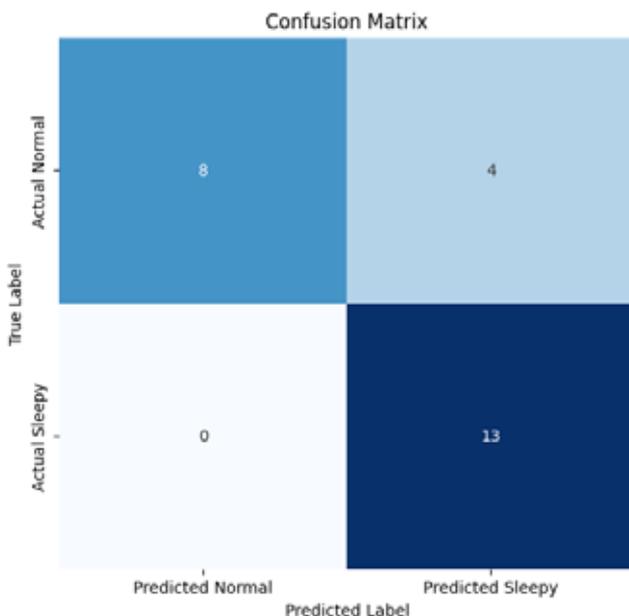


그림4. SVM 모델의 혼동행렬

본 연구에서 실험을 통해 수집된 불필요한 데이터는 전처리하는 과정에서 제거하였기 때문에 학습에 사용된 데이터가 현저히 적은 상태이다. 따라서, 데이터를 더 수집한 후 학습에 적용하면 84% 이상의 더 높은 정확도를 가질 것으

로 기대한다.

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) 데이터 수집은 순천향대학교 생명윤리심의위원회 (IRB No. 1040875-202211-SB-122)의 승인 후 수행되었습니다.

5.참고 문헌

- [1] Lee Jeong Su, Lee Hong Ji, Lee Won Kyu, Lim Yong Gyu, and Park K.S., "Development of Online Speller using Non-contact Blink Detection Glasses," Journal of Biomedical engineering Research, vol. 36, no. 6, pp.283-290, Dec. 2015.
- [2] HAYAWI, Ali Amer; WALEED, Jumana. Driver's drowsiness monitoring and alarming auto-system based on EOG signals. In: 2019 2nd International Conference on Engineering Technology and its Applications (IICETA). IEEE, p. 214-218. 2019
- [3] ZHU, Xuemin, et al. EOG-based drowsiness detection using convolutional neural networks. In: 2014 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). IEEE, p. 128-134, 2014.

IMU 센서를 이용한 걸음걸이 분석

조현상^{1*}, 태현승¹, 이상호¹, 정동진¹, 정목근¹
 대진대학교 전자공학과¹

Gait Analysis using IMU Sensor

Hyunsang Cho^{1*}, Hyunseung Tae¹, Sangho Lee¹, Dongjin Jeong¹, Mokkun Jeong¹
 Department of Electronic Engineering, Daejin University, Korea
 jmk@daejin.ac.kr

Abstract

This study analyzed gait to diagnose posture abnormalities. Gait patterns were meticulously assessed and visually represented by capturing gait motion using an IMU sensor. The study involved measuring the foot angles, left and right movements, and foot height for various gait styles, including normal steps, hemiplegic steps, in-toeing gait, and out-toeing gait. Additionally, the symmetry of the movements of both feet was examined. This research shows the potential of comprehensive gait analysis as a diagnostic tool for assessing posture and identifying associated diseases.

1. 연구 배경

걷기는 대표적인 유산소 운동 중 하나로서 특별한 장비나 경제적인 투자 없이 모든 연령대에서 가능한 운동이며, 걸음걸이의 움직임과 질병은 큰 연관성을 가진다. 잘못된 걸음걸이는 발이나 무릎, 그리고 척추의 퇴행성 변화와 통증 및 질환을 유발할 수 있다. 따라서 보행분석에 의해 걷기의 부자연스러움에 대한 조기발견은 질병의 치료에 매우 도움이 될 수 있다.[1]

걸음걸이를 분석하는 방법에는 보행 정보를 판단하기 위해서 족저압측정기, 트레드밀을 이용한 보행 분석기 등을 사용하고 있다. 이러한 방식은 2, 3 걸음 측정하거나 족저압 분포를 통해 하중이 치우쳐진 정도를 판단하는 형태가 주로 사용된다.[2] 트레드밀의 경우 장치의 크기가 커 제한된 공간에서 측정해야 하고 전문적인 장비가 필요하다는 단점이 있고, 족저압 센서를 이용한 경우 발의 하중을 판단하기 때문에 어떤 걸음걸이로 보행을 했는지 알기 힘들다는 단점이 있다.

2. 연구 방법

본 연구는 신발에 붙인 IMU 센서를 이용하여 발에 대한 가속도, 각속도, 각도 등 보행정보를 습득하여 보행자가 어떠한 걸음으로 걷고 있는지 분석하였다.

실험에서 IMU 센서를 보행자의 신발에 장착한 후 보행하게 하였고 얻어진 데이터는 PC에서 Matlab을 이용하여 분석하고, 이를 바탕으로 걸음걸이 분석 SW를 만들었다. 정상 걸음, 편마비 걸음, 팔자걸음, 안짱 걸음의 4가지 걸음걸이에 대하여 분석하였으며, 팔자걸음은 보행각이 20도 보다 클 때, 안짱걸음은 보행각이 -5도 보다 작을 때이며 편마비 보행은 발을 반월 모양으로 꼰었을 때의 보행이다.

안짱걸음은 허벅지뼈나 정강이뼈가 안쪽으로 뒤틀려 생기는 경우가 많고 팔자걸음은 대부분 잘못된 자세로 인해 생기지만 고관절과 무릎 관절에 이상으로 인해 생기기도 한다. 편마비 보행의 경우 뇌졸중 환자에게 주로 나타나고 뇌졸중 전조 증상 중 하나로서 한쪽다리를 끌거나 절뚝거리는 등 걸음걸이 변화를 가져온다. 신경퇴행성 질환은 신경근 조절이 손상되어 보행 및 균형 장애를 포함한 운동 기능 장애를 초래한다.[3]

3. 연구 결과

각 걸음걸이에서 시간에 따른 발의 각도는 그림 1. 에서와 같이 나타난다. 정상 걸음 걸이의 경우 발의 각도는 -5~20도 사이이다. 이를 초록색 기준선으로 표시하였고 평균 발각도는 붉은색 선으로 표시하였다. 그래프의 순서대로 정상 걸음, 편마비 걸음, 안짱걸음, 팔자걸음 그래프이다. 먼저 정상 걸음의 각도를 보면 -5~20도 사이의 기준선안에 그래프가 위치해 있고 평균 발각도도 정상 범위안에 들어가 있다. 편마비 보행의 경우 발의 각도가 정상 걸음보다 큰 것을 볼 수 있고 이는 편마비 보행의 경우 발을 반월 모양으로 바깥쪽에서 안쪽으로 회전시키면서 들어오기 때문에 발의 각도가 많이 틀어지기 때문이다. 팔자 걸음은 20도 이상으로 각도 값이 올라가 있는 부분이 많고 평균 각도 역시 20도 이상이다. 마지막으로 안짱 걸음의 경우 -5도 이하에서 각도값이 그려지고 평균 발 각도 또한 -정상 범위 아래 쪽에 위치해 있는 것을 볼 수 있다.

그림 2. 는 발의 진행방향에 대하여 좌우로 움직임 그래프이다. 발의 좌우 움직임은 정상 걸음의 경우 좌우의 움직임이 0.2cm 정도로 발의 좌우 움직임이 거의 없었다. 그러나 편마비 걸음의 경우에는 반월 모양의 걸음으로 인해 발의

좌우 움직임이 간헐적으로 큰 움직임을 보여주었고 팔자걸음은 정상 걸음보다는 약간 큰 정도, 안짱 걸음의 경우는 정상 걸음과 팔자걸음 보다는 평균적으로 큰 좌우 움직임을 보여주었다.

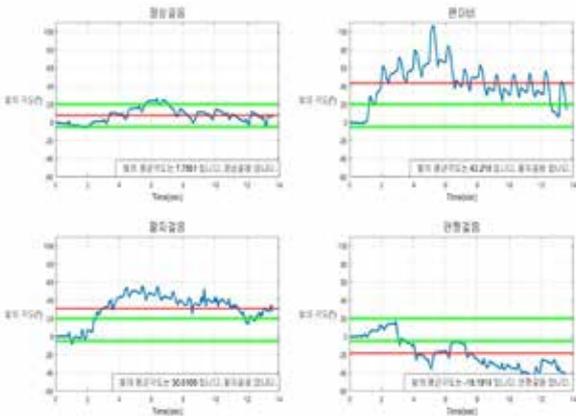


그림 1. 걸음걸이에 따른 발각도 그래프

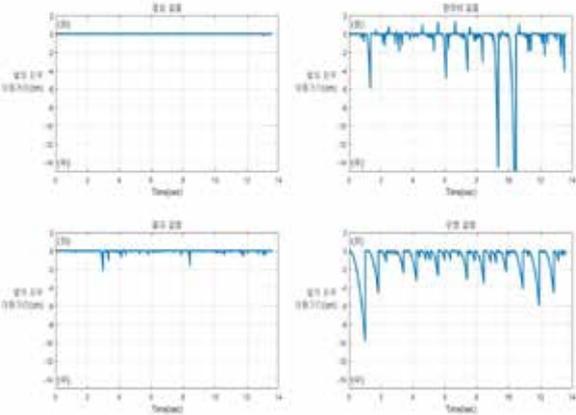


그림 2. 걸음걸이에 따른 발의 좌우 움직임 그래프

그림 3. 은 발의 높이를 그린 그래프이다. 그래프에서 보면 정상 걸음의 경우 발의 높이가 0~10cm 사이로 균일하게 나오고 팔자걸음과 안짱걸음은 0~0.3cm 사이로 균일하게 나오는 것을 볼 수 있다. 이는 발각도에 상관없이 걸음을 걸을 때 발을 들어서 걷기 때문이다. 그러나 다리를 끌면서 걸은 편마비 걸음은 발의 높이가 매우 작게 나왔다. 따라서 발의 높이를 통해 편마비일 때의 걸음을 판단할 수 있다.

그림 4. 는 3D 공간상에서의 정상걸음과 편마비 보행의 발의 시간(거리)에 따른 움직임이다. 정상걸음은 왼발과 오른발(점선)이 서로 대칭을 이루며 발의 높이도 비슷하게 나온다. 그러나 편마비 보행의 경우 한쪽 발을 끌게되므로 3D 공간상에서 발의 높이가 거의 없으며 발의 좌우 움직임이 크게 나타나 좌우의 대칭이 맞지 않는 것을 볼 수 있다. 따라서 3D 공간상에서의 발의 움직임의 대칭성으로 보행의

종류를 판단할 수 있다.

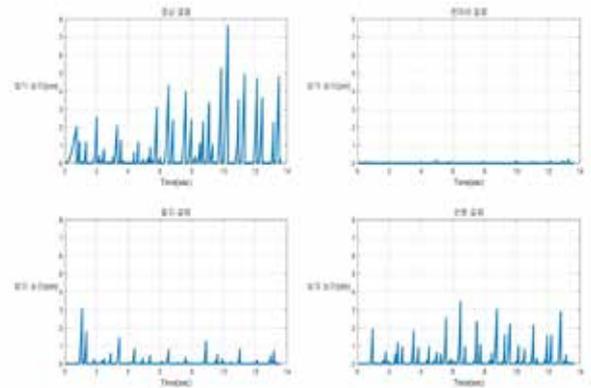


그림 3. 걸음걸이에 따른 발의 높이 그래프

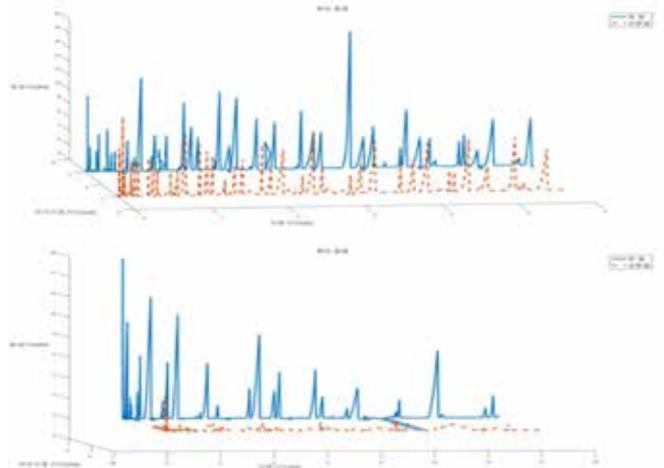


그림 4. 3D 공간상에서의 발의 움직임

그림 1. 그림 2. 그림 3. 그림 4.를 통해 각 걸음걸이 별 특징이 서로 다르다는 것을 알 수 있다. 이는 IMU센서를 가지고 각각의 걸음걸이를 판단하는 근거를 제시할 수 있고, 그에 따른 질병의 연관성을 진단할 수 있다는 것을 보여준다.

5.참고 문헌

[1] Y. H. Han. "Development of Gait Recognition System." Journal of Rehabilitation Welfare Engineering & Assistive Technology, Vol 8, No.2, p.133-138, 2014

[2] K. M. Jeong, H. J. Kim, and K. C. Lee. "A Study on the Gait Type Determination System Using IMU Sensor." Conf Proc Korean Society for Precision Engineering, p.236-236, 2021

[3] G. Ciciirelli, D. Impedovo, V. Dentamaro, R. Marani, G. Pirlo and T. R. D'Orazio. "Human Gait Analysis in Neurodegenerative Diseases: A Review." IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, Vol 26, No.1, p.229-242, 2022

수면 중 움직임 정보를 이용한 깊은 수면 백분율 추정

고정민^{1*}, 최상호², 박광석³, 이유진⁴, 윤희남^{1**}

상명대학교 휴먼지능정보공학과¹

²광운대학교 컴퓨터정보공학부

³서울대학교 의과대학

⁴서울대학교병원 수면의학센터

Slow-Wave sleep percentage estimation only using movement-related information

Jungmin Koh^{1*}, Sang Ho Choi², Kwang Suk Park³, Yu Jin Lee⁴, Heenam Yoon^{1**}

¹Department of Human-Centered Artificial Intelligence, Sangmyung University, Korea

²School of Computer and Information Engineering, Kwangwoon University, Korea

³College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

⁴Center for Sleep and Chronobiology, Seoul National University Hospital, Korea

**h-yoon@smu.ac.kr

Abstract

Our hypothesis was that if the movement occurs frequently or lasts for a long time during sleep, this interferes the sleep process, which can lead to a decrease in slow-wave sleep(SWS). In this study, we intend to estimate sleep-related information using only movement-related information. Parameters reflecting the characteristics of movement were extracted and the correlation with the SWS percentage calculated in the sleep stages scored through nocturnal polysomnography(PSG) was analyzed. To estimate the deep sleep percentage, the regression coefficient was estimated through multiple linear regression and validated with leave-one-out cross validation(LOOCV). We extracted movement information by processing ballistocardiogram(BCG) signals obtained from 65 subjects and estimated the SWS percentage through the model, resulting in an averaged absolute error of 5.09%. This result confirmed that other sleep-related information can be estimated using information related to movements during sleep.

1. 연구 배경

수면은 신체 회복, 에너지 보존, 기억, 면역, 감정 조절 등의 역할을 하고 있기 때문에, 수면의 질과 효율을 높이는 것은 중요하다. 이러한 수면의 질과 효율을 정확히 알기 위해서는 수면다원검사 (Polysomnography, PSG)를 거쳐 수면단계 분류를 해야 한다. 하지만 수면다원검사는 뇌파, 안전도, 턱 근전도, 심전도 등의 다양한 생체신호를 측정하기 때문에 환자의 수면을 방해할 수 있고, 오랜 시간과 많은 비용이 든다. 이러한 수면다원검사의 단점을 극복하고 수면단계를 분류하기 위해 다양한 시도들이 있었으며 [1], 수면 중 움직임 정보를 활용하여 수면단계를 분류하는 방법 또한 기존 연구에서 제시되었다 [2].

수면 중 발생하는 움직임은 수면 관련 장애, 뒤척임, 각성, 환경 변화 등의 요인에 의해 발생한다. 수면 중 움직임이 발생하는 것은 자연스러운 일이지만, 특정 구간에서 빈번하게 발생하거나 긴 시간동안 지속된다면 수면의 질과 효율에 영향을 줄 수 있다. 따라서 수면 중 움직임 정보와 단계별 수면의 백분율은 연관성이 있을 가능성이 있다.

본 논문에서는 수면 중 움직임 정보와 수면 단계 중 깊은 수면의 백분율과의 상관성을 확인하고 움직임 정보에서 특징을 포함한 매개변수들을 통하여 깊은 수면 백분율을 추정하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 서울대학교병원 수면의학센터에서 수행한 수면다원검사 중 침대에 설치한 필름형 센서로부터 수집한 데이터를 활용하였다 (IRB No. 7001546-202300704-HR(SB)-006-06). 샘플링 주파수는 250Hz 또는 500Hz로 기록되었다.

79명의 피험자 중 수면 효율이 89% 이상이면서 깊은 수면의 비율이 2% 이하인 14명의 피험자를 제외한 65명의 데이터를 사용하였다. 수집한 신호에서 움직임 정보를 추출하기 위해 원신호에 2 - 10Hz의 대역통과필터 와 0.1 - 1Hz의 대역통과필터를 적용한 뒤 이동평균연산을 적용하였다. 처리된 신호의 1초 단위의 평균값을 구하고, 해당 값이 임계 이상인 구간을 움직임이 발생한 구간으로 판단하였다.

피험자들의 깊은 수면 백분율(PSWS)은 수면다원검사의 수면 단계 판독 결과에서 추출하였다. 깊은 수면 백분율을 추정하기 위해 수집한 움직임 정보에서 관련된 매개변수를 추출하였다. 매개변수는 단계적 회귀분석(Stepwise linear regression)을 통해 선택하였다. 추출한 매개변수들 중 선택한 4가지의 매개변수는 표 1과 같다. 선택한 매개변수를 바탕으로 다중선형회귀분석을 통해 PSWS를 추정하는 모델을 설계하였다. 모델의 성능을 검증하기 위해 69명의 피험자에 대해 LOOCV (Leave-One-Out Cross Validation)방식을 사용하였다.

Parameters	Description
P_M	수면 중 발생한 전체 움직임의 백분율
C_M	움직임이 발생한 상태로 변화한 횟수의 백분율
MI_M	25%~75%구간 ¹ 움직임 간격의 최대값
SI_M	25%~75%구간 ¹ 움직임 간격의 표준편차
MQ_M	움직임 간격의 상위 25%값의 평균

1. 전체 수면 에피소드의 25%부터 75%까지 자른 데이터

표 1. 움직임 정보에서 추출된 매개변수들

3. 연구 결과

움직임 정보에서 추출한 매개변수와 PSWS의 상관계수는 그림 1과 같다. 모든 매개변수에 대해 $p < 0.05$ 로 계산되었다. 표 2는 추출한 매개변수를 통해 추정된 PSWS를 LOOCV 방식을 사용하여 검증한 결과를 보여준다. PSWS의 평균 절대 오차는 5.09%가 나왔다. 대응표본 t-검정을 통해 통계적 분석을 진행했을 때, 참조 PSWS 값과 추정 PSWS 값 사이의 유의한 차이는 발생하지 않았다($p > 0.05$). 그림 2는 추정 PSWS와 참조 PSWS 사이의 산점도를 나타낸 것으로, 양의 상관관계를 확인할 수 있었다($r = 0.5087, p < 0.001$).

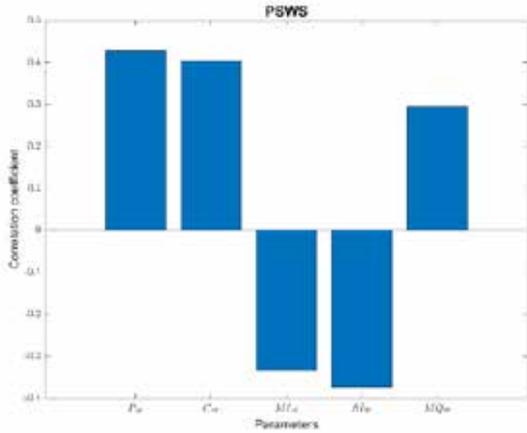


그림 1. 추출된 매개변수와 깊은 수면 비율의 상관계수

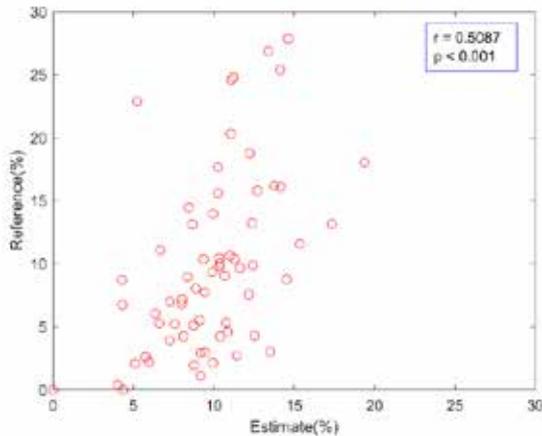


그림 2. 깊은 수면 백분율 추정값과 참조값 사이의 산점도

Parameters	%		
	References	Estimated	Absolute Error
PSWS	9.79 ± 7.0	9.85 ± 3.4	5.09 ± 4.4

표 2. 깊은 수면 백분율 추정 결과

4. 토의

수면 중 움직임에서 추출한 매개변수를 바탕으로 움직임 정보와 깊은 수면의 발생 비율 간의 상관관계가 있음을 확인했다. 추출한 매개변수와 양의 상관관계를 확인한 결과,

움직임이 빈번하게 발생한 경우 깊은 수면의 비율이 적게 나타나고, 움직임이 발생하지 않은 기간이 길수록 깊은 수면의 비율이 높게 나타났다.

본 연구에서는 움직임 정보를 추출하기 위해 심탄도 신호를 가공하여 사용하였다. 가속도계 센서를 사용하여 측정된 움직임 정보에서 매개변수를 추출하여 상관관계를 확인한다면 상관성이 높아질 것으로 기대한다.

향후 연구에서는 수면 중 움직임 정보만을 활용하여 수면단계를 분류하거나 수면 관련 매개변수를 추정해보고자 한다. 또한 수면 단계에서 얻을 수 있는 수면 매개변수와 상관성이 높은 매개변수를 추가로 추출하여 향상된 결과를 얻고자 한다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2017년도 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2017R1A5 A1015596).

6.참고 문헌

- [1] T. Watanabe, and K. Watanabe. "Noncontact method for sleep stage estimation," *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 51, no. 10, pp. 1735-1748, 2004.
- [2] T. Willems, D. Van Deun, V. Verhaert, M. Vandekerckhove, V. Exadaktylos, J. Verbraecken, S. Van Huffel, B. Haex, J. Vander Sloten, "An evaluation of cardiorespiratory and movement features with respect to sleep-stage classification," *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 18, no. 2, pp. 661-669, 2014.

실시간 측정 가능한 웨어러블 6채널 심전도 시스템 개발

김경민, 강영환, 박재순, 심형진, 정연호

한밭대학교 전자공학과¹

Development of a wearable 6 channel ECG system for real-time measurement

Gyeongmin Kim, Younghwan Kang, Jaesoon Park, Hyoungjin Shim, Yeunho Joung

Department of Electronics Engineering, Hanbat National University, Korea

*yhjoung@hanbat.ac.kr

Abstract

Cardiovascular diseases have a high mortality rate, accounting for 32% of global deaths. To proactively prevent such heart-related conditions, electrocardiogram (ECG) measurements are necessary. Traditional ECG measurement methods involve attaching Ag/AgCl electrodes to the body's RA, LA, LL, and RL positions to measure the heart's electrical activity through potential differences. However, this measurement method is highly susceptible to noise from motion, making real-time ECG measurements challenging in everyday life. In this study, we calculated estimated data for six channels using the signals obtained from an ECG simulator, as well as Lead I and Lead II. By comparing each measurement signal with the estimated 6-channel ECG signal, we proved that even by using only Lead I and Lead II, the ECG for all six channels can be accurately estimated, matching the actual data. Leveraging this established fact, we developed the design of ECG measurement electrodes. Using the proposed electrodes, ECG signals were measured for 10 seconds at a sampling frequency of 500 Hz.

1. 연구 배경

세계보건기구(WHO)에 의하면 심혈관 질환(CVD)은 전 세계적으로 사망의 주요 원인으로 2019년에만 약 1,790만 명이 심혈관 질환으로 사망했다. 이는 전 세계 사망자의 32%에 해당하며, 사망 인원 중 85%는 심장 마비와 뇌졸중으로 인한 사망하였다[1-2]. 전 세계적으로 인구 고령화 속도가 과거보다 가속화되고 있으며 그에 따라 고령자에게 높은 발병률 및 사망률을 보이는 심장 질환에 대한 관리의 중요성이 대두되고 있다. 심장 질환의 진단 및 관리를 위해서는 심전도가 가장 보편적이고, 정확한 방법이다. 심근은 cardiac conduction system의 전기적 활동으로 수축 및 이완하며 이로 인해 형성된 전기장을 따라 신체내부에 전하의 흐름이 발생한다. 심전도는 전하의 흐름으로 발생한 전위차를 피부 표면에 부착된 전극을 사용해 심장의 전기적 신호를 관찰하는 방법이다[3].

심전도 측정은 파형의 개수에 따라 1, 3, 6, 12채널로 구분되며 더 많은 채널을 갖는 시스템이 심장의 다양한 부위에 대한 심전도를 측정할 수 있어 정확한 심근 전도를 볼 수 있다. 현재 사용되고 있는 대부분의 심전도 측정 장치는 전해질과 피부가 전기적으로 연결되어 있는 전도성 측정이 주로 이루어지고 있으며 이에 따라 전해질의 상태 및 움직임에 따른 전극 접촉에 문제를 발생하고 있다. 이를 해결하기 위한 방법으로 다양한 연구가 이루어지고 있다 [4]. 참고 문헌 [4]에 따르면 정전 용량성 결합 방식이 동잡음(Motion artifact)에 강한 특성을 보이고 있음을 알 수 있다. 본 연구에서는 이산화 규소(Silicon dioxide)가 코팅된 전극을 사용하여 일상 생활에서도 실시간으로 심전도를 측정할 수 있으며 심장 상태를 좀 더 세밀히 관찰할 수 있는 6 channels (Lead I ~ Lead III, AVR, AVL, AVF) 웨어러블 심전도 시스템을 개발하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서 사용되는 심전도 측정을 위한 시스템은 6가지 신호를 동시에 측정하기 위해 2개의 심전도 신호를 동시에 측정할 수 있는 버퍼(Buffer)-DRL(driven right leg)회로-계측 증폭기(INA: instrument amplifier)-대역 통과필터(Band

pass filter)-AC 커플링 회로(AC coupling circuit)-DC 레벨 시프터(DC level shifter)-아날로그 디지털 컨버터(analog to digital converter) 로 구성된 2개의 아날로그 단으로 구성되었다. 이러한 2 단의 아날로그 측정 시스템을 이용하여 6개의 심전도 신호를 측정하고 결과 값에 대한 신뢰성 확보를 위해 6개 신호를 심전도 시뮬레이터(ps410 ECG, Fluke Biomedical)에서 발생시켜 각각의 신호에 대한 값을 획득하였다. 2개 단으로 구성된 본 시스템에 의해 획득 및 추출된 심전도 신호의 신뢰성 확보를 위해 2개의 입력단에 두 가지 신호를 입력하여 동시간에 각 신호의 데이터를 획득하고 이를 벡터 연산을 통해 추출하였다. 측정 및 추출된 데이터는 graphical하게 비교 분석하였다. 또한 생체 신호 측정의 가능성을 증명하고자 실험자 생체를 이용하여 웨어러블 형태로 신호를 획득하였다. 측정에 사용된 장치는 그림 1과 같은 1.8cm X 1.8cm의 4개의 전극을 사용하였고 이를 무선 통신을 통해 그 값을 획득하였다. 그림2는 생체 신호 측정을 위한 실험에 대한 설명이다.



그림 1.6 채널 심전도 측정 전극 구조



그림 2. 실제 측정 이미지

3. 연구 결과

그림 3은 심전도 측정 시스템에 심전도 시뮬레이터에 의해 발생하는 각 채널의 신호를 측정하고 이를 정리한 그래프이다. 이렇게 획득된 신호는 본 연구에서 목표로 하는 2 단 심전도 신호 입력으로 측정된 값과 벡터 합산에 의해 계산된 심전도 추출 신호와의 정합성을 비교 분석하였다.

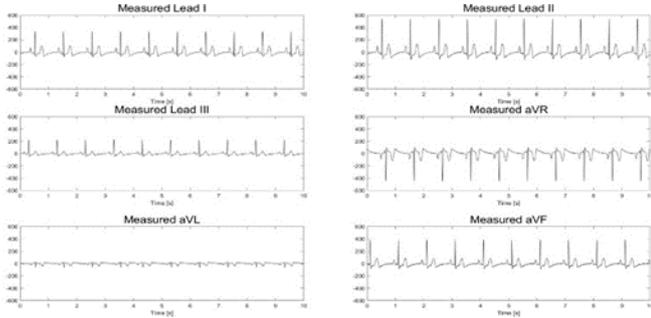


그림 3 각 채널 심전도 신호 그래프

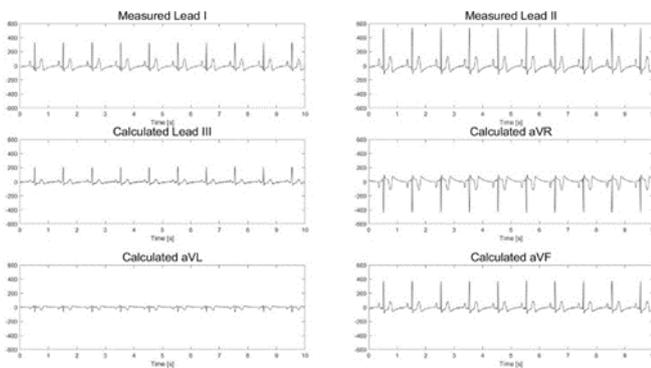


그림 4. 2단 심전도 측정 및 데이터 추출 그래프

측정과 추출에 의해 획득된 신호는 그림 4에 나타내었다. 그림 3과 그림 4에 나타난 각 채널의 심전도 파형은 모두 같은 파형을 보였고 2단으로 측정된 본 시스템의 6채널 파형에 대한 신뢰성을 확보할 수 있었다.

생체 신호의 측정의 가능성을 확보하기 위해 연구자 본인의 생체를 활용하여 2단 입력 심전도 측정을 시도하였다. 웨어러블 특성을 확보하기 위해 블루투스를 이용한 데이터 획득이 수행되었고 획득된 신호를 그림 5에 정리하였다. 본 연구는 완전한 웨어러블 환경을 구축하기 위해 모바일 앱을 개발할 것이고 차후 이에 대한 연구 결과를 정리하고자 한다.

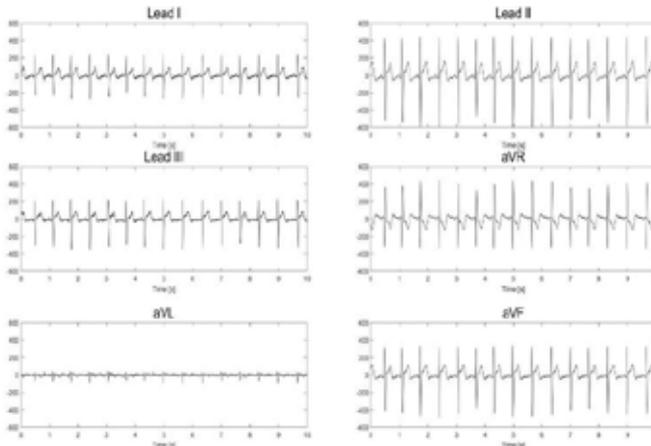


그림 5. 생체 심전도 측정 그래프

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (산업통상자원부)의 지원을 받아 수행된 연구임 (연구개발과제번호: RS-2023-00236657, “심혈관질환 진단 및 예측을 위한 체내 삽입형 인공지능 융복합 센서 모듈기술 개발”)

5.참고 문헌

[1] [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) 11 June 2021
 [2] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> 1 October 2022
 [3] Daniel E. Becker Fundamentals of Electrocardiography Interpretation Anesth Prog (2006) 53 (2): 53–64.
 [4] YH Kang, SD Choi, CW Koo, & YH Joung. “Development and Optimization of Silicon–Dioxide–Coated Capacitive Electrode for Ambulatory ECG Measurement System,” *Sensors*, Vol 22, No.21, p.1-14, 2022.
 [5] <https://ecgwaves.com/topic/ekg-ecg-leads-electrodes-systems-limb-chest-precordial/>

고속 푸리에 변환을 이용한 기도삽관 튜브의 막힘 평가

이지호¹, 안진수¹, 박기현¹, 송영재¹, 박진경², 강현욱³, 김형식^{3*}

건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과¹

소연 메디칼 연구소²

건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과³

Assessment of obstruction in endotracheal intubation tube using Fast Fourier Transform

Ji-Ho Lee¹, Jinsu An¹, Ki-Hyeon Park¹, Young-Jae Song¹, Jin-Kyung park², Hyeon-Wook Kang³, Hyung-Sik Kim^{3*}

¹Department of Biomedical Engineering, BK21+ Research Institute of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea

²Soyeon Medical, Wonju, South Korea

³Department 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 system for measuring respiratory signals using the STM32-F411RE microcontroller and the ADXL355 accelerometer. The experiment was composed by using a ventilator, test lung, 0%, 50% and 80% blockage endotracheal tube models to arrange a patient who cannot breathe him/herself. The endotracheal tube model was fabricated with three different levels of occlusion: 0%, 50% and 80%. The breath signal was measured by utilizing a microcontroller and acceleration sensor. 12 respiratory cycles were recorded per 60 seconds. Fast Fourier Transform (FFT) was employed to analyze each set of data by the frequency domain. After applying FFT, the magnitude data from 5 Hz ~ 10 Hz frequency range increased as the blockage of the endotracheal tube model rise. In other words, the closure of the ET tube model could be determined by the increment of magnitude data from a particular frequency range.

1. 연구 배경

생체신호는 사람의 건강을 나타내는 지표로서 중요한 역할을 한다. 여러 생체신호들 중 5가지 신호 (호흡수, 심박수, 혈압, 심전도, 체온)은 가장 중요한 생체신호의 지표로서 중요한 역할을 한다. 그 중 호흡신호는 심각한 질병에 대한 예측 및 중요한 지표가 될 수 있다[1]. 호흡장애 질병 또는 문제들을 해결하기 위해 호흡신호를 모니터링하고 신호 분석 및 처리하는 연구들이 오랫동안 계속되고 있지만, 다른 4가지 신호들과 비교했을 때 상대적으로 그 활용도는 주목받지 못했다[2]. 기도 삽관 환자의 경우 기도 유지가 필요하거나 인공호흡기 치료가 필요한 중환자에게 시술하기 때문에 정확하고, 빠른 호흡신호 획득 및 분석이 필요하다.

기도 삽관술이란 호흡부전 상태로 환자의 자발적인 호흡이 이루어지지 않을 경우 인공적인 호흡을 유지하기 위해서 기도에 튜브나 카테터를 삽입하여 개방성을 확보하는 의료처치이다. 또한 이물질 등에 의해 삽관 튜브 내 폐쇄가 발생할 수 있어 환자의 생명유지와 직접 연관된다. 기도 삽관술의 검사 시기는 전신 마취가 필요할 때나 응급 상황에서 기관 내 삽관을 시행하게 되는데 주로 심정지, 호흡부전, 심한 상부 기도폐쇄, 두경부 손상, 심한 안면 화상, 위 내용물의 기관에 흡인이 있을 때 주로 사용한다[3]. 인공호흡기 알람 기능은 환자의 상태를 가장 빠르게 의료진에게 전달할 수 있는 수단으로 삽관 튜브 내 폐쇄가 발생할 경우 경보음과 함께 호흡량, 압력 관련 메시지가 인공호흡기 화면상에 나타난다. 그러나 인공호흡기 내 잘못된 계측으로 인한 경보음 발생 현상이 발생하게 되면 의료진의 위험도 인식이 낮아져 실제 문제가 발생했을 때 바로 조치가 되지 않는 문제가 생길 수 있기 때문에 인공호흡기 알람 기능의 정확도를 보완한

기도 삽관 튜브 내의 폐쇄 상태에 대한 정보를 제공해주는 기술이 요구된다[4].

본 연구에서는 가속도 센서를 이용한 호흡 신호 측정 방식으로 획득한 호흡 신호를 고속 푸리에 변환을 통해 기도 삽입관 내 폐쇄 여부 및 정도에 대한 평가가 가능하도록 하고자 한다.

2. 연구 방법

STM32-F411RE 마이크로 컨트롤러와 3축 측정이 가능한 ADXL355 가속도계를 이용하여 호흡 신호를 측정하였다. ventilator, test lung, 실제 기도 삽입관의 폐쇄를 구현한 endotracheal tube model(ET Tube), 기도 삽입관의 떨림을 측정하기 위한 Sensor Module, 가속도 센서를 이용하여 실험 환경을 아래 그림 1에 나타내었다.

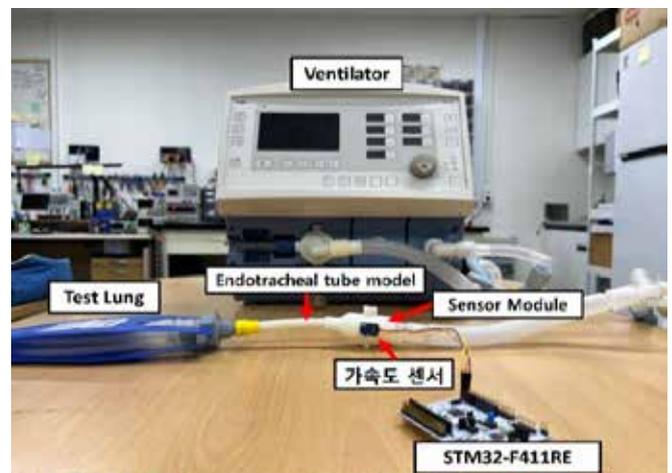


그림 1. 호흡 신호 측정 모습

Sensor Module과 ET tube Model를 제외한 모든 구성은 병원에서 사용되고 있는 의료기기이다. 의료환경에서 사용되는 성인용 Endotracheal tube와 유사하게 제작하기 위해 ET Tube Model의 외경과 내경은 각각 11.5mm, 7.5mm, 곡률은 162R, 길이는 100mm로 설계하고, Agilus (Shore95) 재질로 제작하였다. 폐쇄 정도를 구분하기 위해 0%(0mm), 50%(5.75mm), 80%(7.45mm)의 폐쇄율을 가지도록 아래 그림 2 같이 제작하였다.

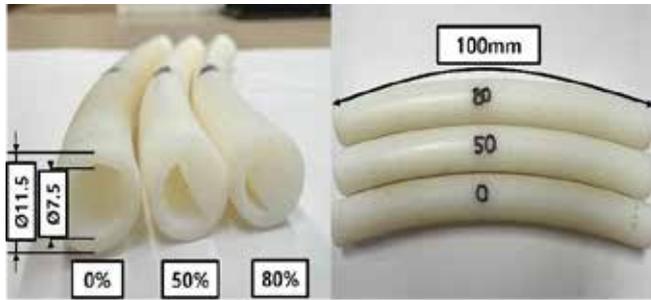


그림 2. 폐쇄 정도에 따른 Endotracheal tube model

각 폐쇄율 별 호흡신호를 측정하기 위해 Sensor Module 중앙에 가속도 센서를 부착하였다. 마이크로 컨트롤러의 ADC를 이용하여 100kHz의 Sampling rate와 12bits의 Resolution으로 설정하였고, X, Y, Z 3축의 아날로그 신호를 디지털 신호로 변환하였다. 변환된 신호는 Serial interface를 통해 PC로 전송되며 처리되었다. 폐쇄도 별 호흡 신호는 60초 동안 기록하였으며, 12번의 호흡 주기에 대한 데이터를 고속 푸리에 변환(Fast Fourier Transform)을 통해 주파수 영역에서 분석하였다.

3. 연구 결과

호흡신호의 분석은 신호획득, 전처리, 분석 순으로 진행되었으며 가속도 센서로 측정된 60초간의 호흡신호를 아래 그림 4에 나타내었다.

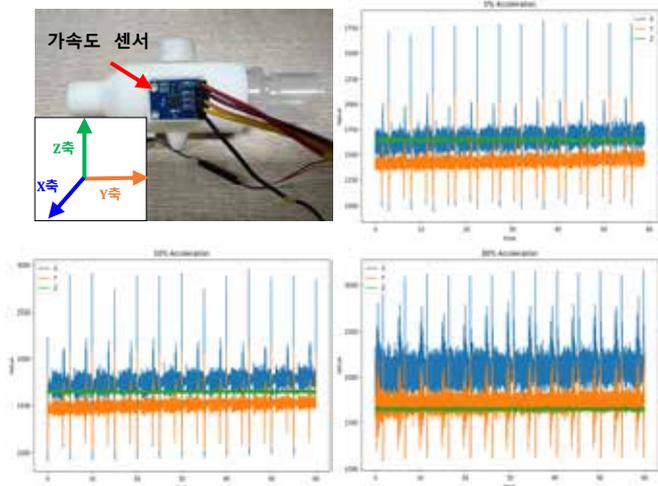


그림 3. 폐쇄 정도에 따른 가속도 센서 그래프

가속도 X, Y축의 가속도 데이터에서 Endotracheal tube model의 폐쇄율이 증가할수록 호흡 주기 별 Peak값이 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 획득한 신호들을 주파수 영역에서 분석하기 위해 고속 푸리에 변환 공식 $X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot w_N^{nk}$ 을 이용하여 변환하였다.

주기성이 없는 가속도계의 Z축 신호는 결과에서 제외하여 아래 그림 4에 나타내었다.

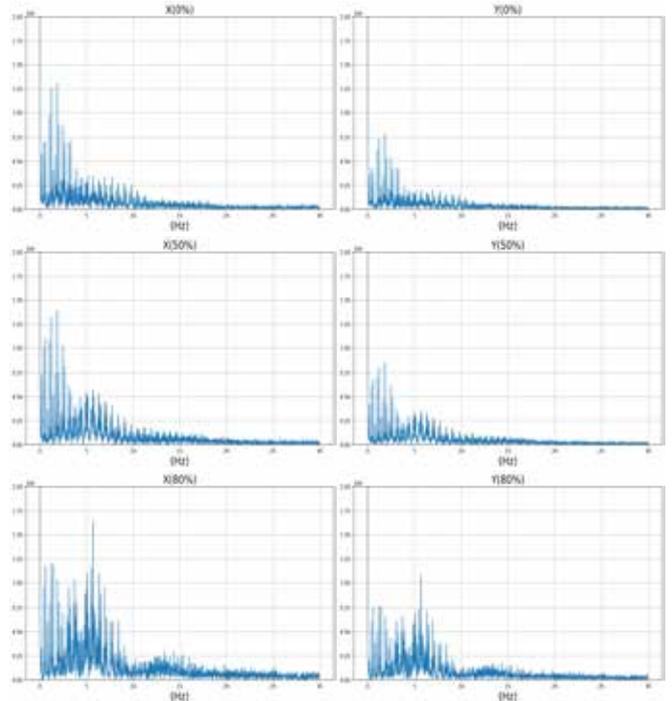


그림4. 폐쇄 정도 0%, 50%, 80% 호흡신호 FFT 결과

가장 변화가 뚜렷한 5~10Hz영역 X, Y축 Magnitude 합 (Power)를 비교한 결과 폐쇄율이 증가할수록 신호의 Power가 증가하는 양상을 보였다.

폐쇄율	X축($\times 10^4$)	Y축($\times 10^4$)
0%	2951	1739
50%	3891	2390
80%	6768	4369

표1. 폐쇄율 별 X, Y축 5~10Hz영역 Magnitude 합

폐쇄율 0%와 50%의 X축, Y축 Power의 차이는 폐쇄율이 높아질수록 각각 $940(\times 10^4)$, $651(\times 10^4)$, 만큼 증가하였고, 폐쇄율 50%와 80%에서는 각각 $2877(\times 10^4)$, $1979(\times 10^4)$ 만큼 증가하였다. 즉, 가속도계로 측정된 떨림이 특정 주파수 영역에서 증가함에 따라 ET tube Model의 폐쇄 여부를 평가할 수 있었다.

4. Acknowledgements

이 논문은 시장친화형 글로벌 경쟁력 확보 제품 개발사업의 지원으로 수행된 것임(2023-00238092).

5.참고 문헌

[1] Cretikos, Michelle A., et al. "Respiratory rate: the neglected vital sign." *Medical Journal of Australia* 188.11 (2008): 657-659.
 [2] AL-Khalidi, Farah Q., et al. "Respiration rate monitoring methods: A review." *Pediatric pulmonology* 46.6 (2011): 523-529.
 [3] 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.
 [4] 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.

NIRS를 이용한 CCA의 초음파 열 자극을 통한 대뇌산소포화도 변화 관측 연구

김무진¹, 박찬솔^{1,2}, 이경권¹, 강창기^{1,2*}

가천대학교 방사선학과¹, 가천대학교 일반대학원 보건과학과²

Changes in cerebral oxygen saturation through ultrasound thermal stimulation of CCA using NIRS

Mujin Kim¹, Chansol Park^{1,2}, Kyung-Kwon Yi¹, Chang-Ki Kang^{1,2*}

¹Department of Radiological Science, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

²Department of Health Science, Gachon University Graduate School, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

*ckkang@gachon.ac.kr

Abstract

It is important to improve cerebrovascular health before the occurrence of cerebrovascular diseases. Therefore, various methods for improving cerebrovascular health through vascular stimulation have been developed, but there remains a lack of methods that can quantitatively facilitate cerebral blood circulation and enhance the cerebral oxygen saturation (COS). In this study, therefore, we aimed to develop a non-invasive, quantitative thermal stimulation technique using therapeutic ultrasound to increase COS by increasing cerebral blood flow. Twenty-seven healthy adults participated in this study. A thermal stimulation intervention using therapeutic ultrasound was applied to focusing on common carotid artery (CCA) to induce changes in COS and near-infrared spectroscopy (NIRS) were used to detect the COS. The thermal stimulation using therapeutic ultrasound at a frequency of 3 MHz was applied for 2 min at 3 different intensities. Compared to pre-intervention (PreI), the COS showed increase during-intervention (DurI) and post-intervention (PostI) at all the intensities and both hemispheres. In addition, the right COS showed a significant increase durI at the intensity of 7.2 W/cm² ($p = 0.005$). The therapeutic ultrasound at appropriate intensity can improve cerebral oxygen saturation and can be presented as one of the simplest ways to improve cerebrovascular health.

Keywords: Near-Infrared Spectroscopy; therapeutic ultrasound; common carotid artery; cerebral oxygen saturation

1. 연구 배경

뇌혈관 질환은 혈전이나 색전 등에 의하여 발생한 질환 등으로 인하여 원활한 뇌혈류 순환에 장애를 유발하며, 혈액을 통한 산소와 영양소의 운반에 차질이 생긴다 [1]. 의학의 발전과 함께 뇌혈관 질환으로 인한 사망은 매년 감소하고 있지만, 다양한 후유증으로 인하여 삶의 질을 낮추면서 일 년 이내에 재발할 확률이 11.3%인 치명적인 질환이다 [2]. 이러한 뇌혈관 질환의 후유증은 개인뿐만 아니라 가정 및 사회까지 부담을 주기 때문에 사전에 예방하는 것이 중요하다 [3]. 뇌혈관 질환의 예방법으로는 금연, 운동, 식이요법 등의 방법이 있지만 해당 방법들은 장기적으로 실천해야 효과가 있다. 또한, 이러한 방법은 신체에 전반적으로 적용되는 방법으로써 개인차가 발생하기 때문에 획일화된 방법으로 대상자들에게 적용하기에는 한계가 있다. 이러한 한계는 국소부위에 자극을 가하는 경피적 전기 신경 자극 (TENS)이나 전기 근육 자극 (EMS)이 사용되고 있으나 임신부나 심혈관질환자에게 위험할 수 있다 [4], [5]. 하지만 치료용 초음파는 미세 진동이 심부에서 열 자극을 발생시키는 비침습적인 방법으로 국소부위에 열을 전달하여 혈류 순환을 증진시킬 수 있으며, 효과와 안전성이 인정되어 재활, 치료, 미용 등 다양한 분야에서 활용되고 있다. 이러한 치료용 초음파는 주파수와 강도 조절을 통해 온열작용을 주어 부상을 치료하거나 종양을 제거하는 등 다양한 치료에 적용되고 있다 [6]. 이처럼 온열치료를 적용할 경우 혈관 경직도가 감소한다는 결과가 보고되었으며, 치료용 초음파를 이용하여 국소 부위의 체온을 상승시켜 혈류량을 증가시킬 수 있다 [7], [8]. 하지만 이전의 연구에서는 뇌혈류에 대한 정보와 국소 부위인 총경동맥 (CCA)에 치료용 초음파로 중재를 적용한 정보는 부족한 실정이다.

이에 본 실험에서는 치료용 초음파를 이용하여 뇌로 혈액을 공급하는 혈관인 CCA에 열 자극 중재를 적용하여 뇌혈류 변화를 야기시키고, 이를 근적외선분광법 (NIRS)을 이용하여 대뇌산소포화도 (COS)를 측정하고 열 자극에 대한 뇌혈류 변화의 정량적인 정보를 획득하여 뇌혈관의 건강 증진과 뇌혈관 질환의 예방을 도모할 수 있는 자극 방법의 개발에 기초를 마련하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구는 건강한 20대 성인 27명 (14 males and 13 females)이 참여하였다. 참여자는 테이블에 바로 누운 자세로 위치하였으며, COS 측정을 위하여 양쪽 눈썹의 안쪽 끝을 기준으로 위 1 cm 지점에 NIRS (NIRSIT ON; NIRS, OBELAB Inc., Kangnam-gu, Seoul, Korea)의 패치를 부착하였다 [그림 1].



그림 1. 근적외선분광장치 패치 부착 위치.

열 자극은 치료용 초음파 (Ultrasound unit US-700, ITO, Japan)를 이용하여 CCA의 주변 근육인 우측 목빗근에 3 MHz의 주파수에서 총 3가지 강도 (5.1, 7.2, and 10.2 W/cm²)로 각각 2분 동안 원을 그리며 중재하였다. 중재 시점에 따라 중재 전 (PreI), 중재 중 (DurI), 중재 후 (PostI)의 COS 데이터를 획득하였으며, 통계프로그램 (Jamovi version 2.3.18)을 이용하여 반복측정 분산분석 (RM ANOVA)으로

통계 분석을 진행하였다.

3. 연구 결과

치료용 초음파를 이용한 열자극 중재 시 획득한 COS 데이터는 Pre I를 기준으로 DurI와 PostI의 변화율을 계산하여 비교하였다.

Left COS는 5.1 W/cm²에서 DurI는 0.53%, PostI는 0.06% 증가하였으며, 7.2 W/cm²에서 DurI는 0.71%, PostI는 0.01% 증가하였고, 10.2 W/cm²에서 DurI는 1.02%, PostI는 1.03% 증가하였다 [그림 2].

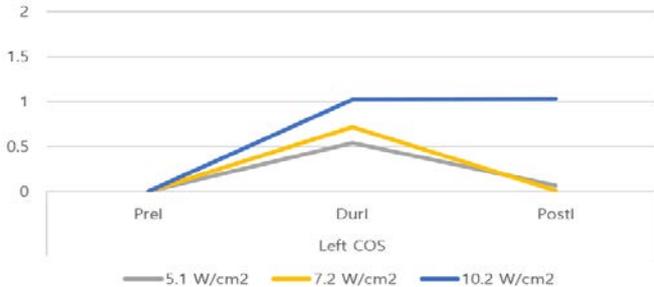


그림 2. 왼쪽 COS의 중재 강도 별 시점에 따른 변화율.

Right COS는 5.1 W/cm²에서 DurI는 1.56%, PostI는 1.61% 증가하였으며, 7.2 W/cm²에서 DurI는 1.93%, PostI는 1.09% 증가하였고, 10.2 W/cm²에서 DurI는 1.61%, PostI는 1.26% 증가하였다 [그림 3].

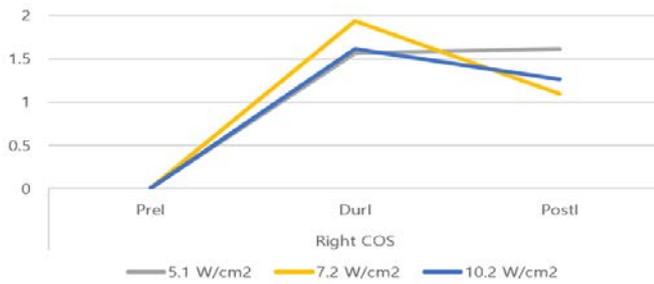


그림 3. 오른쪽 COS의 중재 강도 별 시점에 따른 변화율.

결과적으로 자극 중재가 적용된 오른쪽이 왼쪽에 비하여 더 크게 변화했으며, COS는 PreI보다 DurI과 PostI에서 증가하는 경향이 나타났다. DurI에서 왼쪽의 COS는 5.1, 7.2, 10.2 W/cm² 순으로 변화율이 증가하였고, 오른쪽의 COS는 5.1, 10.2, 7.2 W/cm² 순으로 변화율이 증가하였다. 각 중재 강도 별 측정 위치 시점에 따른 RM ANOVA의 결과는 [표 1]과 같으며, 7.2 W/cm² 강도를 중제한 오른쪽에서 PreI와 DurI의 차이는 유의 수준으로 나타났다 ($p=0.005$).

4. 고찰

본 연구 결과에 따라 치료용 초음파를 이용한 CCA의 주변조직에 열 자극 중재를 적용하였을 때, 조직의 온도 상승에 의하여 체온 유지에 대한 항상성의 작용으로 정상 체온으로 회복하기 위한 생리학적 반응이 유발된 것으로 보인다. 이에 CCA의 주변조직에 대한 혈류 속도를 상승시켜, 혈류의 공급을 증가시켰으며, 이러한 작용은 뇌혈류량의 증가로 이어져 COS가 증가됨을 확인하였다.

이후 연구에서는 치료용 초음파의 중재 강도를 저강도에서 고강도까지 더 세분화하고, 중재 시간을 다양하게 적용하여 적절한 중재 강도와 시간을 확인할 필요가 있다. 또한, NIRS로 측정할 수 있는 헤모글로빈 및 디옥시헤모글로빈 등의 데이터를 이용하여 뇌로 공급되는 혈류의 변화를

다각도로 분석할 필요가 있다.

W/cm ²	Area	Factor	Mean Difference	Standard error	Ptukey
5.1	Left	Prel DurI	-0.3584	0.407	0.658
		PostI	-0.0456	0.422	0.994
		DurI PostI	0.3128	0.446	0.765
	Right	Prel DurI	-1.0044	0.508	0.139
		PostI	-1.0356	0.545	0.159
		DurI PostI	-0.0312	0.412	0.997
7.2	Left	Prel DurI	-0.48407	0.283	0.219
		PostI	-0.00704	0.193	0.999
		DurI PostI	0.47704	0.262	0.183
	Right	Prel DurI	-1.239	0.347	0.005
		PostI	-0.701	0.318	0.093
		DurI PostI	0.537	0.485	0.519
10.2	Left	Prel DurI	-0.68231	0.441	0.287
		PostI	-0.68923	0.452	0.296
		DurI PostI	-0.00692	0.457	1.000
	Right	Prel DurI	-1.047	0.493	0.105
		PostI	-0.821	0.597	0.368
		DurI PostI	0.226	0.403	0.843

표 1. 중재 강도 별 측정 위치에서의 시점에 따른 Repeated measures ANOVA 결과.

Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (2020R1A2C1004355).

5.참고 문헌

- [1] C. Chugh, "Acute Ischemic Stroke: Management Approach," *Indian J Crit Care Med*, vol. 23, no. Suppl 2, pp. S140–S146, Jun. 2019, doi: 10.5005/jp-journals-10071-23192.
- [2] S. W. Lee, H. C. Kim, H. S. Lee, and I. Suh, "Thirty-Year Trends in Mortality from Cerebrovascular Diseases in Korea," *Korean Circ J*, vol. 46, no. 4, pp. 507–514, Jul. 2016, doi: 10.4070/kcj.2016.46.4.507.
- [3] M. Katan and A. Luft, "Global Burden of Stroke," *Semin Neurol*, vol. 38, no. 2, pp. 208–211, Apr. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1649503.
- [4] D. Teoli and J. An, "Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Jul. 26, 2023. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537188/>
- [5] Y. J. Cho, D.-E. Jung, K. Nam, J. Bae, S. Lee, and Y. Jeon, "Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myocardial protection in patients undergoing aortic valve replacement: a randomized clinical trial," *BMC Anesthesiology*, vol. 22, no. 1, p. 68, Mar. 2022, doi: 10.1186/s12871-022-01611-x.
- [6] S. Ba, P. Zhou, and M. Yu, "Ultrasound is Effective to Treat Temporomandibular Joint Disorder," *J Pain Res*, vol. 14, pp. 1667–1673, Jun. 2021, doi: 10.2147/JPR.S314342.
- [7] C. A. Speed, "Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions," *Rheumatology*, vol. 40, no. 12, pp. 1331–1336, Dec. 2001, doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1331.
- [8] K. Morishita *et al.*, "Effects of Therapeutic Ultrasound on Intramuscular Blood Circulation and Oxygen Dynamics," *J Jpn Phys Ther Assoc*, vol. 17, no. 1, pp. 1–7, 2014, doi: 10.1298/jjpta.Vol17_001.

광용적맥파 기반 수술 중 통증 중증도 평가 지표 분석

류가연¹, 석현석², 최병문³, 최재문³, 신항식^{4*}

¹울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, ²전남대학교 바이오메디컬공학협동과정,

³울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과, ⁴울산대학교 의과대학 서울아산병원 융합의학과

Photoplethysmogram based on Surgical Pain Severity Assessment Feature Analysis

Gayeon Ryu¹, Hyeon Seok Seok², Byung-Moon Choi³, Jae Moon Choi³, Hangsik Shin^{4*}

¹Department of Medical Science, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Biomedical Engineering, Graduated School, Chonnam National University, Yeosu, Korea

³Departments of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

The purpose of this study is to explore the potential of using the pain assessment features 'median P_{kur}' and 'max P_{kur}' as reported in previous research, to evaluate the severity of pain. Pain severity is categorized into 'No pain,' 'Moderate,' 'Severe' and 'Very severe' Two groups, Group A ('No pain,' 'Moderate,' 'Severe & Very severe') and Group B ('No pain,' 'Moderate & Severe,' 'Very severe'), were formed to statistically test the changes in these features. As a result, 'median P_{kur}' features showed a significant decrease ($P < 0.05$) in pain severity for both intubation and incision, validating its capability for evaluating pain severity.

1. 서론

수술 환자 통증 중증도를 평가하는 것은 통증 감수성이 다른 개인 맞춤형 통증 관리를 통해 합병증 위험을 감소 시키고 수술 예후를 향상 시킬 수 있다. 현재 수술 환자 통증 평가에 있어 심전도, 광용적맥파와 같은 생체신호 기반 통증 평가 방법이 임상에서 활용되고 있음에도[1] 통증 강도를 평가할 수 있는 기술은 아직 보고된 바 없다. 이 연구는 통증 평가 연구에 빈번하게 사용되는 광용적맥파로부터 통증 중증도 평가에 사용될 수 있는 지표를 탐색 하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 기존 연구에서 통증과 관련이 있는 것으로 알려진 광용적맥파 지표를 선정하고, 해당 지표가 수술 통증 중증도에 따라 유의미한 통계적 차이를 보이는지 검증한다.

2. 연구 방법

2.1. 데이터

본 연구에서는 정례수술이 예정된 386명의 광용적맥파 데이터를 사용하였으며 이는 이전 연구[2]와 동일하다. 광용적맥파는 수술실 입실 전부터 수술 종료까지 GE Datex S/5 series monitor (GE Datex Ohmeda, Chicago, USA)를 사용하여 300 Hz 샘플링 주파수로 기록되었다. 품질저하 및 분석 구간이 부족한 경우를 제외한 총 242명(남성: 117명, 여성 125명, 나이 58 ± 11 세)의 데이터가 분석에 사용되었다. 데이터는 모두 서울아산병원 임상연구심의위원회에 승인을 받았다(IRB No: 2019-1422).

통증 중증도를 평가하기 위해 기도삽관 전 후, 피부절개 전후에 대해 각 2분씩 총 4개의 분석 구간을 선정하였다. 우선, 불필요한 노이즈 제거를 위해 0.5 - 50 Hz Bandpass FIR(finite impulse response) 필터링을 수행하였다. 광용적맥파의 극점은 적응형 임계값 알고리즘[3]을 통해 박동시작점과 수축기 극점을 검출하였다. 오검출 및 미검출 극점은 숙련된 연구자가 수동 교정하였다.

2.2. 통증 중증도 레이블링

통증 중증도는 기도삽관 및 피부절개 자극 전과 후 시점에서 각각 레이블링 되었다. 기도삽관 전, 피부절개 전 구간은 환자를 안정상태로 가정하여 모두 'No pain'으로 레이블링하였다. 기도삽관 및 피부절개 후는 임상에서 사용되는 일반적인 통증 평가 기준에 의거하여 'No pain', 'Moderate', 'Severe'로

레이블링하고 'Severe'는 통증 정도에 대한 다각적인 분석을 위하여 'Severe'와 'Very severe'로 한 번 더 등급을 나누었다. 통증 중증도 분류 기준과 분석 그룹은 표1과 같다. 'Moderate'은 심박수 90회 이상 또는 혈압 15mmHg 상승, 'Severe'는 심박수 110회 이상 또는 혈압 30mmHg 상승, 'Very severe'는 심박수 120회 이상 또는 혈압 45mmHg 상승으로 정의하였고, 이외 'No pain'으로 분류하였다. 분석은 통증 중증도에 따라 Group A: 'No pain', 'Moderate', 'Severe & Very severe'와 Group B: 'No pain', 'Moderate & Severe', 'Very severe'의 2개 그룹에 대하여 수행되었다(표 1).

표1. 통증 중증도 레이블링 결과 및 분석 그룹

Pain Severity	Decision Criteria	Analysis Interval		Analytic Grouping	
		Intubation (samples)	incision (samples)	A	B
No pain	Otherwise	130	120	No pain	No pain
Moderate	HR > 90 OR SBP > 15mmHg	68	89	Moderate	Moderate & Severe
Severe	HR > 110 OR SBP > 30mmHg	30	25	Severe & Very Severe	
Very severe	HR > 120 OR SBP > 45mmHg	14	18	Very Severe	Very Severe
Total		242	242		

2.3. 광용적맥파 통증 중증도 평가 지표 선정

분석에 사용된 지표는 이전 연구[2]에서 제안된 median P_{kur}, max P_{kur} 지표로 기도삽관 및 피부절개 시 통증 유무에 따라 유의미한 감소($P < 0.05$)를 보인 바 있다. 여기서 P_{kur}는 한번의 심장박동에 대한 광용적맥파 파형의 첨도를 의미한다(그림 1).

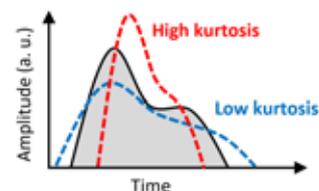


그림 1. 광용적맥파로부터 추출된 통증 관련 지표의 예(P_{kur})

median P_{kur} 과 max P_{kur} 는 분석구간 내에 존재하는 여러 박동들의 P_{kur} 대푯값을 구한 것으로 이 연구에서는 설정된 분석구간(2분) 내에서 추출된 모든 박동마다 P_{kur} 를 추출한 후 중간값(median) 또는 최댓값(max)을 취하여 계산되었다.

2.4. 통계 분석

지표의 통증 중증도에 따른 변화를 관찰하기 위해 기도 삽관 및 피부절개 후 중증도 그룹 간 차이를 통계 검정하였다. 통계 검정에는 Kruskal-Wallis 검정과 Dunn 검정을 수행하였고 holm 교정을 통해 유의수준을 보정하였다. 만약 분석 그룹내 모든 대응에서 유의한 차이($p < 0.05$)가 있을 경우, 해당 지표는 통증 중증도 판단 기준에 부합되는 지표로 평가하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 기도삽관 및 피부절개 구간에서 Group A 통증 중증도 그룹에 따른 median P_{kur} 과 max P_{kur} 변화를 나타낸 상자도이다. median P_{kur} 는 기도삽관 및 피부절개 후 'No pain'과 'Moderate', 'No pain'과 'Severe & Very severe' 사이에서 유의한($P < 0.05$) 감소를 보였으나, 'No pain'과 'Severe & Very severe' 사이에서는 유의한 차이가 없었다(그림 2(a)). max P_{kur} 의 경우 기도삽관 이후 'No pain'과 'Moderate', 'No pain'과 'Severe & Very severe' 사이에서 유의한 감소($P < 0.05$)를 보였으나 피부절개에서는 중증도에 따른 유의한 차이가 없었다(그림 2(b)).

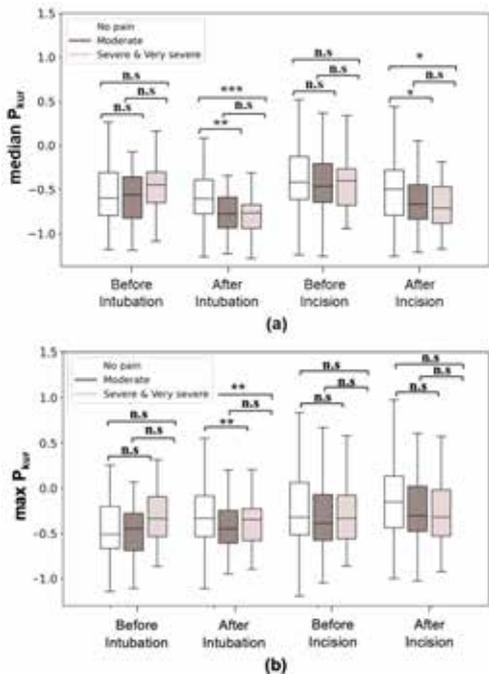


그림 2. Group A 통증 중증도에 따른 통계검정 결과, (a) median P_{kur} , (b) max P_{kur} , *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, n.s.=not significant

그림 3은 기도삽관 및 피부절개 구간에서 Group B 통증 중증도 그룹에 따른 median P_{kur} 과 max P_{kur} 변화를 나타낸 상자도이다. median P_{kur} 는 기도삽관 후 모든 대응에서 유의한($P < 0.05$) 차이를 보였으며, 피부절개 후 'No pain'과 'Moderate & Severe' 간 유의한($P < 0.05$) 차이를 보였다(그림 3(a)). 한편, max P_{kur} 는 기도삽관 후 모든 통증 중증도 간 유의한($P < 0.05$) 차이를 보였으나 피부절개 후 모든 중증도 간 유의한 차이가 없었다(그림 3(b)).

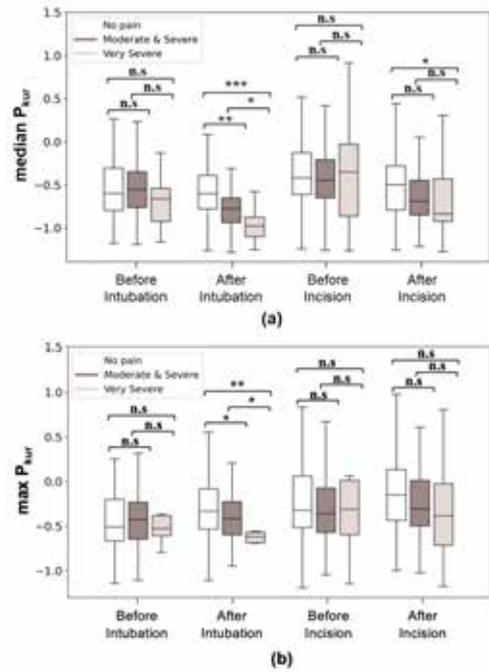


그림 3. Group B 통증 중증도에 따른 통계검정 결과, (a) median P_{kur} , (b) max P_{kur} , *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, n.s.=not significant

결과적으로 제안된 지표는 수술 통증 중증도에 따라 일관된 변화 경향을 보였으나 통증 중증도간 통계적 차이는 Group B에서만 관찰되었다. Group B가 A에 비해 통증 중증도에서 더 큰 차이를 가지도록 그룹화 된 것임을 고려한다면, 위와 같은 사실은 제안된 지표가 통증 중증도를 반영할 수 있으나 통증의 미세한 차이를 구분하는 민감도는 다소 떨어질 수 있음을 시사하고 있다. 평가 지표 관점에서는 median P_{kur} 가 Group A와 Group B 모두 max P_{kur} 에 비해 더 높은 유의수준에서 통증에 따른 변화를 보였다. 이는 median P_{kur} 가 max P_{kur} 보다 통증 강도에 더 민감한 지표일 수 있음을 의미한다.

4. 결론

통증과 관련 있는 광용적맥파 지표로 알려진 median P_{kur} 는 수술 통증 중증도에 따라 변화하는 지표인 것으로 확인된다. 하지만, 임상적 평가 기준에 따른 통증 중증도를 정확히 구분할 정도의 민감도를 가지는지 여부는 이 연구에서는 확인되지 않았다. 따라서, median P_{kur} 가 통증 중증도 평가 지표로 활용되기 위해서는 보다 세분화된 중증도 단계에 대한 평가를 통해 지표의 활용 범위와 적용 가능성을 검증할 필요가 있다.

5. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00141473).

6. 참고 문헌

- [1] M. Huiku, et al. "Assessment of surgical stress during general anaesthesia." *British journal of anaesthesia*, Vol 98, No.4, pp.447-455, 2007.
- [2] G. Y. Ryu, et al. "Photoplethysmogram Feature Analysis for Surgical Pain Assessment." *Annual Fall Conference of the Korean Society of Medical and Biological Engineering*, pp. 441, 2022
- [3] H. S. Shin, C.K. Lee and M.H. Lee, "Adaptive threshold method for the peak detection of photoplethysmographic waveform." *Computers in biology and medicine*, Vol 39, No.12, pp. 1145-1152, 2009.

사회적 고립감과 외로움에 따른 장기간 스마트폰 키스트로크 다이내믹스 특성 분석

임석빈¹, 김채연², 조백환^{3,4}, 최수희^{5,6}, 이형래¹, 장동표^{1*}

¹한양대학교 생체의공학과

²한양대학교 융합전자공학과

³차의과학대학교 정보의학교실, ⁴차의과학대학교 정보의학연구소

⁵서울대학교 의과대학 정신학교실, ⁶서울대학교병원 정신건강의학과

Analysis of characteristics of long-term smartphone keystroke dynamics as loneliness and social isolation

Seokbeen Lim¹, Chaeyeon Kim², Baek Hwan Cho^{3,4}, Soo-Hee Choi^{5,6}, Hyeongrae Lee¹ and Dong Pyo Jang^{1*}

¹Dept. of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

²Dept. of Electronic Engineering, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

³Dept. of Biomedical Informatics, CHA University School of Medicine, CHA University, Seongnam, Republic of Korea

⁴Institute of Biomedical Informatics, School of Medicine, CHA University, Seongnam, Republic of Korea

⁵Dept. of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine and Institute of Human Behavioral Medicine, SNU-MRC, Seoul, Republic of Korea

⁶Dept. of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

*dongpjang@hanyang.ac.kr

Abstract

Mobile passive data could acquire enriched user behavioral data with high temporal resolution at an unconscious level without active user intervention. Among them, mobile keystroke dynamics could obtain keyboard typing behavior data at the user's unconscious level and has been utilized in research on various mental health status analyses. In this study, we acquired mobile keystroke dynamics data from 66 healthy people in their daily lives for five weeks and analyzed daily typing count patterns according to loneliness levels divided into four groups. Subsequently, we confirmed the possibility of loneliness detection through a simple outlier detection algorithm. Daily typing count patterns by level of loneliness showed that individuals with very severe loneliness had significantly higher typing counts during the sleep time section compared to those with others (One-way ANOVA, $F=3.75$, $p<0.05$). In addition, the results of the outlier detection algorithm trained with typing count data during sleep time show high detection performance with an AUC of 0.88. Based on these results, we identified that mobile keystroke dynamics data is associated with individuals' daily patterns by level of loneliness and has the potential to detect individuals who are feeling lonely.

1. 연구 배경

최근, 많은 연구자들이 스마트폰 기반의 모바일 수동 데이터(Mobile passive data)와 기분(Mood), 우울(Depression) 같은 정신 건강 상태와의 연관성에 주목하고 있다[1-2]. 모바일 수동 데이터의 장점은 사용자의 적극적인 개입 없이 무의식 수준에서 사용자의 행동 데이터를 높은 시간 해상도로 풍부하게 획득할 수 있다는 점이다[3].

모바일 키스트로크 다이내믹스는 사용자의 무의식 수준에서 획득한 키 입력 행동에 대해 타이핑 속도 또는 하루, 일주일 기간 동안의 타이핑 패턴 등을 분석할 수 있는 이점이 있어 양극성 장애(Bipolar disorder), 우울과 같은 다양한 정신 건강 상태 분석 연구에 활용되어 왔다[2, 4]. 하나의 예로, 우울증 증상을 보이는 사람들은 인터넷 사용이 증가하며 키 입력 세션이 증가하는 연구 결과[2]는 모바일 키스트로크 다이내믹스 데이터가 정신 건강과의 연관성을 분석하는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

그러나, 사회적 고립과 외로움(Social isolation and loneliness) 관점에서 우리가 아는 한 외로움 수준과 관련된 모바일 키스트로크 다이내믹스를 특성을 분석한 연구는 전무하다. 따라서, 본 연구에서는 건강한 사람을 대상으로 일상생활 속에서 모바일 키스트로크 다이내믹스 데이터를 획득하여 외로움 수준에 따라 일일 특성을 분석하고 간단한 구조의 머신러닝 알고리즘을 구현하여 키스트로크 다이내믹스 데이터로부터 외로움 감지 가능성을 확인하였다.

2. 연구 방법

대한민국 건강한 젊은 참가자 66명(나이: 22.44 ± 2.03)이 연구에 참여하였다. 참가자들은 대부분 대학생(88%) 이었고 그 외, 대학원생(8%), 직장인(3%), 무직자(1%) 순으로 포함되었다. 모든 실험 절차는 한양대학교

기관생명윤리위원회 (HYUIRB-202207-003-1) 승인을 받았으며, 모든 참가자는 온라인 서면 동의서를 제출하고 실험참여에 대한 소액의 사례비를 받았다.

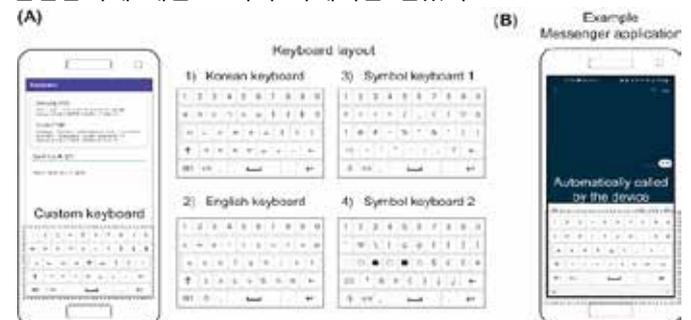


그림 1. (A) 개발된 커스텀 키보드 레이아웃. (B) 동작 예시

실험 참가자들은 Google Play Console에서 본 연구를 위해 개발된 소프트 키보드 앱 알파 버전을 설치하고 5주 동안 일상생활 속에서 키보드 앱을 사용하였다. 개발된 커스텀 소프트 키보드는 그림 1A와 같이 QWERTY 유형 키보드로 Android OS용으로 개발되었다. 이 앱은 참여자의 사생활 보호를 위해 입력된 키 내용을 자음, 모음, 숫자 등과 같이 카테고리화 하고 키 버튼을 눌렀다 땔 때의 타임스탬프를 함께 기록한다. 참가자는 그림 1B와 같이 커스텀 키보드 앱을 설치하면 이를 기본 키보드로 설정하여 일상생활 속에서 스마트폰 백그라운드에서 작동하였으며 사용자가 소프트 키보드를 통해 입력해야 하는 상황에서 장치에 의해 자동으로 호출이 된다. 참여자는 5주가 지나면 UCLA(University of California, Los Angeles) 외로움 측정 척도의 한국어 단축 버전(Korean version ULS-8)을 통해 본인의 외로움 수준에 대해 응답하였다.

5주 동안 획득된 키스트로크 데이터에서 첫 주는

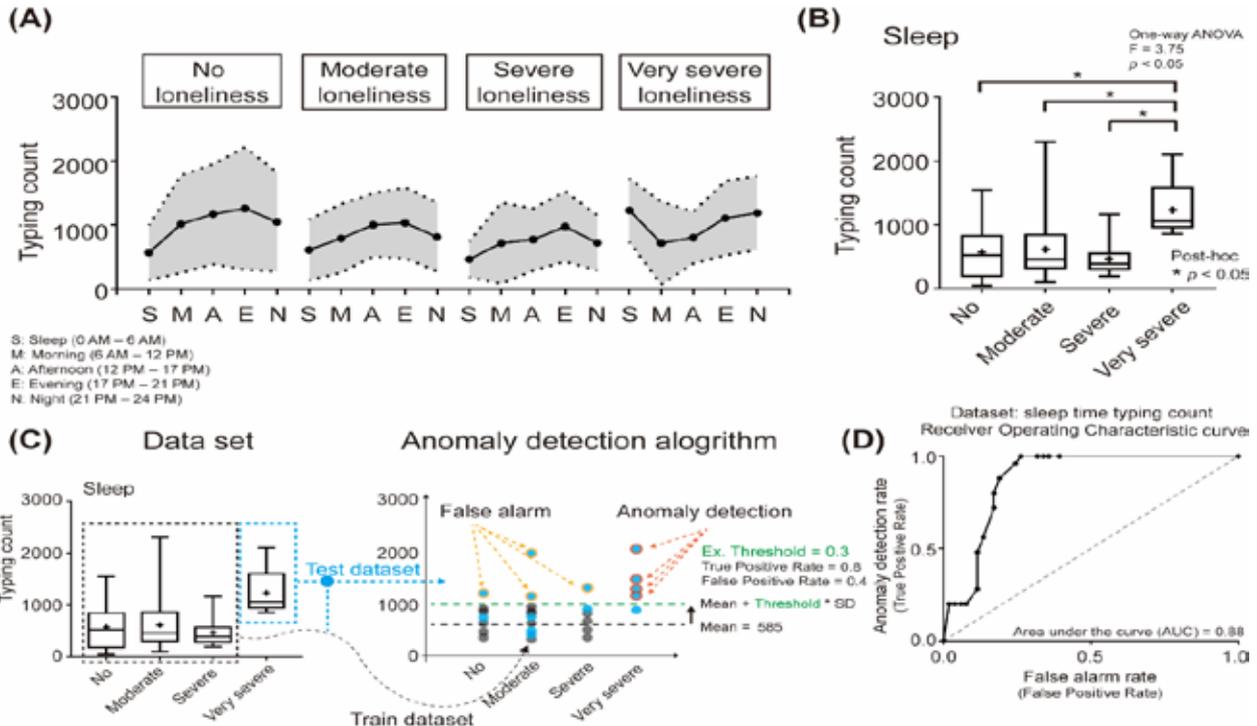


그림 2. (A) 외로움 수준 그룹 별 하루 내 타이핑 횟수. (B) 수면 시간 동안의 타이핑 횟수 Boxplot. (C) 이상치 탐지 알고리즘. (D) ROC 커브를 이용한 수면 시간 동안의 타이핑 횟수 기반 이상치 탐지 알고리즘 성능 평가

조정기간으로 제외하고 남은 4주 중 최소 3주 동안 완전한 주간 데이터를 보유한 참여자의 키스트로크 데이터만을 포함하도록 하였다. 이 과정에서 7명 참가자의 데이터가 기준을 충족하지 못해 분석에서 제외되었다. 각 참가자의 추출된 데이터 세트는 5개의 시간 범위(수면: 오전0시~오전6시, 아침: 오전6시~오후12시, 점심: 오후12시~오후5시, 저녁: 오후5시~오후9시, 심야: 오후9시~오후12시)에서 타이핑 횟수를 산출하였다. 외로움 척도는 No loneliness(8~13점, 18명), Moderate loneliness(14~20점, 26명), Severe loneliness(21~25점, 10명), 그리고 Very severe loneliness(26~32점, 5명)로 총 4개의 그룹으로 분류하고 참여자의 응답으로부터 산출된 점수에 따라 각 그룹에 포함되었다. 4개 그룹의 평균 타이핑 횟수는 각 그룹 별 참가자의 일일 타이핑 횟수를 기준으로 계산되었다. 각 참가자의 타이핑 횟수를 사용하여 각 시간 섹션에 대해 4개의 외로움 그룹에 대해 일원 분산 분석(One-way ANOVA)을 수행하였다. 외로움 그룹 쌍 간의 유의미한 차이를 확인하기 위해 Tukey의 다중 비교 테스트를 사용하여 사후 분석을 수행하였다.

본 연구에서는 간단한 이상치 탐지 알고리즘을 설계하여 외로움 감지 가능성을 확인하였다(그림 2C 참고). 이상 탐지를 위한 데이터 세트에는 수면 시간 동안의 일일 타이핑 횟수를 이용하였다. Very severe loneliness 데이터를 이상값으로 설정하고 나머지 3 그룹에 대한 데이터는 정상으로 설정하였다. 일반 데이터 세트의 80%를 훈련데이터로 사용하고 나머지 20% 데이터를 검증 데이터로 활용하였다. 과적합 방지를 위한 5-fold cross validation을 수행하였고 각 fold 마다 검증 데이터는 겹치지 않았다. 훈련 데이터는 이상값 탐지를 위한 평균 및 표준편차를 계산하는데 사용되었다. 이상치는 훈련 데이터에서 계산된 평균과 미리 정의된 임계값과 편차의 곱의 합보다 큰 값으로 정의되었다. 임계값은 0부터 3까지 0.1 간격으로 수동으로 설정되었고 각 임계값에 대한 False Positive Rate(FPR)와 True Positive Rate(TPR)를 계산하였다.

그 후에 5-fold 각각 FPR 및 TPR를 평균하여 Receiver Operating Characteristics(ROC) 커브를 그리고 Area Under the Curve(AUC)를 계산하여 이상 탐지 성능을 평가하였다.

3. 연구 결과 및 토의

외로움 수준에 따른 일일 키스트로크 패턴은 그림 2A와 같이, Very severe loneliness 그룹에서 다른 그룹에 비해 수면 시간동안 높은 타이핑 횟수를 가지고 아침, 오전에 타이핑 횟수가 낮은 패턴을 보인다. 그림 2B와 같이 수면시간 동안 타이핑 횟수가 Very severe loneliness 그룹에서 다른 그룹에 비해 유의하게 높았다(One-way ANOVA, $F=3.75, p<0.05$). 수면 시간 동안의 타이핑 횟수 데이터를 기반으로 한 이상치 탐지 알고리즘의 성능은 그림 2D와 같이, AUC 0.88로 Very severe loneliness 수준의 개인을 감지하는데 높은 분류 성능을 보여주었다.

본 연구에서 제안한 외로움 수준에 따른 모바일 키스트로크 다이내믹스 특성 분석 결과는 외로움을 많이 느끼는 개인의 수면시간 동안 타이핑 횟수 패턴이 그렇지 않은 개인에 비해 높은 것을 보여주었고, 이 특성을 기반으로 훈련된 이상치 탐지 알고리즘의 높은 분류 성능은 모바일 키스트로크 다이내믹스 데이터를 통해 외로움을 많이 느끼는 사람들을 검출할 수 있는 가능성을 보여주었다.

4. 사사

이 연구는 한국연구재단 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019M3C7A1031278)

5.참고 문헌

[1] S. R. Rosenthal, J. Zhou, and S. T. Booth, "Association between mobile phone screen time and depressive symptoms among college students: A threshold effect," *Human Behavior and Emerging Technologies*, vol. 3, no. 3, pp. 432-440, 2021/07/01 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/hbe2.256>.

[2] J. Zuljeta et al., "Predicting Mood Disturbance Severity with Mobile Phone Keystroke Metadata: A BiAffect Digital Phenotyping Study," *J Med Internet Res*, vol. 20, no. 7, p. e241, 2018/07/20 2018, doi: [10.2196/jmir.9775](https://doi.org/10.2196/jmir.9775).

[3] V. D. K. Doryab Afshaneh, Chikersal Prerna, Dutcher Janine M., Tumminia Michael., Liu Xinwen., Cohen Sheldon., Creswell Kasey., Mankoff Jennifer., Creswell John and D. Dey Anind K., "Identifying Behavioral Phenotypes of Loneliness and Social Isolation with Passive Sensing: Statistical Analysis, Data Mining and Machine Learning of Smartphone and Fitbit Data," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 7, no. s7, p. e13209, 2019/07/24 2019, doi: [10.2196/13209](https://doi.org/10.2196/13209).

[4] C. Vesel et al., "Effects of mood and aging on keystroke dynamics metadata and their diurnal patterns in a large open-science sample: A BiAffect iOS study," (in eng), *J Am Med Inform Assoc*, vol. 27, no. 7, pp. 1007-1018, 2020, doi: [10.1093/jamia/ocaa057](https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa057).

피부전도도 및 뇌파를 활용한 딥러닝 기반 VR면접 사회적 스트레스 감지 기술 개발

김훈겸¹, 송술웅¹, 장동표^{1*}, 조백환^{2*}

한양대학교 생체공학과¹

차의과학대학교 정보의학²

Deep learning-based detection of social stress in virtual reality job interviews using skin conductance and electroencephalogram signals

Hun-gyeom Kim¹, Solwoong Song¹, Dong Pyo Jang^{1*}, Baek Hwan Cho²

Dept. of Biomedical Eng., Hanyang University, Seoul, Korea¹

Dept. of Biomedical Informatics, CHA University School of Medicine, CHA University, Seongnam, Korea²

Inst. of Biomedical Informatics, CHA University School of Medicine, CHA University, Seongnam, Korea²

*dongpjang@gmail.com (D.P. Jang), *baekhwan.cho@cha.ac.kr (B.H. Cho).

Abstract

Stress is a phenomenon that arises when the mental and physical stability, as well as the equilibrium, of the body are under threat. Prolonged stress, persisting over an extended period, is recognized for its potential to give rise to a diverse array of bodily illnesses. Consequently, there has been an increase in research dedicated to measuring and quantifying stress, emphasizing the growing importance of detecting and managing stress. Recent studies, leveraging deep learning techniques, have become prominent. However, challenges arise when attempting to apply stress-inducing protocols or measurement methods to everyday life due to artificial nature of such protocols or the discomfort associated with their implementation. Thus, this study aimed to create a more realistic setting by employing a virtual reality (VR) interview, referencing the Trier Social Stress Test (TSST). The results revealed significant differences in physiological indicators and stress visual analogue scale (VAS) scores compared to pre-interview measures. The data obtained were used to train a convolutional neural network (CNN)-based model, yielding area under the receiver characteristic curve (AUROC) values of 0.930 (± 0.015) for galvanic skin response (GSR) and 0.856 (± 0.050) for electroencephalography (EEG). Building upon the experimental findings, it was confirmed that VR interviews induce social stress. Moreover, the utilization of behind-the-ear single-channel EEG and GSR demonstrates the potential for detecting stress in everyday life scenarios.

1. 연구 배경

스트레스는 신체가 항상성과 안정성을 유지하기 위해 끊임없이 노력하기 때문에 정신적, 육체적 평형을 방해하는 자극에 대한 신체의 반응이다 [1]. 이러한 스트레스 요인에 장기간 노출되면 건강에 해로운 영향을 미쳐 잠재적으로 심혈관 질환 등으로 이어질 수 있다[2-4]. 따라서 스트레스를 측정하고 정량화 하는 것에 대한 관심이 높아지면서[5] 스트레스를 감지하고 관리하는 중요성이 강조되고 있다.

최근 딥 러닝 기술의 발전과 GSR, EEG와 같은 생체신호 지표의 활용으로 스트레스 연구에 대한 관심이 높아졌다. 그러나 이전에 제안된 방법에는 몇 가지 한계가 내재되어 있다. 스트레스를 유도하기 위해 일반적으로 사용되는 Stroop task나 mental subtraction task 등[6, 7]은 일상적인 경험과는 다소 거리가 멀게 느껴질 수 있다. 또한 frontal EEG를 측정하거나, EEG cap을 착용하여 측정하는 방법은 실제로 일상생활에 적용하기에는 어려움이 많다.

따라서 본 연구는 이러한 한계를 극복하고 스트레스 연구가 보다 실생활에 가까워 적용할 수 있게 하는 것을 목표로 한다. 이를 위해 TSST와 같이 널리 알려진 대면 인터뷰 기반 프로토콜[8]에서 영감을 얻어 실험 프로토콜을 설계했다. 또한, 스트레스 상황을 효과적으로 감지하기 위해 착용이 간편한 GSR과 귀 뒤에 위치하는 단일 채널 EEG를

사용[9]하여 이전 측정 방법보다 눈에 잘 띄지 않고 편리한 접근 방식을 추구했다.

2. 연구 방법

A. 피험자

20대의 건강한 30명(남성 16명, 여성 14명, 연령: 23.63 \pm 3.03)이 참여했다. 참가자들은 하루 전부터 음주, 흡연, 카페인 섭취를 자제했으며, 심혈관 질환이 있는 사람은 연구에서 제외되었다. 연구 프로토콜은 한양대학교 기관생명윤리심의 위원회(IRB: HYUIRB-202201-016)의 승인을 받았다. 모든 참가자는 연구에 참여하기 전에 자발적인 동의를 하였다.

B. 실험 디자인

참가자들은 편안하게 앉은 상태에서 실험을 진행했다. 앉은 상태에서 오른쪽 귀 뒤(Behind-the-ear, BTE)에 뇌파 측정 장비[10]를 부착하고 왼쪽 약지와 검지에서 GSR을 측정했다. GSR100C(USA Biopac Systems Inc.)를 사용하여 측정된 GSR신호를 모니터링하고, BTE 기반 장비(UNIST)를 사용하여 EEG를 측정하고 모니터링했다.

실험 프로토콜은 그림1A와 같이 30분간 지속되는 초기 이완 상태(Rest)로 구성되었다. 사회적 스트레스를 유도하기 위해 Session1, 2에서 VR면접을 진행했다. 총 30분간

진행되었다. 마지막으로 20분의 회복(Recovery) 시간이 추가되어 총 90분 동안 진행되었다. 휴식 및 회복 시간 동안 참가자들은 VR장비(썬민트팻)를 통해 고요한 자연경관을 감상했다. 각 Session 전후로 stress VAS설문조사를 실시했고, 생체 신호도 동시에 기록했다.

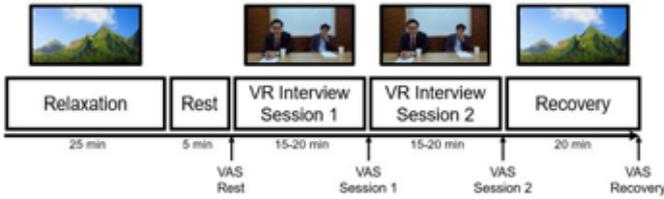


그림 1 실험 프로토콜.

C. 데이터 처리

측정된 생체 신호 데이터의 처리는 MATLAB(MATLAB, USA)을 사용하여 수행하였다. GSR분석을 위해 각 구간 별 tonic component를 뽑아내고 평균을 계산하여 비교했다.

EEG의 경우, noise의 영향을 줄이고자 다양한 주파수 대역에서의 ratio를 조사하였다. 그 중 alpha(8 - 13Hz), beta(13 - 30Hz) 대역에서 유의미한 차이가 관찰되었다. 그 후 각 구간 별 평균과 Rest를 기준으로 통계분석을 수행했다.

딥러닝 모델에 입력할 데이터를 위해 30초 크기로 50% 겹치도록 segment화 되었다. 이를 spectrogram으로 변환하고 CNN 모델에 학습을 시켰다. 그리고 subject-wise 하도록 5개의 fold로 나누어 5-fold cross validation을 진행하였다.

3. 연구 결과

그림 2에 표시된 것처럼 stress VAS를 살펴보면 Rest 구간에서는 1.4 ± 1.3 에서, Session 1은 5.4 ± 1.6 점, Session 2에서 5.8 ± 2.1 으로 상승한 것을 볼 수 있었다. EEG의 경우는 Rest 구간에서 alpha/beta ratio가 1.1 ± 0.8 에서 Session 1, 2에서 각각 11.3 ± 4.0 , 11.0 ± 4.1 으로 증가함을 알 수 있다. 이러한 지표 모두 Session1, 2에서 Rest와 비교했을 때 통계적(paired t-test, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$)으로 유의미한 차이를 보였다.

평가 지표로 area under the characteristic curve(AUROC)를 사용했으며, GSR은 ResNet-152에서 0.930 (± 0.015), EEG는 Inception-v3에서 0.856 (± 0.050)으로 가장 높은 값을 보였다.

그림 2 실험 결과.

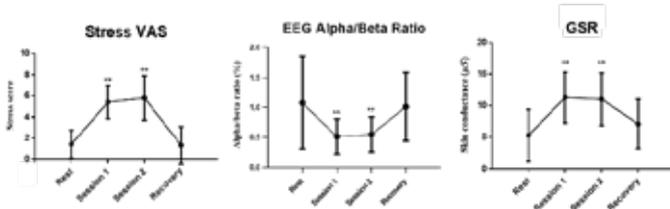


표 1. 실험 결과 AUROC average

Models	Model size (MB)	GSR	EEG
Inception-v3	83	0.906 (± 0.068)	0.856 (± 0.050)
ResNet-50	90	0.910 (± 0.041)	0.839 (± 0.034)
ResNet-152	222	0.930 (± 0.015)	0.840 (± 0.036)
DenseNet-161	102	0.885 (± 0.081)	0.835 (± 0.027)
EfficientNet - b0	16	0.903 (± 0.051)	0.848 (± 0.055)
Vision Transformer	328	0.926 (± 0.025)	0.856 (± 0.053)

3. 토의

VR 면접 구간(Session1, 2)에서 Session 전과 비교했을 때 stress VAS가 눈에 띄게 증가한 것은 VR면접을 통해 실제로 스트레스가 유발되었음을 나타냈다. 또한, 각 생체 신호의 변화 역시 스트레스 반응으로써 변화가 있음을 시사한다.

Behind-the-ear single channel EEG를 활용했기 때문에 다른 연구에 비해 실제 적용가능성이 높다. 그리고 딥러닝의 학습 결과를 고려할 때, 향후 multi-modal 접근 방식으로 GSR과 EEG를 결합하면 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 추측된다.

결론적으로, 이 연구는 GSR과 EEG를 이용하여 사회적 스트레스 모니터링을 더 현실적이고 적용하기 쉽게 할 수 있음을 보여주고 있다.

4. 사사

This research was supported by the Brain Convergence Research Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (No. NRF-2021M3E5D2A01022391).

5. 참고 문헌

- [1] Selye, H., "The stress of life", New York, McGraw-Hill, 1976.
- [2] Sajal Das et al., "Behavioral cardiology: recognizing and addressing the profound impact of psychosocial stress on cardiovascular health," Current atherosclerosis reports, pp.111-118, 2006
- [3] Heikki V. Huikuri., "Heart rate dynamics and vulnerability to ventricular tachyarrhythmias", Annals of medicine, 29:4, pp.324-325, 1997
- [4] Michael A. Brodsky et al., "Ventricular tachyarrhythmia associated with psychological stress", Brief reports, vol.257, no. 15, 1987
- [5] I. Ladakis et al., "Overview of biosignal analysis methods for the assessment of stress," Emerging science journal, vol. 5, 2021
- [6] Seo, Wonju, et al. "Deep learning approach for detecting work-related stress using multimodal signals." IEEE Sensors Journal 22.12 (2022): 11892-11902.
- [7] Ahn, Joong Woo, Yunseo Ku, and Hee Chan Kim. "A novel wearable EEG and ECG recording system for stress assessment." Sensors 19.9 (2019): 1991.
- [8] Kirschbaum, Clemens, Karl-Martin Pirke, and Dirk H. Hellhammer. "The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting." Neuropsychobiology 28.1-2 (1993): 76-81.
- [9] Bleichner, Martin G., and Stefan Debener. "Concealed, unobtrusive ear-centered EEG acquisition: cEEGrids for transparent EEG." Frontiers in human neuroscience 11 (2017): 163.
- [10] Kim, Hyunjoong, et al. "A Behind-The-Ear Patch-Type Mental Healthcare Integrated Interface with 275-Fold Input Impedance Boosting and Adaptive Multimodal Compensation Capabilities." IEEE, 2023.

생체 내 Fast Scan Cyclic Voltammetry를 위한 30 μm 탄소 섬유 미세전극의 식각을 통한 형태 최적화

권하은¹, 조현우², 황상문², 곽영종², 장재현¹, 장동표^{2*}

한양대학교 융합전자공학과¹

한양대학교 생체의공학과²

Improving the Morphology of 30 μm Carbon Fiber Microelectrodes through Etching for In Vivo Fast Scan Cyclic Voltammetry

Haeun Kwon¹, Hyun-U Cho², Sangmun Hwang², Youngjong Kwak², Jaehyun Jang¹, Dong Pyo Jang^{2*}

1 Department of Electronic Engineering, Hanyang University

2 Department of Biomedical Engineering, Hanyang University

*dongpjang@gmail.com

Abstract

Fast scan cyclic voltammetry (FSCV), combined with carbon fiber microelectrodes (CFME) ranging from 7-10 μm in diameter, provides exceptional temporal and spatial resolution and heightened sensitivity for catecholamine families. However, the persistent use of FSCV leads to the over-oxidation and degradation of CFME, resulting in mechanical failure, which makes it hard to sustain detection in the chronic model due to their fragility and limited lifespan. Therefore, this study proposes improved fragility and a short lifetime by using CFME with carbon fiber of 30 μm diameter. Also, the probability of applying thick electrodes for in vivo detection was shown using the electrochemical etching method, which relieved tissue damage as the sharp shape of etched 30 μm CFME. Our research is expected to enhance the mechanical properties and longevity characteristics, contributing to improved reliability of dopamine detection within chronic electrode insertion.

1. 연구 배경

고속 스캔 순환 전압전류법(FSCV)은 일반적으로 7 μm 지름의 탄소 섬유 미세전극(CFME)과 함께 사용하여 카테콜아민 계열 물질의 농도 측정에 뛰어난 감도와 생체 적합성을 제공한다. 이러한 이점을 바탕으로 파킨슨 병과 같은 신경학 및 정신질환적 질병군의 행동과 신경 전달 물질 농도 간의 상관 관계에 대한 연구들이 수행되었다[1]. 그러나 반복적인 전압 인가에 의한 지나친 산화 반응은 CFME의 내구성 저하와 식각을 유발하며, FSCV를 통한 신경 전달 물질의 장기간 측정을 저해하는 요소가 된다.

전극의 내구성과 수명 향상을 위해 탄소 섬유를 대신해 금, 백금과 같은 금속 소재를 활용할 수 있다[2]. 그러나 금속 전극은 반복적인 산화 과정에 의해 부동태화(passivation) 현상이 나타나고 분석 물질과의 전기화학 반응을 감소시켜 민감도를 저해한다. 또한 생체 내 만성 삽입 시 전극 주변에 단백질 퇴적과 같은 생물 오염(biofouling)이 쉬이 나타나기 때문에 만성 삽입에 적합하지 않다.

다른 방법으로는 탄소 섬유의 두께를 증가시켜 내구성을 향상시키며 높은 민감도를 제공할 수 있다[3]. 또한 기존 7 μm 전극에 비해 식각에 의한 전극 수명의 한계를 개선할 수 있다. 그러나 전극의 크기가 증가함에 따라 뇌세포에 가해지는 손상도 비례하는 한계점이 있다. 따라서 본 연구에서는 전기화학적 식각 방법을 통한 원뿔 모양의 30 μm CFME를 제시한다. 30 μm 의 두꺼운 탄소 섬유는 전극의 내구성과 민감도를 향상시키는 동시에 식각에 의한 뾰족한 전극 모양을 통해 전극 삽입에 따른 세포 손상을 최소화하였다.

2. 연구 방법

탄소 섬유 미세전극 제작 실험에 사용된 7 μm CFME는 AS4 (Hexel Stanford, CT)를 통해 제작되었으며 30 μm

CFME는 WPI(World Precision Instruments, FL, US)의 제품을 통해 제작되었다. 원기둥 형태의 전극을 제작하기 위해 약 100 μm 길이로 탄소 섬유를 절단하였으며, 실험을 진행하기 전 -0.4 - 1.5 V, 30 Hz의 FSCV 파형을 인가한 후 -0.4 - 1.3 V, 10 Hz의 일반적인 FSCV 파형을 통해 측정하였다.

원뿔 형태의 30 μm 전극은 전기화학적 식각(electrochemical etching) 기법을 통하여 제작되었다. 식각은 그림 2a. 에서와 같이 트리스(TIRS) 완충액에 담긴 전극을 선형 액추에이터를 통해 제어하며 이루어진다. 10 V의 직류 전압을 인가하여 발생하는 전기 분해에 의해 탄소 섬유가 분해되며, 약 20 초가 지나면 완전히 절단된다. 이러한 식각 과정 중 전극을 일정한 속도로 위로 움직여 원뿔 모양의 30 μm CFME를 제작한다.

실험동물 및 생체 내 도파민 측정 본 연구에서는 Sprague-Dawley 수컷 쥐(Orient Bio, Korea)를 대상으로 생체 내 도파민 농도를 측정하였다. 한양대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)에서 동물 실험을 승인하였으며(Seoul, Korea), 실험동물은 일정한 온도와 습도, 12시간의 광주기 환경에서 사료와 물을 자율 급여하여 사육하였다. 수술 시, 우렌탄(1.6g/kg, i.p., Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 복강 주사로 주입하여 마취했으며 Stereotaxic frame (Model 900, David Kopf Instruments, Tujunga, CA)를 사용하였다. 도파민 측정을 위해 CFME를 선조체(striatum, AP +1.2 mm; ML +2.0 mm; DV -4.5 - -6.0 mm)에 삽입하였으며 Ag/AgCl 기준 전극은 반대측 피질에 삽입되었다. 자극 전극(Plastic One,

MS303/2, Roanoke, VA, USA)은 내측 전뇌 다발 (MFB, AP - 4.6 mm; ML +1.4 mm; DV -8.5 - -9 mm)에 배치되어 전기 자극을 통해 도파민 분비를 유발하였다. 전기 자극은 WINCS Harmoni 시스템을 사용하여 10분마다 2초 동안 2ms 펄스 폭, 300 μ A, 60 Hz의 양극 펄스로 인가하였다[4].

3. 연구 결과

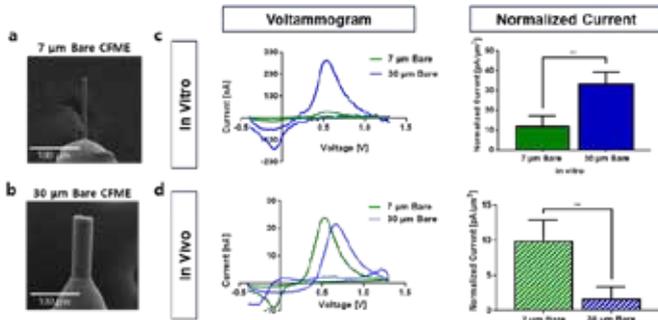


그림 1. 7 μ m 탄소 섬유 미세전극과 30 μ m CFME의 생체 내, 외에서의 특성. (a)-(b) 7 μ m CFME와 30 μ m CFME의 SEM 이미지. (c-d) 생체 외, 내에서 도파민 측정 볼타모그램과 볼타모그램의 산화 전류의 최대값. 산화 전류의 최대값은 각 전극의 표면적으로 정규화 하였다. 결과는 평균 \pm 표준편차 형식으로 표시하였다. n=5

탄소 섬유를 절단하여 제작된 원기둥 형태의 전극은 그림 1a-b와 같으며, 7 μ m CFME와 30 μ m CFME의 특성을 비교하기 위하여 FSCV 기술을 통해 비커와 선조체에서 도파민을 측정하였다(그림 1c-d). 비커에서 1 μ M의 도파민을 측정하고, 원기둥 형태의 30 μ m CFME의 경우 300.6 \pm 86.7 nA의 산화 전류가 측정되었으며 7 μ m CFME는 27.3 \pm 10.9 nA의 산화 전류를 측정하여 30 μ m CFME가 약 11.0배 높은 민감도를 보였다(n=5, 그림 1c). 또한 각 전극의 표면적으로 나눈 정규화 된 전류에서도 30 μ m CFME와 7 μ m CFME가 각각 33.3 \pm 5.9 pA/ μ m²와 12.2 \pm 4.9 pA/ μ m²로 30 μ m 탄소 섬유 전극이 2.7배 높은 민감도를 가짐을 확인할 수 있었다. 이는 30 μ m 탄소 섬유가 7 μ m 탄소 섬유보다 다공성 구조로 같은 표면적에서도 더 많은 양의 도파민이 흡착됨으로 볼 수 있다.

그러나 선조체에서 측정한 도파민 산화 전류 결과에서는 생체 외 측정 결과와 상반되는 결과를 보였다. 기존 30 μ m 전극이 7 μ m 전극보다 약 11.0 배 높은 민감도를 보인 반면 생체 내에서는 0.9 배 낮은 측정 전류를 보였다(n=5, 그림 1d). 정규화 된 전류에서도 30 μ m CFME는 1.7 \pm 1.7 pA/ μ m²로 7 μ m CFME에 비해 17.2% 수준의 정규화 전류를 보였다(9.9 \pm 2.9 pA/ μ m²). 이는 두껍고 뭉툭한 전극의 삽입으로 인한 세포 손상이 세포 밖으로의 도파민 분비를 저하시킴으로 추측할 수 있다.

30 μ m CFME의 세포 손상을 줄이고 생체 내 적용 가능성을 향상하기 위해 그림 2a의 식각 과정을 거쳐 원뿔 모양으로 변형하였다(그림 2c). 1 μ M 도파민 측정 결과 식각 전후 볼타모그램의 형상과 최대 산화 전류의 값이 동일하게 나타났으며, 뿐만 아니라 100 nM에서 2 μ M의 도파민과 정규화 전류의 기울기를 통해 두 전극의 민감도와 흡착성이 동일함을 확인할 수 있다(그림 2d. n=5. 원기둥 30 μ m CFME 기울기: 24.2, 원뿔 30 μ m CFME 기울기: 23.8). 이를 통해 식각 과정에서 발생하는 전기분해는 전극의 전기화학적 특성에는 영향을 미치지 않으며 형태의 변형만 유도함을 알 수 있다.

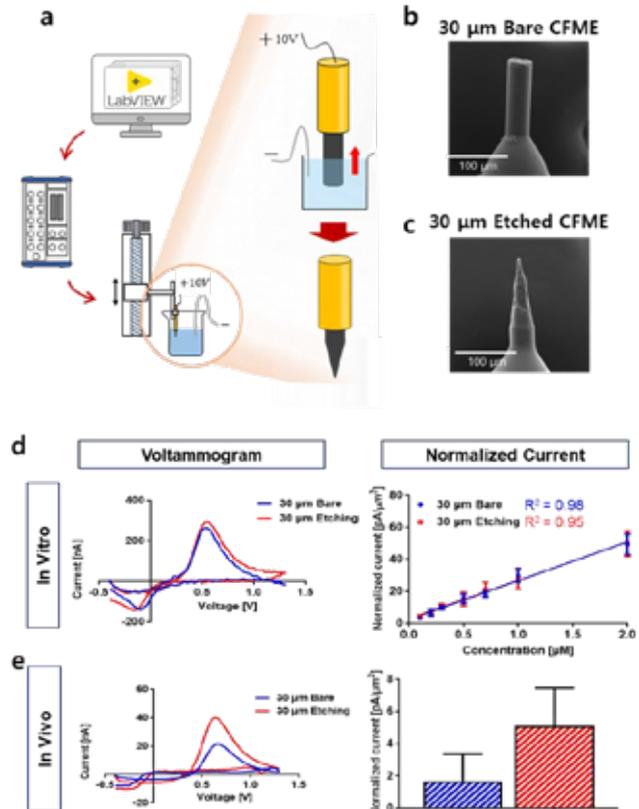


그림 2. 원뿔 모양 30 μ m CFME의 식각 과정과 식각 전후 전극 형태에 따른 생체 내, 외에서의 특성. (a) 원뿔 형태 30 μ m CFME 제작을 위한 전기화학적 식각 과정. (b-c) 원기둥 형태와 원뿔 형태 30 μ m CFME의 SEM 이미지. (d-e) 생체 외, 내에서 도파민 측정 볼타모그램과 볼타모그램의 산화 전류의 최대값. 산화 전류의 최대값은 각 전극의 표면적으로 정규화 하였다. 생체 외 측정 볼타모그램은 1 μ M 도파민에 대한 그림이다. 결과는 평균 \pm 표준편차 형식으로 표시하였다. n=5

반면 선조체 영역에서 측정된 정규화 산화 전류의 경우 원뿔 형태의 30 μ m CFME가 5.1 \pm 2.4 pA/ μ m²로 식각 전보다 3.1 배 증가한 성능을 보인다(1.7 \pm 2.4 pA/ μ m²). 이러한 차이는 위 결과들을 통해 30 μ m CFME의 식각이 삽입 과정에서 발생하는 세포 손상을 완화하기 때문으로 볼 수 있다.

4. 결론

본 연구에서는 제시된 실험 결과를 통해 원뿔 형태의 30 μ m CFME의 향상된 민감도뿐만 아니라 두꺼운 전극의 생체 내 측정 적용 가능성을 보였다. 이를 통해 두꺼운 전극의 향상된 내구성과 전극 수명을 기반으로 만성 삽입된 전극에서의 지속적인 FSCV 측정에 기여할 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF 2021R1A2B5B02002437)

6.참고 문헌

[1] T. D. Kozai, A. S. Jaquins-Gerstl, A. L. Vazquez, A. C. Michael, and X. T. Cui, "Brain tissue responses to neural implants impact signal sensitivity and intervention strategies," *ACS Chem Neurosci*, vol. 6, no. 1, pp. 48-67, Jan 21, 2015.
 [2] M. K. Zachek, A. Hermans, R. M. Wightman, and G. S.

McCarty, "Electrochemical Dopamine Detection: Comparing Gold and Carbon Fiber Microelectrodes using Background Subtracted Fast Scan Cyclic Voltammetry," *J Electroanal Chem (Lausanne)*, vol. 614, no. 1-2, pp. 113-120, 2008.

[3] H. Chadchankar, and L. Yavich, "Characterization of a 32 μm diameter carbon fiber electrode for in vivo fast-scan cyclic voltammetry," *J Neurosci Methods*, vol. 211, no. 2, pp. 218-26, Nov 15, 2012.

[4] K. H. Lee, J. L. Lujan, J. K. Trevathan, E. K. Ross, J. J. Bartoletta, H. O. Park, S. B. Paek, E. N. Nicolai, J. H. Lee, H. K. Min, C. J. Kimble, C. D. Blaha, and K. E. Bennet, "WINCS Harmoni: Closed-loop dynamic neurochemical control of therapeutic interventions," *Sci Rep*, vol. 7, pp. 46675, Apr 28, 2017.

무음 간격 선행 펄스에 의한 청성 놀람 억제율 분석 방법 제안

전수진^{1*}, 김형범¹, 김서진¹, 서은빈¹, 박일용¹

단국대학교 의과대학 의공학교실¹

Proposal on an analysis method for measuring gap prepulse inhibition of acoustic startle response

Soo Jin Jeon¹, Hyeongbeom Kim¹, Seojin Kim¹, Eunbin Seo¹, Ilyong Park^{1,*}
Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Dankook University, Korea
*piyong@dankook.ac.kr

Abstract

In this study, we have statistically verified GPIAS variability due to experimental variables for each animal type. Also, we propose a method to determine the variability of the measured GPIAS values through confidence interval. We calculated full combinatorial ratios and logarithm conversion of the ratios, and the mean, median and 95% confidence interval for the bootstrapped GPIAS values. Then, we compared and analyzed the GPIAS results for two types of experimental animals. As a result, as well our results show generally the consistency with the existing research results, our proposed method could provide confidence interval inferences for the measured GPIAS values. We confirmed that researchers can infer the variability of the measured GPIAS values. It is necessary to apply the proposed method to a more diverse and larger number of experimental animals in future research to assess its effectiveness.

1. 연구 배경

이명을 객관적으로 평가하기 위한 검사 방법에 대한 연구가 중요하고 여러 연구자들이 그 방법을 찾고 있으나 아직 확립된 방법이 없는 실정이다. 최근에 prepulse inhibition (PPI) 기법을 활용한 GPIAS (gap prepulse inhibition of acoustic startle) 기법이 개발되어 객관적 이명 검사 방법으로 이용되고 있으나 아직 이명 발생 유무를 판단하는 기준이 불확실하고 실험동물의 종류에 따른 변동성으로 인한 문제점을 해소하기 위해 GPIAS 측정값 분석 방법에 대한 여러 연구가 진행되어 왔다[1-3].

현재 이명 존재 유무를 판단하는 기준은 그림 1과 같이 정상 청력 개체가 보이는 무음 간격 선행 펄스에 의한 놀람 반응 억제율에 비해 이명 보유 개체의 억제율이 유의하게 차이가 있는지를 확인하는 방식으로 이루어진다. 그러나 이러한 방식의 기존 GPIAS 방법으로는 하나의 개체당 1:1의 비율로 gap 반응과 no gap 반응 데이터를 얻게 되면 하나의 억제율(GPIAS)만을 산출하게 되어 반드시 여러 개체에 대해 측정을 하여 두 군집간의 통계검정을 하게 된다. 즉, 한 개체가 실험 변인에 의해 이명의 존재에 따라 얼마나 유의하게 GPIAS 변동이 발생하였는지 판단에 어려움이 존재하게 된다.

2. 연구 방법

Schilling(2019)은 한 개체에서 측정된 gap과 no gap 반응 데이터를 로그 정규화(log normalized)된 완전 조합 비율(full combinatorial ratio)라는 방법을 통해 GPIAS 측정값의 변동성을 통계 검정하는 방안을 제시하였다[1]. 그러나 해당 방법은 한 개체에서 측정된 GPIAS 값이 어떤 변동성을 가지는지 추정하는 것이 생략되어 있었다. 따라서, 본 연구에서는 한 개체에 대해 이명을 유발하거나 GPIAS에 영향을 줄 수 있는 실험 변인에 따른 효과가 유의한지 판단하는 것과 동시에 측정된 GPIAS 값에 대해 얼마나 변동성을 가지는지 그 신뢰 구간을 추론하는 GPIAS 분석 방법을 제안한다. 본 연구에서 제안한 방법은 그림 2와 같이 완전 조합 비율을 먼저 구하고 로그 (log) 함수를

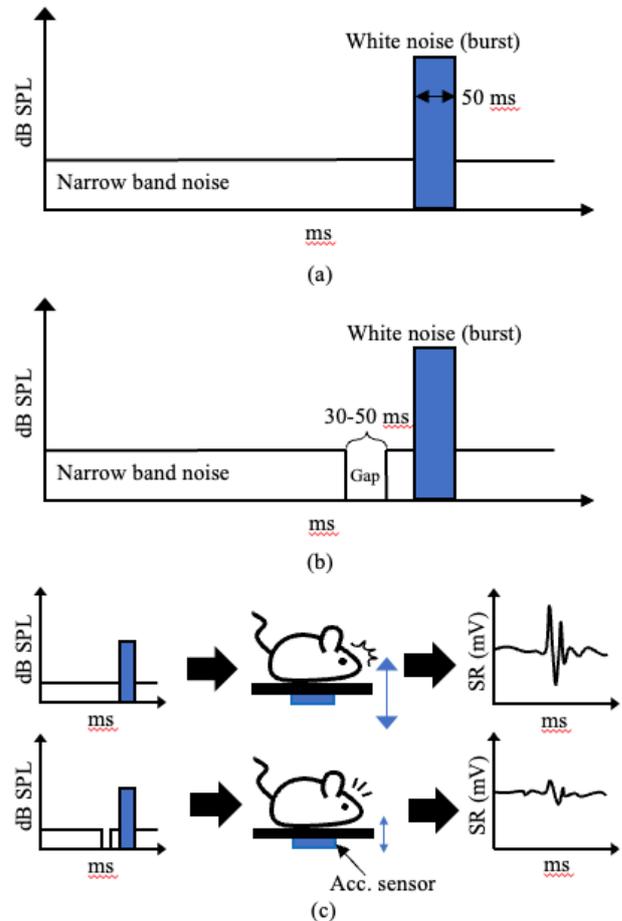


그림 1. GPIAS의 기본 개념도. (a) 무음 간격 선행 펄스가 없는 소리자극의 형태(no-gap stimulus)와 (b) 무음 간격이 있는 소리자극(gap prepulse stimulus)의 모습, (c) 정상 청력의 경우 무음 간격 선행 펄스에 의한 청성 놀람 억제 현상

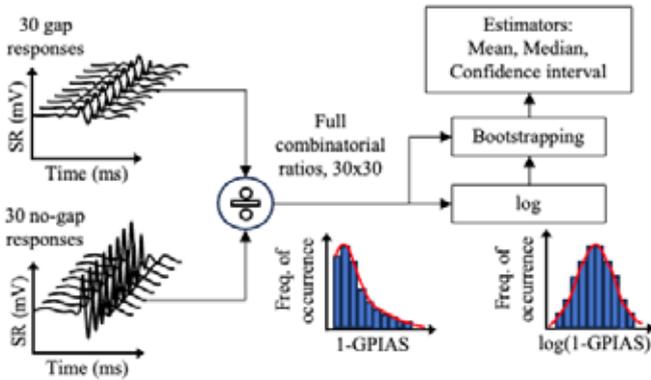


그림 2. Gap 및 no-gap 반응 데이터에 대한 로그 정규화 완전 조합 비율 산출 및 부트스트래핑 적용 과정

적용하여 정규화 분포를 부트스트래핑 (bootstrapping) 기법을 적용하여 평균 (mean) 또는 중간값 (median) 추정을 통해 대표값과 신뢰구간을 추정하는 방법을 사용하였다.

3. 연구 결과

GPIAS 측정 실험에 가장 일반적으로 많이 쓰이는 SD-rat과 mouse에 대해 1:1 비율의 무작위 gap 자극과 no gap 자극을 가하여 얻어진 단일 개체별 gap 및 no gap 데이터를 이용하여, 그림 3과 같이 full combinatorial ratio 산출 및 로그 정규화, 그리고 그림 4와 5에서 보는 것과 같이 bootstrapping된 GPIAS값의 평균과 중간값, 그리고 95% 신뢰구간을 구하였다. 타 연구자들의 결과와 유사하게 두 종류의 동물에서 full combinatorial ratio는 모두 log normal 분포를 보였으며, SD-rat의 GPIAS가 mouse에 비해 더 컸으며, mouse는 상대적으로 작은 억제율을 의미하는 낮은 GPIAS를 가짐을 알 수 있다. 또한, 두 가지 동물 데이터에 대해 bootstrapped GPIAS 중간값이 평균값보다 더 변동성이 작음을 확인하였다. 하지만, 두 동물 간의 bootstrapped GPIAS 평균값과 중간값 및 신뢰구간의 변동성에서는 차이가 크지 않았다. 이는 동물 종류에 관계없이 GPIAS값을 추정할 때 평균보다는 중간값을 취하는 것이 그 변동성을 줄일 수 있다는 것을 보여준다.

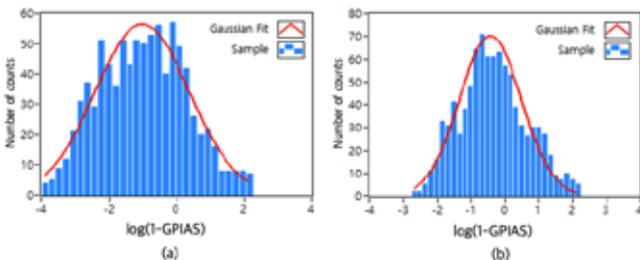


그림 3. 대수정규화된 완전조합 비율(log normalized full combinatorial ratio)산출에 기반한 (a) SD-rat 및 (b) ICR mouse에 대한 각각의 (1-GPIAS) 값 분포 비교

본 연구에서는 이명의 존재 유무를 객관적으로 판단하는데 이용되는 GPIAS 측정법에 대해 한 개체별로 실험 변인에 의한 GPIAS 변동성을 통계적으로 검증하고 측정된 GPIAS값의 변동성을 신뢰구간을 통해 알 수 있는 방법을 제안하고자 하였다. full combinatorial ratio 산출 및 대수화, 그리고 bootstrapping된 GPIAS값의 평균과 중간값 및 95% 신뢰구간을 일반적으로 사용되는 두 종류의 실험 동물에 대해 산출하였으며 그 결과를 비교 및 분석하였다. 그 결과, 대체로 기존 연구 결과에 부합함과 동시에 측정된 GPIAS

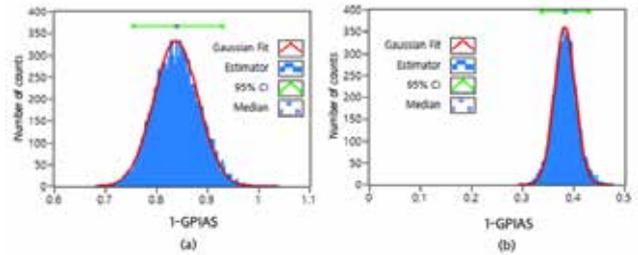


그림 4. SD-rat에 대한 부트스트래핑된 (1-GPIAS)값의 (a)평균 및 (b)중간값 추정분포와 95% 신뢰구간의 비교

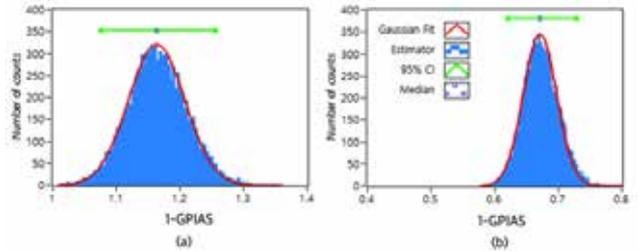


그림 5. ICR mouse에 대한 부트스트래핑된 (1-GPIAS)값의 (a)평균 및 (b)중간값 추정분포와 95% 신뢰구간의 비교

값에 대해 그 신뢰 구간 추론을 제시하여 연구자로 하여금 측정된 GPIAS값의 변동성을 유추할 수 있다는 점을 확인하였다. 추후 연구를 통해 보다 다양하고 많은 수의 실험 동물에 대해 제안한 방법을 적용하여 효용성을 파악하는 것이 필요하다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 이공분야 기초연구사업 성과임. (NRF-2022R1F1A107377211)

5.참고 문헌

- [1] Achim Schilling et al, "A New Statistical Approach for the Evaluation of Gap-prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex (GPIAS) for Tinnitus Assessment," *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, Vol. 11, No. 198, pp. 1-12, 2017
- [2] Ryan J. Longenecker et al, "Addressing variability in the acoustic startle reflex for accurate gap detection assessment," *Hearing Research*, Vol. 363, No. 1, pp. 119-135, 2018
- [3] Richard Gerum et al, "Open(G)PIAS: An Open-Source Solution for the Construction of a High-Precision Acoustic Startle Response Setup for Tinnitus Screening and Threshold Estimation in Rodents," *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, Vol. 13, No. 140, pp. 1-8, 2019
- [4] Carol A. Bauer and Thomas J. Brozoski, "Assessing Tinnitus and Prospective Tinnitus Therapeutics Using a Psychophysical Animal Model," *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, Vol. 2, No. 1, pp. 54-64, 2001
- [5] Poram Jeon et al, "An Implementation of a GPIAS Measurement System for Animal Tinnitus Detection and Study on Effect of Starting Point of Stimulus Background Sound on Startle Response," *Journal of Sensor Science and Technology*, Vol. 22, No. 6, pp. 410-414, 2013
- [6] Alexander Galazyuk and Sylvie Hebert, "Gap-prepulse inhibition of the acoustic startle reflex (GPIAS) for tinnitus assessment: current status and future directions," *Frontiers in Neurology*, Vol. 6, No. 88, pp. 1-12, 2015

Skeleton-based Action Recognition Algorithm with Optimal Transport

원지환¹, 박철수^{1*}

광운대학교 컴퓨터공학과¹

Skeleton-based Action Recognition Algorithm with Optimal Transport

Jihwan Won¹, Cheolsoo Park^{1*}

¹ School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

*Correspondence: parkcheolsoo.kw.ac.kr

Abstract

Human Action Recognition (HAR) is an increasingly prominent field, with applications in areas such as autonomous driving, human-computer interaction, and robotics. Many efforts are being made to recognize actions from videos, but it remains a challenging task. This is because of the significant spatiotemporal complexity involved, and videos are heavily influenced by various factors such as background, lighting, and more. As a result, there are numerous attempts to reduce this noise by using Human Skeletons extracted from videos. In this paper, we propose a Skeleton-based Action Recognition Algorithm that utilizes Optimal Transport to process Human Skeletons.

1. 연구 배경

최근, Human Action Recognition(HAR)은 자율 주행 부터 로봇 공학, 환경 모니터링 등 다양한 응용 분야에서 인간-컴퓨터 상호 작용을 위해 많은 주목을 받고 있다. HAR은 인간의 동작을 비디오 데이터를 통해 자동으로 인식하고 분석하는 것을 목표로 하고있으며, 이는 컴퓨터 비전 분야에서 어려운 문제 중 하나로 여겨진다[1].

RGB-video를 통한 다양한 연구가 진행 중이지만, RGB - video는 배경, 조명 등 여러 외부 요인에 강하게 영향을 받아 노이즈로 작용하여 데이터 분석을 어렵게 만드는 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 Skeleton-video가 주목 받고 있다[2, 3]. Skeleton은 pose-extractor를 통해 비디오에서 추출되며, 각 관절 좌표의 시퀀스로 나타나게 된다. 이러한 시퀀스에는 Skeleton의 관절 정보만 나타나게 되므로 비교적 조명과 같은 노이즈에 강건한 특징이 있다. 이러한 Skeleton-video 데이터는 Spatial-Temporal한 특성을 가지고 있다[4].

이러한 데이터를 분석하기 위해 주로 딥러닝의 Graph Convolutional Network(GCN) 모델이 사용되고 있다. GCN은 각 관절의 노드를 사람의 관절의 물리적 연결 형태에 따라 엣지로 연결하여 그래프를 구성하며, Convolutional Layer가 그래프에 적용되어 Spatial-Temporal 패턴을 발견하여 행동을 분류하게된다[4].

그러나 GCN모델을 학습하는 과정은 시간, 에너지 비용이 많이 들고, 모델의 크기가 커질수록 이러한 비용이 증가하는 문제가 있다[5].

본 논문에서는 딥러닝 모델에 대안으로 Optimal Transport를 활용한 알고리즘을 제안한다. 예측하고자하는 행동 데이터를 각각의 행동 클래스를 대표하는 데이터들과의 유사도 거리를 피쳐로하여 동작 클래스를 예측하게 된다. 이때 유사도 거리는 Optimal transport를 사용하여 계산하며, Optimal transport를 이용하여 계산한 거리는 하나의 분포를 다른 분포로 이동 시킬때의 코스트이며, 여러가지 방법 중 최적의 방법으로 이동했을 때 소모되는 코스트를 나타낸다.

몸의 파트별 feature를 추출하기 위해, 제안된 모델은 하나의 Skeleton을 오른쪽과 왼쪽 각각의 팔, 다리, 그리고 몸의 총 5개 파트로 분할하였다. 각각에 대해 Optimal transport를 적용 하였다. 추출된 피쳐를 단순한 구조의

DNN에 입력하여 결과를 예측하게 된다. 이러한 방식을 통해, 기존 GCN기반 접근 방식의 제약을 벗어나 HAR분야의 새로운 방법을 제시한다.

2. 연구 방법

연구에서는 NTU-RGB+D-60 데이터[6]를 사용하였다. NTU-RGB+D 60 데이터셋은 60개의 다양한 행동 클래스를 가진 동작 데이터셋으로, 인간의 동작을 3D 공간 좌표로 기록하고 있다. 각 프레임은 25개의 관절로 이루어져 있으며, 각 관절은 X, Y, Z 좌표값이 표현되어 있다.

이 데이터셋에서 몸의 중심 관절 좌표를 0, 0, 0으로 이동하여 공간 상의 위치정보를 지우고 자세 정보만을 남겨두어, 시간에 따른 자세 정보만으로 클래스를 예측할 수 있도록 하였다. 본 실험에서는 60개의 클래스 중 11개의 클래스만을 사용하였다.

클래스 예측을 위한 Target data와 각각의 동작 마다 하나의 대표 동작 Source data의 차이값을 피쳐로 하여, Target data와 Source data가 같은 클래스인지 예측하도록 하였다. 사람 동작의 세부적인 자세 비교를 위해 각각의 스켈레톤을 오른쪽 과 왼쪽 각각의 팔, 다리 그리고 몸 총 5개의 part로 분할하여, 각각의 part마다 총 5개의 distance feature를 뽑아내게 된다.

여기서 두 행동에서 하나의 skeleton part를 시간축에

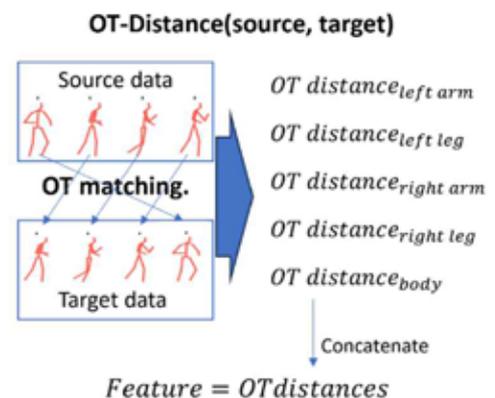


그림 1. Optimal transport Matching

분포하는 노드로 간주하여 계산하게 되며, 대표 클래스 동작과 현재 동작의 분포 차이를 Optimal transport를 이용하여 계산한다.

Optimal Transport는 확률 분포를 비교하기 위한 방법으로 하나의 분포를 다른 분포로 이동시키는 가장 코스트가 낮은 방법을 찾는다[7]. 최적 운송 문제는 원래 Monge에 의해 연구 되었고, Monge Problem은 다음과 같이 정의된다.

$$\inf_T \int \|x - T(x)\|^p dP(x) \quad (1)$$

$T_{\#}P = Q$ 를 만족하는 모든 든 운송맵에 대한 infimum으로 정의된다. 이 infimum이 존재할 때, 이를 최적 운송 맵이라 하지만, 항상 최적 운송맵이 존재하는 것은 아니다. Kantorovich는 최적 운송 문제를 완화한 것으로, 최적 운송 계획 $K(P, Q)$ 는 다음과 같이 정의된다.

$$K(P, Q) = \inf_{J \in \mathcal{J}(P, Q)} \int \|x - y\|^p dJ(x, y) \quad (2)$$

Monge Problem에서 최적 운송 맵을 찾는 것은 어려울 수 있지만, Kantorovich 완화를 사용하면 더 효율적으로 문제를 다룰 수 있다. 완화된 Monge Problem에서 최적 운송 맵은 Sinkhorn-knopp 알고리즘을 통해 계산할 수 있다.

```
# Sinkhorn-Knopp
def sinkhorn(scores, eps=0.05, niters=3):
    Q = exp(scores / eps).T
    Q /= sum(Q)
    K, B = Q.shape
    u, r, c = zeros(K), ones(K) / K, ones(B) / B
    for _ in range(niters):
        u = sum(Q, dim=1)
        Q *= (r / u).unsqueeze(1)
        Q *= (c / sum(Q, dim=0)).unsqueeze(0)
    return (Q / sum(Q, dim=0, keepdim=True)).T
```

최종적으로 구해진 5개의 신체 파트별 피쳐를 3layers로 이루어진 매우 단순한 DNN을 이용하여 분류하였고, 예측 정확도는 75.58%를 달성하였다.

3. 연구 결과

GCN등의 뉴럴네트워크를 학습시켜 피쳐를 뽑는 것이 아닌 Optimal transport를 이용하여 피쳐를 추출하였다. Optimal transport를 이용한 피쳐 추출 방법의 주요 장점 중 하나는 사전 학습 단계가 전혀 필요하지 않다는것이다. 이 방법은 데이터를 직접 분석하여 피쳐를 추출하게되어 데이터가 풍부하지 않거나 특정 도메인에 대한 사전 학습 모델을 구축하기 어려운 경우 사용할 수 있다. 비록 클래스의 일부분을 사용하였지만, Optimal transport를 통해 추출한 피쳐는 데이터 간의 관계와 비교를 통해 추출된 풍부한 정보를 가질 수 있으며, 이를 통해 비디오에서 추출한 인간 스켈레톤을 활용한 Human Action Recognition Applications에 적용될 수 있는 가능성을 보여준다.

4. Acknowledgements

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-

2017R1A5A1015596).

이 논문은 2022년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술평가관리원의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2022-00154678)

5.참고 문헌

[1] Zhang, H.B., Zhang, Y.X., Zhong, B., Lei, Q., Yang, L., Du, J.X. and Chen, D.S., 2019. A comprehensive survey of vision-based human action recognition methods. *Sensors*, 19(5), p.1005.

[2] Papadopoulos, G.T.; Axenopoulos, A.; Daras, P. Real-time skeleton-tracking-based human action recognition using kinect data. In *Proceedings of the International Conference on Multimedia Modeling*, Dublin, Ireland, 6–10 January 2014; pp. 473–483

[3] Li, M.; Leung, H.; Shum, H.P.H. Human action recognition via skeletal and depth based feature fusion. In *Proceedings of the Motion in Games 2016*, Burlingame, CA, USA, 10–12 October 2016; pp. 123–132.

[4] Yan, S., Xiong, Y. and Lin, D., 2018, April. Spatial temporal graph convolutional networks for skeleton-based action recognition. In *Proceedings of the AAAI conference on artificial intelligence* (Vol. 32, No. 1).

[5] Zou, D., Hu, Z., Wang, Y., Jiang, S., Sun, Y. and Gu, Q., 2019. Layer-dependent importance sampling for training deep and large graph convolutional networks. *Advances in neural information processing systems*, 32.

[6] Shahroudy, A., Liu, J., Ng, T.T. and Wang, G., 2016. Ntu rgb+ d: A large scale dataset for 3d human activity analysis. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* (pp. 1010-1019).

[7] Peyré, G. and Cuturi, M., 2017. Computational optimal transport. *Center for Research in Economics and Statistics Working Papers*, (2017-86).

멀티모달 생체신호 바탕 태아 심음 신호 추출 알고리즘 개발에 관한 기초 연구

이상원¹, 김동희¹, 김도훈¹, 김근형¹, 나강오², 박희준², 김민석⁴, 박가영⁴, 웨이췌^{2,3*}

계명대학교 공과대학 컴퓨터공학과¹ 계명대학교 공과대학 의용공학과²

주식회사 클레어오디언스³ 계명대학교 산학협력단⁴

A basic study for developing fetal phonocardiograph extraction based on multi-modal physiological signals

Sangwon Lee¹, Dong Hui Kim¹, Dohun Kim¹, Geunh yeong Kim¹, Gang Oh Na²,

Hee-Jun Park², Min Seok Kim³, Ga Young Park³, Qun Wei^{2,3*}

College of Engineering, Department of Computer Engineering, Keimyung University, Korea

College of Engineering, Department of Biomedical Engineering, Keimyung University, Korea

Industry-Academic Cooperation Foundation, Keimyung University, Korea

Clairaudience Co., Ltd.

*weiqun@kmu.ac.kr

Abstract

Continuous monitoring of pregnant woman is essential. Typically, to conduct health monitoring, continuous consultation with a specialist and examinations using specialized equipment are required. However, due to the increasing age of childbirth and women's economic activities, situations arise where regular check-ups are not possible. To address these issues, we aim to develop algorithms for wearable systems that can monitor vital signs at home. The algorithm devised in this study involves preprocessing of the maternal PPG signal and PCG signal, including normalization, Bandpass filtering, Shannon Entropy, and then extracting peaks. This analysis, based on the maternal PPG signal, allows for the measurement of fetal heart sounds in the PCG signal.

1. 연구 배경

최근 결혼 및 출산 연령이 계속 늦춰지고 있다. 이로 인해 임신 합병증으로 인한 조산과 유산의 발생률이 점점 증가하는 추세이다. 또한, 여성의 경제 활동이 증가하여 정기 검진을 할 시간적 여유를 갖기가 어려워지고 있다. 이러한 원인으로 산모들이 적절한 의료 관리와 모니터링을 받지 못하고 있어서 조산과 유산을 예방하기 힘들고 선천성 기형아의 수도 증가하고 있다[1]. 다음과 같은 배경 아래 산모와 태아의 건강을 지속적으로 확인할 수 있는 기술의 개발이 필요하다. 현재까지는 초음파 기반의 모니터링 기술이 많이 활용되고 있으나 이러한 기술은 검사에 있어 전문의와 전문 장비들이 필요하기에 상당한 비용과 시간이 발생한다[2]. 이러한 문제점 때문에 PPG, PCG, ECG 등 생체 신호를 측정하고 가정에서도 건강 관리를 할 수 있는 소형 웨어러블 기기가 발전하고 있는 추세이다[3]. 따라서 본 연구에서는 산모의 PPG와 PCG를 동시 측정하여 산모 및 태아의 건강 상태를 모니터링을 가정에서 할 수 있는 웨어러블 시스템을 개발하고자 한다. 본 논문에서 개발한 장치로 측정된 PPG와 PCG 신호를 Shannon Entropy, Bandpass filtering를 통하여 전처리를 진행하고 Peak를 찾은 뒤 데이터를 상호 비교하여 산모의 생체 데이터에서 태아의 생체 데이터를 분석 및 추출하고자 한다. 추출한 데이터를 통해 산모와 태아의 건강 상태를 지속적으로 관리할 수 있고 큰 편의성과 접근성을 제공하여 앞으로 있을 고령 출산과 출산 위험에 대응하는 중요 역할을 하고자 한다. 따라서 본 논문에서 제안한 기술은 현재 증가하고 있는 결혼 및 출산 연령으로 인해 발생하는 임신 합병증과 여성의 사회 활동 증가로 인한 지속적인 건강 모니터링의 어려움 등의 문제를 해결할 수 있도록 하는 것을 목표로 두고자 한다.

2. 연구 방법

본 알고리즘은 맥파 및 심음 측정부에서 얻은 산모의 PPG신호와 PCG신호를 바탕으로 태아의 PCG신호를 추출하는 알고리즘을 제안하였고 이에 대한 순서도는 그림1에 나타났다. 본격적인 분석에 앞서 위의 제안된 알고리즘에 사용되는 데이터는 DC Offset이 존재하는 문제가 발생했다. 따라서 추세적 변동 분석(Detrended fluctuation analysis)을 활용한 DC Offset Removal를 수행하여 DC Level 성분을 제거하여 신호를 평탄화 하는 작업을 진행하였다. 또한, 생체 데이터 측정에 있어 초기값에 오차가 비교적 높게 나타나 초기 값을 부분을 제거하고 비교를 진행하였다. PCG와 PPG 신호는 별도의 과정을 거쳐 Peak에 대한 분석을 수행한다. 먼저 PPG 신호는 전체 데이터를 0과 1사이의 값으로 변환하는 Min-Max Scaling 기법을 활용하여 PCG와 비교분석에 용이하도록 측정범위를 정규화 한다. 또한, 신호의 샘플링 주파수(Sampling Frequency)를 일치시키기 위해 반복기법(Replication)을 사용했다. 마지막으로 신호의 중앙값을 기준으로 Peak Interval에 해당하는 Peak의 위치를 감지하는 알고리즘을 통해 추출된 데이터는 산모의 PPG 신호의 Peak에 대한 위치 값을 가지기 때문에 이후 태아의 PCG 데이터 분류를 위한 기준 데이터가 된다. 다음으로 태아의 신호를 측정하기 산모의 복부 하부에서 측정된 심음을 가지고 분석을 진행하였다. 이때, 측정되는 PCG는 외부 노이즈에 취약하기 때문에 데이터의 무질서도를 통하여 불확실성을 분석하는 Shannon Entropy 기법을 활용하여 분석을 진행하여 전체 데이터에 대한 Entropy를 기준으로 값이 더 낮은 즉, 분산이 큰 값을 제거한다[4]. 또한, 간헐적으로 발생하는 Spike를 제거하기 위해 Interquartile Range(IQR)를 통해 도출된 극단 값을 제거하여 Spike 필터링을 진행한다. 주파수 단계에서는 50Hz에서

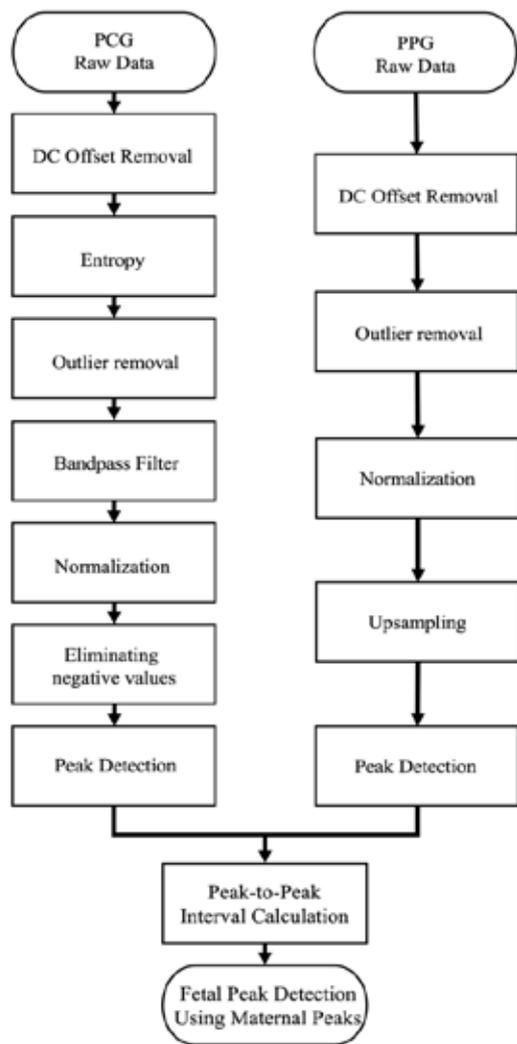


그림 1. 태아 신호 측정 알고리즘

350Hz를 기준으로 Bandpass filter를 거쳐 소리의 크기와 주파수 영역대로 나누어 필터링을 진행하여 노이즈를 제거하는 과정을 거친다[5]. 다음으로 분석 중 산모의 PPG와 원활한 비교를 위하여 Min-Max Scaling을 사용하여 정규화를 진행하고 비교 분석 수행 시 독립적인 음수를 제거하였다. 중앙값을 기준으로 지정된 임계 값 이상의 데이터 중 Peak의 위치를 감지하는 알고리즘을 통해 PCG Peak의 위치를 찾아낸 뒤 산모의 PPG 피크 신호와 비교를 진행한다. 이를 활용하여 PCG Peak를 측정하고 태아의 심음을 분석한다.

3. 연구 결과

그림 2는 개발한 알고리즘에 따른 산모의 PCG와 PPG 신호의 분석 결과이다. 그림 2(a)는 맥파 및 심음 측정부에서 측정된 데이터 원본이다. 그리고 그림 2(b)은 임계 값 제거, Shannon Entropy, Bandpass filtering, 정규화를 통해 산출된 PCG신호와 샘플링 주파수 일치 작업을 진행한 PPG 신호를 중 일부를 시각화 하였다. 이 과정에서 산출된 신호를 통해 산모의 PPG와 산모에게서 측정된 태아의 PCG를 분석한다. 그림 2(c)는 (b)에서 필터링 된 신호를 바탕으로 각 신호의 Peak를 추출한 결과이다. 본 그래프를 통하여 산모의 데이터에서 PPG 신호의 한 주기당 평균 2회의 태아의 심음이 PCG를 통하여 나타나는 것이

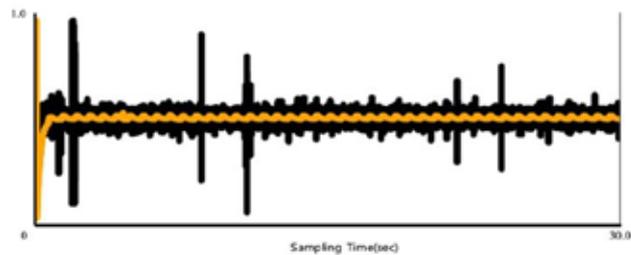


그림 2 (a). Original signals for fetal PCG and maternal

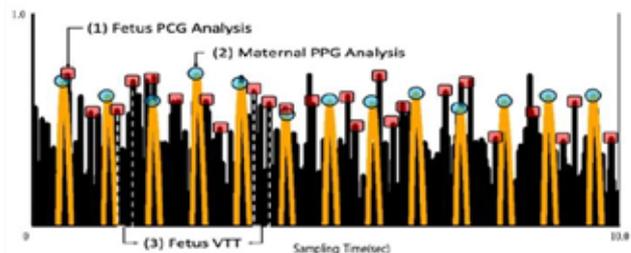


그림 2 - (c). Peaks detected by developed algorithm

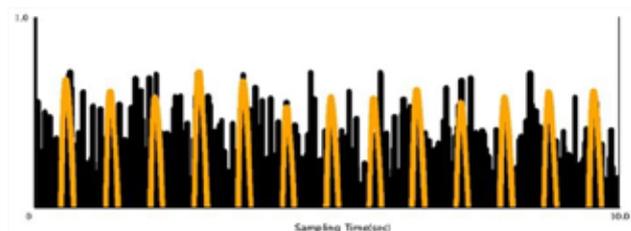


그림 2 - (b). Preprocessed fetal PCG and maternal PPG 확인되었다. 이로 인해 본 논문에서 제안한 알고리즘을 활용하여 산모의 PCG 신호를 통한 태아의 생체 신호를 분석 및 모니터링이 가능할 것으로 예상된다. 또한, 신호의 정확성 향상을 위하여 태아의 신호를 분리할 시 미세하게 나타나는 산모의 심음을 제거하는 알고리즘을 연구할 예정이다.

4. Acknowledgements

본 논문은 2023년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.(2022RIS-006)

5.참고 문헌

- [1] 주경성, and 김혜숙. "초산모에서 산모 연령과 임신합병증과의 관련성 연구." 보건정보통계학회지 47.4 (2022): 349-356.
- [2] 이영진, 이현호. (2017). 진단 의료영상 분야에서의 초음파 적용 및 최신동향. 전자공학회지, 44(3), 40-50.
- [3] Heo, Jae-Sang, Jeong-Wan Jo, and Seong-Gyu Park. "웨어러블 스마트 디바이스의 기술 동향, 발전 및 국제 표준화 전망." The Magazine of the IEIE 42.6 (2015): 23-29.
- [4] Zeinali, Yasser, and Seyed Taghi Akhavan Niaki. "Heart sound classification using signal processing and machine learning algorithms." Machine Learning with Applications 7 (2022): 100206.
- [5] Van Laar, J. O. E. H., et al. "Spectral analysis of fetal heart rate variability for fetal surveillance: review of the literature." Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 87.3 (2008): 300-306.

폴리머/박막 기반의 체내이식장치의 장기 신뢰성 검증 위한 다채널 측정장치

윤지만^{1*}, 매나 다니엘¹, 정준수¹

부산대학교 정보융합공학과¹

A Multichannel Long-Term Reliability Testing Setup for Thin Film-based Implantable Devices

Jiman Youn^{1*}, Daniel H. Mena Fonseca¹, Joonsoo Jeong¹

Department of Information Convergence Engineering, Pusan National University, Korea

*jimanyoun@pusan.ac.kr

Abstract

Recent development of thin film-based implantable devices has a limitation that a universally accepted protocol for assessing the durability is yet to be established, in contrast to the common protocols for metallic packages. This research introduces a long-term reliability testing setup specifically tailored for thin film-based neuroprosthetic implants. The objective is to provide a quantitative evaluation and comparative analysis of the encapsulation performance of various materials used in polymeric/thin film-based implants. We have implemented an automated system to measure and analyze the longevity of polymer packaging by monitoring leakage current and impedance spectroscopy from polymer-coated test samples soaked in an accelerated environment.

1. 연구 배경

인공와우장치, 뇌접속장치, 심부뇌자극술(deep brain stimulation), 척수자극기(spinal cord stimulator)와 같이 다양한 신경 손상을 치료하기 위해 체내 이식 가능한 장치들이 개발되고 있다. 이러한 장치들이 최대 수십 년 동안 체내에서 안정적으로 작동하기 위해서는 전자 장치를 체액으로부터 보호해 주는 패키징이 필수적이다. 기존 패키징은 금속으로 만들어져 내구성이 뛰어나지만 큰 부피와 무게, 소형화되기 어려운 점이 단점이다 [1]. 대안으로 얇고 유연하며 소형화될 수 있는 폴리머 기반 패키징에 대한 연구가 증가하고 있다[2]. 그러나 금속 패키징은 헬륨누출시험과 같은 내구성을 측정하기 위한 표준 프로토콜이 정립되어 있는 반면, 박막/폴리머 패키징은 아직 공통적으로 인정되는 신뢰성 평가 프로토콜이 없는 상황이다.

이러한 한계를 극복하기 위해서는 폴리머/박막 기반 체내이식장치의 장기내구성을 검증하기 위한 프로토콜 및 이를 기반으로 다수의 디바이스의 내구성을 측정하고 분석할 수 있는 시스템이 필요하다. 폴리머/박막 기반 이식 장치의 장기 내구성을 검증하기 위해 박막 패키징의 수분 침투 경로를 세 가지로 나누어 분석 프로토콜이 제안된 바 있다(그림 1) [3]. 따라서 본 논문에서는 이 프로토콜을 기반으로 가속환경에서 폴리머/박막 기반 디바이스의 장기내구성을 정량적으로 검증하기 위한 시스템을 제시한다.

이 연구는 장치를 제작하고 패키징 한 후 평가하는 기존의 박막 패키징의 신뢰성 평가와 달리 추가적인 장치 구상 및 제작 없이 패키징에 사용될 폴리머/박막만으로 시험을 진행함으로써 장치 개발과 제작에 소모되는 비용과 시간 없이 패키징의 내구성 시험을 할 수 있다. 또한, 고가의 특수 장치 없이 아두이노보드와 릴레이 스위치와 같이 접근성이 높은 장비를 사용하여 측정 장치를 제어하는 방법을 제시함으로써, 프로토콜에 대한 연구자들의 접근성을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

그림 1a에서 금속 패키징에서의 수분 침투는 제조공정상

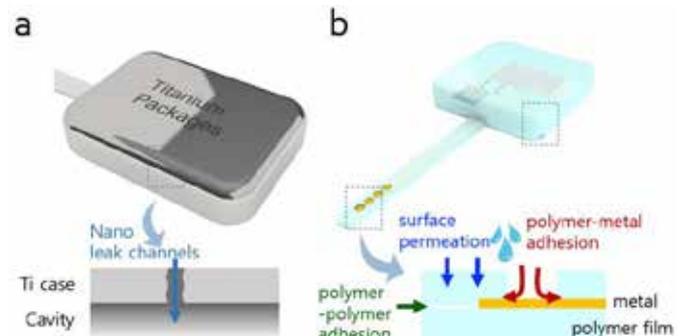


그림 1. 이식 장치의 패키징별 수분 침투. (a) 금속 패키징. (b) 폴리머 패키징.

발생하는 나노채널(nano channel)을 통해 진행되며 헬륨누출시험으로 누출률을 정량화할 수 있다. 반면 폴리머 패키징은 가스투과성 및 흡착성이 있고 패키징 내부 부피의 부족으로 인해 헬륨누출시험을 적용할 수 없다. 따라서 폴리머 패키징 표면과 제작 공정상의 폴리머-폴리머 이음새, 폴리머-금속과의 경계 등 세 가지 경로로 수분 침투를 독립적으로 측정하여 누출률을 정량화한다.

수분 침투를 정량적으로 측정하기 위해 16채널의 장기 신뢰성 측정장치를 기반으로 누설전류 (leakage current, LC) 및 전기화학임피던스 (electrochemical impedance spectroscopy, EIS)를 측정하고 정량적 분석을 수행한다. 개발된 셋업의 유효성 검증을 위해 수분 흡수율이 낮은 액정폴리머 (liquid crystal polymer, LCP)와 수분 흡수율이 상대적으로 높은 polydimethylsiloxane(PDMS)로 패키징된 샘플을 각각 제작하여 가속 환경에서 LC와 EIS를 측정하고, 데이터를 분석한다.

가속 환경을 위한 16개 장치의 자동화된 셋업은 그림 2a에 나타낸 바와 같다. LC 측정을 위한 피코암피터, EIS 측정을 위한 전위차계, 16채널 간 전환을 위한 릴레이 모듈, 전원 공급 장치로 및 devices under test(DUT)로 구성되어 있다. LC 측정과 EIS 측정은 릴레이 스위치에 의해 기계적으로 전환되며 LC와 EIS 측정 및 데이터 저장을 위한 모든 셋업은 MATLAB 어플리케이션과 Data Acquisition(DAQ)에

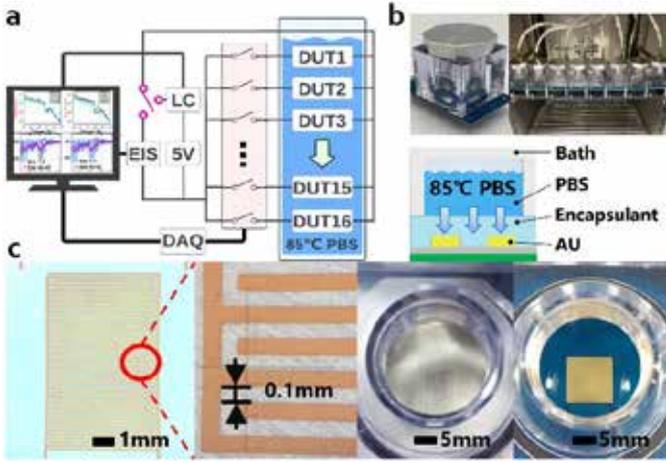


그림 1. 다채널 장기 신뢰성 측정장치: a) 측정장치의 도식; b) 테스트 중인 샘플의 사진 및 PBS 탱크와 샘플의 조립도; c) IDE 패턴 및 PDMS와 LCP로 패키징된 샘플;

의해 제어된다.

본 연구에서는 박막 패키징의 세가지 수분 침투 경로 중 폴리머 표면에서 발생하는 수분 침투 측정을 위한 샘플을 제작한다. 포토리소그래피로 0.1 mm 폭과 간격으로 제작된 금 기반 Interdigitated electrodes (IDEs) 패턴(그림 2c) 위에 PDMS 레진을 2200 rpm에서 60초 동안 스팀 코팅하여 25 μm 두께를 만들고 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간동안 경화되어 PDMS 샘플을 제작한다. LCP 샘플은 IDE 패턴이 형성된 기판 LCP 위에 25 μm 두께의 커버 LCP를 히트프레스를 사용하여 285 $^{\circ}\text{C}$ 에서 60 kg의 무게로 열접착(lamination) 하여 제작한다 (그림 2c).

제작된 샘플들은 식염수가 담긴 용기와 조립하고 O링을 사용하여 밀폐시키고 가속을 형성할 수 있는 85 $^{\circ}\text{C}$ 고온환경에 노출시켰다(그림 2b). 아레니우스식에 의하여 36 $^{\circ}\text{C}$ 에 비해 약 32배 빠른 가속화 시험을 진행한다(식 1,2). 여기서 k 는 속도 상수, T 는 절대 온도, A 는 아레니우스 상수, E_a 는 활성화 에너지, R 은 기체 상수이고 다음 식으로 표현한다 [4].

$$k = Ae^{E_a/RT} \quad (1)$$

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{\frac{E_a}{R}(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1})} \quad (2)$$

다채널 자동화 시스템을 이용하여 16개의 디바이스를 동시에 가속 수명 테스트를 진행하였다 (그림 2a).

3. 연구 결과

70~90일 동안 85 $^{\circ}\text{C}$ 에서 진행된 가속수명시험에서 PDMS샘플과 LCP샘플에서 측정된 누설전류의 변화를 그림 3a에 나타냈다. PDMS로 패키징된 샘플은 PDMS의 높은 가스 투과성으로 표면 전체에서 수분침투가 일어나 LC가 PBS에 투입 직후 수십 nA부터 70일동안 1 μA 까지 지속적으로 증가했다. 반면 LCP로 패키징된 샘플은 투입 직후 수 pA 부터 시작하여 90일이 지나도 일정한 LC 값을 유지했다. 그림 3b에서는 PDMS샘플과 LCP샘플의 초기 3일과 최종 3일의 EIS를 각각 비교하였다. LCP에서는 90일 동안 임피던스 값의 크기 변화가 없는 반면, PDMS샘플의 임피던스 값의 크기는 초기 $10^7 \Omega$ 이상의 값에서 70일 후에 약 $10^6 \Omega$ 으로 감소한 것을 확인했다. 이를 통해 PDMS코팅의 표면을 통한 수분 침투를 재확인할 수 있다.

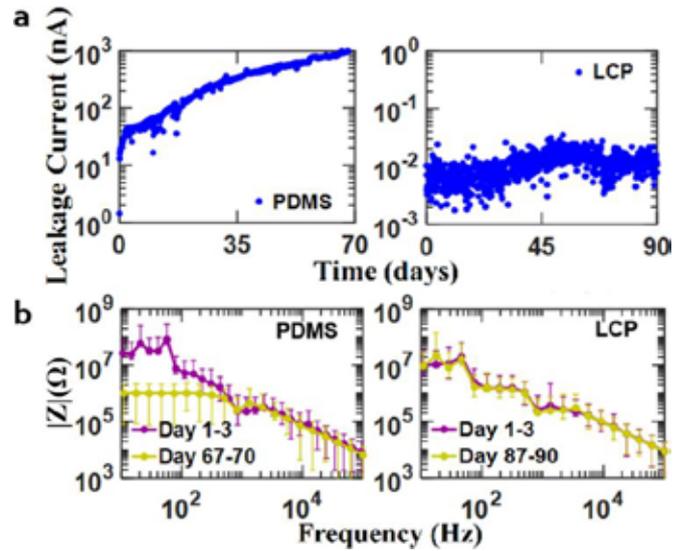


그림 3. 다채널 장기 신뢰성 테스트 셋업으로 측정된 PDMS와 LCP의 LC와 EIS: a) 45일 동안 측정된 PDMS와 LCP의 LC 데이터; b) 45일 동안 측정된 PDMS와 LCP의 EIS 데이터;

4. 논의

이 실험에서 LCP는 PDMS에 비해 수분 침투에 대한 내구성이 우수한 것으로 나타났으며, LCP가 수분 침투에 대한 저항성과 높은 장기 내구성을 요구하는 체내이식장치 응용에 더 적합한 재료일 수 있음을 시사한다. LC와 EIS의 변화를 측정함으로써 체내이식장치의 폴리머 박막을 통한 수분침투를 정량적으로 분석할 수 있으며, 이를 기반으로 폴리머 패키징의 신뢰성 평가 프로토콜 정립에 활용될 것으로 기대된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1C1C1010422 and 2021M3A9E4081266)

6.참고 문헌

- [1] D. H. Lee, C. H. Kim, J. Youn, and J. Jeong, "Evaluation methods for long-term reliability of polymer-based implantable biomedical devices," Biomed. Eng. Lett., vol. 11, no. 2, pp. 97–105, 2021.
- [2] C. Hassler, T. Boretius, and T. Stieglitz, "Polymers for neural implants," J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys., vol. 49, no. 1, pp. 18–33, 2011.
- [3] J. Jeong, S. Hyun Bae, J. M. Seo, H. Chung, and S. June Kim, "Long-term evaluation of a liquid crystal polymer (LCP)-based retinal prosthesis," J. Neural Eng., vol. 13, no. 2, 2016.
- [4] D. W. L. Hukins, A. Mahomed, and S. N. Kukureka, "Accelerated aging for testing polymeric biomaterials and medical devices," Med. Eng. Phys., vol. 30, no. 10, pp. 1270–1274, 2008.

PDMS 결합 전극을 사용한 Chest Belt 형태의 심박계 개발

이태무^{1*}, 백현재¹

순천향대학교 의공학과¹

Development of a chest belt type heart rate monitor using electrodes with PDMS

Taemu Lee^{1*}, Hyunjae Baek¹

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

*rouon1594@sch.ac.kr, hjbaek@sch.ac.kr

Abstract

In this paper, we present a heart rate monitoring sensor designed to solve problems such as water resistance, skin irritation due to electrodes, and electrode corrosion due to sweat. Capacitive electrodes that can measure biosignals even through insulating layers such as clothing are used by attaching PDMS, an insulating material, to the electrodes. Additionally, the use of an operational amplifier, OPA196, on the electrode ensures accurate measurements even on PDMS insulators, improving signal-to-noise ratio (SNR). The system was validated by comparing the signals obtained from the proposed design with those obtained from a standard verification system. MATLAB was used for heart rate extraction, system comparison validation, and correlation analysis. This heart rate sensor has potential for application in home training as well as smart healthcare and fitness markets.

1. 연구 배경

최근 몇 년간 건강의 중요성이 부각되며, 운동의 필요성에 대한 인식과 건강 상태를 관리하는 데 대한 관심이 높아지고 있다. 이로써 스마트 헬스 및 피트니스 시장이 상당한 성장을 보이고 있으며, 심박 센서를 활용한 프로그램들이 주목받고 있다. 그러나 다수의 사용자가 함께 이러한 프로그램을 사용할 때 심박 센서를 공유하는 문제가 발생할 수 있다. 이로 인해 운동으로 인한 땀이 다음 사용자에게 불쾌감을 주거나, 장기간 사용 시 전극이 피부를 자극하거나 전극이 부식될 수 있는 등의 부정적인 영향이 우려된다. 특히 최근 전염성 질병인 코로나와 같은 상황에서는 심박계의 전극이 직접적으로 신체에 접촉하는 것은 취약점으로 작용할 수 있다. 이러한 문제들을 해결하기 위해서는 PDMS로 전극을 감싸는 것이 여러 부분에서 효과적일 것으로 판단된다. PDMS는 탄성과 연성이 뛰어나기에 형태의 변화가 있더라도 다시 원래의 형태로 복원될 수 있어 벨트에 활용하기 좋고, 생체 적합성이 뛰어나 의료 분야에서 사용되고 있으며 생체 조직에 무해한 특징을 갖고 있어 장시간 착용에 무리가 없다. 내구성 또한 뛰어나고, 원하는 모양으로 가공하기 쉬워 전극에 활용하기 좋다. PDMS를 활용함으로써 이점은 땀으로 인한 전극의 부식을 예방하며, 피부를 자극하여 피부 질환을 유발하는 것을 방지할 수 있다. 또한, PDMS는 사용 후 접착성이 떨어질 수 있는데 물을 묻혀주면 다시 돌아오기에 여러 번 착용이 가능하다. 이러한 이점들을 통해 사용 후 기기 관리 및 내구성 부분과 피부 보호 부분에서 강점을 가질 수 있다. 이전 연구에서는 절연체인 PDMS를 그대로 사용할 경우 전도성이 없기에 신호 측정에 어려움이 있어 전도성 물질을 섞어 전도성을 띠게끔 개발하여 전극에 활용해 모니터링을 진행하였다. 그러나 본 연구에서는 PDMS에 전도성 물질을 섞지 않고 절연체 상태 그대로 활용하여 모니터링을 진행할 수 있다는 점이 이전 연구와의 차별적인 부분이다. 따라서 본 연구에서는 기존 연구를 참고하여 절연체인 PDMS를 결합한 상태에서도 전극을 활용하여 심전도를 모니터링할 수 있는 심박 센서를 제안한다.

2. 연구 방법

2.1 시스템 설계

본 연구의 전극은 높은 입력 임피던스를 제공하는 연산 증폭기인 OP196을 활용하여 의류와 같은 절연체 위에서도 심전도 모니터링이 가능하다. 이 모니터링 시스템은 심전도 신호의 신호 특성을 제공하기 위해 0.5Hz 고역 통과 필터(HPF)와 35Hz 저역 통과 필터(LPF)를 적용했으며, 절연체는 저항이 매우 높기 때문에 높은 입력 임피던스 증폭이 필수적이다. 이를 위해 높은 입력 임피던스, 공통 모드 제거율(CMRR)을 가진 INA118을 사용했다. 이로써 시스템은 잡음을 억제하면서 ECG 신호를 증폭하여 신호를 정확하게 측정할 수 있었다. PDMS는 0.5mm 두께로 설계하였고, 전극의 크기보다 크게 만들어 전극이 직접적으로 신체에 닿지 않도록 제작하였다. 제안한 시스템은 벨트를 활용하여 2개의 전극이 양쪽 흉부에 위치할 수 있도록 설계하였고, 구동 전극은 등 쪽에 부착하였다.

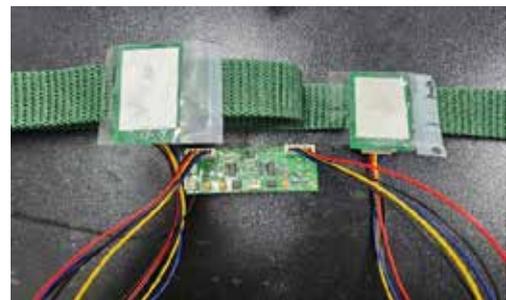


Fig. 1 Prototype of the proposed system

2.2 실험 방법

전극에 PDMS를 부착하여 PDMS가 신체와 전극 사이에 위치하도록 설정한 후 측정 시에는 빈 공간으로 인한 잡음을 줄이기 위해 벨트를 사용하여 전극을 흉부에 고정시켰다. 제안한 시스템을 통해 필터링 된 신호 데이터를 수집하고 Biopac MP160 모듈을 활용하여 검증용 데이터를 수집한다.

시스템 착용 후 앉은 상태에서 측정을 진행하였다. 이후 수집된 데이터들을 R-peak detection 알고리즘을 통해 두 시스템의 심전도 신호의 R peak 검출과 동시에 RR 간격 값을 계산하여 데이터를 저장한 뒤 Fig. 2과 같이 그래프로 출력하여 두 신호가 유사한지 확인하였다.

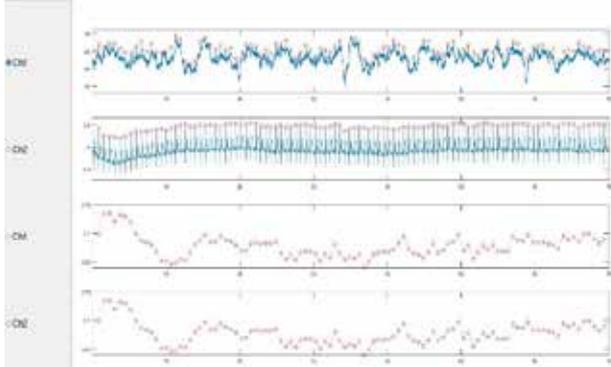


Fig. 2 Ch 1: Proposed system Sig / Ch 2: Biopac MP160 Sig

3. 연구 결과

3.1 성능 평가

R-peak detection 알고리즘을 통해 두 시스템의 심전도 신호의 R peak 검출과 동시에 RR 간격 값을 계산한 데이터를 그래프로 출력하여 확인하고(Fig. 3), 두 신호의 RR 간격이 유사한지 확인하기 위해 심박수를 계산하여 Bland-Altman 상관관계수 분석을 진행하였다. Fig. 3을 통해 본 연구에서 제안한 시스템과 MP160의 심박수 데이터를 상관관계수 분석을 진행한 결과, 제안한 시스템을 통해 얻은 신호는 검증 시스템의 신호와 0.9878의 상관관계수가 나온 것을 확인하였고, 이는 두 시스템의 신호가 매우 유사하다는 것을 보여준다.

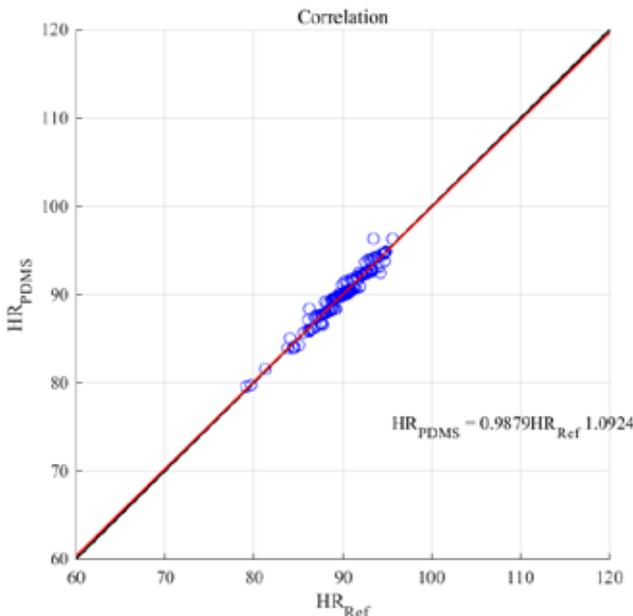


Fig. 3 Correlation Biopac HR and Proposed system HR

Fig. 4는 Bland-Altman 분석을 통해 나타난 성능 평가에 대한 그래프이다. 심박수의 평균값과 표준편차를 계산한 뒤, 두 신호의 차이에 대한 평균 분포를 확인하는 과정을 가졌고, 결과적으로 Fig. 4에 보이는 것과 같이 두 시스템의 신호는 높은 유사성을 보였다.

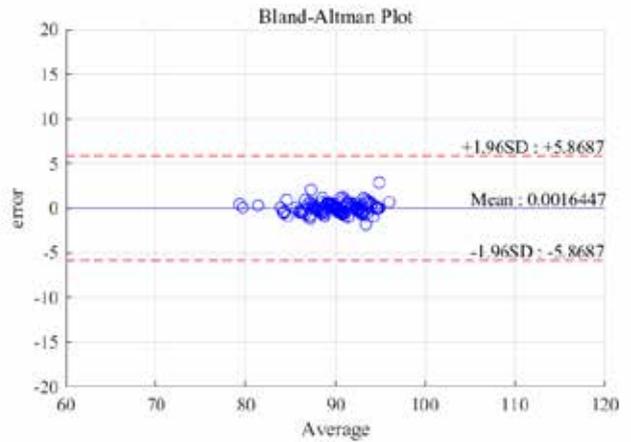


Fig. 4 Bland-Altman Plot

3.2 고찰

본 연구에서는 OP196 OP-AMP를 활용하여 저항이 높은 절연체 상태에서도 높은 임피던스를 제공하여 심전도 모니터링이 가능하도록 설계하였으며, 필터링 및 고정밀 측정을 위해 0.5Hz HPF와 35Hz LPF 필터를 활용하여 절연체인 PDMS를 결합하더라도 안정적인 심전도 수집이 가능한 전극을 제작하였다. 전극을 통해 수집된 데이터를 R-peak detection 알고리즘으로 처리하여 R 파를 검출하고 RR 간격을 구한 뒤, 심박수를 계산하였다. 이를 바탕으로 상관관계수와 Bland-Altman 분석을 수행하여 두 시스템 간의 유사성을 검증 진행하였고, 결과를 그래프로 나타내어 제안한 시스템이 검증 시스템과 높은 유사성을 보였음을 시각적으로 확인할 수 있었다. 이로써 본 연구에서 제안한 전극이 다수 사용자 간의 기기 공유 문제와 땀으로 인한 부작용을 최소화하여 안전한 모니터링이 가능함과 동시에 절연체인 PDMS를 결합하더라도 신호 모니터링이 가능하다는 점을 입증하였다. 향후에는 호흡으로 인한 잡음과 동잡음을 처리하는 알고리즘을 적용하여 모니터링 성능을 향상시킬 것이며, 신축성이 좋은 벨트에 F-PCB를 활용하여 착용 시 신호 수집이 안정적이고 착용감이 향상되도록 연구하고자 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] Lee, Jeong Su, Jeong Heo, Won Kyu Lee, Yong Gyu Lim, Youn Ho Kim, and Kwang Suk Park. 2014. "Flexible Capacitive Electrodes for Minimizing Motion Artifacts in Ambulatory Electrocardiograms" Sensors 14, no. 8: 14732-14743.
- [2] LEE, Seung Min, et al. Thin and flexible active electrodes with shield for capacitive electrocardiogram measurement. Medical & biological engineering & computing, 2010, 48: 447-457
- [3] LI, Meina; KIM, Youn Tae. Development of patch-type sensor module for wireless monitoring of heart rate and movement index. Sensors and Actuators A: Physical, 2012, 173.1: 277-283.

피판 수술 후 환자 움직임에 강건한 PPG기반 모니터링 시스템 개발에 대한 예비 연구

김승욱¹, 권치현¹, 김은혜¹, 김동현^{2,3}, 하유석², 구윤서^{4*}

충남대학교병원 의생명연구원¹

충남대학교병원 성형외과²

충남대학교 의과학과³

충남대학교 의공학과⁴

A Preliminary Study on the Development of PPG based Robust monitoring system in a Clinical Environment after Flap surgery

Seunguk Kim¹, Chiheon Kwon¹, Eun Hye Kim¹, Dong-Hyun Kim^{2,3}, Yooseok Ha², Yunseo Ku^{4*}

Department of Biomedical Research Institute, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea¹

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea²

Department of Medical Science, Graduate School, Chungnam National University, Daejeon, Korea³

Department of Biomedical Engineering, Chungnam National University, Daejeon, Korea⁴

*yunseo.ku@cnu.ac.kr

Abstract

Free flap surgery is an operation which a flap removed from a healthy tissue is transplanted to a cancer resection site. To prevent necrosis of the flap, it is necessary to monitor blood circulation in real time. Since an AC component of PPG is vulnerable to patient movement, it is difficult to detect blood circulation disorder using a PPG-based monitoring system. In this study, we perform a preliminary study of PPG based monitoring system robust to patient movement. We confirmed a monitoring accuracy in no patient movement using a peak-detection experiment with a PPG simulator. Through the AC output accuracy test using PPG measured from a randomly moving forearm, we verified that the system can show AC components with normal PPG excluding the abnormal PPG affected by the movement.

1. 연구 배경

유리 피판술은 결손된 조직 부위에 건강한 혈관을 가진 조직인 피판을 이식하는 수술이다. 봉합된 정맥과 동맥을 통해서 결손된 조직과 이식된 피판 사이의 혈액순환이 정상적으로 이루어지면, 결손된 조직이 빠르게 회복된다. 하지만 유리피판술은 수술 후 혈전으로 인해 혈류의 흐름이 막혀 발생하는 혈행 장애 (Ex. 울혈, 허혈 등)로 인해 5~20%의 비율로 피판이 과사되는 것으로 알려져 있다. 이를 방지하기 위해 의료진의 주기적인 임상적 관찰 (바늘통각검사, 검진, 촉진 등)이 필요하나, 이는 의료진에게 과다한 육체적/정신적 부담을 야기한다.

피판의 실시간 모니터링을 위하여 동맥혈의 산소포화도 모니터링 장치, 레이저 도플러, 근적외선 분광 장치, 맥파 센서 장치 등을 사용한 연구들이 있으나, 이는 혈행 장애를 구분하기에는 부족한 정확도를 가지고 있다.[1] 최근 광전용적맥파(Photo-plethysmography, PPG) 신호를 이용해 혈액 순환의 체적 변화를 측정하는 실시간 모니터링 방법도 연구되고 있다[2]. PPG 신호의 AC 및 DC 변화 그리고 온도 변화를 동시에 사용하기 때문에, 기존 실시간 모니터링 방법들에 비해서 빠르고 정확하게 혈행 장애를 판별할 수 있다[3]. 하지만 기존 PPG 기반 모니터링 시스템의 정확도는 움직임이 없는 동물을 대상으로 얻은 것이므로, 환자 움직임이 있는 임상 환경에서 시스템의 강건성을 보장할 수 없다. 일반적으로 유리 피판술 후 일주일 정도 장시간 모니터링을 하기 때문에, 측정하는 동안 환자 움직임이 필연적이다. 따라서 환자 움직임에 강건한 PPG 기반 피판 모니터링을 할 수 있는 시스템이 필요하다.

본 연구는 환자 움직임에 강건한 PPG 기반 피판 모니터링

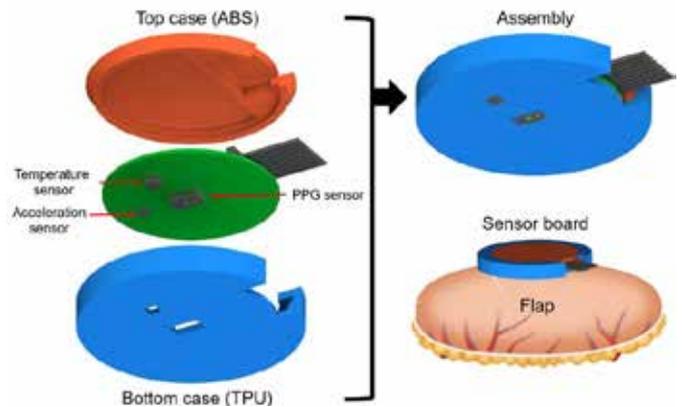


그림 1 피판 모니터링 시스템 개요

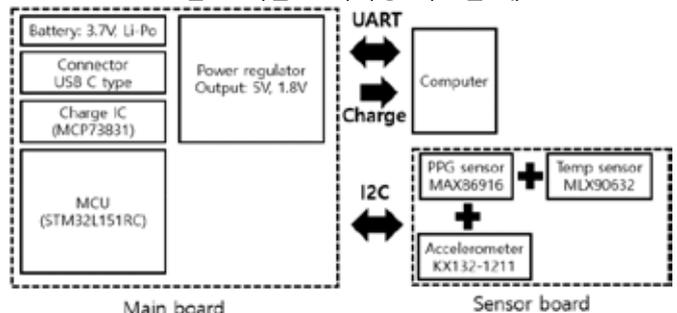


그림 2 PPG 측정 시스템

시스템 개발에 대한 예비 연구로, 1) 포락선 기반 정상 피크 감지 알고리즘을 통해 Pan-tompkins 알고리즘에서 감지된 초기 피크에서 정상 피크들만 추출하여 향상된 피크 감지

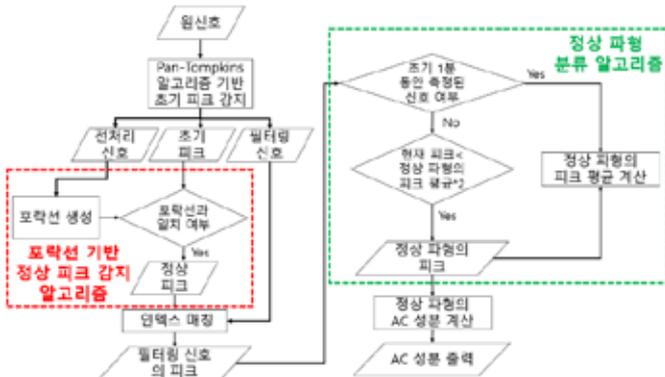


그림 3 PPG 신호의 AC 성분 출력 알고리즘

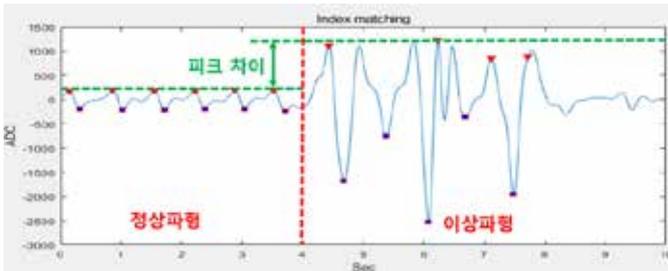


그림 4 정상파형과 이상파형

성능을 확인하고자 한다. 그리고 2) 정상 파형 분류 알고리즘을 통해서 정상 파형의 AC 성분만 출력되는 것을 확인하고 이를 통해 환자 움직임에 강건한 피판 모니터링에 대한 가능성을 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

개발된 피판 모니터링 시스템은 그림 1과 같다. 센서 보드의 소형화를 위해 원형 기판을 사용하고, 기판은 혈액순환의 체적변화 측정에 필요한 PPG 센서, 환자 움직임에 의한 센서보드의 움직임 또는 이탈 감지에 필요한 온도 및 가속도 센서로 구성된다. 환자 움직임으로 인한 통신 케이블의 이탈 방지 및 기판 고정을 위해 ABS 소재의 상단 케이스를 사용했다. 욕창 발생 가능성을 줄이기 위해 피판의 굴곡을 따라 센서보드가 유연하게 변형되어 부착될 수 있고, 신체에 부착되어 사용할 때 무해한 TPU 소재의 하단 케이스를 사용했다. PPG 측정 시스템은 그림 2와 같이 구성되었다. PPG 센서는 Maxim integrated사의 reflective type의 MAX86916을 사용하였으며, 다양한 피부 상태에 대해 모두 적용할 수 있도록 적색 LED, 청색 LED, 초록색 LED와 IR LED로 동작한다. MCU는 STM사의 STM32L151RC를 사용했다.

PPG 신호의 AC 성분 출력 알고리즘은 그림 3과 같고 다음과 같이 수행된다. 1) 센서보드를 통해서 측정된 원신호를 이용해 Pan-tompkins 기반 초기 피크 감지 알고리즘을 수행하고 감지된 초기 피크, 원신호에 대한 전처리 신호(low pass filter, high pass filter, derivative filter 그리고 moving average filter) 그리고 필터링 신호(low pass filter, high pass filter)를 출력한다. 2) 출력된 전처리 신호와 초기 피크를 이용해서 포락선 기반 정상 피크 감지 알고리즘을 수행한다. 전처리 신호의 포락선을 생성하고, 이 포락선과 일치하는 초기 피크만을 정상 피크로 출력한다. 3) 원신호에서의 피크와 최대한 일치하도록 정상피크의 인덱스를 필터링 신호(low pass filter, high pass filter)에 매칭하여 필터링 신호의 피크를 추출한다. 4) 필터링 신호의 피크를 이용해 정상 파형 분류 알고리즘을 수행한다. 그림 4와 같이 움직임에 의한 이상파형은 정상파형에 비해서 피크가 두 배 이상 차이가 난다. 이를 이용해서 정상 파형의

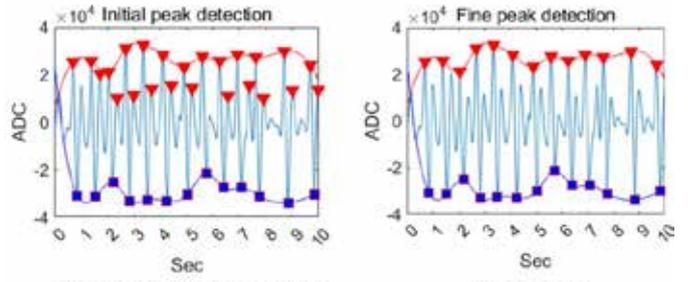


그림 5 정상 피크 감지 알고리즘 성능 실험 결과

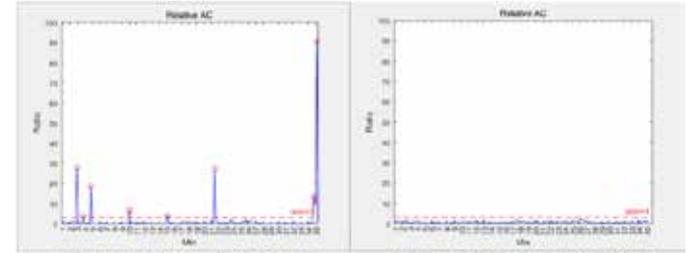


그림 6 정상 파형 분류 알고리즘 성능 실험 결과

피크 평균의 두배보다 작은 경우에만 정상파형으로 분류한다. 정상 파형의 피크 평균의 초기값은 처음 1분 동안 움직임이 없는 상태에서 측정된 PPG 신호의 피크를 이용해 계산하고, 이후에는 정상파형으로 분류된 PPG 신호의 피크를 반영하여 계산한다. 5) 정상 파형의 상단 피크와 하단 피크의 차이를 통해서 AC 성분을 계산하고 이를 출력한다.

정상 피크 감지 및 정상 파형 분류 알고리즘의 성능을 평가하기 위해서 실험을 수행했다. 총 1명을 대상으로 센서보드를 왼쪽 전완에 부착했다. 처음 1분 동안은 전완을 고정하고 이후 34분간 전완의 움직임을 랜덤하게 하여 PPG 신호를 측정했다. 측정된 신호를 이용해 제한한 PPG 신호의 AC 성분 출력 알고리즘을 수행했고, 처음 1분(움직임이 없는 상태)동안 얻은 AC 성분의 평균에 대해서 상대적인 비율로 AC 성분을 출력했다.

3. 연구 결과

정상 피크 감지 알고리즘의 성능 평가 실험의 결과는 그림 5와 같다. Pan-tompkins 기반 초기 피크 감지 알고리즘에서 출력된 비정상 피크가 포락선 기반 정상 피크 알고리즘을 통해서 제외되고 정상 피크들만 추출된 것을 확인했다. 정상 파형 분류 알고리즘의 성능 평가 실험의 결과는 그림 6과 같다. 정상파형 분류 알고리즘 적용 전에 움직임으로 인한 이상 파형들이 포함되어 AC 성분 변화가 3배이상 되는 지점들이 있지만, 정상 파형 분류 알고리즘 적용 후에는 이상 파형의 제외되어 AC 성분 변화가 3배 이상 되는 지점들이 모두 사라진 것을 확인했다. 본 연구에서는 피판 수술 후, 환자 움직임에 대해서 강건한 PPG 기반 모니터링 시스템 개발에 대한 예비 연구를 진행했다. 움직임이 있는 전완에 부착된 센서보드로 측정된 PPG 신호를 이용하여 정상 피크 감지 알고리즘과 정상 파형 분류 알고리즘을 수행하였고, 알고리즘 적용 전에 비해서 정상 피크가 잘 감지되고, 정상 파형이 잘 분류됨을 확인했다. 이를 통해서 환자 움직임이 있는 임상 환경에서 시스템의 정확한 피판 모니터링 가능성을 보였다.

향후 PPG 신호의 DC 성분을 출력할 수 있는 알고리즘 추가하고 AC 및 DC 성분 변화를 이용해 혈행 장애를 감지할 수 있는 알고리즘을 개발할 예정이다. 뿐 만 아니라

임상 시험을 통해서 실제 환자에게 유효성이 있는지 평가할 계획이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government(NRF-2022M3J6A1084843) and grant no '34-2022-0040' from the SNUH & Invites Biocore Research Fund.

5. 참고 문헌

- [1] Smit, J. M., Zeebregts, C. J., Acosta, R. & Werker, P. M. N. Advancements in free flap monitoring in the last decade: a critical review. *Plast. Reconstr. Surg.* **125**, 177–185 (2010).
- [2] 이원석 and 정경권. "PPG 센서를 이용한 심박 모니터링 시스템 구현". *전자공학회논문지*, 54(5), 138-142, 2017.
- [3] Gu, J., Tomioka, Y., Kida, K. et al. "Measurement of optical reflection and temperature changes after blood occlusion using a wearable device." *Scientific Reports*, 10, 11491, 2020.

EMG 기반 제스처 분류를 위한 Forward Forward 알고리즘 고찰

데레무스타파데지¹, 이보름¹
광주과학기술원 의생명공학과¹

Reviewing Forward forward algorithm for EMG-based gesture classification

Mustapha Deji Dere¹, Boreom Lee^{1*}

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

Learning algorithms play a crucial role in EMG-based gesture classification. Traditionally, deep learning techniques employ backward propagation to learn from the forward pass. However, a recent study introduced an alternative method to backward propagation. This study delves into the performance evaluation of the forward forward (FF) propagation algorithm for electromyography (EMG)-based gesture classification. The Ninapro DB5 and BMIS datasets were utilized to explore the effectiveness of the FF algorithm for EMG-based classification. The results suggest that the FF algorithm is less effective compared to the standard backward algorithm for EMG-based classification. While the FF algorithm demonstrated comparable results with the MNIST dataset, further investigation is recommended to assess its applicability in the field of neural biosignal.

1. 연구 배경

The success of deep learning algorithms can largely be attributed to the utilization of backward propagation learning techniques. Backward propagation involves adjusting the weights that encode information by utilizing partial derivatives computed from the loss during the forward pass. Although this method has proven to be highly effective for traditional deep neural learning architectures, there are AI researchers who question whether the brain employs backpropagation. Additionally, a notable limitation of backpropagation is the requirement to fully model the forward pass.

Hinton [1] introduced the forward forward (FF) algorithm as an alternative to the widely used backpropagation method. While backpropagation has been the go-to technique for learning in deep neural networks, there has been a growing interest in exploring alternative approaches. Hinton's study focused on evaluating the performance of the FF algorithm on the popular MNIST dataset, which is commonly used for handwritten digit classification. The results reported classification accuracy comparable to that achieved by backpropagation.

Building upon the work of Hinton, an extension of the FF algorithm was proposed in a subsequent study [2]. The aim of this extension was to further enhance the performance of the FF algorithm. Remarkably, the results obtained from this extension were astonishingly like those achieved by the vanilla FF algorithm, suggesting the robustness and effectiveness of the FF approach.

In this study, we extend the preliminary investigation into FF algorithm, considering its applicability for electromyography (EMG)-based gesture classification.

We aim to provide further insights and understanding into the capabilities of the FF algorithm and its implications for the field of biosignal processing.

2. 연구 방법

In this study, we utilized two distinct datasets to investigate FF algorithm for EMG-based gesture classification. The first dataset, known as the Ninapro DB5, consisted of a collection of 53 gestures[3]. These gestures were acquired using two Myo armbands. In addition to the Ninapro DB5, we also investigated our own dataset[4]. This dataset was obtained by utilizing a single Myo armband and focused specifically on seven isometric gestures.

The forward algorithm utilizes a form of contrastive learning, in which a positive and negative input are compared using an objective function. The objective is to maximize the performance of the neural network on positive data and minimize its performance on negative

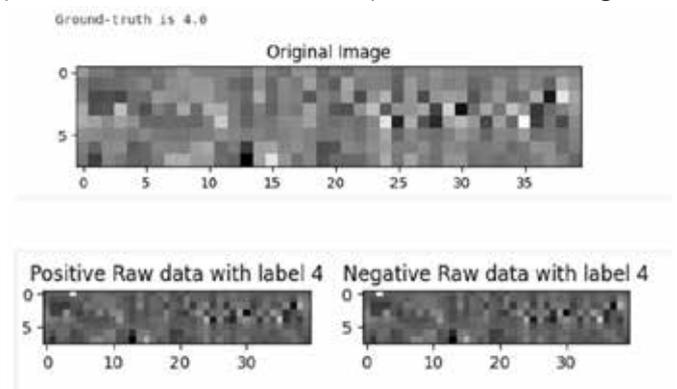


Fig. 1. Original, positive and negative data.

The positive and negative EMG data input is shown with the logits embedded in Fig. 1. A one-hot encoded label is combined with the ground truth label

for the positive EMG input data, while the negative EMG input data is assigned a random one-hot label.

The FF algorithm implemented for this investigation is shown in Fig. 2. The FF algorithm uses a layer-wise learning strategy to maximize the goodness (Eqn. 1) on the positive data.

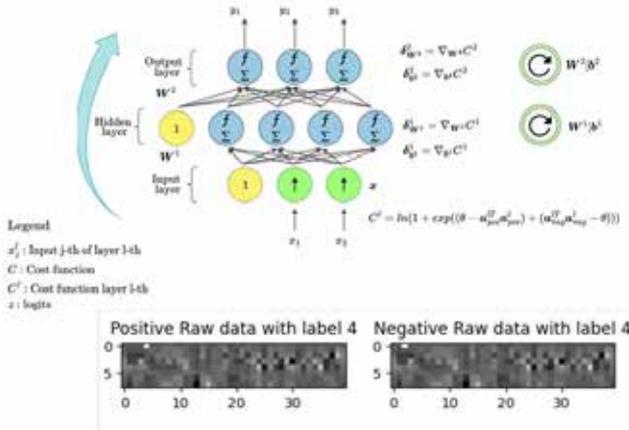


Fig. 2. Abstraction of the forward forward learning.

$$p(\text{positive}) = \sigma \left(\sum_j y_j^2 - \theta \right) \quad (1)$$

For this preliminary investigation, we train a multi-layered perceptron (MLP) a CNN-based architecture to evaluate the performance of the forward forward algorithm on EMG data.

The MLP model deployed for inference had three layers with 500, 250 and 7 neurons per layer respectively. Whereas the CNN model had two convolution layers followed by a flattening layer and a fully connected layer with output of 7 neurons.

3. 연구 결과

Table 1. Accuracy of the MLP-based model.

Dataset	Number of gestures	Accuracy
Ninapro DB5	53	65.78%
BMIS	7	72.94%

Table 2. Accuracy of the CNN-based model.

Dataset	Number of gestures	Accuracy
Ninapro DB5	53	54.45%
BMIS	7	70.67%

The results from Table 1 and Table 2 indicate that the FF algorithm works better with a MLP architecture compared to CNN-based architecture. Additionally, the increase in the number of gestures led to a significant model degradation. While this is a preliminary study. Further investigation needs to be carried out to assert these findings.

Using the MLP-based architecture, we compared the performance of the FF algorithm with backpropagation. Table 3 shows that backpropagation is significantly better than FF algorithm for EMG-based gesture classification. Future studies are recommended to further investigate the findings from this study.

Dataset	Number of gestures	FFA accuracy	Backprop accuracy
Ninapro DB5	53	54.45%	95.23%
BMIS	7	70.67%	98.54%

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT). (No. RS-2023-00277220)

5. 참고 문헌

[1] G. Hinton, "The Forward-Forward Algorithm: Some Preliminary Investigations," Dec. 2022, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2212.13345>

[2] S. Gandhi, R. Gala, J. Kornberg, and A. Sridhar, "Extending the Forward Forward Algorithm," Jul. 2023, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/2307.04205>

[3] S. Pizzolato, L. Tagliapietra, M. Cognolato, M. Reggiani, H. Müller, and M. Atzori, "Comparison of six electromyography acquisition setups on hand movement classification tasks," *PLoS One*, vol. 12, no. 10, pp. 1–17, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0186132.

[4] M. D. Dere, J. Ji-Hun, and B. Lee, "Towards On-device Deep Neural Network Inference and Model Update for Real-time Gesture Classification," *International Conference on Control, Automation and Systems*, vol. 2022-Novem, no. Iccas, pp. 337–341, 2022, doi: 10.23919/ICCAS55662.2022.10003782.

만성 창상 치료를 위한 카탈레이즈 효과를 가진 하이드로겔 드레싱

김민지^{1†}, 지한비^{1†}, 최영빈^{1,2,3,4,*}

¹서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공

²서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소

³서울대학교 의과대학 의공학과

Hydrogel dressing for treatment of chronic wound with catalase-like activity

Min Ji Kim^{1†}, Han Bi Ji^{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 who have diabetes mellitus often experience slow wound healing, characterized by high levels of reactive oxygen species (ROS), such as hydrogen peroxide (H₂O₂), and a lack of oxygen (hypoxia) in the wound environment. Various methods have been proposed to address these issues, but they have not been very effective in reducing ROS and providing oxygen. In this study, we propose the use of a hydrogel-based wound dressing with catalase-like activity to expedite the healing of chronic wounds. To achieve this, we have developed a biocompatible hydrogel using polyethylene glycol (PEG) that incorporates a biomaterial with catalase-like properties (CAM). *In vitro* test showed our hydrogel with CAM efficiently breaks down H₂O₂ and generates oxygen (O₂) and both hydrogels with and without CAM are non-cytotoxicity. Currently, we are conducting further research to assess *in vivo* effects of this hydrogel on the healing process of chronic wounds.

1. 연구 배경

당뇨환자의 창상은 정상적인 피부 재생 과정을 거치지 못하고 일정 기간이 지나도 원래 피부로 재생되지 않는 만성 창상 (chronic wound)로 발전한다고 알려져 있다. 만성 창상의 높은 ROS (reactive oxygen species) 및 저 산소 환경은 치유과정을 악화하는데, 이는 염증 단계를 지연시킬 뿐만 아니라, 세포 재생 또한 억제하여 조직 재생 단계까지 지연시켜 만성 창상을 지속한다 [1,2].

따라서, 만성 창상을 치료하기 위해서 ROS의 제거 및 산소의 공급이 가능한 드레싱을 개발하는 것이 추세이다. 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. 또한, 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 제거와 산소의 공급을 동시에 하는 카탈레이즈 역할을 가진 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.

$$\text{팽윤도 (\%)} = [(W_s - W_d) / W_d] \times 100 (\%)$$

(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 H₂O₂가 포함된 pH 7.4 PBS에 HG w/ CAM 및 HG w/o CAM을 48시간 동안 배양하여 시간에 따른 H₂O₂의 농도와 O₂의 발생량을 측정함으로써 평가하였다. H₂O₂의 농도는 H₂O₂와 vanadium pentoxide 용액과의 반응을 통한 흡광도를 자외선/가시광선 분광광도계로 측정하였고, O₂의 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].

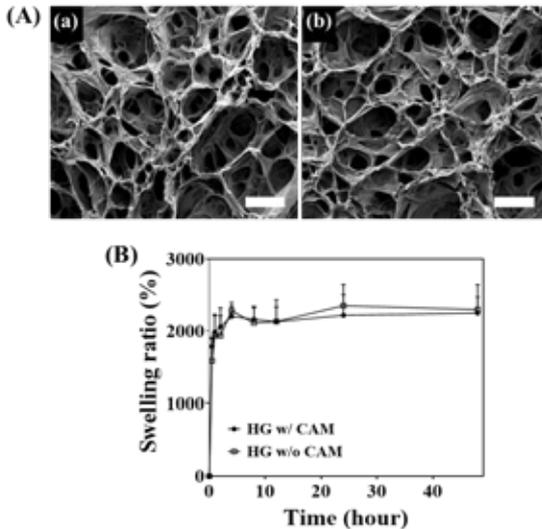


그림 1. (A) 하이드로겔 다공성 구조의 SEM 이미지. (a) HG w/ CAM, (b) HG w/o CAM, Scale bars = 50 μm, (B) 하이드로겔의 팽윤도 변화

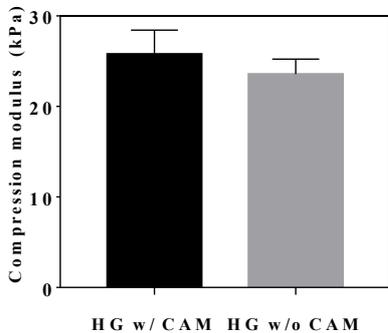


그림 2. 하이드로겔의 기계적 물성 평가

만성 창상을 모사한 환경에서 HG w/ CAM은 48시간 동안

약 94%의 H₂O₂를 제거함과 동시에 약 1 mg/L의 농도의 산소를 발생시켰다 (그림 3). 반면, HG w/o CAM은 48시간 동안 약 60%의 H₂O₂를 감소시켰는데, 이는 H₂O₂가 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. L929를 이용하여 세포독성을 평가한 결과 HG w/o CAM, HG w/ CAM 모두 이들 차까지 약 100% 정도 세포가 살아있었음을 확인하였으며, 이는 하이드로겔을 구성하는 주 성분인 PEG 고분자와 CAM이 모두 생체적합한 재료이기 때문이다.

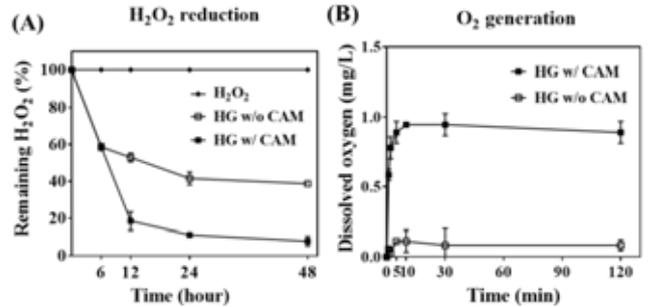


그림 3. *In vitro* 환경에서 하이드로겔의 카탈레이스 역할 평가 (A) H₂O₂의 농도 변화, (B) O₂의 농도 변화

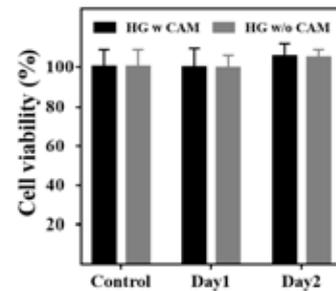


그림 4. *In vitro* 세포 독성 평가

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] Paillet-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.

Large Stokes Shift를 지는 천연 형광염료 소재의 발견과 바이오 응용 가능성

장서영¹, 즈하 라케시 쿠마르², 김성환^{1,2,*}

한양대학교 전기생체공학부 바이오메디컬공학전공¹

한양대학교 융합전자공학과²

A natural fluorescent dye with large Stokes shift and its use for biomedical applications

Seo-Young Jang¹, Rakesh Kumar Jha², Sunghwan Kim^{1,2,*}

¹Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, South Korea

²Department of Electronic Engineering, Hanyang University, South Korea

*skim81@hanyang.ac.kr

Abstract

Mulberry silkworms have provided many valuable byproducts to humans for 5000 years. However, numerous possibilities for their utilization still exist owing to the countless varieties of silkworms. In this study, for the first time, we find out that natural pigment extracted from *Yeonnokjam* silk, one of the characteristic silk varieties in Korea, shows strong green fluorescence with large Stokes shift. Over 180 nm Stokes shift can be obtained and this has dependency on polarity indices of solvents. Interestingly, fluorescence of the natural dye exhibits high sensitivity to external stimuli: temperature and pH. Additionally, dyeing cells using the natural dye could be possible. Our results pave an way toward biocompatible and high efficiency dye to detect the environmental conditions around cells by fluorescence.

1. 연구 배경

누에 고치를 구성하는 피브로인과 세리신은 천연단백질로, 생분해성과 생체친화성이 높아 의공학용 바이오 소재로 많은 관심을 받고 있다.[1][2][3] 이에 한국 농촌진흥청에서는 다양한 실크 육종 및 품종을 개발하여 왔으며, 유전형질에 따라 각 육종 및 품종은 독특한 물성을 보여주어 생명자원으로서 높은 가치가 있다. 그 중 녹색 실크종과 백색 실크종의 교잡으로 만들어진 연녹잠 실크의 색소 성분은 플라보노이드 계열의 물질로 본 연구팀은 이 물질이 강한 녹색 형광을 보여주고 large Stokes shift를 지님을 최초로 규명하였다. 이 물질은 건강보조식품으로도 활용되기에 인체에 무해하며, 이는 다양한 바이오 메디컬 응용이 가능함을 의미한다. 여기에 여기광과 형광 사이의 간섭을 최소화할 수 있어, 차세대 바이오 이미징용 형광체로도 가능성이 높다. 본 연구에서는 새롭게 발견한 천연 형광체의 형광 특성이 온도와 pH에 반응하며 세포 염색이 가능함을 보고한다. 향후 추가 연구를 통해 세포 내 주변 환경을 검지하는 센서용 형광체로 적용이 가능할 것이다.

2. 연구 방법

Solvent	Polarity Index	
Ethanol	4.3	
Methanol	5.1	
Dimethyl-sulfoxide	7.2	
Water	10.2	
Ethanol + Water	EtOH 100 %	4.3
	EtOH 75 %	5.775
	EtOH 50 %	7.25
	EtOH 25 %	8.725

그림1 용출에 사용된 solvent 와 그들의 polarity Index

UV-Vis spectrometer를 이용하여 흡수 및 발광 스펙트럼을 측정하였다. 추출한 형광염료는 365 nm 파장의 LED로 여기하였으며 추출 용액의 형광 반응을 측정하고, 각 용매에 대한 Absorbance와 Fluorescence를 측정하여

이미징하였고, Stroke shift와 Peak를 비교 분석할 수 있었다. 75% EtOH 추출물 (5 wt.%)에 대해 pH 2부터 12까지 총 11가지의 pH 값에 대해 형광 스펙트럼을 측정하였고, 형광 스펙트럼 반응을 통해 pH 센서로의 응용 가능성을 확인하였다. 또한 온도센서로의 가능성을 보기위해 75% EtOH 추출물 (5 wt.%)에 대해 25 °C, 50 °C, 75 °C, 100 °C, 125 °C, 150 °C 온도에서 형광 스펙트럼의 변화를 측정하였다.

마지막으로 천연 형광염료가 세포 염색제로서 활용 가능성이 있는지를 확인하기 위해 양파 표피 세포와 구강 상피세포를 75% EtOH 추출물 (5 wt.%)을 이용하여 염색하였다. 1cm x 1cm의 샘플을 고정시키고, 추출물로 24시간 동안 염색하였으며, 그 후 현미경을 이용하여 다양한 배율에서 형광 이미징하였다.

3. 연구 결과

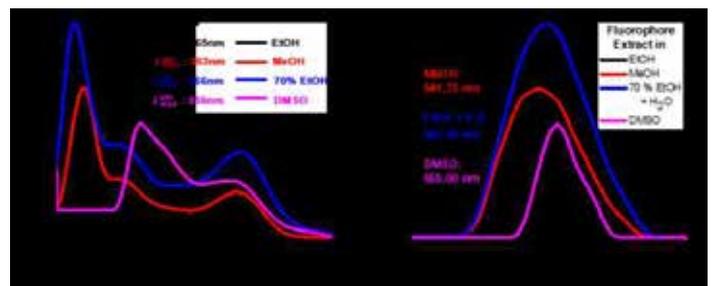


그림 2-1 여러 용매에 대해 추출된 형광물질의 스펙트럼

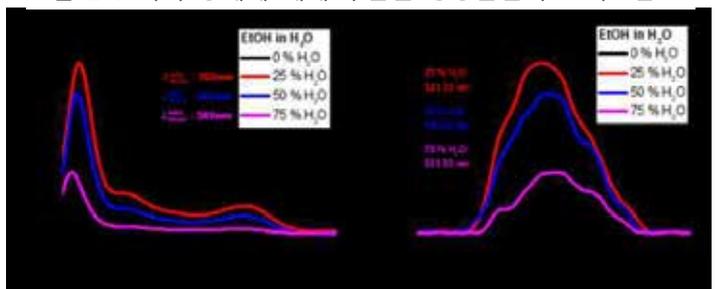


그림 2-2 EtOH 농도에 대해 추출된 형광물질의 스펙트럼

그림 2-1.은 100% EtOH와 70% EtOH, DMSO, MeOH 용매에 대해 추출한 형광염료를 분광계를 이용하여 분석한 결과이며, 그림 2-2.는 EtOH의 농도를 변화시켜 형광염료를 추출하였을 때의 흡광 및 발광 스펙트럼이다. 이들 결과는 70% EtOH를 사용했을 때 추출효율이 가장 높음과 Stokes shift가 용매의 polarity index에 비례함을 보여준다 (그림 1.). 180 nm 이상의 Stokes shift는 기존 보고된 large Stokes shift 용 합성 염료의 수치에 비견할 수 있다.[4]

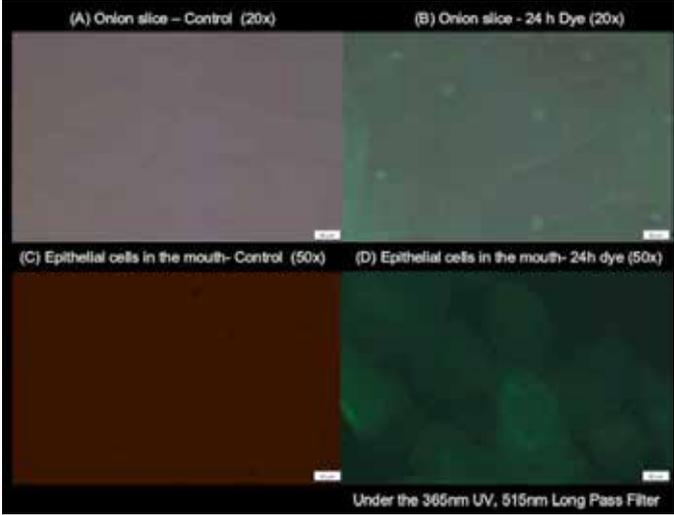


그림 5 추출 형광염료로 염색한 세포 이미지

4. Acknowledgements

본 연구는 농촌진흥청의 농업정책지원기술개발사업 (PJ016130)의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

[1] Liu, J. et al. " Silk sericin-based materials for biomedical applications." *Biomaterials*, Vol 287, 2022, p 121638
 [2] Guidetti, G. et al. "Silk materials at the convergence of science, sustainability, healthcare, and Technology", *Applied Physics Reviews*, Vol 9, No.1, 2022
 [3] Junjie Wang, Fangsheng Qian, Shenming Huang, Ziyu Lv, Yan Wang, Xuechao Xing, Meng Chen, Su-Ting Han, " Recent Progress of Protein-Based Data Storage and Neuromorphic Devices." *Advanced Intelligent Systems*, Vol 3, No.1, p1-24, 2021
 [4] Chen, H. et al. "Bioinspired large stokes shift small molecular dyes for biomedical fluorescence imaging." *Science Advances*, Vol 8, No.32, 2022

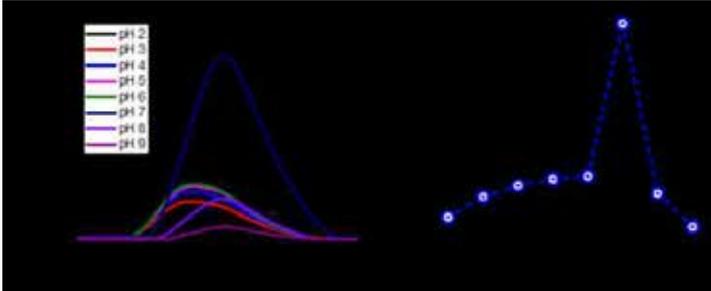
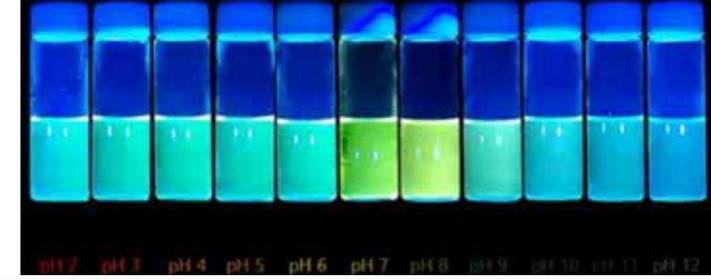


그림 3 추출 형광염료의 pH sensitivity

그림 3.은 용매의 pH에 따른 천연 형광체의 형광 반응을 나타낸 결과이다. 그림3-A.는 75% EtOH를 용매로 한 형광 추출물을 pH 2에서 12까지 변화시킨 뒤 촬영한 사진이다. 육안으로 확인할 수 있듯이, 중성에서 강한 형광 세기를 보여주었고 산성과 염기성이 될 수록 형광세기가 크게 감소하는 것을 확인할 수 있다 (그림 3-C).

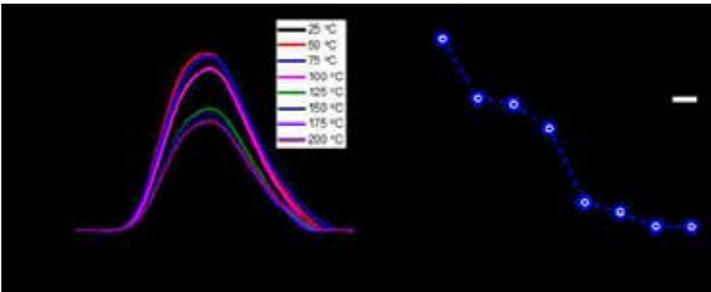


그림 4 추출 형광염료의 온도 민감도.

그림 4.는 온도 변화에 따라 75% EtOH 형광추출물의 형광을 분석한 결과이다. 온도가 증가할 수록 형광의 세기가 크게 감소하는 것을 확인할 수 있다.

그림 5.는 천연 형광염료 추출물을 세포 염색제로 적용하여 본 실험 결과이다. 염색하지 않은 세포와 비교하였을 때 식물 세포 (Union)과 동물세포 (Epithelial cell)의 핵이 연두색 형광으로 염색되었다.

연녹잠에서 추출한 형광물질은 온도와 pH 민감한 형광특성을 보여주며, 세포 염색이 가능함을 규명하였다. 이는 향후 세포에 염색되어 주변환경을 검지하는 온도 센서와 pH 센서로 활용될 수 있음을 시사한다.

자가 형상 변형 및 계면 접착특성 탄성고분자 기반의

신축성 및 생분해성 신경자극 전자소자

임준현¹, 한원배¹, 황석원^{1*}고려대학교 KU-KIST 융합대학원 나노융합전공¹

Soft, Bioresorbable neurostimulators using shape-transformable, self-adhesive elastomer

Jun Hyeon Lim¹, Won Bae Han¹, Suk-Won Hwang^{1*}¹KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology, Korea University, Korea

Abstract

Emerging material functionalities, including shape recovery, self-healing, and transiency, hold promise for groundbreaking advancements in the field of bio-integrated electronics. In particular, materials with the ability to change their form in response to stimuli such as heat, light, humidity, and magnetism have allowed for revolutionary applications. However, these stimulus-induced transformations encounter certain limitations, including the requirement for high operating temperatures, inherent rigidity that is incompatible with biological tissues, and the necessity for secondary surgery due to non-degradability, rendering them unsuitable for use in biomedical implants. Herein, we introduce biodegradable self-adhesive and shape deformable poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) (BSS-PLCL), a technological innovation that offers a comprehensive solution to these limitations. Our thorough material characterization demonstrated the effective shape transformation capability of SHIFT PLCL at ~38 °C, in addition to its exceptional stretchability, adhesion properties, and dissolution behaviors. The integration of biological components with this functional polymer underscores its versatile potential for a wide range of biomedical applications.

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(그림1). 생분해성 신축성 형상기억 전자소자를 위한 기판물질을 위해 생분해성 단량체인 latide, caprolactone을 150°C 에서 24시간 반응시켜 PLCL 을 합성한다. 이 후 Isophorone diisocyanate, hexamethylene diisocyanate, 1,4-Butanediol (BDO) 를 추가해 80°C 의 N,N Dimethylformamide(DMF)에서 12시간 반응시킨다. 이 후 형상 기억 특성을 발현시키는 HMC를 넣어 60°C에서 6시간 반응시킨다. 합성이 종료된 용액을 미리 제작된 PDMS 기반의 부드러운 몰드에 부어 80°C에서 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.

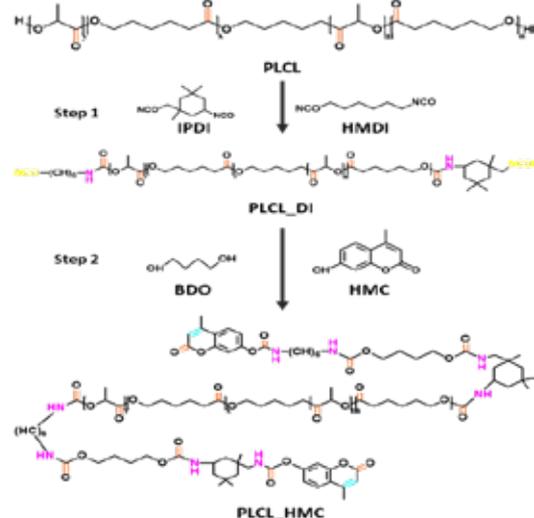


그림 1. (a) 형상기억 신축성 고분자 구성 요소 및 합성 과정

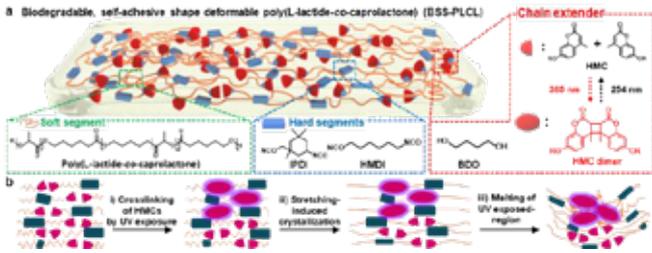


그림 2. (a) 형상기억 탄성고분자의 구성요소 및 빛의 조사에 감응하는 HMC 의 거동 (b) HMC의 자외선 감응 현상을 이용한 형상 기억 기판의 원리

3. 연구 결과

본 연구를 통해 제안하는 체내 이식 전자소자는 손상된 신경을 감싸 무선 전력 시스템을 통해 전기 자극을 통해 치료 및 진단을 목적으로 하는 형태로 소개된다.(그림3) 이 전자 소자는 형상기억 고분자 기판으로 제작되었으며, 이때, 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 화학결합 수에 차이에 의한 탄성률 변화로 인해 기판물질을 신장 시킨 후 38°C의 온도 조건에서의 형상기억 특성을 확인했다.(그림5)

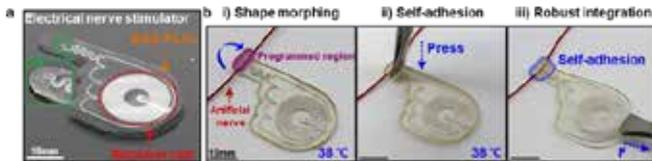


그림 3. (a) 손상된 신경을 감싸 무선 전력 시스템을 통해 전기 자극을 통해 치료 및 진단을 목적으로 하는 형상 기억 고분자 기반 전자소자 (b) 형상기억 특성 및 기판 계면 간의 접착력 특성

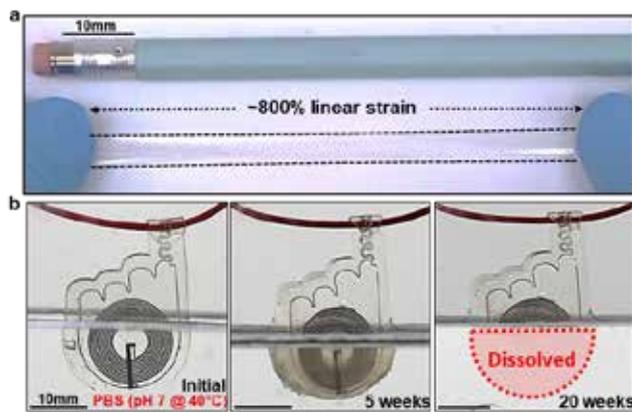


그림 4. (a) 형상기억 탄성고분자 기판의 기계적 특성. (b) 형상기억 고분자 기판의 인산 완충 생리 식염수에서의

분해 거동

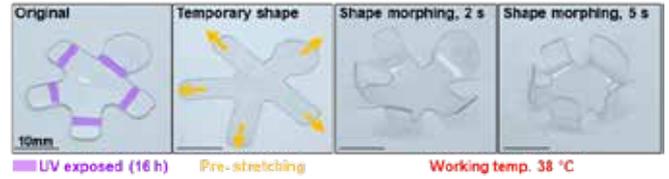


그림 5. HMC의 자외선 감응 특성에 의한 특정 조건에서의 소자의 형상기억 특성 발현

4. Acknowledgements

이 연구는 고려대학교 KU-KIST 융합대학원 프로그램의 지원을 받아 수행하였음.

5. 참고 문헌

- [1] Jihun Park, Joohee Kim, So-Yun Kim, et al. "Soft, Smart Contact Lenses with Integrations of Wireless Circuits, Glucose Sensors, and Displays." *Sci. Adv.* (2018) 4, eaap9841.
- [2] Yeon Sik Choi, et al. "Fully Implantable and Bioresorbable Cardiac Pacemakers without Leads or Batteries. *Nat. Biotechnol.*" (2021) 39, 1228–1238.
- [3] JAHYUN KOO, SUNG BONG KIM, et al. "Wirelessly Controlled, Bioresorbable Drug Delivery Device with Active Valves That Exploit Electrochemically Triggered Crevice Corrosion." *Sci. Adv.* (2020) 6, eabb1093.
- [4] Suyang Dai, Saisai Yue, Zhenbo Ning, Ni Jiang, and Zhihua Gan. "Polydopamine Nanoparticle-Reinforced Near-Infrared Light Triggered Shape Memory Polycaprolactone–Polydopamine Polyurethane for Biomedical Implant Applications." *ACS Applied Materials & Interfaces* (2022) 14, 12, 14668–14676.
- [5] Jieying Xue, Yuhua Ge, et al. "Photoprogrammable Moisture-Responsive Actuation of a Shape Memory Polymer Film." *ACS Appl. Mater. Interfaces* (2022) 14, 10836–10843.
- [6] Suraj Donthula, et al. "Nanostructure-Dependent Marcus-Type Correlation of the Shape Recovery Rate and the Young's Modulus in Shape Memory Polymer Aerogels." *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2018, 10, 23321–23334.
- [7] Qiji Ze, Xiao Kuang, et al. "Magnetic Shape Memory Polymers with Integrated Multifunctional 2 Shape Manipulations." *Adv.Mater.* (2020) 32, 1906657.
- [8] Hongqiu Wei, Qiwei Zhang, Yongtao Yao, Liwu Liu, Yanju Liu, and Jinsong Leng. "Direct-Write Fabrication of 4D Active Shape-Changing Structures Based on a Shape Memory Polymer and Its Nanocomposite." *ACS Appl. Mater. Interfaces* (2017), 9, 876–883.
- [9] YINGCHAO ZHANG, et al. "Climbing-inspired twining electrodes using shape memory for peripheral nerve stimulation and recording." *Sci. Adv.* (2019) 5: eaaw1066.
- [10] Yeonwook Roh1, Minho Kim, et al. "Vital signal sensing and manipulation of a microscale organ with a multifunctional soft gripper." *Sci. Robot.* (2021) 6, eabi6774.

- [11] Andreas Lendlein, Robert Langer. "Biodegradable, Elastic Shape-Memory Polymers for Potential Biomedical Applications." *SCIENCE*. (2002) 296, 5573, 1673-1676.
- [12] Y Cho, H Shin, J Park, S Lee. "Advanced Neural Interface toward Bioelectronic Medicine Enabled by Micro-Patterned Shape Memory Polymer." *Micromachines* (2021) 12, 720.
- [13] Choi, Yeonsik, Jahyun Koo, and John A. Rogers. "Inorganic materials for transient electronics in biomedical applications." *MRS Bulletin* 45.2 (2020): 103-112.
- [14] Yaxin Qiu, Dheeman-Roy Munna, Fang Wang, Juqun Xi, Zhifeng Wang, and Defeng Wu. "Regulating Asynchronous Deformations of Biopolyester Elastomers via Photoprogramming and Strain-Induced Crystallization" *Macromolecules* (2021) 54, 5694–5704.
- [15] Vishram D. Hiremani, Sarala Sataraddi, Praveen K. Bayannavar, Tilak Gasti. "Mechanical, optical and antioxidant properties of 7-Hydroxy-4-methyl coumarin doped polyvinyl alcohol/oxidized maize starch blend films" *SN Applied Sciences* (2020) 2:1877.
- [16] L. Xu, K. Crawford, C. B. Gorman. "Effects of temperature and pH on the degradation of poly(lactic acid) brushes." *Macromolecules* (2011) 44, 4777–4782.
- [17] ronic system, et al. "Wireless bioresorbable electronic system enables sustained nonpharmacological neuroregenerative therapy" *Nature Medicine*, (2018) 24, pages 1830–1836.
- [18] Geumbee Lee, et al. "A bioresorbable peripheral nerve stimulator for electronic pain block" *Sci. Adv.* (2022) 8, eabp9169.

경구투여 백신을 위한 engineered MCM-48 나노입자의 개발

민창희^{1,+}, 김세나^{1,+}, 최영빈^{1,2,3,*}

서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소¹

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공²

서울대학교 의과대학 의공학과³

Engineered MCM-48 nanoparticles as potential carriers for oral vaccine

Chang Hee Min^{1,+}, Se Na Kim^{1,+}, Young Bin Choy^{1,2,3,*}

Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea¹

Interdisciplinary Program in Bioengineering, College of Engineering, Seoul National University, Seoul, Korea²

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea³

*ybchoy@snu.ac.kr

+ These authors contributed equally to this work

Abstract

Although convenient, oral vaccination presents challenges due to low antigen stability and limited targeting efficiency in the gastrointestinal (GI) tract. To address these issues, we engineered the MCM-48 nanoparticles (NPs) as carriers for oral vaccine delivery. To accommodate large molecule antigens, the MCM-48 NPs were processed to expand their pores (MCM-48-EP NPs). To provide the muco-penetrating property and facilitate efficient delivery to M cells in the Peyer's patches, the surface of the MCM-48-EP NPs was grafted with polyethylene glycol (PEG). When loaded with a model antigen, ovalbumin (OVA), the engineered NPs retained approximately 75 % of the antigens without significant release under simulated GI conditions. *In vivo* studies demonstrated that oral administration of the OVA-loaded engineered MCM-48 NPs elicited similar efficacy in systemic and mucosal immunization compared to subcutaneous injections of the same dose antigens. Therefore, we propose the PEG-grafted, pore-expanded MCM-48 NPs as promising carriers for oral vaccine delivery.

1. 연구 배경

현재 임상에서는 주로 주사 투여법 (근육내 주사, 피하 주사)을 통해 백신을 투여하고 있다. 효과적인 면역반응을 유도하기 위해 여러 번 백신을 접종 받아야하는 점을 고려할 때, 여러 번 주사 투여하는 방법은 백신접종에 대한 환자의 거부감과 저항을 유발 할 수 있다. 또한 주사 투여 방법의 경우 훈련된 의료진이 필요한 점도 백신의 배포에 장애요인이 된다. 이러한 문제를 해결하기 위해 경구 투여 백신이 개발되었지만, 위장관 환경 내에서 항원이 분해되는 점, 낮은 항원 담지 효율, 낮은 면역기관으로의 전달 효율 등 극복해야할 문제가 아직 남아있다.

경구 투여 백신이 갖는 한계점을 해결하기 위해 본 연구진은 입자의 세공을 확장시켜, 항원 탑재 효율을 증가시키고, 표면에 polyethylene glycol (PEG)을 코팅하여, 항원 전달 효율을 증가시킨 MCM-48 메조포러스 실리카 입자를 이용한 경구투여 백신 전달체를 개발하였다. MCM-48은 넓은 비표면적, 큰 세공 부피를 특징으로 하는 3D 세공 구조의 메조포러스 실리카입자로서, 높은 생체적합성과 다양한 방법으로 표면을 개질 할 수 있다는 장점을 갖고 있다. 본 연구에서는 세공 확장 기술을 적용한 MCM-48을 백신 전달체로 사용해서 보다 많은 양의 모델 항원을 효과적으로 탑재할 수 있도록 하였고, MCM-48의 실리카 구조체를 통해 위장관 환경에서 입자 내에 담지된 항원을 보호할 수 있도록 하였다. 또한 MCM-48의 표면에 PEG를 코팅함으로써 점막투과성을 입자에 부여하여, 경구투여 백신의 목표 면역기관인 Peyer's patch에 입자가 전달되는 효율을 증가시켰다.

2. 연구 방법

MCM-48은 modified stöber 합성법[1]을 통해 합성한 후,

dimethylhexadecylamine (DMHA)을 이용한 post-thermal treatment[2]를 통해 입자의 세공을 확장하였다.

입자의 표면에 PEG를 코팅하기 위해 아민기를 입자의 표면에 생성한 후 아민기에 PEG를 붙이는 방법을 사용하였다. 소성한 MCM-48-EP와 3-aminopropyl-triethoxysilane을 toluene 용매 하에서 6시간동안 반응하여 입자의 표면에 아민기를 생성한 뒤, NHS-PEG와 NHS/EDC 반응을 통해 PEG를 입자의 표면에 코팅하였다 (i.e. PEG-MCM-48-EP)[3]. PEG를 코팅한 입자에 albumin from egg white (OVA)를 모델 항원으로 사용하여, 탑재하였다. (i.e. OVA@PEG-MCM-48-EP)

X-ray diffractometer (XRD, SmartLab, Rigaku)로 측정된 x-ray diffraction의 특성 피크를 이용하여 MCM-48 합성 여부를 확인하였다. 개발한 입자의 크기와 형태는 주사전자현미경 (SEM, JSM-7800F Prime, JEOL)과 투과전자현미경 (TEM, JEM-F200, JEOL)을 이용하여 확인하였다. 입자들의 표면적, 세공 부피, 세공 크기는 surface area & porosity analyzer (Autosorb-iQ 2ST/MP, Quantachrome)로 측정하였고, 입자들의 비표면적은 BET (Brunauer-Emmett-Teller) 식, 세공의 부피와 평균 세공의 지름은 BJH (Barrett-Joymer-Halenda) 식을 이용하여 계산하였다. 입자의 표면에 코팅된 PEG는 Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR, TENSOR27, Bruker)을 이용하여 확인하였다.

In vitro OVA release 실험은 pH 1.2, 6.8, 7.4 phosphate buffer saline (PBS) 용액을 이용하여 37 °C, shaking incubator 에서 진행하였다. 위장관 내 환경을 모사하기 위해 0~2 시간은 pH 1.2, 2~24시간은 pH 6.8, 24~48시간은 pH 7.4 PBS 에서 각각 OVA release 실험을 진행하였다. 지정된 시간에 원심분리하여 입자를 가라앉힌 후 1 ml의 상층액을 수득 후

새로운 PBS용액 1 ml을 넣어주었다. 방출된 OVA의 양은 bicinchoninic acid assay를 이용해 측정하였다.

8주령의 암컷 Balb/c mice를 총 5개의 그룹 (1. No treatment; 2. OVA solution 경구 투여; 3. OVA solution 피하 주사 투여; 4. OVA@MCM-48-EP 경구 투여; 5. OVA@PEG-MCM-48 경구 투여) 으로 나누어 *in vivo* 면역원성 실험을 진행하였다. 1회 항원 투여 후 2주 간격으로 2회 추가 접종하였으며, 첫 투여로부터 10주 후 혈액을 채취해서 혈장 내 항체 (Ig G, Ig A)의 역가를 비교하였다.

PEG 코팅에 따른 Peyer's Patch 표적 효능 차이는 Fluorescein (FITC)을 MCM-48-EP, PEG-MCM-48-EP의 표면에 붙인 입자 (i.e. F/MCM-48-EP, F/PEG-MCM-48-EP)를 각각 두 그룹의 mice에 경구 투여한 후 평가하였다. 각각의 FITC 표지 입자를 먹인 mice 그룹의 Peyer's patch 부위를 적출한 뒤 공초점형광현미경을 이용해 관찰하여, Peyer's patch내 도달한 입자의 양을 정성적으로 평가하였다

3. 연구 결과

Modified stöber method를 이용해서 MCM-48 나노 입자를 합성하였으며, XRD를 이용해서 이를 측정한 결과 MCM-48 특성 피크가 관찰되어 MCM-48이 Modified stöber method로 성공적으로 합성되었음을 확인하였다. 주사전자현미경 이미지를 통해, MCM-48, MCM-48-EP, PEG-MCM-48-EP, 모두 약 200 nm 크기의 구 형태의 입자인 것을 확인하였다. MCM-48-EP 입자의 확장된 세공은 MCM-48과 MCM-48-EP의 투과전자현미경 이미지를 통한 비교 분석으로 확인하였다.

BET, BJH 식으로 계산한 결과 MCM-48-EP은 MCM-48에 비해서, 세공 부피는 0.89 에서 1.82 cm³/g, 평균 세공 지름은 2.1 에서 4.9 nm만큼 각각 증가함을 확인하였다. 이를 통해 post-thermal treatment 후 MCM-48 입자의 세공이 확장되어 세공의 부피와 지름이 커진 것을 확인하였다. OVA@PEG-MCM-48-EP의 BET, BJH 결과 비표면적, 세공 부피, 세공의 지름이 모두 감소한 것을 확인할 수 있었고, 이를 통해 OVA가 세공 구조 안에 잘 담지 된 것으로 판단 하였다.

항원을 탑재한 입자가 위장관 내 점막층에 머무르지 않고 위장관 상피세포 근처까지 효과적으로 도달할 수 있도록 하기 위해 개발한 입자의 표면에 PEG를 코팅하였다. FT-IR을 이용하여 입자를 분석한 결과 -CH₂기의 C-H asymmetric peak가 PEG-MCM-48-EP, PEG 그룹에서 동시에 관찰 되었고 MCM-48-EP 그룹에서는 관찰 할 수 없었다. 이를 통해 입자의 표면에 PEG가 코팅 되었다는 것을 확인하였다.

OVA@PEG-MCM-48의 OVA 탑재량은 98.8 μg/mg으로 측정되었다. *In vitro* OVA release 실험 결과, OVA@PEG-MCM-48은 초반 2시간이 지난 후에도 75 %이상의 항원을 담지하고 있는 것으로 나타났으며, 2시간 이후 48시간까지 입자내 담지된 항원을 서방출 하였다.

개발한 입자의 경구투여 백신 전달체로서 효과를 평가하기 위해 Balb/c mice에 대한 *in vivo* 면역원성 실험을 진행하였다. OVA solution을 경구 투여한 그룹은 면역 효과가 거의 나타나지 않았으며, OVA solution을 피하 주사 투여한 그룹은 높은 항체 역가를 나타내었다. OVA@PEG-MCM-48-EP를 경구 투여한 그룹의 경우 OVA solution을 피하 주사 투여한 그룹과 비슷한 Ig G항체 역가를 나타내었으며, no treatment, OVA solution을 경구 투여한 그룹, OVA@MCM-48-EP를 경구 투여한 그룹에 비해 유의미하게 높은 역가 값을 나타내었다. 점막 면역 반응을 나타내는 Ig A 항체 역가의 경우 OVA@PEG-MCM-48-EP를

경구 투여한 그룹이 나머지 그룹들에 비해 유의미하게 높은 항체 역가를 나타내었다. (그림 1)

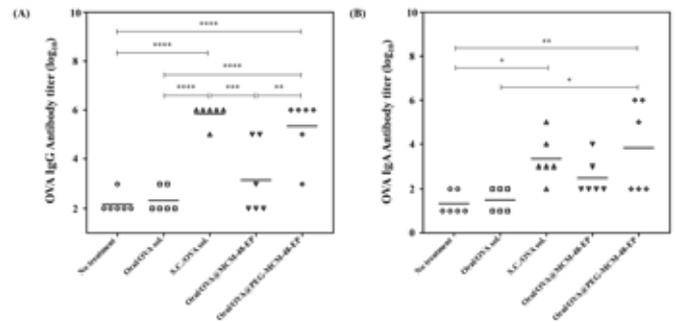


그림 1. OVA specific 항체 역가 (A) Ig G (B) Ig A

FITC로 표지된 입자를 경구 투여한 mice Peyer's patch의 공초점형광이미지 결과, FITC-MCM-48-EP를 투여한 mice의 Peyer's patch에서는 FITC 신호가 관찰되지 않았다. 반면에 FITC-PEG-MCM-48을 투여한 mice의 Peyer's patch에서는 FITC 신호가 관찰되었다. 이로 미루어 보아, MCM-48-EP의 경우 경구 투여 되더라도, 장관의 점막층에 갇혀, 경구 투여 백신의 목표 면역기관인 Peyer's patch까지 도달할 수 없지만 PEG-MCM-48-EP의 경우 점막층을 통과하여, Peyer's patch까지 도달 할 수 있을 것이라 판단하였다.

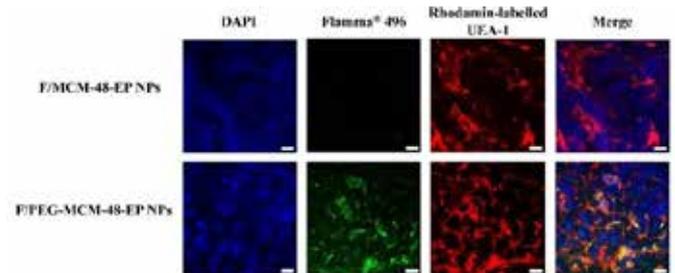


그림 2. F/PEG-MCM-48-EP, F/MCM-48-EP을 경구 투여한 mice Peyer's patch의 공초점형광이미지

4. Acknowledgements

이 연구는 2021년도 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2021R1A2B5B03001914)

5. 참고 문헌

- [1] T. W. Kim, P. W. Chung, and V. S. Y. Lin, *Chemistry of Materials*, 2010, 22, 5093-5104.
- [2] M. Kruk, M. Jaroniec, and A. Sayari, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2000, 35-36, 545-553.
- [3] Z. Wang, X. Yang, J. Jiang, and N. He, *Analytica Chimica Acta*, 2015, 862, 53-63.

생체조직을 위한 감압 점착제

남금석^{1&}, 박건호^{23&}, 김예지^{1&}, 황기욱^{1&}, 이유한^{3*}, 육현우^{4*}, 박성준^{1*}

A Pressure-Sensitive Bioadhesive for Wet Tissues and Organs

Kum Seok Nam^{1&}, Geonho Park^{23&}, Yeji Kim^{1&}, Kiwook Hwang^{1&}, Yuhan Lee^{3*}, Hyunwoo Yuk^{4*}, Seongjun Park^{1*}

¹Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, 34141, Korea

²Department of Nanoengineering, University of California San Diego, La Jolla, CA, 92093, USA

³Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Center for Nanomedicine & Center for Regenerative Therapeutics, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115 USA

⁴SanaHeal, Inc., Cambridge, MA 02139, USA

&These authors contributed equally

*Corresponding authors, ylee21@bwh.harvard.edu (Y.L); hyunwooyuk@sanaheal.com (H.Y); spark19@kaist.ac.kr (S.P.)

Abstract

Robust adhesion is critical for stable mechanical and electrical interfacing with wet tissues in bioelectronics. Recently emerging adhesives for wet surfaces have focused on improving single-use adhesion strength. However, these adhesives are utilized in dynamic, fast paced environments and require flexibility during usage. Pressure sensitive adhesives (PSAs, e.g., scotch tape or VHB) enable versatile usage through multiple cycle adhesion. In this work, we have synergistically combined conventional PSAs with emerging hydrogel adhesives to create a PSA for wet surfaces termed the pressure sensitive bioadhesive (PSB). This PSB enables instant (<5 s), robust, reversible (> 300 cycles) adhesion to biological (skin, lung, heart) and various biomedical substrates (metals, PDMS, PTFE, etc). Based on a simple and scalable copolymerization of a block copolymer, poly(glycerol sebacate)-co-poly(ethylene glycol) (PGS-co-PEG), the PSB is biocompatible in vitro and in vivo and can be utilized for measuring and rapidly repositioning sensors on dynamic, wet environments. We demonstrate usage for measuring epicardial ECG signals from a rat heart in vivo.

1. Introduction

Pressure sensitive adhesives (PSAs), a commonly utilized adhesive in both daily lives and industrial applications, display instant (< 1 second) and reversible adhesion for rapid and flexible use in applications. PSAs are typically consisting of viscoelastic adhesive materials that can flow to create conformal contact with the substrate surface and maximize resultant Van der Waals interactions and hydrogen bonding between the PSA and the substrate surface. However, the existing PSAs have been limited for dry substrates and applications due to the hydrophobicity of PSAs and subsequent poor adhesion performance on wet surfaces such as biological tissues and wet device materials (Fig. 1B). In this work, we present a pressure sensitive bioadhesive (PSB) capable of immediate adhesion and multiple-cycle repositioning without external triggers, synergistically combining advantageous features of bioadhesive hydrogels and PSAs (Fig. 1A).

A simple and scalable copolymerization of a block copolymer, poly(glycerol sebacate)-co-poly(ethylene glycol) (PGS-co-PEG)[6], was utilized to realize this design. We demonstrate that the PSB enables robust, immediate and re-adjustable adhesion on diverse wet biological tissues and bioelectronic substrates (Fig. 1C).

2. Method and Results

PSBs tape samples were synthesized based on two design principles (Fig. 2A). (1) The integration of a hydrophilic polymer, polyethylene glycol (PEG). PEG rapidly absorbs the interfacial water that limited adhesion in conventional PSAs. (2) Utilization of a crosslinking mechanism that enabled

tunable viscoelasticity (Fig. 2A). PGS crosslinking was utilized due to its reaction time-based tunability and biocompatibility.

The tape enables integration of a wide variety of backing materials to enable rigid tapes (polycarbonate), flexible tapes (polyurethane), stretchable tapes (SEBS), or fabrication into batches of tape rolls (Fig. 2B). PSB samples enable instant adhesion (<5 s) (Fig. 2C) and are highly stretchable (70 times original thickness, Fig.2D). Due to the tunable bulk polymerization, the viscoelasticity of PSB can be finely tuned with rheological analysis. Viscoelastic tuning, at loss factors between 1~3, enables the optimization of PSBs to enable

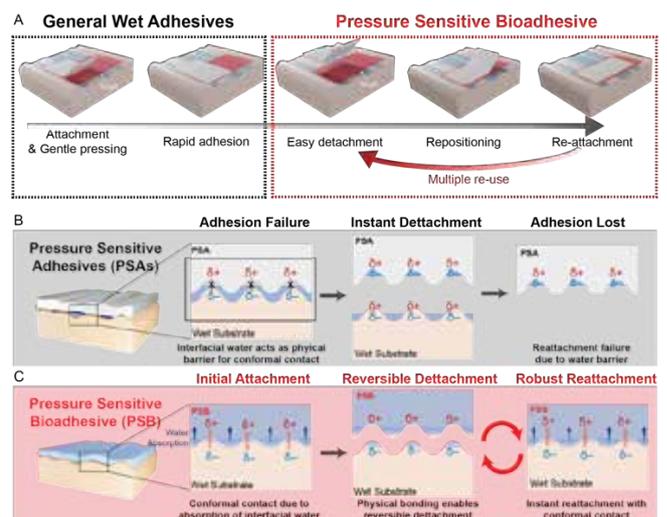


Figure 1: Pressure Sensitive Bioadhesives (PSB) enables rapid repositioning for bioelectronics. (A) General Schematic (B~C) PSB absorbs interfacial water to enhance adhesion on biological surfaces compared to PSAs.

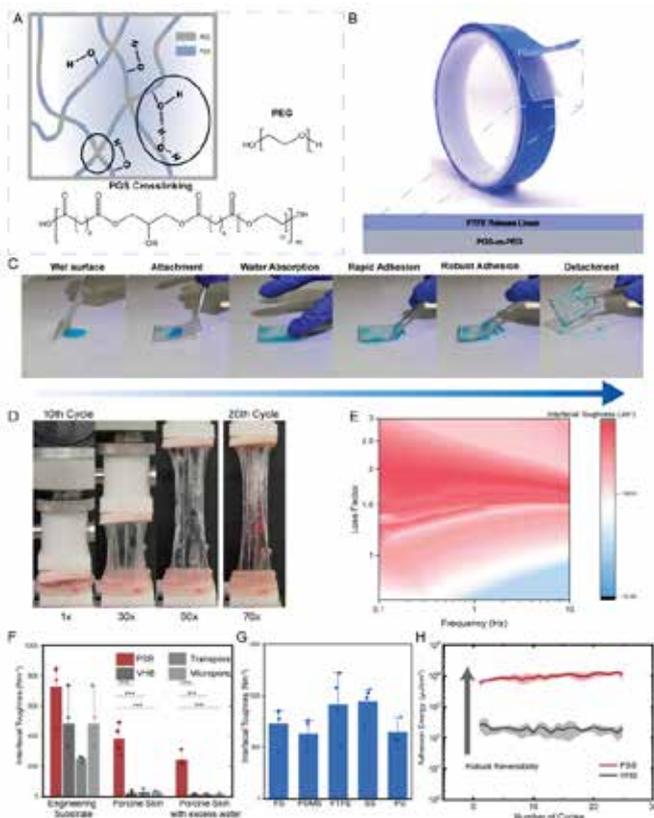


Figure 2: PSB Tape enables robust, reversible adhesion on diverse, wet surfaces (A) PSB roll tape is made from (B) PGS-co-PEG. (C) PSB tape enables instant adhesion on wet surfaces. (D) PSB is highly stretchable. (E) Tunable viscoelasticity of PGS-co-PEG enables optimized adhesion. (F) PSB displays improved adhesion compared to commercial PSAs on biological surfaces. (G) PSB has robust adhesion to diverse substrates. (H) PSB has robust, reversible adhesion compared to commercial PSA (VHB).

robust adhesion (Fig. 2E).

The PSB demonstrated high interfacial toughness on dry engineering surfaces (polystyrene), porcine skin and porcine skin with excess water (Fig. 2F). PSBs had significantly improved adhesion on porcine skin in comparison to commercial medical and general-purpose PSAs (Micropore, Transpore, and VHB). PSB enables adhesion to a wide range of biomedical surfaces such as adhesion resistant surfaces (PTFE), medical engineering surfaces (polyurethane PU, PDMS), common plastics (polystyrene PS), and metallic surfaces (stainless steel SS) (Fig. 2G).

PSB also enables robust reversible adhesion on porcine skin as demonstrated with cyclic tack tests. Compared to a commercial tape (VHB), PSB demonstrated over 40 times adhesion energy on porcine skin and maintained stable adhesion across 20 adhesion cycles (Fig. 2H). Cyclic adhesion remained stable over 300 cycles.

To investigate the biocompatibility of the PSB tape, cell viability of 3T3 fibroblast cells was examined. PSB-conditioned cell culture medium showed comparable cytotoxicity compared to pristine cell culture media after embedding for 24 hours (Fig. 3A, B). In vivo biocompatibility of the PSB was evaluated through epidermal and subcutaneous implantation in a rat model for 2 weeks (Fig. 3C). Histological analysis based on hematoxylin and eosin (H&E) staining revealed that PSB tape did not induce any

major inflammation to the surrounding tissue (Fig. 3D,E) and epidermal tissue compared to control samples.

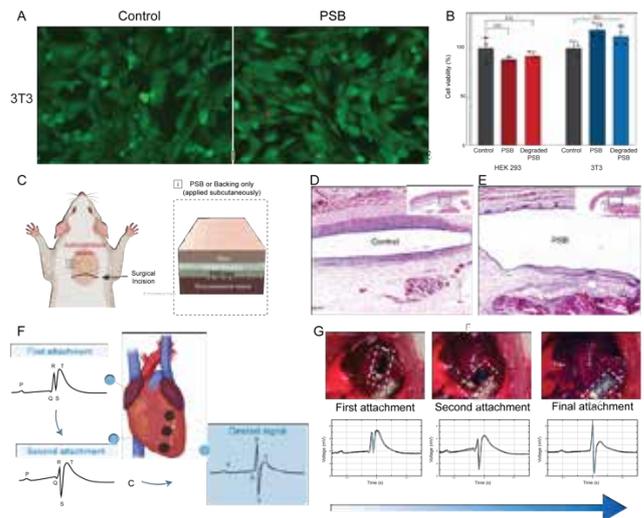


Figure 3: PSB tape is biocompatible and enables rapid repositioning of bioelectronics (A,B) Cell Viability. (C,D,E) H&E staining of in vivo subcutaneous biocompatibility. (F,G) Adhesion of PSB in wet, dynamic environments enables rapid repositioning of bioelectronics for recording of high quality epicardial ECG signals.

PSB demonstrated instant and adjustable adhesion with gentle pressing on wet, dynamic surfaces in vivo. Reversibility of the PSB enabled rapid repositioning of the ECG sensor on epicardial tissue, through which high quality ECG signals were recorded (Fig. 3F,G).

3. Conclusion

Pressure sensitive bioadhesives for biological tissues enable rapid repositioning and versatile usage for integrating bioelectronic devices onto the body. PSBs present a novel pressure sensitive adhesive that enables multiple cycle adhesion on both biological and biomedical substrates. This work demonstrates a step for further enabling robust interfacing between biological tissues and bioelectronics.

4. Acknowledgements

This research funded by the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (RS-2023-00207970), Saudi-Aramco and KAIST CO2 Management Center, KAI-NEET Institute Seed Money Project, and KAIST UP Program.

5. References

- [1] Creton, C. Pressure-Sensitive Adhesives: An Introductory Course. *Mrs Bull.* 28, 434–439 (2003).
- [2] Nam, S. & Mooney, D. Polymeric Tissue Adhesives. *Chem. Rev.* 121, 11336–11384 (2021).
- [3] Yuk, H., Zhang, T., Lin, S., Parada, G. A. & Zhao, X. Tough bonding of hydrogels to diverse non-porous surfaces. *Nat. Mater.* 15, 190–196 (2016).
- [4] Yuk, H. et al. Dry double-sided material for adhesion of wet tissues and devices. *Nature* 575, 169–174 (2019).

실크-셀룰로오스 하이브리드 나노복합체 기반 전자문신의 경피약물전달 패치 응용

이민주¹, 이현영², 샬릭 램 조쉬³, 김성환^{2,3,*}

한양대학교 생명과학과¹

한양대학교 전기생체공학부 바이오메디컬공학전공²

한양대학교 융합전자공학과³

Transdermal drug delivery patches using silk-cellulose nanohybrid based electronic tattoos

Min Joo Lee¹, Hyun Young Lee², Shalikh Ram Joshi³, Sunghwan Kim^{2,3,*}

¹Department of Life Science, Hanyang University, South Korea

²Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, South Korea

³Department of Electronic Engineering, Hanyang University, South Korea

*skim81@hanyang.ac.kr

Abstract

Transdermal drug delivery (TDD) systems have been attractive in healthcare researches. However, it is still challenging to achieve fast and on-demand TDD since human skin acts as a strong barrier to drug molecules. And future trends ask that the system is composed of biocompatible and eco-friendly materials. Here, we report the thin electronic tattoo platform utilized by silk-cellulose nanocomposite and its use for TDD. Model drugs (rhodamine B and riboflavin) are successfully loaded in the silk sericin matrix and can be delivered to pigskin under the LED illumination. Graphene layers that are integrated onto the silk-cellulose nanocomposite efficiently convert the absorbed LED light to heat, resulting in fast and efficient diffusion of loaded drugs. Like a tattoo, the nanocomposite patch can be attached to pigskin stably and would show the electrical properties. Based on our studies, biocompatible and eco-friendly TDD systems with high efficiency would be realized in the future.

1. 연구 배경

약물전달 시스템은 현대 의학 및 약학 분야에서 핵심적인 역할을 하며, 환자의 치료 효과의 극대화와 부작용의 최소화 연구의 초점이 맞추어져 있다. 그러나 기존 시스템 연구는 효과적인 약물 전달, 용량 조절 등에 한계가 있어 환자의 편의성을 높이기 어려웠다. 이러한 한계를 극복하고 환자 편의성 확보와 효과적인 약물 전달을 가능하게 하기 위해 경피약물전달 (transdermal drug delivery) 기술은 상당한 주목을 받고 있다. 그러나 기존 경피약물전달 기술은 약물의 전달 속도가 느리고 각질층을 뚫고 효율적인 약물전달을 하기 어렵다는 한계가 명확하다.

피부에 부착해 사용하는 전자문신은 탈부착이 편리하며, 비침습적으로 생체 신호를 실시간으로 감지해 연속적인 진단과 치료를 가능하게 해주는 장점을 가지고 있다. 생체 적합성을 고려하여 본 연구에서 사용한 셀룰로오스 나노 섬유 (cellulose nanofiber, CNF) 전자문신은 피부에 손상을 입히지 않음과 동시에 높은 결합력을 나타내며, 표피의 역학적 변형에 유연하게 대응하는 특징을 가진다^[1]. 약물 탑재를 위해 사용된 세리신의 경우 실크 단백질 중 하나로, 의공학 및 생명공학 분야에서 중요한 소재로 사용된다. 높은 생체적합성은 물론, 생분해가능성과 높은 약물 적재효율을 가지는 세리신은 본 연구에서 약물을 효과적으로 탑재하는 매트릭스 물질로 적합하다^{[2][3]}.

본 연구에서는 전술한 전자문신 플랫폼에 그래핀 전극을 집적하여 효율적으로 빛을 열로 변환하는 패치를 개발하였

고, 높아진 열에 의해 약물을 높은 효율로 피부 내 전달할 수 있음을 최초로 규명하였다. 세리신은 효율적인 약물탑재 캐리어의 역할과 높은 피부 부착력을 제공하며, 셀룰로오스 나노섬유는 지지체로서 역학적 안정성을 제공한다. 향후 높은 약물전달 효율뿐만 아니라 그래핀 전극층의 전도도를 활용한다면 센서의 기능을 탑재, 생체신호와 약물전달을 연동하는 스마트 약물전달 시스템 구축으로 이어질 것이라 기대한다.

2. 연구 방법

우선 CNF 제작을 최적화한다. 먼저 셀룰로오스 아세테이트 (cellulose acetate) 용액을 10 wt.%, 15 wt.%, 20 wt.%, 25 wt.%, 30 wt.%의 농도로 준비하였고, 여기에 아세톤 (acetone) 과 다이메틸 아세트아마이드 (Dimethylacetamide, DMAc)를 1:0, 0:1, 1:1, 2:1, 4:1로 비율로 혼합하여 전기방사용 잉크를 만들었다. 전기방사 장비로 15 kV, 20 μ L/min의 조건으로 2 시간 동안 전기방사를 실행하여 CNF를 제작하였다. 두께 및 섬유 직경 조절을 위해 기판 롤러의 회전 속도를 100 RPM, 500 RPM, 800 RPM으로 달리하여 샘플을 제작하였다. 제작한 샘플의 형상을 전자현미경으로 분석, 최적화된 농도 배합과 공정 조건을 설정하였다.

다음으로 만들어진 CNF 위에 그래핀 잉크를 도포하여 전극을 형성한 후 세리신에 모델 약물을 탑재하여 나노섬유에 흡수시켜 경화를 진행하였다. 모델 약물로는 추적이 용이한 형광물질인 리보플라빈과 로다민을 적용하였다. 이때 각 시료의 농도를 1 mM, 5 mM, 10 mM으로 달리 만든 후 각 샘플

플에 LED 빛을 노광하면서 온도변화와 약물전달 효율을 측정하였다. 모델 피부 조직으로는 돼지 피부를 활용하였으며, 약물전달 효율은 형광 세기 분석을 통해 진행하였다.

3. 연구 결과

셀룰로오스 아세테이트의 농도가 20 wt.%, 아세톤과 다이메틸 아세트아마이드의 비율이 2:1, 회전속도가 100 RPM일 때 CNF 매트와 역학적 안정성이 가장 적절하였다 (그림 1). 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate)의 농도가 15 wt.%이거나 아세톤(acetone)과 DMAc의 비율이 1:1인 경우는 얇은 두께를 나타내지만, 내구성이 부족하여 다루기 어려웠다. 반면, 최적화된 위의 값의 경우 약 20 μm 의 얇은 두께로 밀착력을 보장함과 동시에 내구성 또한 개선되었다. 셀룰로오스 아세테이트의 농도가 10 wt.%로 낮아지는 경우 현미경 측정 결과 섬유 자체가 형성되지 않았다. 반면 아세톤(acetone)과 DMAc의 비율이 1:1인 경우 섬유가 형성되긴 하였지만 표면 관측 결과 섬유 구성의 균일도가 떨어졌다. 이후 그래핀 층 구현에 있어서는 1 mg/ml 농도 잉크의 적용 시 균일한 전도층을 확보할 수 있었고, 가장 높은 광열변환 효율을 보였다.

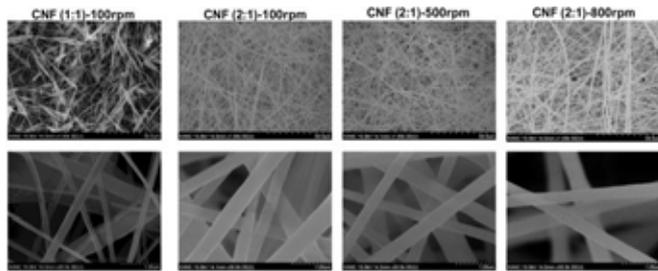


그림1. Scanning Electron Microscopy images of fabricated CNFs.

모델 약물로 로다민을 탑재한 전자문신을 돼지 피부에 부착하여 LED 빛으로 노광하였을 때 약물이 효율적으로 돼지 피부에 전달됨을 형광 분석을 통해 확인할 수 있었다. 그림 2는 형광 스펙트럼을 보여주는데 LED 노광시간이 길어질수록 형광의 세기가 점차 증가하는 것을 확인할 수 있으며, 이는 더 많은 로다민 분자가 전달되었음을 의미한다. 이는 전자문신을 제거한 후 육안으로 관찰한 돼지 피부에서도 확인 가능하다 (그림 3). 노광시간이 길어질수록 전달약물에 의한 색이 짙어지며 이 또한 LED 노광시간에 비례하여 약물전달량도 증가함을 의미한다.

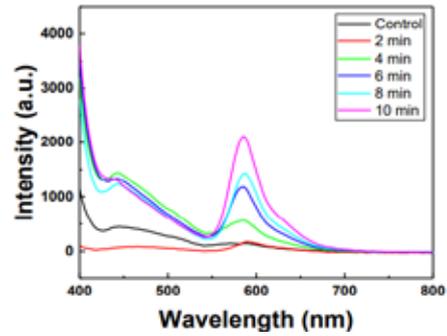


그림 2. Fluorescence spectra from the rhodamine-delivered pigskins.

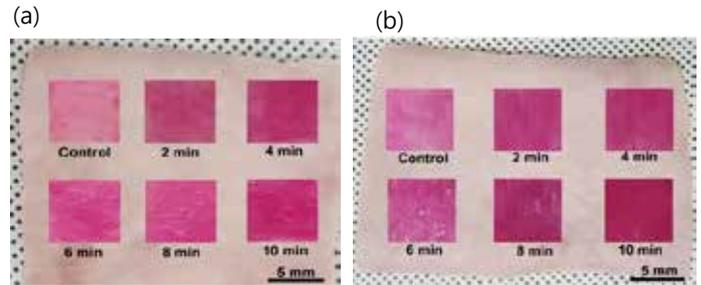


그림 3. Photograph images of drug-delivered pigskins

마지막으로 돼지 피부에 역학적인 변형을 가하여 전자문신이 안정적으로 부착되어 있음을 확인하였다 (그림 4). 이들 연구결과와 바이오 물질 기반 전자문신이 효율적인 경피약물전달을 가능하게 하는 플랫폼으로 기능할 수 있음을 보여주며 소재의 우수한 생체적합성과 친환경성은 환자맞춤형 헬스케어용 약물전달 시스템 개발로 이어질 수 있을 것이다.



그림 4. Stretching, bending, twisting of the tattoo-attached pigskins.

4. Acknowledgements

본 연구는 National Research Foundation (NRF) of Korea의 연구지원을 받아 수행되었음. (nos. RS-2023-00237928 and RS-2023-00245977)

5. 참고 문헌

- [1] Wang, Y., Qiu, Y., Ameri, S.K. et al. "Low-cost, μm -thick, tape-free electronic tattoo sensors with minimized motion and sweat artifacts." npj Flex Electron, Vol 2, No. 6, 2018
- [2] Kunz RI, Brancalhão RM, Ribeiro LF, Natali MR. "Silkworm Sericin: Properties and Biomedical Applications." Biomed Res Int., Vol 2016, No. 8175701, 2016
- [3] Zhang, Y., Liu, J., Huang, L. et al. "Design and performance of a sericin-alginate interpenetrating network hydrogel for cell and drug delivery." Sci Rep, Vol 5, No.12374, 2015

실크 단백질 전자문신 기반 iontophoresis 약물전달 패치

이현지¹, 샬릭 램 조쉬², 김성환^{1,2,*}

한양대학교 공과대학 전기생체공학부 바이오메디컬공학전공¹

한양대학교 공과대학 융합전자공학과²

Silk protein based electronic tattoos for iontophoresis transdermal drug delivery

Hyunji Lee¹, Shalik Ram Joshi², Sunghwan Kim^{1,2,*}

¹Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, South Korea

²Department of Electronic Engineering, Hanyang University, South Korea

*skim81@hanyang.ac.kr

개 요

본 연구에서는 환자 안전성과 친환경, 환자 맞춤형 헬스케어 측면에서 기존 경피약물전달 시스템의 한계를 극복할 수 있는 실크 단백질 전자문신 기반 iontophoresis 약물전달 패치 개발을 보고한다. 실크 단백질 전자문신은 소재 특성상 생체 적합하고 매우 얇아 피부에 안정적으로 부착 가능하기에 환자의 부작용을 최소화하면서도 안정적이고 균일한 약물 전달을 가능하게 한다. 테스트 약물로 로다민B와 메틸렌블루 형광염료를 사용하였고, 돼지 피부를 이용하여 약물전달 실험을 수행하였을 때 각질층을 넘어 피부 진피층까지 균일하게 약물을 주입할 수 있음을 보였다. 향후 플랫폼을 확대하여 실제 약물로 인체에 적용한다면 효율적이며 안정적으로 경피를 통해 약물을 전달하는 시스템 개발이 가능할 것이다.

1. 연구 배경

현재의 의약품 체내 전달 시스템은 환자 안정성과 친환경적인 측면에서 아직 해결할 이슈가 존재한다.[1] 기존의 경구투약 방식은 체내 흡수에 긴 시간이 걸리며, 이로 인해 환자들은 치료 효과를 기다리는 동안 불편함과 부작용을 겪는다. 게다가, 이러한 약물은 소화기관을 통과하는 동안 분해되거나 순환계를 통해 온몸에 퍼지기에 국소적인 질병에는 효과적이지 않다. 반면, 피부를 통해 약물을 전달하는 경피약물전달 시스템은 국소적으로 안정적인 약물 투여가 가능하여 미래 약물전달 기술로 인정받고 있다.[2] 그러나 각질층을 뚫고 진피층까지 약물을 전달하기 어렵고 약물전달 속도가 느리다는 단점이 존재한다.

본 연구에서는 실크 단백질 전자문신과 iontophoresis 기술을 결합하여 빠른 속도로 효율적인 경피약물전달이 가능한 시스템을 보고한다. 실크 단백질은 생체적합성과 생분해성이 우수해서 의공학 소재로 많은 관심을 받고 있으며[3] 이를 나노섬유로 만들면 피부에 높은 접착력으로 안정적으로 부착할 수 있다. Iontophoresis 기술은 전압차를 이용하여 약물의 피부 투과를 높여주어 약물의 빠른 전달을 가능하게 한다.[4] 또한, 이러한 연구는 의료에서의 효용성뿐만 아니라 소재의 친환경 측면에도 중요한 의미를 지닌다. 친환경적인 소재의 사용과 인체에 무해한 약물전달은 환경을 보호하면서도 환자의 건강을 지키는 데 기여할 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

2.1 경피약물전달 패치 제작

약물의 피부 투과도를 확인할 수 있는 테스트 약물은 형광물질로 로다민B와 메틸렌 블루를 이용하였다. 두 물질은 손쉽게 실크 나노섬유에 탑재할 수 있고, 형광을 띠기에 쉽게 전달 효율을 정량화할 수 있다는 장점이 있다. 실크 나노섬유는 전기방사 기법으로 제작하였고, 전극 역할을 위해 나노섬유 매트 위 탄소나노튜브 전극층을 코팅하였다.

2.2 Iontophoresis 시스템 구성

패치를 제작 후, 이를 전압 소스와 연결하여 iontophoresis 시스템을 구축하였습니다. 모델 피부로 인체와 유사한 유전형질을 지는 돼지 피부를 사용하였고, 약물이 탑재된 전자문신을 그 위에 부착하였다. 실험에서 10 V, 15 V, 20 V의 전압을 30분, 1시간, 2시간 인가하였다. 실험 결과를 기반으로 안정적이면서도 효과적인 최적의 전류 세기와 시간을 결정하였다. 이러한 최적화된 조건에서 약물 전달 패치의 성능을 평가하고자 하였다.

2.3 약물 전달 효율 측정

형광 광량을 측정하는 방법을 이용하여 약물의 피부 내 분포와 침투 깊이를 정량적으로 분석하였다. 실험 결과, 약물이 피부 내에 균일하게 투여되었음을 확인하였고, 이를 더 자세히 알아보기 위해 전자 현미경을 사용하여 피부의

미세 구조와 약물의 상호 작용을 관찰하였다.

Advanced Intelligent Systems Volume 3, Issue 1 (2020).
[4] Zhou, Y., Jia, X., Pang, D. et al. An integrated Mg battery-powered iontophoresis patch for efficient and controllable transdermal drug delivery. Nature Communications 14, Article number: 297(2023).

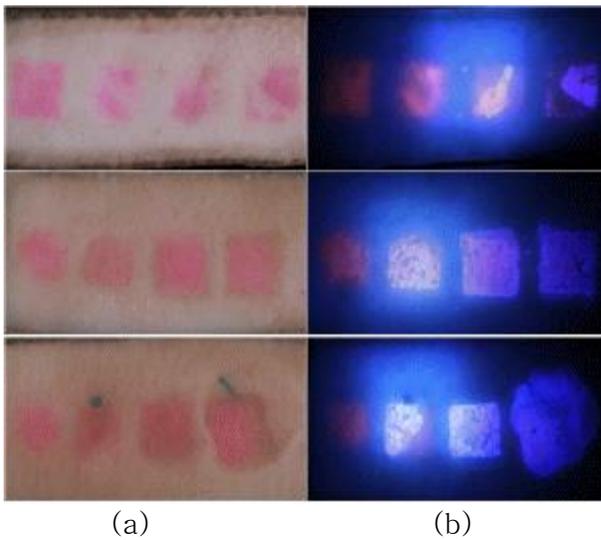


그림 1. 전류 세기와 시간 설정에 따른 침투도. (a) 눈으로 확인 가능한 침투도 위부터 인가전압은 10, 15, 20 V. (b) 형광 이미징.

3. 연구 결과

본 연구에서 실크 단백질을 기반으로 한 전자문신을 이용하여 iontophoresis 경피약물전달이 가능함을 최초로 규명하였다. 실크 단백질 전자문신 시스템은 약물전달 패치에 생체적합성과 친환경, 그리고 효율적인 약물전달의 장점을 제공한다. 실험 결과, 이 패치는 안정적이면서도 균일한 약물 전달을 가능하게 함으로써 치료의 효과를 극대화할 수 있는 잠재력을 보여주었다.

이러한 결과들은 우리가 개발한 약물 전달 패치 시스템이 실제 의료 현장에서도 효과적으로 활용될 수 있음을 뒷받침하며, 앞으로의 의학과 치료 방법에 대한 혁신적인 전망을 열어주고 있다. 환자의 치료 경험을 개선하고 치료 효과를 극대화하는 데 기여할 것으로 기대한다.

4. 참고 문헌

- [1] Yang, J., Li, Y., Ye, R. et al. Smartphone-powered iontophoresis-microneedle array patch for controlled transdermal delivery. *Microsyst Nanoeng* 6, 112 (2020).
- [2] A. Alexander, S. Dwivedi, T. Giri. et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* (2012).
- [3] Wang, J., Qian, F., Huang, S. et al. Recent Progress of Protein-Based Data Storage and Neuromorphic Devices.

폴리우레탄 아크릴레이트 기반 생체적합/생흡수 광경화성 고분자 합성

한성근^{1*}, 황석원¹

고려대학교 KU-KIST융합대학원¹

└

Synthesis of Biocompatible/Bioresorbable UV-curable Polymers-based on Polyurethane Acrylates

Sungkeun Han^{1*}, Suk-Won Hwang¹

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

*sinqya0@korea.ac.kr

Abstract

Biocompatible/biodegradable materials that degrade naturally after use have been gaining traction in recent years with the advent of biodegradable devices. They are attracting a lot of attention in the biomedical field because they can minimise secondary reoperation and chronic inflammatory response after insertion into the body. However, these biocompatible/bioresorbable materials have significantly lower mechanical properties and thermal and chemical resistance, limiting their use in various applications. Here, we synthesised a polyurethane acrylate-based photocurable polymer with the aim of improving the mechanical properties and resistance of the material through synthesis using biodegradable/absorbable materials and facilitating the process.

1. 연구 배경

PDMS, SEBS 등과 같이 생체적합한 다양한 고분자 물질들이 생체관련 연구에서 널리 사용되고 있다.

하지만 위의 널리 사용되고 있는 물질들은 뛰어난 생체적합성에도 불구하고 체내에서 자연적으로 흡수되지 않는 한계점이 존재한다.

따라서, 체내 임플란트용 소자 및 웨어러블 소자 제작에 있어 생체적합 및 생흡수성이 우수한 재료를 사용하는 필요한 실정이다.

최근 생분해성 소재의 등장으로 사용 후 자연 분해되는 센서가 가능해 지면서 의료 기술의 발전에 큰 도약을 이룰 수 있는 기회가 열렸다. 이러한 소재로 이루어진 임플란트 소자는 제거 등의 재수술의 필요성을 없애고 만성 염증 반응을 최소화하여 미래 바이오 의료 기술에 큰 영향을 미칠 수 있습니다. [1]

하지만 PLA, PCL 등과 같이 생체적합하며 생흡수성이 좋은 고분자 물질들은 좋지 않은 기계적 물성 및 열 및 내화학성으로 사용하는데 있어 소자 제작 및 현실적 사용에 많은 제약이 따른다.

본 연구에서는 생체 소자 제작에 있어 많은 제약을 받는 생체적합/ 생분해성 재료를 합성을 통해 더욱 뛰어난 물성을 가지게 제조하고, 공정에서 적은 양의 solvent 사용 및 swelling 이나 shrinkage 없이 고분자 기판 및 소자를 제작하고자 합성을 통해 기능성을 개선하였다.

2. 연구 방법

합성에서 사용된 고분자를 이루는 물질은 생체적합성이 널리 알려진 L-Lactic acid 와 ε-caprolactone 단량체를 사용하였고, Butanediol 및 Sn(Oct)₂ 를 각각 initiator 및 촉매로 사용하여 Ring-opening polymerization 을 (ROP) 진행하였다.

최적화된 조건의 ROP 과정을 거쳐 합성된 PLCL diol 에 탄성을 부여하고자 Isophorone diisocyanate 를 첨가하여 PU prepolymer를 합성하였다.

합성된 PU prepolymer 에 2-Hydroxyethyl Acrylate 를 첨가하여 합성 진행 후 상온으로 천천히 내려

광경화성 PLCL 중합체를 확보하였다.

얻어진 광경화성 고분자 용액에서 용매를 제외한 수지의 함량을 계산하여 5 wt% 의 광계시제를 첨가 후 1 h 동안 교반을 통해 충분히 섞어 주었다.

제작된 광경화성 고분자 용액을 사전에 제작된 mold 에 casting 하고 100 °C hotplate 위에서 6 h 용매를 제거한 후, Mask aligner 를 (MDA-400, 11mW/cm², 365 nm) 이용하여 3 분간 경화반응을 진행하였다.

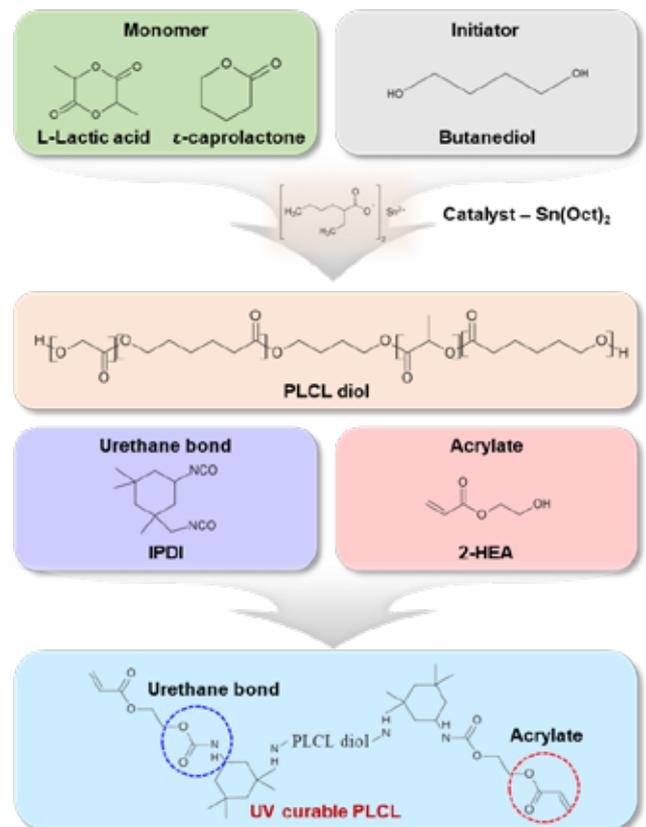


그림 1. 폴리우레탄 아크릴레이트 기반 광경화성 고분자 합성 모식도

3. 연구 결과

비교적 연성이 좋은 PCL 과 상대적으로 brittle 한 PLA 가 결합되어 얻어진 PLCL diol 은 너무 쳐지지도 않고 딱딱하지도 않은 좋은 물성을 나타내었다.

여기에 - diol 의 말단기인 OH 와 IPDI의 말단기인 NCO 를 반응시켜 polyurethane bond 를 같은 prepolymer를 합성하여 더욱 신축성을 증대 시켰다.

또한 PU prepolymer의 양 말단에 acrylate 인 2-HEA 를 부착시켜 UV 조사 시 발생하는 광계시제의 radical 과 반응하여 결합을 이루는 고신축 생체적합 광경화성 고분자를 얻을 수 있었다.

program (IITP-2023-2020-0-01819) supervised by the IITP (Institute for Information & Communications Technology Planning & Evaluation). 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] HOSSEINI, Ensieh S., et al. Biodegradable materials for sustainable health monitoring devices. *ACS applied bio materials*, 2020, 4.1: 163-194.

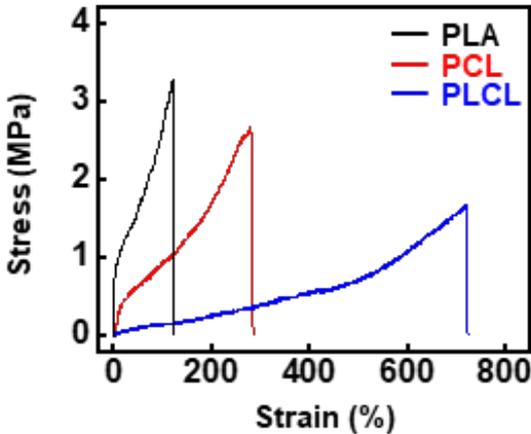


그림 2. 생체적합 고분자에 따른 stress-strain 곡선

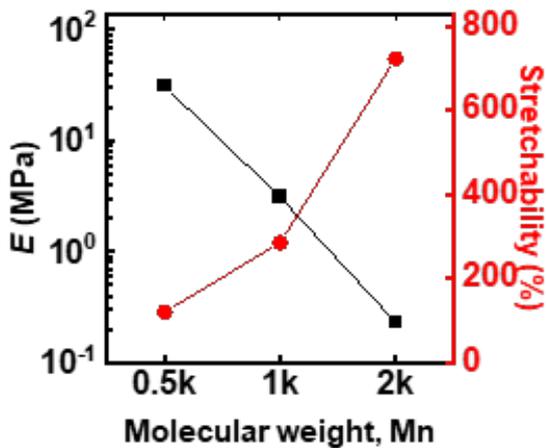


그림 3. 합성된 생체적합 광경화성 고분자의 기계적 물성

4. Acknowledgements

이 연구는 Korea Institute of Science and Technology (KIST) Institutional Program (2E32501), the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (the Ministry of Science, ICT, MSIT) (RS-2022-00165524, NRF-2022R1A2C4001425), the development of technologies for electroceuticals of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (RS-2023-00220534), the Nano & Material Technology Development Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by Ministry of Science and ICT (NRF-2020M3D1A2102869), and the Ministry of Science and ICT (MSIT), Korea, under the ICT Creative Consilience

친환경, 생분해성 탄성 고분자 소재 연구

신정웅¹, 김동제¹, 장태민¹, 한원배¹, 황석원^{1*}

고려대학교 KU-KIS융합대학원¹

Bioresorbable and Elastomeric Polymers for Eco-friendly and Biomedical Electronics

Jeong-Woong Shin¹, Dong-Je Kim¹, Tae-Min Jang¹, Won Bae Han¹, Suk-Won Hwang^{1*}

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

*dupong76@korea.ac.kr

Abstract

Substrates or encapsulants in soft and stretchable formats are key components for transient, bioresorbable electronic systems, however there are few options, particularly for elastomeric polymers with desired mechanical and biochemical properties, compared to non-transient counterparts. Here, we introduce a bioresorbable elastomer, poly(glycolide-co-ε-caprolactone) (PGCL), that contains excellent material properties including stretchability (~800 %), mechanical durability, and tunable dissolution behaviors. Exploitation of PGCLs as polymer matrices, in combination with conducting polymers, yields stretchable, conductive composites for degradable electronic devices, that can reliably function under external strains. Integration of device components with remote controller demonstrate elastic, resorbable electronic suture system with on-demand drug delivery for rapid recovery of post-surgical wounds on soft, time-dynamic tissues or versatile biomedical areas of interest.

1. 연구 배경

사용 완료 후 물리적으로 용해되거나 분해되는 능력을 갖춘 전자 시스템 곧 시한성 소재 시스템은 최근 활발한 연구를 통해 체내 삽입형 의료용 소재 및 약물 전달 연구, 일회용 전자 장치, 친환경 제품 및 보안 시스템으로 응용 방법이 제시되고 있습니다. 이러한 장치의 보호막으로 생체 친화적 고분자를 사용하여 캡슐화 및 절연층을 구성합니다. 하지만 기존에 사용하는 생분해성 고분자들 (예: PLA, PLGA, 셀룰로오스, 젤라틴) 등은 기본적인 물리적 특성인 탄성 특성의 부재로 역동적인 움직임에 취약하여 변형이 일어날 수 있는 환경에 놓여 있습니다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 높은 탄성을 가지며, 기계적, 화학적 특성이 뛰어난 소재가 필요합니다. 우리는 여기에서 의료용 봉합사로 이용한 고신축성, 생체흡수성 폴리에스테르인 폴리글리콜라이드 카프로락톤 (PGCL)을 소개합니다. 종합적인 물질 분석과 전도성 고분자와의 복합체 등 여러 연구를 진행했으며, 특히 부드럽고 시간에 민감한 조직의 수술 상처 치유 과정을 가속화하기 위해 무선 모드에서 약물 용출 기능을 갖춘 탄력 있고 흡수 가능한 전자 봉합사 시스템을 제안합니다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 PGCL은 (DMF, Sigma-Aldrich, USA)에 용해된 PGCL(PGCL 70:30, PGCL 55:45, PGCL 15:85, Akina Inc., USA)의 10 중량% 용액을 폴리디메틸실록산(PDMS, Sylgard 184, Dow Corning, USA)은 ASTM D1708-18 표준 테스트 방법에 해당하는 형상으로 성형됩니다. 용액을 60°C에서 완전히 증발시킨 후 25°C 오븐에서 이를 동안 건조하여 두께 0.2mm의 아령 모양의 시편을 만들었습니다. 기계적 특성은 만능 시험기(Instron 8801, Instron)를 사용하여 크로스헤드 변위 속도 10 mm/min 및 실온에서 검사되었습니다. PGCL 폴리머의 연성 거동은 동일한 환경 조건에서 반복적인 로드-언로드(0-50%) 인장 테스트를 수행하여 평가되었습니다.

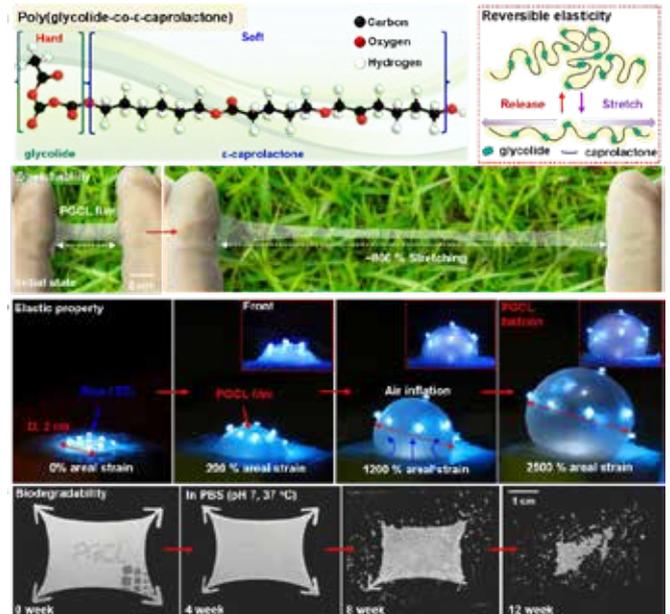


그림 1. 고신축성 생분해성이 있는 PGCL 물질 소개

3. 연구 결과

여기에 제시된 재료, 장치 제조 및 통합은 다양한 신축성, 일시적 전자 장치를 위한 생체 흡수성, 신축성 PGCL 엘라스토머의 바람직한 방식으로 다양한 기능을 설명합니다. 광범위한 재료 검사를 통해 프로그래밍 가능한 분해, 뛰어난 신축성(<1300%) 및 높은 인성의 특성을 제공했습니다. 전도성 폴리머와 계면활성제를 폴리머 매트릭스에 통합하면 뛰어난 전기적/기계적 특성을 지닌 일시적인 탄성 전도성 복합체가 생성되어 상호 연결 및 열 구동기의 변형 방지 기능이 가능해졌습니다. 무선 모듈로 조립된 정교한 장치 레이아웃을 갖춘 이러한 재료는 연조직 및 시간 동적 조직의 수술 상처 치유 과정을 무선으로 모니터링하고 촉진할 수 있는 탄력 있고 흡수 가능한

전자 봉합사 시스템을 만들었습니다.

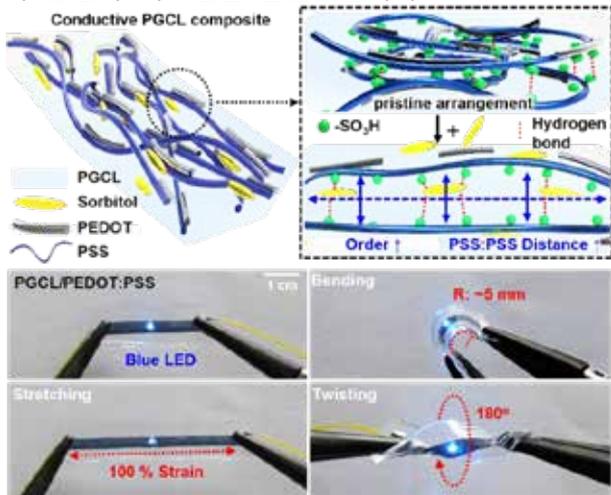


그림 2. 고신축성 분해성있는 전도성 복합체 연구

4. Acknowledgements

This work was supported by a Korea University grant, the KU-KIST Graduate School of Converging Science and Technology Program, the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (the Ministry of Science, ICT, MSIT) (RS-2022-00165524), the development of technologies for electroceuticals of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (RS-2023-00220534), and the Ministry of Science and ICT (MSIT), Korea, under the ICT Creative Consilience program (IITP-2023-2020-0-01819) supervised by the IITP (Institute for Information & Communications Technology Planning & Evaluation).

5.참고 문헌

[1] W. B. Han, S.-Y. Heo, D. Kim, S. M. Yang et al., Zebra-inspired stretchable, biodegradable radiation modulator for all-day sustainable energy harvesters. *Sci. Adv.* 9, eadf5883 (2023). <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf5883>

[2] C. Li, C. Guo, V. Fitzpatrick, A. Ibrahim et al., Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation. *Nat. Rev. Mater.* 5, 61–81 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41578-019-0150-z>

노화로 인한 근육의 구조적 변화와 경사면 보행 시 보행 패턴 사이의 관계

권유진^{1*}, 남윤범¹, 신관섭¹
울산과학기술원 바이오메디컬공학과

The effect of aging on muscle mechanics and gait patterns during incline walking

Yujin Kwon^{1*}, Yunbeom Nam¹, Gwanseob Shin¹
Department of Biomedical Engineering, Ulsan National Institute of Science and Technology, South Korea
*ekwon@unist.ac.kr

Abstract

Older adults have reduced ankle flexibility and operate at shorter muscle lengths than young adults. Incline walking, one of the daily activities, may be challenging for older adults since it requires larger ankle flexion compared to level walking. In this study, four healthy young (YA) and four older adults (OA) participated. Ultrasound and torque data were collected during MVC trials to estimate individual GM muscle optimal length. Participants walked on a treadmill at four different slope angles (0°, 5°, 10°, 15°) with two stride length conditions (normal, longer) while ultrasound, EMG, and IMU data were collected. All participants successfully increased stride length in the longer stride condition, increasing ankle plantarflexion angle and GM fascicle length during push-off. OA operated at shorter muscle lengths relative to their optimal length than YA. Heart rate and ratings of perceived exertion decreased in the longer stride condition. SOL muscle activity was lower for OA than YA in the longer stride condition for all slope angles. The results suggest that, on inclined surfaces, walking with longer stride lengths might help decrease energy expenditure, enabling older adults to walk for a longer time.

1. 연구 배경

국내 고령화 속도는 매년 증가하고 있으며, 현재 국내 고령인구 (65세 이상)는 약 18%로 고령사회에서 초고령사회에 가까워지고 있는 것으로 보고된다. 고령인구가 증가하는 가장 큰 이유 중의 하나는 의료 기술의 발전으로 기대 수명이 늘어나고 고령인구의 활동 범위가 커짐에 있다. 노인인구가 증가함에 따라, 대표적인 기본 활동 중 하나인 '걷기'와 관련하여 노인들의 독립적인 보행을 위한 훈련 또는 신체 능력 유지 등에 대한 연구들이 이루어지고 있다.

일상에서 자주 접하는 활동 중의 하나인 경사면 보행은 노인들의 발목 유연성과 다리 근육 약화로 인해 노인들에게 난이도가 높고 체력 소모가 높은 운동으로 여겨진다. 특히, 경사면 보행에서는 경사면의 각도에 따라 발목 각도가 변하면서 종아리 근육의 길이가 변화하게 된다. 기존 연구에서는 노화에 따라 아킬레스건의 stiffness가 줄어들어 따라, 더 짧은 근육 길이에서 더 큰 근육 사용량으로 보행하게 된다고 밝혔다 [1]. 이러한 비효율적인 힘 발생 전략은 경사면에서 발목 각도와 근육 길이의 변화에 따라 영향을 받을 수 있다. 따라서 노인들의 안전하고 효율적인 보행 방법을 제안하기 위해, 노인들의 근육의 구조적 특성 변화가 경사면 보행 시 보행 역학에 어떠한 영향을 미치는지를 파악하는 연구가 필요하다. 해당 연구의 결과는 노인들의 신체적 특성의 한계를 고려한 보행 보조기구 개발 등에도 도움이 될 수 있다.

2. 연구 방법

본 실험에는 4명의 젊은 피험자 (YA; Young Adults (2여성, 2남성), 23.5 ± 3.3세)와 4명의 노인 피험자 (OA; Older Adults (2여성 2남성), 67.0 ± 2.9세)가 참여하였다. 피험자는 지역 커뮤니티에서 모집하였으며 UNIST 생명윤리위원회 (IRB)의 승인을 받은 프로토콜을 사용하여 실험을 진행하였다.

실험은 dominant leg의 Gastrocnemius Medialis (GM) 근육의 최대 힘 (MVC; Maximum Voluntary Contraction)을 측정하고 근육의 최적 길이 (optimal length)를 예측하는 (1)

MVC trial 와 트레드밀에서 걷는 (2) Walking trial 로 나누어졌다. 피험자들은 러닝 쇼츠와 발 사이즈에 맞는 동일한 아쿠아슈즈를 착용하였다. MVC trial에서 각 피험자는 GM 근육 위치에 초음파 장비를 홀더 (Usono B.V. Eindhoven, The Netherlands)를 사용하여 고정하고, GM, SOL (Soleus), TA (Tibialis Anterior) 근육에 표면 근전도 (EMG; Electromyography) 센서 (Noraxon Ultium EMG; Noraxon USA, Scottsdale, AZ, USA)를 부착하였다. 피험자는 등속성 근력 측정 장비 (Biodex System 3; Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, NY, USA)에 앉아 무릎 각도는 120°, 종아리는 바닥에 수평하도록 조절한 후 발을 발판 위에 올려 고정하여 발목 가동범위를 측정하였다. Plantarflexion (PF) 15° 부터 Dorsiflexion (DF) 15°까지 5° 단위로 레벨 (총 7개)을 나누어 랜덤한 순서로 최대 근력을 두 번씩 측정하였으며, 두 번의 작업 사이에는 20초의 휴식 시간이 주어졌다. 토크, 발목 각도, EMG 데이터를 싱크하여 수집하였고, 최대 힘을 유지하는 구간에서 3초간 초음파 영상을 녹화하였다. 추후 각 발목 각도 조건 별로 두 번의 반복 중 최대 힘을 발생시킨 작업의 데이터를 분석에 사용하였다.

Walking trial에서 발등과 종아리 옆면에 관성 측정 센서 (IMU) (Noraxon Ultium EMG; Noraxon USA, Scottsdale, AZ, USA)를 추가로 부착하고, 스마트워치 (Fitbit Charge 2; Fitbit, San Francisco, CA, USA)를 착용하였다. 피험자는 5분의 연습 보행 동안 모든 경사도 조건에서 수행 가능한 속도를 정하여 모든 조건에서 동일한 속도로 보행하였다. 경사도 조건은 랜덤한 순서로 진행되었으며, 각 경사도 조건 내에서는 평소 보폭으로 (Normal Stride) 먼저 보행한 후, 근육 길이를 늘리기 위하여 긴 보폭으로 (Longer Stride) 보행하는 조건을 수행하였다. 각 조건에서 피험자는 같은 전략과 자세로 2분동안 보행하였다. EMG 및 IMU 데이터는 2분동안 계속해서 수집되었고, 30초와 1분 30초에 다섯 걸음의 초음파 영상이 녹화되었다. 각 조건 종료 후에 운동자각도를 1-10 스케일로 측정하였으며, 심박수가 휴식기 심박수로 돌아오면 다음 조건을 진행하였다.

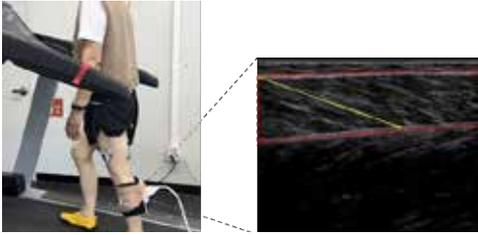


그림 2. 1. 보행 시 종아리 근육 초음파 영상. 건막 (빨간색 실선) 과 근육다발 (노란색 실선)을 트래킹한 모습.

토크, EMG 및 IMU 데이터는 2,000 Hz 로 수집되었으며, 4차 Butterworth Filter를 사용하여 각각 20 Hz, 6 Hz, 40 Hz의 cut-off frequency로 필터링되었다. 발동 IMU 센서의 각속도 데이터로 heel strike 시점을 찾은 후, 각 gait cycle 내에서 보폭, 발목 각도, 평균 근활성도를 계산하였다. 보폭은 연속적인 heel strike 사이의 시간에 트레드밀 속도를 곱하여 계산하였다. 발동과 종아리의 IMU 데이터를 칼만필터를 이용하여 각도로 변환한 후 [2] 두 값을 빼서 발목 각도를 계산하였다. 이후 각 gait cycle 내 Push-off 구간 (발로 땅을 박차는 구간)에서의 최대 발목 PF 각도를 계산하였다. 근육 별 근활성도는 0° 보행 조건에서의 최대값으로 표준화한 후 각 gait cycle 내에서 평균값을 계산하였다. 보폭, 발목 각도, 근활성도 데이터는 2분 walking trial의 모든 gait cycle에 대해 평균을 계산하여 분석에 사용하였다.

초음파 영상은 13 MHz, 40mm linear array ultrasound transducer (ML6-15; GE Logiq E9, General Electric, Boston, MA, USA)를 이용하여 녹화되었다 [그림 2.1]. 녹화된 영상은 UltraTrack을 이용하여 GM 근육의 건막 (Aponeurosis)과 근육다발 길이 (fascicle length)를 트래킹한 후 각 gait cycle 내에서 fascicle의 최대, 최소 길이와 각각을 계산하였다 [3]. MVC trial에서 측정된 최대 토크 값과 평균 fascicle length, 각각을 이용하여 각 발목 각도 조건별로 GM muscle moment arm을 예측한 후 [4], muscle force를 계산하였다 [5]. Fascicle length와 muscle force 데이터에 2차 다항식 곡선을 피팅하여 최대 muscle force를 발생시키는 optimal length를 계산하였다. 계산된 변수들은 YA, OA 그룹의 차이와 트레드밀 경사도 및 보폭 조건에 따라 비교되었다.

3. 연구 결과

Longer stride 조건에서 YA는 평균 약 30.0%, OA는 평균 약 46.7% 보폭이 증가하였고, 모든 조건에서 YA가 OA보다 키 대비 더 큰 보폭으로 보행하였다. Longer stride 조건에서 Push-off 구간에서의 최대 발목 PF 각도는 YA가 약 17.9%, OA가 약 18.2% 증가하였다. 경사도가 증가할수록 발목 PF 각도가 증가하는 경향을 보였으며, OA가 YA보다 모든 조건에서 더 큰 발목 각도로 바닥을 밀어내는 경향을 보였다. Longer stride에서 발생한 발목 각도의 증가는 보폭을 늘려 보행하면서 더 늦게까지 발 끝으로 밀어 땅을 박차는 전략을 사용했기 때문으로 고려된다.

GM optimal length는 YA가 평균 45.6mm였고, OA가 49.9mm였다 [그림 3.1]. 최대 fascicle length는 Normal 대비 Longer stride 조건에서 YA가 11.3%, OA가 32.6% 증가하였다. 최대 fascicle length는 모든 조건에서 두 그룹이 비슷한 결과값을 보였다. 이를 통해 OA가 보폭을 늘려 보행할 때, YA와 비슷한 수준으로 근육 길이를 늘려 큰 발목 각도로 push off하는 것을 알 수 있다. 최대 fascicle length는 모두 개인의 optimal length 대비 더 높은 값을 보였으나, OA가 YA보다 낮은 값을 보이며 조금 더 짧은 길이에서 (더 비효율적으로) push off하는 것을 알 수 있었다.

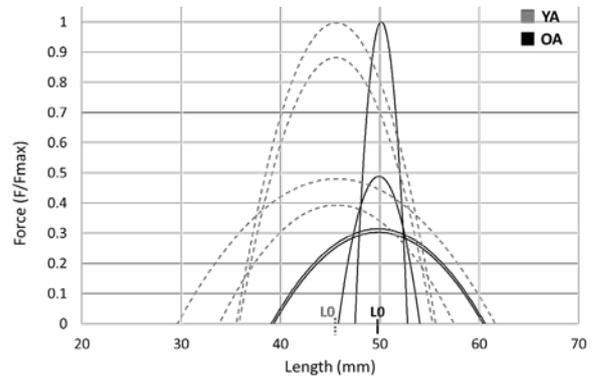


그림 3. 1. Muscle force-length curve. 각 피험자의 커브는 각 그룹의 평균 optimal length (LO)에 따라 표준화됨.

GM, TA 근활성도는 경사도가 증가하면서 증가하는 경향을 보였고, 모든 조건에서 OA가 YA보다 더 큰 값을 보였다. SOL 근육 활성도는 경사도가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였다. SOL 근육에 대하여 10° 조건을 제외하고 Normal stride 조건에서 OA가 YA보다 더 큰 근활성도를 보였지만, Longer stride 조건에서는 모든 경사도 조건에서 OA가 YA보다 더 낮은 값을 보였다. SOL 근육은 보행 시 push-off power를 생성하고, push-off 구간에서 발목 관절을 안정화하는 역할을 수행한다. 본 결과를 통해, 큰 보폭으로 걷는 것이 노인들이 SOL 근육 사용량을 낮추는데 도움을 줄 수 있다는 것을 알 수 있다.

평균 심박수는 경사도가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였고, Longer stride 조건에서 Normal stride 조건보다 YA가 평균 1.3%, OA가 0.5% 낮은 심박수를 보였다. 최대 심박수 (220-나이) 대비 심박수는 OA가 모든 조건에서 더 높은 값을 보였다. 보폭에 따른 차이는 드러나지 않았다. 운동자각도 지수는 평균 2~4점대로 쉽거나 적당한 수준으로 기록되었고, 모든 조건에서 OA가 YA보다 더 낮은 점수를 기록했다. 두 그룹 모두 Longer stride 조건에서 더 낮은 점수를 보였으며, 보폭이 증가하면서 cadence 가 줄어들 힘들다는 의견을 보였다. 트레드밀의 경사도가 증가할수록 긴 보폭으로 걸을 경우 속도가 느리게 느껴진다는 정성평가 결과와 종합하여, 긴 보폭으로 걸을 경우 같은 속도로 보행 시 에너지 소비를 줄이고 더 오랜 시간 걷는데 도움을 줄 수 있으며, 이는 push-off에서의 발목 각도 및 근육 길이 증가와 근육사용량 감소 때문으로도 해석될 수 있다.

4. 참고 문헌

- [1] R. L. Krupenevich et al. "Reduced Achilles Tendon Stiffness Disrupts Calf Muscle Neuromechanics in Elderly Gait" *Gerontology*, Vol 68, p.241-251, 2022
- [2] C. Yi et al. "Estimating Three-Dimensional Body Orientation Based on an Improved Complementary Filter for Human Motion Tracking" *Sensors*, Vol 18, p.3765, 2018
- [3] D. J. Farris and G. A. Lichtwark. "UltraTrack: Software for semi-automated tracking of muscle fascicles in sequences of B-mode ultrasound images" *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol 128, p.111-118, 2016
- [4] M. F. Bobbert et al. "A model of the human triceps surae muscle-tendon complex applied to jumping" *Journal of Biomechanics*, Vol 19, No.11, p.887-898, 1986
- [5] O. N. Beck et al. "Shorter muscle fascicle operating lengths increase the metabolic cost of cyclic force production" *Journal of Applied Physiology*, Vol 133, p.524-533, 2022

대퇴골 경부 골절 치료를 위해 삽입된 대퇴경부시스템 제거 시

대퇴골의 생체역학적 안정성 저하 가능성 평가

박정아¹, 김준서¹, 이세원², 임도형^{1,3*}

세종대학교 기계공학과¹, 가톨릭대학교 여의도 성모병원 정형외과², 알앤엑스(주)³

Possibility of Decrease of Biomechanical Stability of the Femur in Removal of Femoral Neck System (FNS) implanted for Femoral Neck Fracture

Jeong Ah Pak¹, Jun Seo Kim¹, Won Lee², Dohyung Lim^{1,3*}

Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Korea¹,

Department of Orthopedic Surgery Yeouido St.Mary's Hospital, The Catholic University, Korea²,

RNX Co.Ltd, Korea³

*dli349@sejong.ac.kr

Abstract

Femoral neck fractures, as Pauwel's III type, present reports in achieving stable fixation due to high inherent instability and shear forces. The femoral Neck System(FNS) has become recognized solution for accurate anatomical reduction and stable internal fixation. However, continual discussions revolve regarding the removal of the FNS after synostosis. This study aimed to assess structural and biomechanical changes that may occur with the removal of the FNS in treatment of femoral neck fractures. Finite Element Analysis of the femoral bone was conducted, with Group A representing cases that the FNS was inserted into the femoral neck, and Group B representing cases that the FNS was removed after fracture union. The most unstable fracture angle in the both groups was determined to be 70° especially, in inserted FNS. The maximum stress values for the Intact model, Group A, and Group B are 41.8 MPa, 56.4 MPa, and 49.4 MPa, respectively. When compared to the Intact model, Group A shows a 35% increase, while Group B shows an 18.2% increase in maximum stress. The increase in maximum stress implies a negative impact on structural stability. Therefore, it is concluded that Group B, with a lower maximum stress increase rate than Group A, demonstrates optimal structural stability.

1. 연구 배경

전 세계적으로 노령인구의 증가와 함께 고관절 주위골절 발생률이 증가하는 추세이며, 2050년 전 세계적으로 6,300만 건의 고관절 주위골절이 발생할 것으로 예상되고 있다[1]. 고관절 골절 유형 중 대퇴골 경부 골절은 전체 고관절 골절에서 50%의 정도를 차지하고 있으며, 다양한 골절 유형이 발생하는 것으로 보고되고 있다[2]. 이러한 대퇴골 경부 골절 유형 중 Pauwel's III형은 높은 내부 불안정성 및 절단력으로 인해, 일반적으로 사용되는 다발성 유관 나사로 고정하기에 어려움이 있으며 불유합의 비율이 상대적으로 높은 것으로 보고되고 있다[3]. 기존 유관 나사 사용으로 인한 임상적/생체역학적 문제점을 해결하기 위하여, 최근에는 보다 정확한 대퇴골 경부 골절 정복과 견고한 내부 고정이 가능한 대퇴경부시스템(Femoral Neck System, FNS)이 사용되고 있다. 이와 더불어 임상적 예후 또한 우수한 것으로 보고되고 있다. 그러나, 대퇴골 경부 골절에 대한 고정 치료 후, 구조적/생체역학적 안정성 관점에서, 대퇴경부시스템 골유합 후 제거 유무에 대한 논쟁이 있는 실정이다[4]. 이는 대퇴경부시스템 제거 시 대퇴골 경부에 대퇴경부시스템의 부피만큼의 큰 빈 공간이 형성되어, 대퇴골의 구조적/생체역학적 안정성 저하가 발생할 수 있기 때문이다. 이에 본 연구에서는 대퇴골 경부 골절 치료를 위해 삽입된 대퇴경부시스템 제거 시 대퇴골의 구조적/생체역학적 안정성에 변화(저하)가 발생할 수 있는지에 대해 평가하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1. 고관절 유한요소 해석 모델 구현

가톨릭대학교 여의도 성모병원 정형외과(Yeouido St.Mary's

Hospital, The Catholic University, Korea)에서 제공하는 전산화 단층촬영(Computed Tomography, CT) 데이터를 통해 건강한 성인 남성 골반 및 대퇴골을 확보하였다. 얻어진 영상은 Digital Imaging and Communication in Medicine(DICOM) 파일 형태로 Mimics 프로그램(Materialise Interactive Medical Image Control System; Materialise, Belgium)에 전송되어, 해면골과 치밀골, 커널(Kernel) 등을 제작하여 실제와 유사한 3차원 근위 고관절 모델을 제작하였다. 이에 환자 및 문헌 정보를 기반으로 3-Matic(v18.0, Materialise, Belgium)을 이용하여 대퇴골에 흔히 발생하는 30°, 50°, 70° 각도의 3가지 유형의 골절로 구분한 Pauwel's III형 불안정 대퇴 경부 골절을 모사하였다[5].

2.2. 대퇴경부시스템(FNS) 유한요소 해석 모델 구현

그림 1.에서는 대퇴 골절에 골유합을 위해 삽입되는 대퇴경부시스템은 Depuy Synthes 사의 Femoral Neck System(FNS)을 기반으로 Solidworks(v2018, Dassault Systems, France)을 활용하여 설계하였다. 이후, Hypermesh(v2019, Altair, USA)를 이용하여 Solid Mesh를 생성하고 모델의 각 요소를 나눠주는 Segmentation 작업을 진행하였다. 역학적 안정성에 대한 변화를 보기 위해 대퇴경부시스템 유한요소 해석 모델을 구현하였다. 그림 1.에서의 두 그룹 모두 30°, 50°, 70°에서의 골절이 발생하였고, Group A는 대퇴골에 각각 대퇴경부시스템을 삽입한 그룹과 Group B는 골절부위가 골유합이 된 후, 대퇴경부시스템을 제거한 그룹이다.

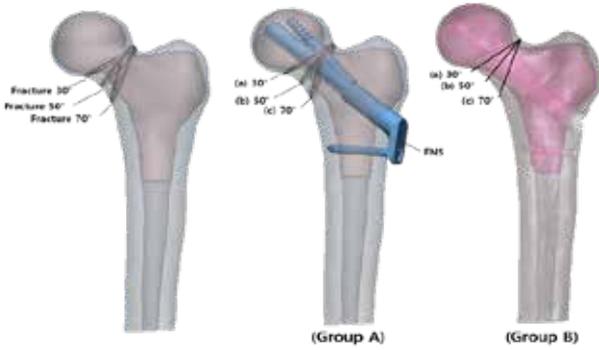


그림 1. 고관절 및 대퇴경부시스템 유한요소해석 모델 구현

2.3. 경계 조건 및 하중 조건

본 연구에서 Abaqus(v2022, Dassault System, France)을 이용하여 고관절에 대퇴경부시스템을 삽입/제거한 각각 모델의 유한요소해석을 진행하였다. 물성치는 이전 연구와 동일하게 설정하였다[6]. 모든 재료는 균질하고 등방성이며, 선형 탄성을 갖는 것으로 가정하였다. 따라서 두 개의 독립적인 매개변수 (탄성률 및 포아송비)를 사용하여 재료의 특성을 반영하였다. 고관절의 말단 부위는 모든 방향에 대하여 움직임이 없도록 모든 절점을 완전 구속하였으며, 고관절의 근위 부위에 생리학적인 하중 인가를 위해 보행 시 대퇴골두에 발생하는 하중인 2100N(성인 남성의 평균 체중 70kg의 3배)을 적용하였다.

3. 연구 결과 및 토의

그림 2와 3은 Group A에서 유한요소해석을 통해 최대응력값과 분포를 확인할 때는 최대 응력이 대퇴경부시스템에 나타나기 때문에, 대퇴경부시스템을 제외하고 고관절에서의 수치를 확인하였다. 그리하여, 각 그룹에서의 가장 불안정한 요소를 비교하기 위하여 70°의 대퇴골 모델을 선정하고 Intact 모델과 비교하였다. 최대 응력의 경우는 Intact 모델은 41.8MPa, Group A는 56.4MPa, Group B는 49.4MPa값을 가졌다. Intact과 비교했을 때 Group A는 35% 증가율을 보이며, Group B는 18.2% 증가율을 보인다. 최대 응력의 증가함은 구조적 안정성에 부정적인 영향을 끼치는 것을 의미한다. 그러므로 최대 응력 증가율이 낮은 Group B가 A보다 구조적 안정성이 뛰어나다고 판단된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임. (과제고유번호 : 1711194409, RS-2020-KD000038)

5. 참고 문헌

- [1] Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
- [2] KIM, Ju-ran, et al. A case report of femoral neck fracture in an elderly patient managed by non-operative Korean medical treatment: 42 months follow-up. 2018.
- [3] Stankewich, C. J., Chapman, J., Muthusamy, R., Quaid, G., Schemitsch, E., Tencer, A. F., & Ching, R. P. (1996). Relationship of mechanical factors to the strength of proximal femur fractures fixed with cancellous screws. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 10(4), 248-257.

Orthopaedic Trauma, 10(4), 248-257.

[4] Zhirong Fan, Yongquan Huang, Haitao Su, Tao Jiang, How to choose the suitable FNS specification in young patients with femoral neck fracture: A Finite Element Analysis. *Injury*, Volume 52, Issue 8, 2021, Pages 2116-2125

[5] Liporace F, Gaines R, Collinge C, Haidukewych GJ. Results of internal fixation of Pauwels type-3 vertical femoral neck fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Aug;90(8):1654-9.

[6] Nag P, Chanda S. Biomechanical design prognosis of two extramedullary fixation devices for subtrochanteric femur fracture: a finite element study. *Medical & Biological Engineering & Computing.* 2021 Feb;59(2):271-285.

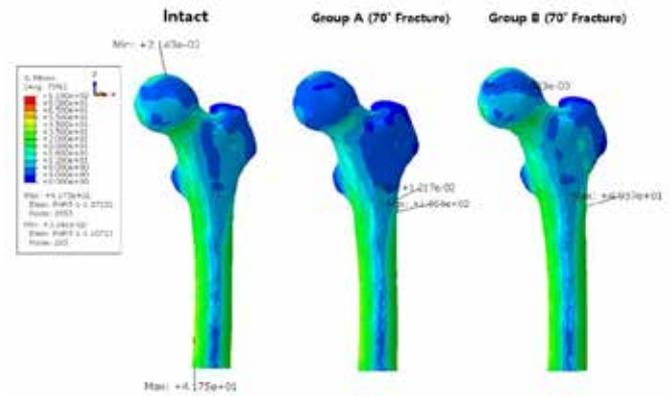


그림 2. Intact 모델과 각 그룹 별 최대 응력을 가진 70° 대퇴골의 유한요소해석 결과 및 응력 분포 비교

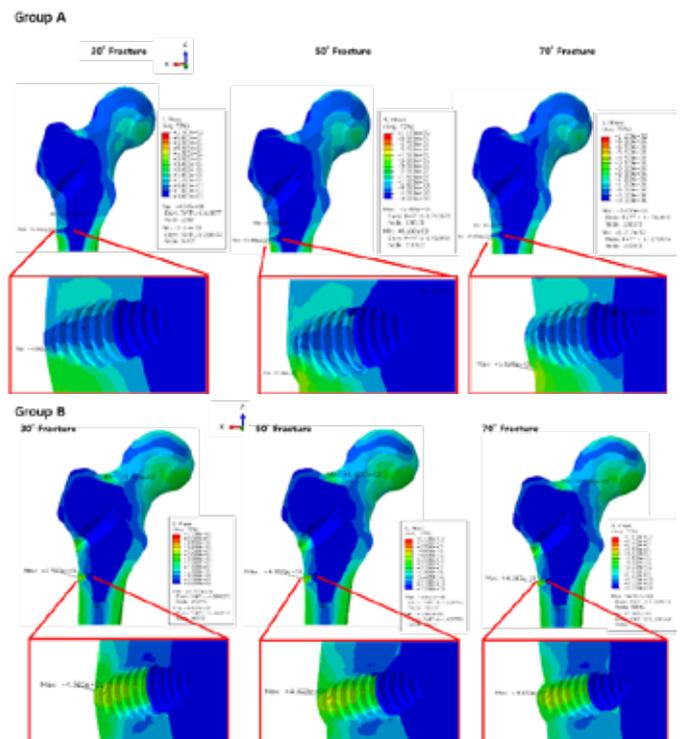


그림 3. 그룹 별 유한요소 해석 결과 및 응력 분포

인공전치환슬관절의 생체역학적 성능 평가에 있어

다물체 동역학 해석의 활용 가능성

김준서¹, 임도형^{1,2*}

세종대학교 기계공학과¹, 알엔엑스㈜²

Potential for Utilization of Multi-body Dynamic Analysis in Evaluation of Biomechanical Performances of Total Knee Arthroplasty

Jun Seo Kim¹, Dohyung Lim^{1,2*}

Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Korea¹

RNX Co.Ltd, Korea²

*dli349@sejong.ac.kr

Abstract

Recently, a large number of studies have been conducted to analyze the biomechanical performances of joint arthroplasty using multi-body dynamic analysis. However, a feasibility of multi-body dynamic analysis should be more evaluated with various specific designs of joint arthroplasty. Aim of the current study was to identify potential for utilization of multi-body dynamics analysis in evaluation of biomechanical performances of total knee arthroplasty. Knee arthroplasty was designed and modified to induce instability of biomechanical performances, then multi-body dynamic analysis for 4 groups of knee arthroplasty designs was performed. As result, we verified significant reduction of biomechanical performance of knee arthroplasty and stability in kinematic, joint reaction force, ligament strain characteristics. These results suggest that multi-body dynamic analysis is reliable method to evaluate biomechanical performances of total knee arthroplasty.

1. 연구 배경

일반적으로 인공관절의 생체역학적 특성 분석에 유한요소법, 사체 실험 등이 시행되고 있으나[1][2], 이러한 분석법의 경우 정적 상태의 특성만을 분석할 수 있다는 한계점을 가진다. 다물체 동역학 해석은 물체 간의 힘과 운동에 대한 상호작용을 분석하는 기법으로, 최근 다물체 동역학 해석을 통해 인공관절의 운동학적 특성을 분석하기 위한 연구가 증가하고 있다.[3] 그러나 보다 다양한 디자인의 인공관절에 대한 다물체 동역학 해석의 활용 가능성이 평가되어야 할 필요가 있다. 이에 본 연구에서는 다물체 동역학 해석을 통해 인공슬관절의 디자인의 극단적인 변화가 일상 생활 중 빈번하게 수행되는 스쿼트 동작 시 인공슬관절의 생체역학적 특성에 미치는 영향을 분석하여 다물체 동역학 해석의 신뢰성을 판단하였다.

2. 연구 방법

2.1. 다물체 동역학 해석 모델 구현

연구에 사용된 다물체 동역학 해석 모델은 AnyBody 7.4(AnyBody Technology) AMMR(AnyBody Managed Model Repository)의 전신 스쿼트 해석 모델을 사용하였으며, 슬관절에 19개의 인대를 추가하였고, 인공슬관절 디자인에 적합하도록 골형상을 수정하였다. 또한 상체의 움직임

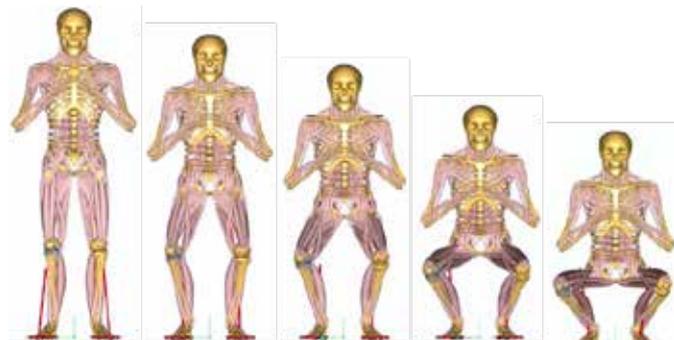


그림 1. 다물체 동역학 해석 전신 스쿼트 모델

제한하는 driver를 적용하고, knee flexion을 knee joint driver를 통해 120°로 설정하였으며, 전신 스쿼트 모델의 신장은 175cm, 몸무게는 75kg로 설정하였다(그림 1).

2.2. 인공슬관절 설계

연구에 사용된 인공슬관절은 현재 TKA에서 상업적으로 사용되고 있는 PS 타입 인공 슬관절 디자인을 선정하였으며, 인공슬관절 모델의 stl 파일을 통해 femoral component 및 tibial insert의 디자인을 변경하였다(그림 2). femoral component의 캠과 tibial insert의 포스트 부분을 제외한 형상은 동일하게 설정하였으며, femoral component의 경우, 기존의 유선형의 캠 부분을 직선형으로 변경시킴과 동시에 체적을 크게 하여 기존에 비해 내외반 회전을 제한하고 보다 적은 굴곡에서 캠-포스트 매커니즘이 일어나도록 설계하였다. Tibial insert 또한 포스트 부분을 유선형에서 직선형으로 변경함과 동시에 체적을 크게 하여 내외반

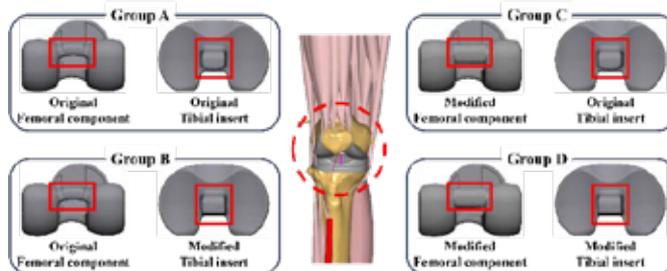


그림 2. 수정된 인공슬관절 및 해석 group

회전을 제한하고 캠-포스트 매커니즘을 조정하였다.

2.3. Inverse dynamic 해석

이후 그림 2와 같이 4개의 해석 group을 설정하였으며, 각 해석 group을 다물체 동역학 해석 모델에 적용하였다. 이후 Inverse dynamic 해석을 수행하여 인공슬관절의 동역학적 특성, 관절 반력, 인대의 변형률, 슬관절의 근활성도를 분석하여 인공전치환슬관절의 생체역학적 성능

평가에 있어 다물체 동역학 해석의 활용 가능성을 평가하였다.

3. 연구 결과

3.1. 동역학적 특성

인공슬관절의 디자인 변화에 따른 다물체 동역학 해석의 동역학적 특성 분석 결과, group B(청색 선)는 group A에 비해 다소 비정상적인 관절의 움직임을 보였으며, group D(분홍색 선)는 매우 불안정한 동작을 보였다. 이는 스쿼트 동작시 발생하는 대퇴골과 경골의 내외반 회전에 의한 것으로, 캠-포스트가 직선형으로 수정된 인공슬관절의 경우 내외반 회전 움직임을 극도로 제한하고, 슬관절이 굴곡되며 순간적인 내외반 회전 운동을 함에 따라 group A에 대해 최대 약 82.2%의 차이로 매우 비정상적인 내외반 회전 특성을 보였다(그림 3a). 인공슬관절의 adduction-abduction 특성(그림 3b) 및 roll-back 특성(그림 3c,d)의 경우 또한 Group A에 비해 각각 최대 22.1%, 96.6%의 차이를 보이며 불안정한 내외반 회전 특성에 의해 유사한 경향을 나타냄을 확인하였다.

3.2. 관절 반력 특성

일반적으로 인공슬관절의 관절 반력 특성의 경우 내측과 외측의 관절 반력이 유사하며, 내측과 외측의 평균 관절 반력이 완만한 곡선을 나타낸다. 그러나 group B(청색 선) 및 group D(분홍색 선)의 내측(그림 3e)과 외측(그림 3f) 관절 반력의 경우 20-60° 범위의 knee flexion에서 내측과 외측의 관절 반력에 큰 차이가 있으며, 평균 관절 반력 측면에서 group A 대비 최대 약 11%의 차이를 나타내었다.

3.3. 인대 변형률

외측부 인대(LCL) 및 내측부 인대(MCL)는 슬관절의 굴곡을 유도하거나 제한하여 불안정한 관절을 안정시키는 기능을 가지며, 슬관절의 안정성이 감소함에 따라 인대의 변형률 특성 또한 불안정해진다. LCL의 변형률 특성(그림 3h)의 경우, group D에서 group A에 비해 약 56%의 차이를 보였으며, MCL(그림 3i-k)의 경우 최대 약 56.4%의 차이를

보이며 매우 불안정한 인대 변형률 특성을 보였다.

4. 토의 및 결론

본 연구에서는 인공슬관절의 디자인 변경에 따른 다물체 동역학 해석을 수행하여 동역학적 특성, 관절 반력 특성, 인대 변형률 특성에서 디자인 변경에 따라 인공슬관절의 생체역학적 성능이 극도로 불안정한 동향을 보임을 나타내었다. 근활성도 특성에서는 비교적 미비한 차이를 보였는데, 이는 슬관절의 생체역학적 안정성을 부여하는 외적 요소인 인대와 근육 중 인대에 슬관절의 안정성을 유지하기 위한 대부분의 힘이 가해졌기 때문인 것으로 사료된다. 결론적으로 다물체 동역학 해석을 통해 인공전치환슬관절의 생체역학적 성능 평가에 있어 다물체 동역학 해석의 활용 가능성을 입증하였으며, 추가적인 연구를 통해 생체역학 분야에서의 다물체 동역학 해석의 활용성과 신뢰성이 보다 증진될 수 있을 것으로 사료된다.

5. Acknowledgements

이 연구는 2023년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국산업기술평화특별사업의 지원을 받아 수행된 연구임(KOITA-2023-2-008, 인공슬관절의 구조안정성 및 생체역학적 특성 시험검증)

6.참고 문헌

- [1] HO, Nathan C.; EBRAMZADEH, Edward; SANGIORGIO, Sophia N. Preclinical biomechanical testing models for the tibiotalar joint and its replacements: A systematic review. *Foot and Ankle Surgery*, 2020, 26.1: 14-18.
- [2] RODRIGUES, Y. L., et al. Biomechanical simulation of temporomandibular joint replacement (TMJR) devices: a scoping review of the finite element method. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2018, 47.8: 1032-1042.
- [3] SHU, Liming; LI, Shihao; SUGITA, Naohiko. Systematic review of computational modelling for biomechanics analysis of total knee replacement. *Biosurface and Biotribology*, 2020, 6.1: 3-11.

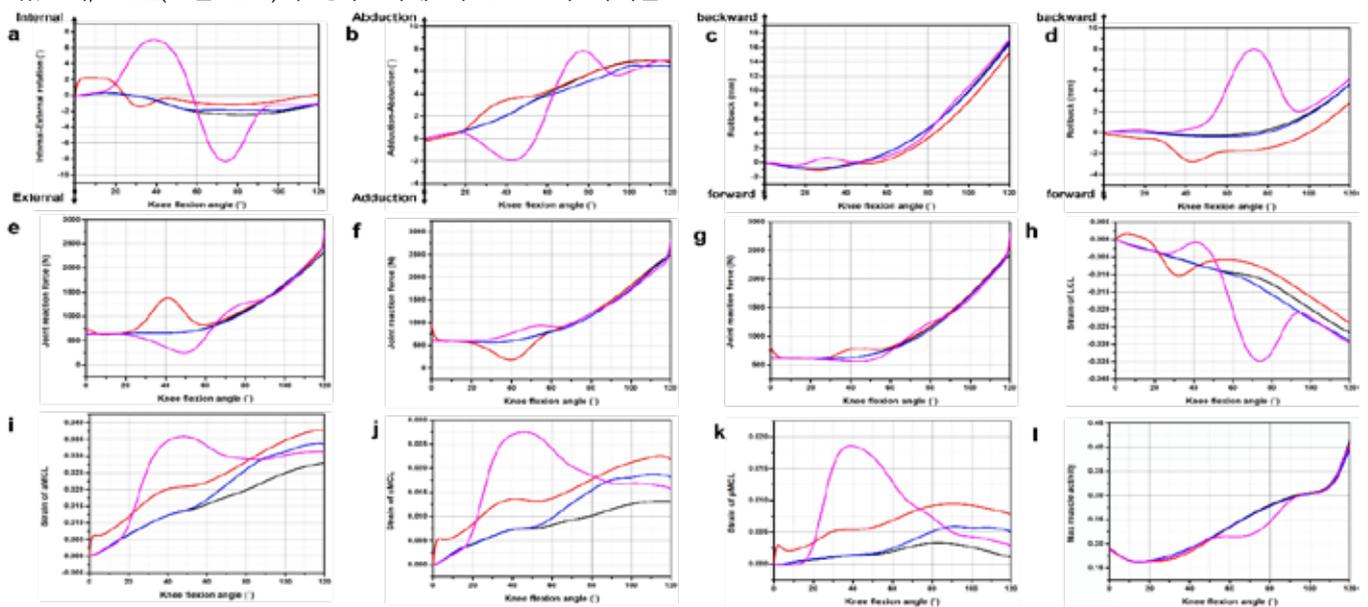


그림 3. 다물체 동역학 해석 결과; a: Internal-External rotation, b: Adduction-Abduction motion, c: 내측 rollback, d: 외측 rollback, e: 내측 관절 반력, f: 외측 관절 반력, g: 평균 관절 반력, h: LCL 변형률, i: anterior MCL 변형률, j: central MCL 변형률, k: posterior MCL 변형률, l: 최대 근활성도

특정 보행 프로파일을 이용한 CNN1D 인지기능저하 고령자의 분류

코스틱 에밀리아¹, 광기영², 이신영¹, 김유민², 이수연², 최은서², 김동욱^{2,3,*}

전북대학교 대학원 헬스케어공학과¹

전북대학교 바이오메디컬공학부²

전북대학교 고령친화복지기기연구센터³

Classification of cognitively impaired older adults using a CNN1D model trained on specific gait profiles

Emilija Kostic¹, Kiyoung Kwak², Sinyoung Lee¹, Yumin Kim², Suyeon Lee², Eunseo Choi², Dongwook Kim^{2,3,*}

¹Department of Healthcare Engineering, The Graduate School, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

²Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

³Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Rep. of Korea

*biomed@jnbnu.ac.kr

Abstract

As the world's population ages, an increasing number of people are impacted by dementia, which hinders their daily activities and makes it difficult to live independent lives. Identifying cognitive deterioration in its early stages is necessary for implementing the appropriate rehabilitation methods and can potentially be achieved using gait function parameters. With the rise of AI methods and smartphone technology, it may be possible to develop models that use wearable sensor data to detect cognitive deterioration without the use of neuropsychological testing or invasive methods. The current study investigated the feasibility of classifying cognitive impairment using specific gait parameters which could potentially be tracked using built-in smartphone sensors by training and validating a CNN1D model on a small dataset containing center of mass excursion data and lower extremity angle data.

1. 연구 배경

치매로 진단될 시점에는 정상으로 회복되기 어려울 정도의 신경세포 손상이 이미 발생하였을 것이다[1].

현재의 임상 진단은 전형적으로 인지검사 또는 뇌 영상과 같은 복잡한 방법을 사용하며, 적절하고 정확한 검사를 위한 훈련이 필요하고 쉽게 이용하기가 어렵다. 또한 이러한 검사들은 인지저하가 명백히 두드러지거나 환자 본인 또는 가족에 의해 발견된 후 진료를 받아야지만 수행된다. 현재 노인의 절반 이상이 인지기능저하 선별 및 진단을 받고 있으며, 중등도/중증 단계의 인지장애가 가장 많이 진단된다. 하지만 치매발생의 예방위해 지연이 가능한 인지장애 초기단계를 발견하는 것이 가장 유익하며 중요하다.

최근 AI와 딥러닝을 이용한 인지기능장애 감지에 대한 가능성이 발표되고 있다 [2]. 웨어러블 센서, 바이오 센서 등 비침습적인 방법으로 생성되는 수많은 데이터는 보다 정확하고 신뢰성 있는 바이오마커 개발을 위한 플랫폼을 제공할 뿐만 아니라 환자의 고통, 심리적 영향, 합병증의 위험 및 비용을 크게 감소시킬 수 있으며, 스마트폰 기술의 발전에 따라 신경심리학적 검사나 침습적인 방법없이 스마트폰 센서를 이용하여 인지저하를 감지하는 모델을 개발하는 것이 가능할 수 있다.

그 중 하나는 보행을 모니터링 하는 것이다. 보행은 인지와의 강한 관계를 갖는 것으로 나타났다. 보행 기능 감소 및 보행 가변성은 치매 발생률[3,4] 및 향후 인지 저하[5]와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 인지 검사와 달리 보행 평가는 다양한 의료 분야에 걸친 신체 검사의 공통적인 구성 요소이다. 또한, 최근에는 다양한 웨어러블 센서 및 스마트폰을 이용하여 보행을 측정하는 것이 가능하게 되었다. 따라서, 개인의 보행에 대한 정보는 신경심리학적 평가 데이터보다 쉽게 이용할 수 있을 것으로 보인다. 특정 보행 데이터를 이용하여 인지기능

저하를 감지하는 것에 대한 타당성을 알아보기 위해, 본 연구는 보행동안의 질량 중심 변위 및 하지 관절 각도 프로파일을 활용한 CNN1D 분류 모델을 만들고 인지정상군과 인지저하군을 분류를 하였다.

2. 연구 방법

본 연구의 대상자는 지역사회에서 모집되어 인지기능 평가 및 평지보행 실험에 참여하였다. 모든 피험자는 65세 이상이며 신경 퇴행성 질환의 병력은 없고 치매 진단을 받은 적이 없다.

K-MoCA 검사를 통해 제시한 절단점에 기초하여 [6] 피험자를 인지저하군, 인지저하위험군과 인지정상군으로 분류하였다. 본 연구는 인지저하군과 인지정상군을 비교하였다.

보행기능 측정을 위하여 17개의 능동 적외선 발광 마커(Smart Maker, Northern Digital Inc., Canada)를 연구대상자에게 부착하였다. 3차원 동작분석기(Optotrak Certus, Northern Digital Inc, Canada)와 동작캡처 소프트웨어(First Principle, Northern Digital Inc, Canada)를 이용하여 보행 동안 마커 신호를 수집하였으며 보행 프로파일 들을 도출하기 위해 인체 모델링 및 해석 소프트웨어(SIMM, Motion Analysis Corp., USA)를 이용하였다. 총 54개의 보행 동안의 질량 중심 변위 및 하지 관절 각도 프로파일 이용해서 피험자의 분류를 실행하였다.

데이터의 30%를 testing dataset으로 이용하였고 나머지 70%를 training과 validation dataset, 8:2 비율로 나뉘었으며 CNN1D 모델을 훈련시켰다. 모델 훈련 및 평가는 파이썬 3.10으로 실행하였다.

모든 피험자는 연구의 과정과 요구 사항에 대한 정보를 받았다. 본 연구는 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다 (JBNU IRB File No.2022-04-017-003).

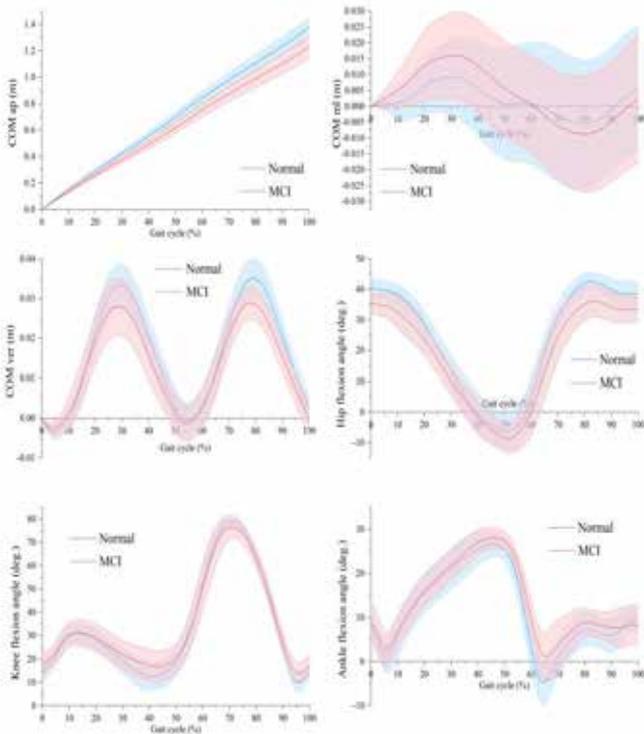
3. 연구 결과

3.1 보행 동안의 질량 중심 변위 및 하지관절 각도

그림 1에 인지저하군(빨간색)과 인지정상군(파란색)의 질량 중심 변위 및 하지관절 각도 그래프를 나타냈다.

그래프를 살펴보면 인지정상군의 COM 전후 및 수직 변위가 인지저하군보다 더 큰 것으로 나타났다. 반면에 COM의 내측 측면 변위는 인지저하군이 더 큰 것으로 보인다.

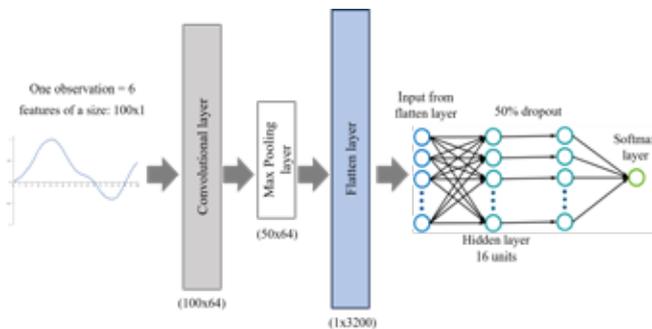
하지관절 각도 경우, 고관절과 족관절의 운동 범위는 인지정상군이 더 큰 것으로 보인다. 슬관절 각도 그래프는 보행주기 30%와 50% 사이에 두 그룹이 차이가 있는 것으로 보인다.



<그림 1. 인지정상 그룹과 인지저하 그룹의 보행 프로파일>

3.2 CNN1D

훈련시킬 파라미터 수가 과하지 않도록 복잡하지 않은 CNN1D 모델을 만들었으며 모델의 구성을 그림 2에 나타냈다. 각 보행 그래프는 -1에서 1의 범위로 스케일링되었다. 스케일링은 인공신경망 계산 시 수치적인 어려움을 방지하기 위해 진행되었다. 또한 분류율에 대한 모든 변수의 동등한 기여를 보장하므로 더 큰 숫자 범위의 변수가 더 작은 숫자 범위의 변수를 지배하는 것을 방지할 수 있다.



<그림 2. CNN1D 모델 구성>

하지 관절 각도 프로파일과 COM 변위 프로파일을 이용한 CNN1D 모델의 성능을 표1에 나타냈다. 샘플 수가 적음에도 불구하고 인지저하군 중에 인지정상으로 분류된 결과는 하나만 있었으며 모델의 정확도는 94.1%로 나타났다.

<표 1. 모델 성능>

	인지저하 예측	인지정상 예측	정확도 (%)
인지저하	8	1	94.1 %
인지정상	0	8	

본 연구는 정상 인지기능 수준의 고령자와 비교하여 인지기능 저하 고령자의 하지 관절 각도 및 COM 변위 프로파일의 차이가 있음을 밝혔고, 보행 동안의 질량 중심 변위 및 하지관절 각도는 인지감소의 발견을 위한 인공지능 모델을 훈련하는데 사용될 수 있는 것으로 확인하였다.

향후 더 많은 연구대상자를 조사하여 웨어러블 센서나 스마트폰에서 얻을 수 있는 데이터를 활용하는 모델을 만들어 평가할 필요가 있다.

4. Acknowledgement

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. NRF-2022R1A2C2012762 and NRF-2022R111A1A01064228).

5. 참고문헌

- [1] S. Borson et al., "Improving dementia care: the role of screening and detection of cognitive impairment," *Alzheimer's & Dementia.*, vol. 9, 2013.
- [2] A. G. Vrahatis et al., "Revolutionizing the early detection of Alzheimer's disease through non-invasive biomarkers: The role of artificial intelligence and deep learning," *Sensors(Basel)*, vol. 23, 2023.
- [3] G. Grande et al., "Measuring gait speed to better identify prodromal dementia," *Experimental Gerontology*, vol. 124, 2019.
- [4] F. Pieruccini-Faria 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," *Alzheimer's & Dementia.*, vol. 17, 2021.
- [5] M. M. Mielke et al., "Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging," *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.*, vol. 68, 2013.
- [6] G. M. F. C. Dautzenberg, J. G. Lijmer, and A. T. F. Beekman, "The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) with a double threshold: improving the MoCA for triaging patients in need of a neuropsychological assessment," *International Psychogeriatrics*, vol. 34, 2022.

점진적인 인지기능감소와 평지보행 변수 상관성 탐색

곽기영¹, 코스틱 에밀리아², 이신영², 이수연¹, 김유민¹, 최은서¹, *김동욱^{1,3}

¹전북대학교 공과대학 바이오메디컬공학부

²전북대학교 대학원 헬스케어공학과

³전북대학교 고령친화복지기기연구센터

Exploring the Correlation between Gradual Cognitive Decline and Level-Walking Parameters

Kiyoung Kwak¹, Emilija Kostic², Sinyoung Lee², Suyeon Lee¹, Yumin Kim¹, Eunseo Choi¹, *Dongwook Kim^{1,3}

¹Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea

²Department of Healthcare Engineering, Graduate School, Jeonbuk National University, Korea

³Research Center for Healthcare & Welfare Instrument for the Elderly, Jeonbuk National University, Korea

*biomed@jnbu.ac.kr

Abstract

Early detection at the preclinical and prodromal stages of dementia is important to delay or prevent dementia progression. Many studies have reported that a decline in human sensory and motor functions precedes dementia pathology. Therefore, it seems possible to discriminate the current degree of cognitive decline and to predict the risk of dementia in the future via the changes in flat-ground walking. In addition to spatiotemporal parameters investigated in the previous studies, examining the detailed parameters such as sub-division gait cycles, kinematics, and kinetics might contribute to differentiating the preclinical/prodromal stage. Thus, in the present study, various gait parameters of the community-dwelling older adults in the preclinical/prodromal stage were examined and the correlation between specific gait variables and the level of cognitive decline was investigated.

1. 연구 배경

완치가 어려운 치매[1]를 극복하기 위해서는 치매 전임상 및 전구단계를 빠르게 선별하는 것이 중요하며, 이를 위해 여러 분야에서 다각도로 조기 선별을 위한 바이오마커를 탐색하는 연구들이 진행되고 있다.

치매 병리에 따라서 인체 감각 및 운동기능의 감소가 선행하여 발생한다는 것[1-2], 신경영상 연구들에서 뇌의 구조적, 기능적 변화가 발생하는 것[3]도 잘 밝혀져 있으며 또한 치매 환자들의 감각과 운동기능이 낮다[4-7]는 것도 잘 밝혀져 있다. 따라서 인체 감각기능 혹은 운동기능을 통해 현 시점의 인지기능 수준, 혹은 향후 치매 위험성의 예측이 가능할 수 있을 것이다.

앞서 언급하였듯 CNS는 치매 병리에 따라 광범위한 영향을 받기 때문에 인지기능 감소에 따라서 점진적인 보행 기능의 변화가 발생할 것이며, 이를 세밀하게 조사한다면 정상 인지기능과 치매 사이의 중간단계들에 밀접한 변화양상을 확인할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구는 인체의 여러 운동기능 중 가장 일상생활 동작인 평지보행 기능을 타깃으로 하여 여러 보행변수를 도출해 내어 인지기능 감소와의 연관성을 조사하고자 하였으며, 특히 인지기능 감소 단계를 더 세분화하여 각 단계와의 상관관계를 확인하고자 하였다.

2. 연구 방법

만 65세 이상의 지역사회 고령자를 연구대상자로 하였으며, Convenience & Snowball Sampling으로 연구대상자를 모집하였다. 모집된 모든 연구대상자들에게 연구 목적, 진행 과정, 측정과 분석 내용, 부작용과 이익, 개인정보와 병력 수집 등등 본 연구에 대한 제반사항에 관해서 구두 및 서면으로 설명을 진행하였고 본 연구 참여에 대한 자발적 서면 동의를 얻었다.

참여한 연구대상자들의 인지기능 검사는 한국판 몬트리올 인지기능 평가(K-MoCA)를 사용하였다. 연구대상자들을 K-MoCA 점수에 따라 30점~26점은 정상군, 25점~21점 인지감소위험군 20점~0점은 인지기능 감소군으로 분류하였다.

연구대상자들의 걸음걸이를 수집하기 위해 Motion module

Guide(Motion Analysis Co., Ltd., USA)에 따라 양측 하지에 총 17개의 능동 적외선 발광 마커를 부착하였다. 평지보행 동작을 수집하기 위해 3대의 Position sensor(Optotrak Cetus, Northern Digital Inc., Canada)와 소프트웨어(First principle, Northern Digital Inc., Canada)를 지면반발력을 수집하기 위해 2대의 Force plate(4060-08, Bertec Co., Ltd., USA)를 사용하였다. 평지보행을 분석하기 위해 인체 신경근골격계 모델링 및 해석 소프트웨어(SIMM, Motion Analysis Co., Ltd., USA)를 사용하였다. 본 실험 전 실험 환경적응을 위해 평지보행을 5회 정도 수행하였으며, 연구대상자들은 자신이 편한 속도로 10m 이상의 평지보행로를 걸었다. 본 실험에서는 최소 10번의 평지보행을 수행하였으며 이중 잘 측정된 3개의 시도를 분석에 사용하였다. Inverse Dynamics를 수행하여 분석 대상 변수인 시공간변수, 보행주기 변수, 관절 각도, 모멘트, 파워와 지면반발력, 체중심을 도출하였다.

분류된 그룹에 따른 기초통계 분석을 실시하여 세그룹간 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 변수를 선정하였고, 이 변수를 이용해 PLS-DA 모델을 생성하여 모델 분류능력, 분류에 중요한 변수, 변수와 인지감소와의 관계를 조사하였다. 기초통계분석과 분류모델 생성을 위해 IBM® SPSS® Statistics 26 (IBM Corp., USA)과 2023 XLSTAT Basic+ (Lumivero, USA)를 사용하였다. 본 연구에 대한 모든 사항은 전북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB File No. 2022-04-017-003).

3. 연구 결과

3.1 세 그룹의 인구학적 정보

다음의 표1에 세그룹의 인구학적 정보와 K-MoCA점수를 나타냈다.

<표1. 세의 인구학적 정보와 인지기능평가 점수>

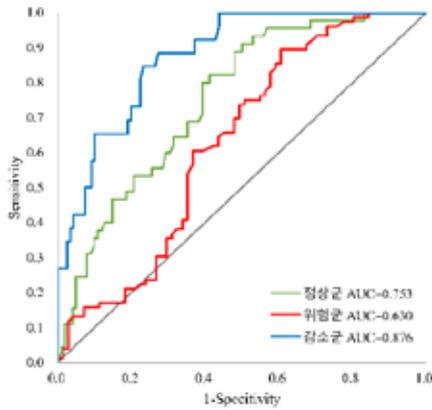
그룹	N (명)	나이 (세)	키 (cm)	체중 (kg)	교육수준 (년)	인지점수 (점)
정상군	45	74.0±4.0	165.9±6.3	66.1±7.1	15.0±2.7	27.6±1.2*
위험군	76	75.5±4.5	167.0±5.9	67.3±7.7	13.1±3.7†	23.5±1.2*
감소군	26	77.7±4.7‡	165.1±6.2	65.7±8.8	10.6±3.7‡↓	18.1±2.2*

평균±표준편차; *: 세그룹간 통계적 유의성, †: 정상군과의 통계적 유의성, ‡: 위험군과의 통계적 유의성.

K-MoCA 점수가 낮아질수록 나이와 체중은 증가하고 교육수준은 낮아지는 경향이 나타났다. 특히, 감소군의 교육수준은 정상군과 위험군보다 낮고, 나이는 정상군보다 유의하게 낮았다.

3.2 세그룹 분류 PLS-DA 모델

세그룹의 평지보행 변수의 기초통계 분석 결과 총 20개의 변수가 유의한 것으로 나타났으며, 이들 변수를 이용해 세 그룹의 분류를 위한 PLS-DA 모델을 생성하였다. 분류모델의 성능을 그림 1과 표 2에 나타냈다.



<그림 1. 분류모델의 ROC와 AUC>

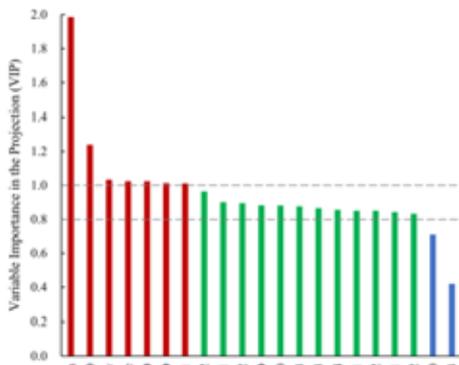
PLS-DA 모델의 세그룹 분류 AUC는 모두 0.500 이상으로 정상군과 다른 그룹의 분류 AUC는 0.753, 위험군과 다른 그룹의 분류 AUC는 0.630, 감소군과 다른 그룹의 분류 AUC는 0.876 이었다.

<표 2. PLS-DA 분류 모델 ROC 특성>

Groups	AUC	Standard Error	p value	95 % CI	
				Lower	Upper
정상군	0.753	0.410	0.000	0.673	0.832
위험군	0.630	0.047	0.006	0.538	0.722
감소군	0.876	0.032	0.000	0.813	0.938

제시한 AUC 모두 유의확률은 0.05 미만이며 95% 신뢰구간 하한이 모두 0.500 이상으로 세 그룹 분류에 모두 유의하며 그 중 감소군을 가장 잘 분류하는 것으로 나타났다. 이 중 인지기능 감소 위험군의 분류 성능이 가장 낮게 나타났는데, 이는 세 그룹간의 샘플 수 불균형에 기인하는 것으로 추측된다.

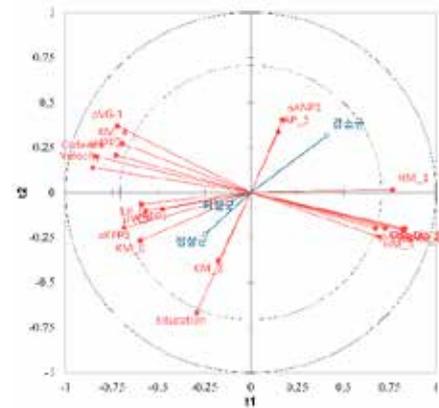
세 그룹 분류 모델에 중요하게 기여하는 변수들을 그림 2에 나타냈다.



<그림 2. 분류모델의 ROC와 AUC>

가장 중요하게 기여하는 변수(VIP > 1)는 시공간 변수와 관절 모멘트 변수로 나타났으며 그 중 첫번째 피크 무릎관절 굴곡근 모멘트가 보행 변수 중 가장 높은 중요도를 나타냈다.

다음 그림 3에 사용된 보행변수, 각 그룹 그리고 모델의 컴포넌트 간의 연관성을 나타냈다.



<그림 3. 분류변수와 인지기능감소와의 관계>

PLS 컴포넌트와 세 그룹 중 감소군이 가장 높은 연관성을 그 다음은 정상군이 높은 연관성을 나타냈다. 보행 변수들은 전체적으로 첫번째 컴포넌트(t1)와 상관성이 높았으며 이 중 특히 높은 상관성을 나타낸 변수들이 중요한 변수로 선정된 것을 볼 수 있다. 그룹과 변수에서는 3사분면 변수와의 상관성이 위험군보다 정상군이 더 높은 것을 볼 수 있다.

본 연구에서는 서로 밀접한 인지기능감소 단계를 잘 분류할 수 있는 평지보행 변수를 탐색하고자 하였고, 총 20개의 변수를 탐색하였으며 이들로 구성된 PLS-DA 분류모델의 성능과 상관관계 등을 확인하였다. 향후 추가적인 변수 조사, 각 그룹의 불균형을 해소한 연구가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부 및 교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2022R1A2C2012762, No.2022R111A1A01064228).

5.참고 문헌

- [1] W.D. Brenowitz et al., Multiple sensory impairment is associated with increased risk of dementia among black and white older adults, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, Vol. 74, pp 890-896, 2019.
- [2] L.H.J. Kikkert et al., Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review, *Ageing research reviews*, Vol 27, pp. 1-14, 2016.
- [3] D. Banerjee et al., Neuroimaging in dementia: A brief review, *Cureus*, Vol. 12, pp. 1-8, 2020.
- [4] V. Valkanova et al., What can gait tell us about dementia? Review of epidemiological and neuropsychological evidence, *Gait & Posture*, Vol. 53, pp. 215-223, 2017.
- [5] M. Montero-Odasso et al., Gait and Cognition: A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling, *J Am Geriatr Soc*, Vol. 60, pp. 2127-2136, 2012.
- [6] Z. Xiao et al., Sensory impairments and cognitive decline in older adults: A review from a population-based perspective, *Aging and Health Research*, Vol. 1, pp. 1-16, 2021.
- [7] M. Lad et al., Sensory loss and risk of dementia, *The Neuroscientist*, Vol. 0, pp. 1-13, 2022.

뜨거운 표면에서 피부 접촉 온도의 시공간적 변화

진우 수다카란^{1*}, 김종경^{2#}

국민대학교 대학원 기계공학과¹ · 국민대학교 기계공학부²

Spatiotemporal variation of skin contact temperature on hot surfaces

Jinu Sudhakaran^{1*}, Jung Kyung Kim^{2#}

Department of Mechanical Engineering, Graduate School, Kookmin University¹,

School of Mechanical Engineering, Kookmin University²

#jkkim@kookmin.ac.kr

Abstract

Nowadays, there has been an increasing demand to delve into the intricate temperature patterns and spatiotemporal temperature responses occurring on the skin when it comes into contact with heated solid surfaces. We pioneered a novel approach for visualizing the distribution of skin contact temperatures, an aspect that had previously eluded conventional temperature monitoring methods because of the hidden nature of the skin contact area. The reconstruction of skin contact temperatures was facilitated through the transformation thermal images of heated solid objects in contact with human finger, relying on the correlation between their respective temperature distributions. Spatiotemporal mapping of the skin contact temperatures revealed the processes of heat transfer, the skin's rapid reactions to elevated temperatures, including localized variations, thermal sensations, and thermal pain thresholds are vital for preventing burns and thermal injuries. Furthermore, this understanding holds significant implications for human safety, comfort, and healthcare.

1. Background

In the human body, the skin serves as a crucial physical barrier, enveloping an estimated surface area of approximately two square meters in an average adult. Within this protective layer, which consists of both the epidermis and the dermis, lie significant skin appendages such as hair follicles, sweat glands, and sebaceous glands, all nestled deep within its structure [1]. Skin temperature responses to hot surfaces pertains to how the human skin reacts when it comes into contact with surfaces or objects that are significantly hotter than body temperature. The severity of burn injuries is intricately tied to the rate at which heat is transmitted from the heated surface to the skin [2].

The rate of heat transfer is influenced by multiple variables, encompassing the heat capacity of the heated object, the temperature of the hot surface (T_H), the skin contact temperature (T_{SC}), exposure time, contact pressure, thickness of skin, thermophysical properties of solid material and skin. T_{SC} is an essential factor in assessing the extent of a burn injury, and it exhibits a direct correlation with the T_H when they come into contact. Hence, the visualization of the distribution of T_{SC} proves to be exceptionally advantageous in predicting the potential severity of a burn in the area where the skin makes contact. In today's technological landscape, there exists a broad array of skin temperature measurement techniques, including options such as thermocouples (TCs), pyrometers, optical devices, and radiation thermometers. However, a notable drawback common to most of these methods is the requirement for the sensor to make direct contact with the sample, which may not always be practical in real-world applications. One potential solution to this challenge is the use of infrared thermography (IRT), which offers a non-invasive means of measuring contact temperatures [3].

The primary objective of this research was to reconstruct thermal images of the skin contact area. This reconstruction aimed to visualize the distribution of T_{SC} and track the propagation of the thermal stimulus region on the skin contact surface. Additionally, the study sought to estimate crucial factors, including the onset, intensity, and duration of pain sensation experienced during contact with the heated

surface.

2. Method

The experimental configuration is depicted in Fig. 1. In this setup, a 0.7 mm thick indium tin oxide (ITO) glass plate measuring 100×100 mm² served as the heating element. The heater was activated and allowed to reach the target temperature. Once the desired temperature was achieved, human participants were instructed to make contact with the ITO glass surface. It was ensured that a uniform temperature distribution was established across the entire surface before the participants made contact. The experiments were conducted at two distinct surface temperatures: a) 60, and b) 80°C.

K-type hypodermal TCs (0.25φ, 300 mm length) (JTS-LK-193, TC Sensor Manufacturing, Seoul, South Korea) were used to measure the surface temperature and skin contact temperature. The skin contact temperature after contact with the hot surface was recorded using the IRT camera (A655sc, Teledyne FLIR, Wilsonville, OR, USA). The Institutional Review Board of Kookmin University, Seoul, South Korea, approved the experimental protocol (No. KMU-202305-HR-351) to ensure the safety and well-being of the participants.

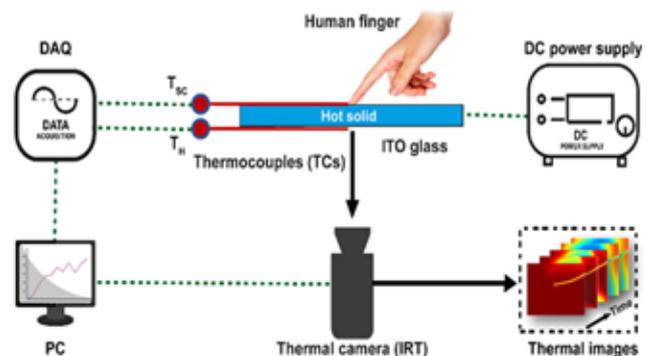


Fig. 1. Schematic of experimental setup. T_{SC} and T_H represent skin contact and surface temperatures, respectively.

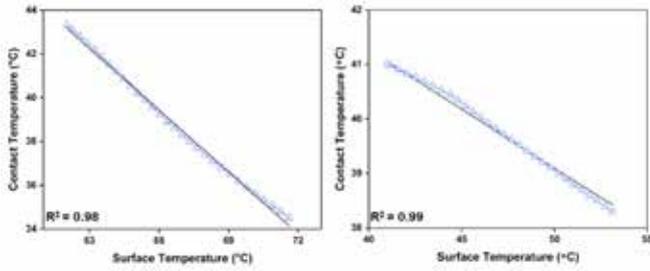


Fig. 2. Relationship between T_H and the T_{SC} for the heated ITO glass plate at two temperatures at a) 80, and b) 60°C.

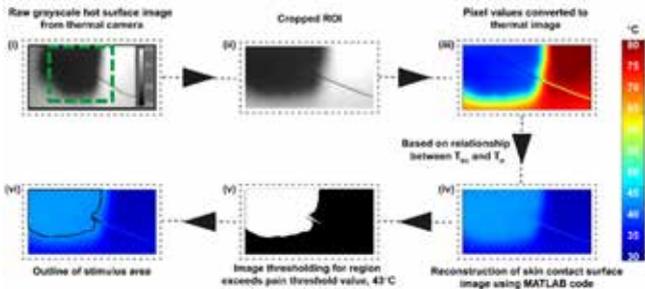


Fig. 3. MATLAB image processing steps to reconstruct skin contact temperature image from thermal camera image (i) raw grayscale image is collected from the thermal camera, (ii) region of interest is cropped for further processing, (iii) The pixel values of the grayscale images were converted to the thermal temperature images based on the max and minimum temperature values shown in the raw image, (iv) the contact temperature images were reconstructed, (v) image thresholding is applied to select an area above 43°C. (Pain threshold [2, 4]) to predict the 1st-degree skin burns, (d) Outline of stimulus area.

3. Results

The main goal of this study was to establish a correlation between T_H and T_{SC} . Furthermore, the investigation aimed to reconstruct thermal images of the skin area in contact with the heated solid surface by utilizing MATLAB code. The heater surface cools upon contact, while skin temperature starts rising. With longer contact, they stabilize, then both increase while the heater is on. Figure 2 shows the relationship between T_H and the porcine T_{SC} for the heated ITO glass plate at two temperatures at a) 80, and b) 60°C respectively. It was noticed that there is a linear relationship between the skin contact temperature (T_{SC}) and heater temperature (T_H) and was the correlation for skin contact temperature as follows:

$$T_{SC} = 51.8286 + (-0.26758 \times T_H) \quad (1)$$

The reconstructed thermal images of the skin contact area were based on the coefficient value measured from the linear correlation of surface temperature and contact skin temperature by using MATLAB code. The image processing steps are shown in Fig. 3. The thermal images captured by the IRT camera are presented in Fig. 4a for the heated ITO glass plate surface. Correspondingly, the reconstructed thermograms of the skin contact area are depicted in Fig. 4b corresponding to temperatures of 60, and 80°C. This method was used to generate a thermogram illustrating the skin contact temperature distribution in the contact area, which would typically be hidden from direct measurement using a thermal camera. Comprehending the distribution of heat within the finger enables us to devise suitable preventive measures, thereby reducing the potential for thermal

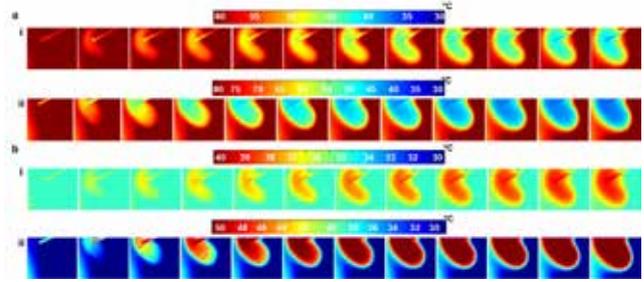


Fig. 4. Thermal mapping of the distributions of T_H on the (a) ITO glass plate surface and (b) reconstructed views of T_{SC} after contact with the ITO glass plate at (i) 60, and (ii) 80°C, exposure time of $t = 0$ to 6 s with intervals of 0.5 s.

injuries.

The thermal camera records temperatures on the side facing it, irrespective of material transparency. As a result, this technique can be effectively employed for similar measurements on various materials, regardless of their transparency. In our future research, we intend to expand our experiments to include a larger subject pool. This endeavor is aimed at gaining deeper insights into the complex interplay between temperature changes on the skin's surface and the initiation, severity, and duration of pain sensation. By obtaining these insights, our proposed method holds the promise of improving the safety and efficiency of human-robot interaction systems.

4. Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Foundation (NRF) (NRF-2022R1A4A5018891, RS-2023-00241885) funded by the Ministry of Science & ICT and the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) (1415184182/20011377, 1415186305/20014904) funded by the Ministry of Trade, Industry & Energy, Republic of Korea.

5. References

- [1] H. Siekmann. "Determination of maximum temperatures that can be tolerated on contact with hot surfaces." *Appl Ergon*, Vol 20, p.313–317, 1989.
- [2] ISO 13732-1, 2006. "Ergonomics of the thermal environment-methods for the assessment of human responses to contact with surfaces-part 1: hot surfaces." International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, 2006.
- [3] Choi, J., Miki, K., Sagawa, S. "Evaluation of mean skin temperature formulas by infrared thermography." *Int J Biometeorol*, Vol 41, p. 68–75, 1997.
- [4] A.M. Stoll, L.C. Greene. "Relationship between pain and tissue damage due to thermal radiation." *J Appl Physiol*. Vol 14, p. 373–382, 1959.

Cutometer를 이용한 다양한 신체 부위 피부 점탄성 특성 측정

라집¹, 치우웨이탁², 김중경^{1*}

국민대학교 기계공학부¹, 말레이시아 기술대학교²

Profiling viscoelastic properties of skins across different human body parts with Cutometer

Rajiv Bajracharya¹, Chiew Wei Tak², Jung Kyung kim^{1*}

¹School of Mechanical Engineering, Kookmin University, Republic of Korea

²University of Technology Malaysia

*jkkim@kookmin.ac.kr

Abstract

Human skin is a highly complex biological material having a unique biomechanical property. Understanding the biomechanical properties of human skin is vital in various fields, including dermatology, wound healing, plastic surgery, cosmetic science, wearable devices, customized health care, drug delivery, and the development of novel devices like needle-free injectors. These properties play a crucial role in skin health, function, and response to external factors, making them a subject of significant research and clinical interest. This study employed a non-invasive device called a cutometer to assess the viscoelastic properties of normal human skin on different body parts. Skin zones were analyzed, including the forehead, front face, upper arm, palm, fingertips, abdomen, thigh, foot, sole, and models like acrylamide hydrogel and porcine skin. Further, skin elasticity was evaluated using U and R parameters, revealing variations in stiffness (E) and viscoelasticity (VE). Notably, the sole's skin exhibited the greatest stiffness with an elasticity value of approximately 4-fold and a viscoelasticity value of 6-fold higher compared to the softest neck skin among the examined areas. Similarly, various U and R parameters were analyzed. Overall, knowledge of the mechanical behavior of human skin is crucial for advancing medical treatments, enhancing cosmetic procedures, improving the design of medical devices like needle-free injectors, and ensuring the well-being and comfort of individuals in various contexts.

1. Background

The biomechanical properties of skin are integral to various medical fields, ranging from wound care and dermatology to orthopedics and aesthetics. Research in this area enables the development of innovative treatments, medical devices including needle-free injectors, and preventive measures that significantly impact human health and quality of life. The present study focuses on the determination of elasticity and viscoelastic properties of various parts of human skin using a non-invasive device named cutometer. It works on the principle of suction and deformation. It consists of a probe that is placed on the skin's surface as shown in Fig. 1a. The probe has a small opening or aperture, which when in contact with the skin, creates a controlled and gentle suction. As the suction is applied, the skin is slightly pulled into the aperture of the probe, causing it to deform or stretch. The extent to which the skin is deformed is measured and recorded by the Cutometer. This measurement is typically expressed in terms of skin displacement or deformation (in millimeters).

Skin's ability to stretch and bounce back is reflected by U and R parameters as depicted in Fig. 1b. These include U_r (immediate retraction), U_e (immediate deformation), U_f (final deformation), U_r/U_f (biological elasticity), U_r/U_e (net elasticity without viscous deformation), and U_a/U_f (gross elasticity including viscous deformation). These parameters are linked to the performance of elastic fibers and signify alterations in the skin's condition, whether due to natural processes or pathological factors. Furthermore, the skin's viscoelasticity, or its capacity to deform over time, is associated with the movement of fluid between cells in the

dermis. This aspect is quantified by parameters such as U_v (delayed deformation), U_v/U_e (viscoelastic ratio, which is the proportion of viscoelastic to elastic distension), and U_a (also known as R8, representing the final retraction after vacuum removal).

Overall, the Cutometer is a valuable tool for assessing skin biomechanics non-invasively and quantitatively, helping to better understand skin health and evaluate the impact of various factors on skin properties.

2. Materials and Methods

Acrylamide, N'N' methylene bis acrylamide, N'N'N'N'-tetramethyl ethylene-diamine, and ammonium persulfate were purchased from Sigma-Aldrich. Porcine skin was obtained from the local butcher. A cutometer (DermaLab® USB, Cortex Technology, Denmark) with an elasticity probe was used for measurement.

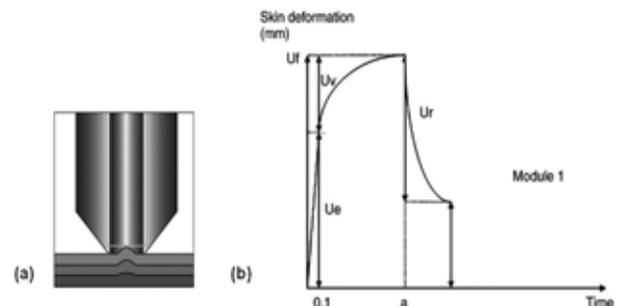


Fig 1. (a) Elasticity measurement probe. (b) Biomechanical properties of skin represented by a curve of deformation according to time.

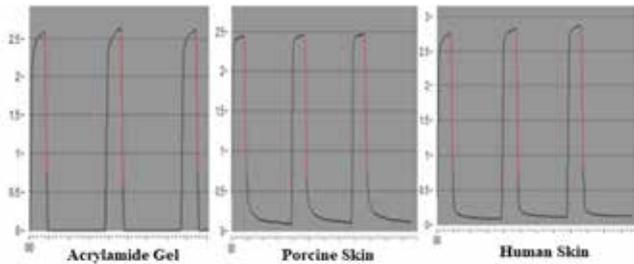


Fig. 2. Curves obtained from Cutometer with 3-cycle.

3. Results and Discussions

Human skin elasticity was compared to porcine skin and polyacrylamide hydrogel. Porcine skin showed 16% higher elasticity than human skin, while the hydrogel was 8% more elastic than human skin. This variation is due to differences in composition, structure, and mechanical properties. Synthetic hydrogels lack cellular and protein components, biological responsiveness, and tissue-specific structure found in skin. Nevertheless, hydrogel properties can be customized by adjusting polymer type, concentration, cross-linking density, and water content.

The slight variation between porcine skin and human skin is primarily due to inherent biological and structural differences between the two species. Researchers and scientists working with porcine skin in medical or scientific applications must be mindful of these distinctions to ensure that their studies accurately reflect human skin properties and responses.

Elasticity and Viscoelasticity of the skin of different locations of human subjects were measured. The relative

elasticity and viscoelasticity of different skin zones are depicted in Fig 3. As expected, the elasticity of the neck skin is less when compared to other parts of the skin. Neck skin was more extensible, elastic, and viscoelastic than the cheek and other areas. Further, the neck's biomechanical characteristics exhibited a stronger association with age compared to the skin properties in other areas. These findings were influenced by consistent motion and exposure to sunlight, which made the development of wrinkles on the neck more likely.

There was no significant variation in elasticity and viscoelasticity of different areas of facial skin. Facial disfigurement arises from trauma, burns, and surgical removal of tumors. Hence this parameter is useful in the diagnosis and for skin repairment treatment.

The sole plays an important role in distributing the force underneath the foot and influencing the load transfer to the entire body during weight-bearing activities. Hence structural factors such as sole thickness and geometry of the calcaneus have an influence on the sole behavior. In our experiment, we observed that the sole possesses maximum elasticity and viscoelasticity when compared to other skin areas.

Skin elasticity and viscoelasticity were also evaluated by the U and R parameters. The elasticity of the skin, along with its mechanical characteristics, can be impacted by various biological and environmental factors. Overall, the differences in skin elasticity across various body regions are a complex interplay of genetics, structural composition, environmental factors, and lifestyle choices. These variations make each area of the skin unique in its ability to stretch, recoil, and respond to different physiological and environmental challenges.

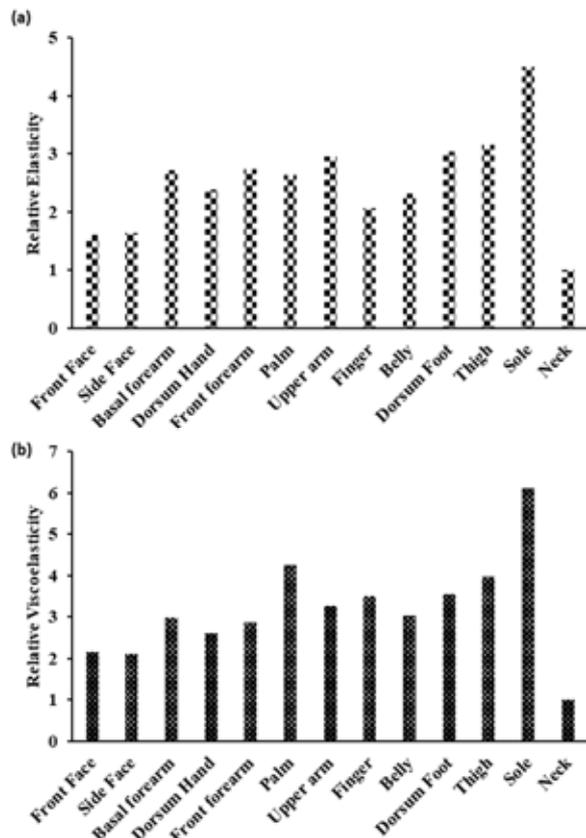


Fig. 3. (a) Average relative stiffness and (b) viscoelasticity of different skin areas with respect to the neck value.

4. Future Perspective

In the future, the study of human skin's viscoelastic properties will have diverse applications and significant implications. It will be crucial for anti-aging treatments, medical diagnostics, the development of needle-free injectors, personalized healthcare, cosmetics, prosthetics, drug delivery systems, etc. This research promises to enhance healthcare, technology, and various industries, leading to innovations that improve human health and well-being.

5. Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Foundation (NRF) (NRF-2022R1A4A5018891, RS-2023-00241885) funded by the Ministry of Science & ICT and the Korea Evaluation Institute of Industrial Technology (KEIT) (1415184182/20011377, 1415186305/20014904) funded by the Ministry of Trade, Industry & Energy, Republic of Korea.

6. References

- [1] E.Z. Kim, G. Cho, N.G. Won, & J. Cho. "Age-related changes in skin biomechanical properties: the neck skin compared with the cheek and forearm skin in Korean females." *Skin Res Technol*, Vol 19. p. 236-241, 2013.
- [2] B.A. Darren, V. L. Christopher, J.F. Evan, G. Michelle, G. Nicholas, K. Megan, C. Kellen, P. H. Lorenz, C.G. Geoffrey, T. L. Michael, M. Arash, & C. W. Derrick. "Standardizing Dimensionless Cutometer Parameters to Determine In Vivo Elasticity of Human Skin." *Advances in Wound Care*. Jun, p.297-310, 2022.

근전도 신호 기반 계단 오르기 중 무릎 각도의 연속적 예측

송동현¹, 신관섭^{1*}

울산과학기술원 바이오메디컬 공학과¹

EMG-based Continuous Prediction of Future Knee Angle during Stair ascent

Donghyun Song^{1*}, Gwanseob Shin¹

Department of Biomedical Engineering, Ulsan National Institute of Science and Technology, Korea

*mpes1104@unist.ac.kr

Abstract

An electromyography (EMG)-based future knee angle prediction model that could assist stair ascending was introduced. Lower limb muscle activity and knee angle data were collected from ten healthy male subjects during stair ascending with two different loading condition (No-load: 0%; Load: 12% of body weight). A bidirectional long short-term memory (Bi-LSTM) neural network angle predictor model was built to predict future knee angles using the collected data. The model was evaluated in two different scenarios (S1: train model with Load condition data, evaluate with No-load condition data; S2: train and evaluate with all condition data). The results showed that the model could predict knee angle during stair ascending with an R-value of 0.88, and 0.91 and a root mean square error (RMSE) of 3.64° and 3.31°, S1 and S2 respectively. These results suggest the potential application for exoskeleton.

1. 연구 배경

하지 외골격 로봇은 모터를 사용하여 착용자가 보행할 때 관절에 필요한 힘을 추가로 제공하면서 보행을 보조할 수 있다. 보행을 효과적으로 보조하기 위해서는 보조 성능이 보장되어야 하며, 에너지를 최소화하고 시간 지연을 줄이기 위해 사용자의 운동 의도에 맞는 연속적인 보조를 제공해야 한다. 사용자의 의도를 먼저 파악할 수 있다고 여겨지는 근전도 신호를 이용하여 외골격 로봇을 제어하는 연구가 진행되어 오고 있다. 근전도 신호는 관절의 움직임보다 100~200ms 먼저 활성화되는 electromechanical delay (EMD)라는 특성을 보인다. 이 특성으로 인해 근전도 신호는 관절의 위치를 실시간으로 추정할 수 있는 이상적인 소스로 여겨진다 [1].

근전도 기반 외골격 로봇 제어를 위해 근전도 신호를 해석해야 하는데, 이 때 고차원 데이터 세트 내에 복잡한 비선형 패턴을 잡아내는 데 탁월하다고 알려진 딥러닝 기술이 활용되고 있다. 이전 연구들은 딥러닝 기술을 이용하는 것이 근전도 기반 외골격 로봇을 제어할 때 동작 인식에서 기존의 statistical learning과 머신 러닝 보다 더 뛰어나다는 것을 입증했다 [2]. 하지 외골격 로봇 제어에서 딥러닝 기술이 사용될 때 사전 정의되거나 학습된 동적 모델이 필요하지 않는 제어 방법을 개발하는 것이 가능해진다. End-to-end 방법이라고 불리는 이 방법을 근전도 기반 외골격 로봇 제어에 이용하여 센서에서 얻은 근전도 신호를 해석을 통해 외골격 로봇 제어를 위한 관절 각도와 관절 토크와 같은 변수를 직접 추정할 수 있다. 또한 근전도 신호의 EMD 특성을 활용하여 미래의 kinematics 값을 예측함으로써 시간 지연을 줄일 수 있다. 이전 연구에서는 근전도 기반 end-to-end prediction을 이용하여 하지 외골격 로봇의 제어 토크 값을 효과적으로 획득하고 적용하는데 성공하였다.

기존 하지 외골격 로봇 연구는 근전도 기반 end-to-end prediction을 이용하여 지면에서의 보행 중 미래의 무릎 각도를 예측하는데 성공적인 결과를 보여왔다 [3]. 이는 지면에서의 보행 중 외골격 로봇 보조 성능 향상에 대한 가능성을 제시했다. 실제 보행 보조를 위해서는 지면 보행

의외 계단 보행 및 장애물 넘기와 같은 다양한 보행 유형을 고려하는 것이 중요하다. 특히 노인의 추락 위험은 계단 보행 중에 높지만 이와 관련된 하지 외골격 로봇 연구는 제한적이다. 계단 오르기 중 미래 무릎 각도를 예측을 위한 근전도 기반 end-to-end prediction의 가능성이 확인된다면, 하지 외골격 로봇이 노인의 계단 오르기 또한 효율적으로 지원할 수 있을 것이다.

2. 연구 방법

10명의 건강한 성인 남성 (평균 연령: 25.1±2.5 세; 평균 키: 173.8±6.2 cm; 평균 몸무게: 75.7±14.6 kg)이 10개 스텝으로 이루어진 계단 오르기를 수행했다. 피험자는 지역 커뮤니티에서 모집하였으며 UNIST 생명윤리위원회 (IRB)의 승인을 받은 프로토콜을 사용하여 실험을 진행하였다.

실험에서 참가자들은 골반 높이에 참가자의 몸무게의 0% (No-load)와 12% (Load)로 구성된 2가지 다른 무게 조건으로 한 무게 조건 당 10번씩 총 20번의 계단 오르기를 수행했다 (그림 1). Load 조건은 하지 외골격 로봇의 보조를 받지 않는 상황을 가정한 것이고 이전 연구와 pilot 실험을 통해서 결정된 무게이다 [4]. No-load 조건은 보조를 받는 상황을 가정한 것이다.

허벅지 근육 근전도 측정을 위해 오른쪽 다리의 다섯 개 근육에 표면 근전도 센서 (Rectus femoris; Vastus lateralis; Vastus medialis; Biceps femoris; Semitendinosus muscle)가, 무릎 각도 측정을 위해 허벅지와 종아리에 관성 측정 센서가 부착되었다. 데이터는 2,000 Hz로 동기화되어 수집되었다. 무릎 각도는 관성 측정 센서에서 수집된 데이터를 통해 계산하였고, 근전도 신호는 20 Hz와 200 Hz의 밴드패스 필터 및 노치 필터를 사용하여 필터링 하였다.

한 번의 계단 오르기 당 4번의 발걸음이 분석에 사용되었다 (한 피험자 당 No-load 40걸음/Load 40걸음). 슬라이딩 윈도우 방법을 사용하여 근전도 신호를 세그먼트화하여 특징 (feature)을 계산했다. 각 윈도우는 4개의 시간 도메인 특징 (평균 절대값, 웨이브폼 길이, zero-



그림 1. Load 조건 계단 오르기

crossing 횟수, 기울기 변화 횟수)와 2개의 주파수 도메인 (평균 주파수, 중위 주파수) 특징을 가졌고, 각 윈도우의 마지막 무릎 각도도 특징으로 여겨져 총 31개의 요소를 가진 특징 벡터가 만들어졌다. 미래 무릎 각도, 100ms 후의 무릎 각도가 각 특징 벡터에 라벨링 되었다.

시퀀스 데이터를 처리하기 위한 모델 중 하나인 Bi-LSTM 뉴럴 네트워크 모델이 사용되었다. Input size가 31이고, hidden size가 128인 LSTM 레이어를 6개 쌓은 구조이며 양방향으로 동작한다. 배치(batch) 차원이 첫 번째 차원이 되도록 했고, dropout을 0.2로 설정하여 과적합을 방지했다. 데이터의 배치 크기는 8이며, 각 시퀀스의 길이는 64였다. 이 모델은 현재 각도에서 100ms 앞의 무릎 각도를 예측하는 것을 목표로 했다.

모델 성능은 Leave-one-subject-out 방법을 사용하여 평가하였다. 10명의 참가자의 데이터를 트레인, 밸리드, 테스트 데이터가 7명, 2명, 1명으로 나누어 두 가지 시나리오 (S1: Load 조건 데이터로 학습 후 No-load 조건 데이터로 평가; S2: 전체 데이터를 사용하여 학습과 평가)로 평가하였다. 각 참가자에 대해 Pearson 상관계수 (R-value)와 평균 제곱근 오차 (RMSE)가 계산하였다.

3. 연구 결과

모델은 5개의 허벅지 근육에서 추출한 특징과 현재의 각도를 이용하여 계단을 오를 때의 100ms 후에 무릎 각도를 예측할 수 있었다. Leave-one-subject-out 평가 방법을 사용하여 얻어진 평균 RMSE는 각각 S1에서 3.64°와 0.88을 S2에서 3.31°와 0.91을 보였다 [표 1; 그림 2].

하지 외골격 로봇의 보조가 없는 상황을 가정한 Load 데이터로 트레인한 모델을 외골격 로봇의 보조가 있는 상황을 가정한 No-load 데이터로 평가를 한 S1의 경우 모든 데이터를 학습과 평가에 사용한 S2에 비해 조금 낮은 평가 성능을 보였다. 이는 Load data가 No load data 전부를 대표하지 못해 나타난 결과인 것으로 보인다.

표 1. 모델 평가 결과, 평균 (표준 편차)

	S1	S2
RMSE	3.64 (1.28)	3.31 (0.93)
R-value	0.88 (0.08)	0.91 (0.05)

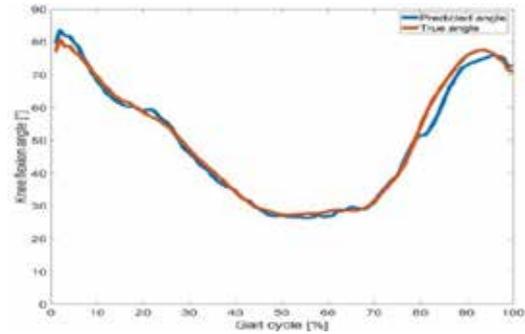


그림 2. S1 예시 그래프

하지만, 두 가지 시나리오의 평가 결과는 clinical 상황에서 적절하다고 여겨지는 2° ~ 5° 정도의 에러 범위안에 들어있으며 [5], 트레드밀 보행에서 얻어졌던 미래 무릎 관절 각도의 범위인 3.6° ~ 3.8°와 유사한 값을 보였다 [6]. 이 결과는 계단을 보행할 때 근전도 기반 미래 무릎 각도 예측의 가능성을 보여줌과 동시에, 무게 조건이 달라지는 환경에서도 유사한 성능을 보이며, 이 예측 모델을 하지 외골격 로봇에 적용할 수 있다는 것을 보여준다. 추후 연구에서는 계단 내려가기, 장애물 넘기와 같은 다른 보행 시나리오도 검증해보아야 한다. 또한, 보행 기능의 약화로 보행 보조가 필요한 노인의 대한 연구도 필요하다.

4. 참고 문헌

- [1] KIGUCHI, Kazuo; HAYASHI, Yoshiaki. An EMG-based control for an upper-limb power-assist exoskeleton robot. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, 2012, 42.4: 1064-1071.
- [2] XIA, Peng; HU, Jie; PENG, Yinghong. EMG-based estimation of limb movement using deep learning with recurrent convolutional neural networks. *Artificial organs*, 2018, 42.5: E67-E77.
- [3] YI, Chunzhi, et al. "Continuous prediction of lower-limb kinematics from multi-modal biomedical signals." *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology* 32.5, 2021, pp. 2592-2602.
- [4] IKEUCHI, Yasushi, et al. Walking assist device with bodyweight support system. In: *2009 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems*. IEEE, 2009. p. 4073-4079.
- [5] MCGINLEY, Jennifer L., et al. The reliability of three-dimensional kinematic gait measurements: a systematic review. *Gait & posture*, 2009, 29.3: 360-369.
- [6] MA, Xunju, et al. "Continuous estimation of knee joint angle based on surface electromyography using a long short-term memory neural network and time-advanced feature." *Sensors* 20.17, 2020, pp. 4966-4983

피질골막의 혈액순환 보존을 위한 골절합용판의 설계 및 제작

이만석¹, 김명남^{2*}

¹경북대학교 대학원 의용생체공학과

^{2*}경북대학교 의과대학 의공학교실

Design and production of bone plate to preserve blood circulation in the cortical periosteum

M.S..Lee¹, M.N.Kim^{2*}

¹Dept. of Medical & Biological Eng., Graduate School, Kyungpook National University

^{2*}Dept. of Biomedical Eng., School of Medicine, Kyungpook National University

*kimmn@knu.ac.kr

Abstract

With the recent development of medicine, interest in health is increasing due to the increase in average life expectancy of humans, rapid entry into an aging society, and improvement of living standards. Due to the aging population, the number of elderly fracture patients is increasing, and fracture damage in everyday life such as traffic accidents, industrial accidents, and various sports activities for health continues to increase. Surgical techniques are used to heal the fracture by firmly fixing it with a bone plate and blood flow preservation through preservation and protection of cortical bone membranes is an important factor for smooth bone production and regeneration. In this study, with the goal of preserving blood flow, specimens were manufactured through the design and manufacture of a bone plate for minimal contact with the cortical bone membrane, and mechanical performance was verified to confirm the effectiveness, and during this process, the selection of raw materials and hot molding conditions were also checked.

1. 서 론

최근 의학의 발달과 함께 인간의 평균 수명 증가 및 고령화 사회로의 급속한 진입, 생활 수준 향상등으로 건강에 대한 관심이 고조되고 있다. 고령화의 영향으로 노인층이 증가하며 노인성 골절 환자가 증가하고 있으며, 교통사고, 산업재해 및 건강을 위한 다양한 스포츠 활동 등 일상생활에서의 골절손상은 지속적으로 증가하고 있다. 골절이란 뼈나 골단판 또는 관절면의 연속성이 완전 혹은 불완전하게 소실된 상태를 말한다. 이때 골절에 대한 치료는 보존적 치료와 수술적 치료가 실시되며, 전이가 심한 골절은 대부분 수술적 치료를 요한다. 수술적 치료의 목표는 정확한 정복 후 골절합용판으로 견고히 내고정하여 골절을 치유시키는 데 있다.

1958년 AO Foundation(내고정 연구를 위한 모임)에서 발표된 골절 치료의 원칙은 해부학적 정복, 견고한 고정, 연부조직의 보존, 조기 관절 운동 등이었다. 이후 연부 조직의 보존은 혈류를 보존하는 골절 치료 원칙으로 발전하고 금속판의 형태도 바뀌어 골막과 골이 압력을 덜 받을 수 있게 하고, 수술적 방법도 발달하여 연부 조직을 보존하여 골유합을 유도하기도 하였다.

1990년 발표한 골절 치료의 원칙은 기능적 정복, 견고한 고정, 혈류의 보존, 조기 관절운동으로 설정하여 상태 안정성을 고려하였고 최근 수술은 고에너지 손상의 증가와 최소 접근 수술, 영상 유도하 수술 등의 발

달로 생물학적 고정 방법이 더 강조되어 2004년 발표된 골절 치료의 원칙은 혈류의 보존, 기능적 정복, 견고한 고정, 조기 관절운동 순으로 설정하였다.^[1] 이처럼 골절의 치료를 위한 외과적 수술기법과 내고정의 발달과 함께 혈류의 보존이라는 원칙은 지속적으로 강조되어 왔다. 본 연구에서는 혈류 보존을 목표로 피질골막과의 접촉을 최소화하기 위하여 골절합용판의 하부에 요철형상을 설계하였으며, 기계적 가공으로 요철형상을 구현시 발생하는 노치현상(응력집중)에 따른 피로한도 및 굽힘강도 저하의 문제를 해결하고자 열간성형공법을(Press-Forming)을 통하여 요철을 구현 하였다. 열간성형시에는 적합한 원료 선택 및 열간 성형 조건도 확인하였으며 제작된 시편은 기계적 성능을 검증을 통하여 유효성을 확인하였다.

2. 최소접촉 구조 설계 및 제작

제작한 요철시료는 사각·원형·삼각·육각 형상으로 각기 깊이 유형 2가지(0.3mm, 0.35mm), 간격 유형 2가지(1.5mm, 2.0mm)로 총 16종을 제작하였다. 시료는 의료용 소재인 티타늄 Grade4(CP4)를 사용하였으며, Grade4(CP4)와 Grade2(CP2)의 열간성형온도별 기계적 특성 분석을 통하여 최적의 성형온도 700~800℃를 설정하였다. 요철 구현을 위한 형상은 다음(그림. 1)과 같다.

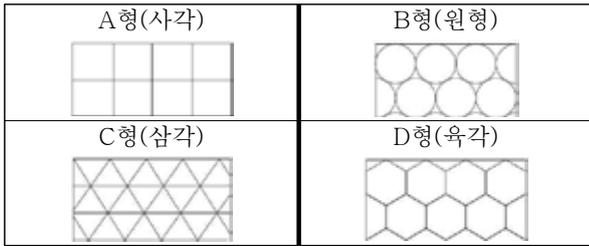


그림. 1. 네가지 타입의 요철 형상

시편의 열간성형은 시편을 금형에 안착 후 할로겐 램프를 이용하여 가열이 진행되며, 설정된 온도에 도달시 자동으로 가열시스템이 후퇴 및 즉시 성형이 진행되는 가열시스템을 사용하였다. 이때 성형은 700~800℃에서 이루어 지도록 하였다. (그림. 2)

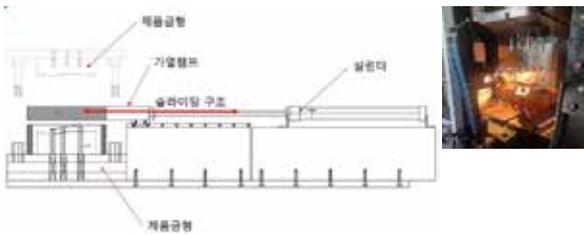


그림. 2. 가열시스템 개요

제작된 시료의 형상은(그림. 3)과 같다

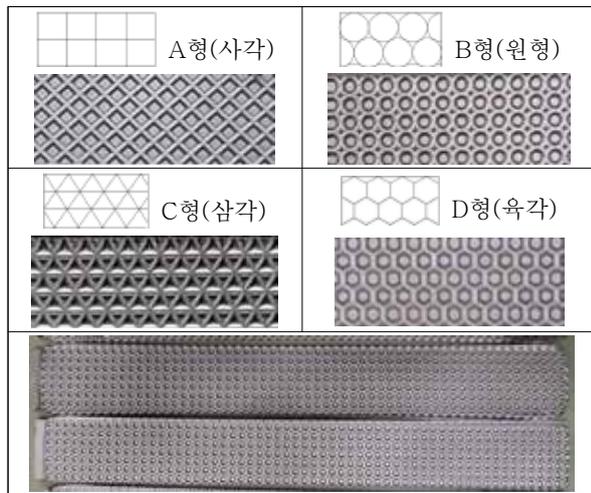


그림. 3. 완성된 시료의 타입별 상세 형상과 원형기준 시료

3. 실험 내용 및 결과

제작된 시료는 식약처의 골절합용판 관련 허가 가이드라인에 따라 ASTM F382의 규격에 따라 정적 4점 굽힘 시험과 4점 굽힘 피로시험을 진행 하였으며, 경도시험도 함께 측정 하였다. 굽힘강도·굽힘피로·경도 시험 결과값을 분석결과 원형요철의 P(간격)2.00mm/D(깊이)0.35mm가 가장 우수함을 확인 할 수 있었으며(표 1.과 표 2.), 무요철 대비 굽힘강도는 7% 증가 하였으며, 굽힘피로는 파단사이클이 48%증가 하였으며, 경도는 6~13% 증가 하였다 (그림. 4)

표 1. 요철 형상에 따른 굽힘 강도 시험 결과

요철 형상	항복 하중(N)				
	#1	#2	#3	평균	
무요철	890	920	875	895	
원형	P1.5 D0.30	845	884	804	844
	P1.5 D0.35	929	911	928	923
	P2.0 D0.30	874	845	857	859
	P2.0 D0.35	942	956	981	960

표 2. 요철 형상에 따른 굽힘 피로 시험 결과

요철 형상	최대 피로하중(N)	Cycle	비고	
무요철	448	129 974	파단	
원형	P1.5 D0.30	422	1 000 000	Run out
	P1.5 D0.35	462	129 562	파단
	P2.0 D0.30	430	159 877	파단
	P2.0 D0.35	480	209 299	파단

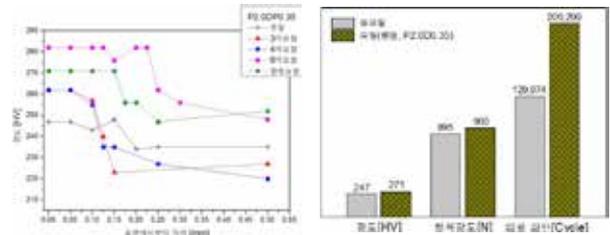


그림. 4. 시험 결과 요약

또한, 시험 데이터상 사각요철 (P2.0 D0.30/P2.0 D0.35), 육각요철 (P2.0 D0.35)의 경우 굽힘강도는 무요철에 비해 증가되었고, 전체 시료에서 경도는 열간 Press-Forming에 따른 가공경화 현상으로 높게 나타나는 점을 확인 할 수 있었다, 허나 실제 골절합용판에 적용시 요철의 방향과 제품의 형상에 따라 노치현상(응력집중)에 따른 피로한도 저하가 발생할 확률이 높을것으로 판단한다^[2].

4. 결론

본 연구에서는 골절합용판과 피질골과의 최소접촉을 위하여 네가지 형상의 요철을 적용하였으며, 원형 구조의 요철이 가장 성능이 우수함을 확인할 수 있었다. 또한 요철이 생성되었음에도 피로·굽힘·경도의 기계적 성능에서 무요철 대비 우월한 성능을 보임을 실험을 통하여 확인하였으며 그 유효성을 검증하였다. 또한 기존의 골절합용판 제작공정에 손쉽게 적용이 가능하다는 점에서 의의가 있다.

참고문헌

- [1] 학술7-골절 치료1-bone Plate의 발전과 선택:정인성, 대한수의사회지, 50(6), pp. 374-379, 2014.
- [2] 구조물내 노치의 형상 및 단면변화에 따른 응력집중현상의 특성 및 해석에 관한 연구, 반동현, 한국항공대학교 대학원, pp. 1-5, 2017

Peak 간격을 고려한 Graph convolution network 기반 혈압 추정 연구

강영신^{1*}, 권동욱², 박철수¹

광운대학교 컴퓨터공학과¹

광운대학교 전자통신공학과²

Blood pressure estimation based on Graph convolution network with peak to peak interval

Youngshin Kang^{1*}, Dongwook Kwon², Cheolsoo Park¹

¹School of Computer Engineering, Kwangwoon University, Korea

²School of Electronics & Communications Engineering, Kwangwoon University, Korea

*ysin0414@gmail.com

Abstract

Blood pressure estimation research is one of the critical fields in accurately measuring and monitoring blood pressure. This study goes beyond traditional methods of blood pressure measurement and proposes novel approaches for estimating and predicting blood pressure. To enhance the performance of blood pressure estimation, a graph-based network model is employed as the model for blood pressure estimation, utilizing connection information that indicates the strength and weakness of relationships between each signal. Additionally, the study aims to implement a highly accurate and reliable model for blood pressure estimation using multi-channel signals. In this paper, we introduce a blood pressure estimation model based on interval-based connection information using a graph neural network.

1. 연구 배경

고혈압은 심혈관 질환의 주요 위험 요인 중 하나로 예방 및 모니터링 연구가 활발히 진행되고 있다. 혈압이란 혈관을 따라 흐르는 혈액이 혈관의 벽에 주는 압력을 의미한다. 혈압은 심장의 수축과 이완에 따라 수축기 혈압과 이완기 혈압으로 나누어진다. 혈압은 고혈압, 심혈관 질환 및 모니터링 연구 등 다양한 영역에서 활발하게 사용되고 있으며 건강 관리의 중요한 정보를 제공하고 있다. 이러한 혈압 값은 건강 상태를 평가하는 중요한 지표 중 하나로 사용된다 [1].

혈압을 측정하는 방법으로는 혈관 내 cannula needle을 삽입하는 침습적인 방법과 cuff를 팔에 감아 일시적으로 혈압을 측정하는 방법이 있다. 그러나 사용자의 편리성과 예측의 정확성을 위한 방법으로 cuff-less를 이용한 continuous BP 모니터링 연구가 진행되고 있다 [2]. 혈압을 모니터링하고 예측하기 위한 연구로는 딥러닝 기반의 모델이 사용되고 있다. 이는 Electrocardiography (ECG), Photoplethysmography (PPG)와 같이 센서로부터 측정된 신호를 이용한다. 기존 연구에서는 ECG와 PPG의 시간적 정보를 고려한 Long Short-Term Memory (LSTM) 네트워크 기반의 실시간 혈압 추정 모델과 거대 Convolution 네트워크 모델인 ResNet을 사용한 혈압 추정 연구 등이 있다 [3, 4]. 그러나 딥러닝 기반의 모델에서는 많은 양의 데이터를 이용한 훈련이 필요하다는 단점이 있다. 또한 다채널 신호를 이용한 데이터 분석에 있어 채널들 사이의 시간적 공간적 관계가 정의되어야 하며 관계에 있어 혈압 추정 모델의 결과에 미치는 영향을 고려해야 한다.

본 연구에서는 다채널 센서를 통해 측정된 ECG와 PPG 그리고 2 채널의 BCG를 이용한 graph 기반의 혈압 추정 알고리즘을 제안한다. 혈압 추정을 위한 모델로는 graph 기반의 네트워크 모델이 적용되었으며 각 신호 사이의 관계의 강함과 약함을 나타내는 연결 정보를 이용하여 혈압 추정의 성능을 높이고자 하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 데이터는 총 16명의 피험자에게 Polyvinylidene Fluoride (PVDF) 센서가 부착된 의자에 앉도록 하고 30분의 휴식 기간 동안의 신호를 기록했다. 신호는 BIOPAC 모듈을 사용하여 ECG Lesd II 신호를 측정하였으며 피험자의 검지 손가락으로부터 PPG 신호를 측정하였다. 또한 의자에 부착된 PVDF 필름을 통해 등과 엉덩이로부터 2 채널의 Ballistocardiography (BCG) 신호를 측정하였다. 측정된 신호는 그림 2. 1로 확인할 수 있다 [5].

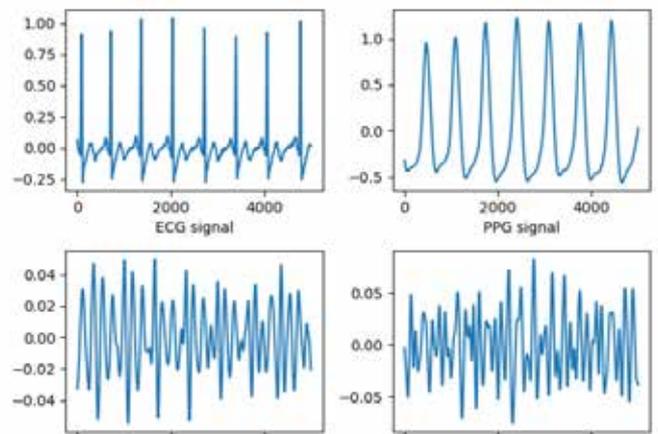


그림 2. 1 BIOPAC 모듈과 PVDF 필름을 통해 측정된 ECG, PPG 그리고 2 채널 BCG 신호

수집된 신호는 각 pre-processing을 거쳐 normalized 되었으며 ECG는 0.5~35Hz, PPG는 0.5~8Hz 그리고 2 채널 BCG에 대해서는 4~15Hz로 bandpass filter를 적용하였다. 모델의 최종 출력 값인 수축기 혈압과 이완기 혈압은 70~190mmHg와 30~100mmHg로 구분되어 구하였다. 마지막으로 연산의 최적화를 위한 down-sampling이 적용되었으며 기존의 1000Hz로 측정된 신호는 250Hz의 4초 단위 데이터로 분할되었다.

Pre-processing 된 신호는 graph 기반의 네트워크 모델에

적용되어 혈압을 추정하였다 [6]. Graph는 node와 edge로 표현된다. ECG, PPG 그리고 2 채널 BCG를 node로 하는 feature matrix를 그림 2. 2와 같이 구성하였다.



그림 2. 2 ECG, PPG 그리고 2 채널의 BCG로 구성된 graph 구조

graph 기반의 네트워크 모델의 성능은 node 사이의 관계를 나타내는 edge 정보에 영향을 받는다. Edge 정보는 각 node 사이의 연결의 강함과 약함으로 matrix를 나타내며 이 값을 이용하여 information matrix를 생성한다. Information matrix는 adjacency matrix 라고도 하며 본 연구에서는 신호들 사이의 peak를 구한 뒤 peak들 간의 interval 정보로 그림 2. 3과 같은 adjacency matrix를 생성하였다.

	EEG	PPG	BCG1	BCG2
EEG	RRI	RAT	RJI	Rji
PPG	RAT	PPI	JPI	jPI
BCG1	RJI	JPI	JJI	Jji
BCG2	Rji	jPI	Jji	jji

그림 2. 3 각 신호의 peak 사이의 interval 정보를 이용하여 생성된 adjacency matrix

3. 연구 결과

혈압 추정 성능은 RMSE, MAE 그리고 correlation coefficient 3가지 지표를 사용하여 확인 하였다. MAE는 수식 3. 1과 같이 오차들의 절댓값의 평균을 계산하며 모든 데이터 샘플의 오차에 대해 동일한 가중치를 적용한다.

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_i |(pred_i - target_i)|$$

RMSE는 수식 3. 2와 같이 각 데이터 샘플에 제곱을 취한 뒤 평균을 구하고, 그것에 루트를 씌워 계산하며, 각 오차에 대해 서로 다른 가중치를 갖는다.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i |(pred_i - target_i)|^2}$$

Correlation coefficient는 피어슨 상관계수 라고도 하며 r로 표현되고 수식 3. 3과 같이 표현한다. Correlation coefficient는 -1과 1 사이에서 직선 관계에 가까운 정도를 나타내며 부호는 양의 방향과 음의 방향을 나타낸다. 절대값이 1에 가까울 수록 두 변수의 관계가 강함을 의미하며 0에 가까울 수록 관계가 약함을 의미한다.

$$r = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_{xx}} \cdot \sqrt{s_{yy}}}$$

혈압 추정 결과는 수축기 혈압과 이완기 혈압에 대하여 앞서 소개한 3가지 지표를 통해 확인할 수 있다. 결과는 그림 3. 1과 같다.

피험자 전체에 대한 혈압 추정 결과로는 수축기 혈압 RMSE

		RMSE	MAE	r
SBP	Intra	2.2355	4.2830	0.3209
	Inter	2.4480	6.3656	0.5162
DBP	Intra	2.2911	4.4593	0.2736
	Inter	2.5337	8.3484	0.4990

그림 3. 1 Graph 기반의 네트워크 모델을 적용한 혈압 추정 결과

2.2355, MAE 4.2830 그리고 r은 0.3209로 확인되었으며 이완기 혈압에서는 RMSE 2.2911, MAE 4.4593 r 0.2736으로 확인되었다. 피험자 개인에 대한 혈압 추정 결과로는 수축기 혈압 RMSE 2.4480, MAE 6.3656 그리고 r은 0.5162로 확인되었으며 이완기 혈압에서는 RMSE 2.5337, MAE 8.3484 r 0.4990으로 확인되었다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과기정통부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2022-00165231).

이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596).

5.참고 문헌

- [1] Stergiou, George S., et al. "A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement." *Hypertension* 71.3 (2018): 368-374.
- [2] Muntner, Paul, et al. "Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association." *Hypertension* 73.5 (2019): e35-e66.
- [3] Su, Peng, et al. "Long-term blood pressure prediction with deep recurrent neural networks." 2018 IEEE EMBS

International conference on biomedical & health informatics (BHI). IEEE, 2018.

[4] Slapničar, Gašper, Nejc Mlakar, and Mitja Luštrek. "Blood pressure estimation from photoplethysmogram using a spectro-temporal deep neural network." *Sensors* 19.15 (2019): 3420.

[5] Physiolab, Busan, Korea. Available online: <http://www.physiolab.co.kr> (accessed on 18 April 2020).

[6] Li, Yujia, et al. "Gated graph sequence neural networks." arXiv preprint arXiv:1511.05493 (2015).

성인 한국인의 최적화 쇄골 골절 수술용 Clavicle Hook Plate 형상 분석

손건우¹, 전경락¹, 지영수¹, 전형주¹, 김지수¹, 정보경¹, 김종호², 이현주³, 안제훈⁴, 태기식^{1*}

¹건양대학교 의공학과, ²가톨릭대학교 여의도성모병원 정형외과, ³건양대학교 물리치료학과, ⁴㈜지에스메디칼

Clavicle Hook Plate Geometry Analysis for Optimised Clavicle Fracture Surgery in Adult Koreans

Gun Woo Son^{1*}, Kyeong Rak Jeon¹, Young Su Ji¹, Hyeong Ju Jun¹, Ji Su Kim¹, Bo Gyeong Jeong¹,

Jong Ho Kim², Hyun Ju Lee³, Je Hoon An⁴ and Ki Sik Tae¹

¹Dept of Biomedical Engineering, Konyang University, Korea

²Dept of Orthopedic Surgery, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

³Dept of Physical Therapy, Konyang University, Korea, ⁴GS Medical Co., Ltd., Korea

*tae@konyang.ac.kr

Abstract

The acromioclavicular joint is one of the joints at high risk for dislocation and fracture during shoulder disease and is usually fixed using a hook plate. After making an incision in the clavicle for surgery, 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 acromial pain due to hook impingement and reoperation due to proximal clavicle fracture. In this study, different geometries of the optimized plate for clavicle fixation in Korean bone geometry 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 acromion, clavicle and hook plate. The stress was lower when the geometry of the plate was depth: 19 mm, length: 19 mm, and angle: 105 degrees. A clavicle hook plate with different geometry variables may induce different biomechanical behaviors in the acromion, clavicle and plate.

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. 해당 관절은 견봉(acromion)-쇄골(clavicle) 탈구 및 쇄골 골절, 쇄골 간부 골절이 자주 일어난다. 이 때 후크 플레이트는 견봉-쇄골 탈구 및 쇄골 골절, 쇄골 간부 골절을 치료하는 가장 대중적인 방법이다. 후크 플레이트를 제외하고도 쇄골과 견봉을 고정시키는 다양한 수술도 존재하지만 후크 플레이트를 사용하면 관절을 안정화시켜주고 견봉쇄골 관절에 어느정도 자유도를 부여할 수 있다. 이러한 장점을 가지고 있는 후크 플레이트에도 수술의 부작용이 있다. 시간이 지나면서 후크와 견봉의 지속적인 마찰로 인해 플레이트 주변 쇄골에서 하중이 가해져 재골절이 발생하거나 플레이트 후크의 끝부분이 견봉의 밑 부분을 파고드는 합병증으로 환자들이 고통받는 경우가 발생한다. 이를 예방하기 위해서는 수술하려는 환자의 해부학적 구조를 수준 높게 이해하여 플레이트를 선택해야 한다. 플레이트의 다양한 형상에 따라 기존 연구들은 플레이트의 후크 각도에 대한 응력 변화만 진행하였거나 플레이트의 재질과 후크 깊이에 따른 응력 변화에 대해서만 진행하였다. 하지만 이러한 여러 변수들을 하나로 합친 연구에 대해서는 진행되지 않았다. 또한 개별 환자에 대한 최적 형상을 찾는 연구는 진행이 되었지만 한국인 견봉 평균 각도를 참고하여 좀 더 적합한 후크 플레이트 조건에 대해 연구가 진행되지 않았다. 실제 수술에서 종합적인 변수를 모두 인지하고 환자에게 알맞은 조건의 후크 플레이트 수술을 진행해야 하는 것을 고려하였을 때 이러한 해석은 의사가 플레이트를 선택함에

있어 참고하고 예측할 수 있을 것이다. 또한 후크 팁과 견봉의 마찰로 인해 응력이 발생하여 문제가 발생하는 부분을 해결할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구에서는 한국인 평균 쇄골 및 견봉에 따른 쇄골 골절 시 최적의 후크 플레이트 형상을 유한요소해석을 통해 도출하고 자 하였다.

2. 연구 방법

이 연구는 플레이트 형상을 유한요소해석 진행을 위해 후크의 높이, 길이, 각도가 서로 다른 플레이트 모델을 준비했다. 뼈 모델의 경우에는 정형외과 임상이가 한국인의 평균 치수라고 판정한 37세 성인 남성의 견봉쇄골 관절을 CT 촬영을 통해 이미지를 사용하였다.

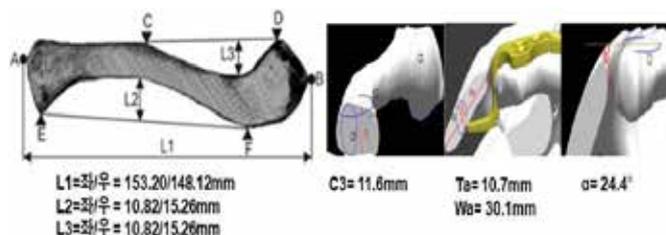


그림 1. 한국인 성인 남성의 평균 쇄골 및 견봉 치수

3D 디자인 및 모델링 소프트웨어인 Mimics(Materialise Interactive Medical Image Control System)를 통하여 2차원 단층 이미지를 3차원 형상으로 변환시켜 모델을 구축하였다. 견봉의 경우에는 뒤의 견갑골을 확립하지 않고 견봉만 사용하였고 피질골과 해면골을 나눠줬다.

후크 플레이트와 나사는 Solid works 2021 SW(Dassault

Systems SolidWorks Corp., Waltham, MA, USA)을 사용하였다. 후크 플레이트의 변수는 높이: 12mm, 15mm, 18mm 길이: 15mm, 17mm, 19mm 각도: 90°, 95°, 100°, 105°로 서로 다르게 총 36개 플레이트 모델을 사용했다. 그리고 플레이트에 사용되는 나사 또한 지름 2.7mm 나사 8개와 지름 3.2mm 나사 2개를 사용했다.



그림 2. 후크 플레이트 변수

하중 조건의 경우 쇄골에 연결되어 있는 흉쇄유돌근에 의해 위쪽으로 발생하는 힘이다. (X축 : 1.5N, Y축 : 14.2N, Z축 : 4.2N) 경계 조건의 경우는 두개를 사용했다. 첫번째는 쇄골의 근위부에 점으로 고정을 했다. 힘이 가해지게 되면 쇄골이 비틀릴 수 있다. 두번째로 견봉의 뒤쪽과 하부의 일부를 고정하였다. 모델링에서는 견갑골이 확립되지 않았지만 실제로는 고정이 되어있으므로 고정시켜주었다.

표 1. 각 부위 모델 특성

Cancellous bone	Young's Modulus	1,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
Cortical bone	Young's Modulus	17,000MPa
	Poisson's Ratio	0.3
Shaft 4hole Long Hook	Young's Modulus	200,000 MPa
Plate	Poisson's Ratio	0.3
Screw	Young's Modulus	118,000 MPa
	Poisson's Ratio	0.3

접촉 조건은 다음과 같이 설정하였다. 서로 닿아 있는 부분은 전부 bonded로 분리가 없게 고정해주었다. 하지만 견봉과 후크 플레이트 사이는 no separation으로 설정해주었다. 이는 두 모델이 분리가 없지만 약간의 슬라이딩이 허용 가능하게 해주었다. 연구에 이용되는 후크 플레이트의 형상이 전부 달라서 견봉과 접촉되는 위치가 달라지게 된다. 다른 연구에서는 견봉의 위치를 이동시켜 플레이트와 견봉의 접촉을 만들었다. 하지만 실제 임상에서는 후크 플레이트를 삽입하는 쪽의 쇄골을 눌러서 수술을 진행한다. 그에 따라서 후크 플레이트에 맞추기 위해서 쇄골의 근위부 끝 부분을 고정시켜준 뒤 쇄골의 근위부 부분을 조정하여 견봉과 후크 플레이트를 접촉시켰다.

응력 값과 응력 분포를 분석하기 위해 ANSYS 2022 R2



(ANSYS, INC., Canonsburg, PA)사용하였다.

그림 3. 하중 조건 및 경계조건

모든 모델의 재료는 균질하고 등방성, 선형 탄성으로 가정하였으며 두 개의 매개변수 탄성계수와 포아송비를 사용하여 재료의 특성을 반영하였다. 후크 플레이트의

재료는 스테인리스 강을 사용하였고 나사는 티타늄 합금을 사용하였다. 뼈는 피질골과 해면골로 나누어서 사용하였다. 본 연구는 vonMises stress 를 관찰 지표로 사용했다. 이는 견봉, 쇄골, 플레이트에서 나타나는 값을 측정했다.

3. 연구 결과

본 연구에서는 쇄골, 플레이트의 특정지점에서의 von Mess 응력을 지표로 사용했다. 쇄골 후크 플레이트는 견봉과 맞닿는 부분에서 가장 큰 응력이 발생하였다. 플레이트의 후크 각도가 증가함에 따라서 응력이 감소하고 후크의 길이가 길어질수록 응력이 감소한다. 후크의 높이는 낮아질수록 응력이 감소한다. 쇄골에서는 이전 연구들과 동일한 중간 1/3 위치에서 가장 큰 응력을 보였다. 쇄골은 후크의 각도가 증가함에 따라 응력이 감소하고 후크의 길이에 따라서는 미세한 차이를 보이지만 큰 변화는 없다. 후크의 깊이는 깊어질수록 응력이 감소한다. 견봉에서는 쇄골 후크 플레이트의 팁 부분과 닿아있는 부분에서 가장 큰 응력을 보였다. 후크의 각도가 증가함에 따라 응력이 감소하고 후크의 길이가 길수록 응력이 감소한다. 후크의 깊이는 깊이가 낮을수록 응력이 작게 나타난다. 따라서 한국인 평균 뼈 형상에서 가장 적합한 후크 플레이트는 높이 12mm, 길이 19mm, 그리고 각도 105°가 가장 최적의 후크 플레이트 형상으로 판단된다.

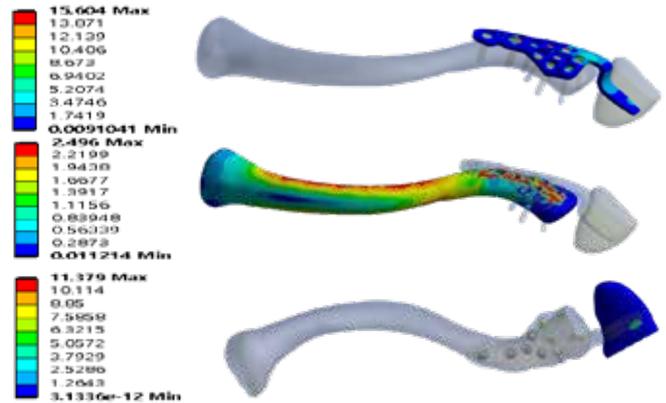


그림 4. 최저 응력이 나타나는 형상에서의 플레이트, 쇄골, 견봉에서의 응력분포

4. Acknowledgements

이 연구는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성사업(LINC 3.0)의 연구결과입니다.(No.1345370645)

5. 참고 문헌

- [1] 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" International Orthopaedics, 2016
- [2] L.K. Hung, K.C. Su, W.H. Lu, C.H. Lee "Biomechanical analysis of clavicle hook plate implantation with different hook angle in the acromioclavicular joint" International Orthopaedics, 2016
- [3] C.M. Shih, K.C. Huang, C.C. Pan, C.H. Lee, K.C. Su "Biomechanical analysis of acromioclavicular joint dislocation treated with clavicle hook plates in different lengths" International Orthopaedics, 2015

ECM 변화에 따른 암세포의 이동특성 변화

신의철¹, 권보미^{1*}

세종대학교 기계공학과¹

Changes in cancer cells migration depending on alteration of extracellular matrix

Euichul Shin¹, Bomi Gweon^{1*}

Department of Mechanical Engineering, Sejong University, South Korea

* bgweon@sejong.ac.kr

Abstract

Changes in the tumor microenvironment play a crucial role in cancer growth and metastasis. Specifically, the extracellular matrix (ECM) significantly influences the cancer microenvironment, with alterations in the ECM promoting the survival and growth of cancer cells. Recent findings indicate that increased collagen deposition and the resulting stiffening of the ECM raise the risk of cancer metastasis. Among the various types of ECM proteins, collagen is a central component, being the most abundant ECM protein. This study investigated the relationship between the motility and morphological changes of cancer cells and type I collagen under various collagen coating conditions, using HeLa cells.

1. 연구 배경

암의 증식과 전이과정에서 종양 미세환경의 변화는 매우 중요한 역할을 한다. 암 미세환경을 이루는 다양한 요소들 중에서도 extracellular matrix(ECM)는 종양 미세환경의 물리적 및 생화학적 특성에 동시에 영향을 줄 수 있는 주요한 요소 중 하나이다. 특히, 최근 연구결과들에 의하면 암 전이과정에서 암세포의 생존과 증식이 유리하도록 ECM이 변화하는 것으로 알려졌다. 이때 주요 변화 중 하나는 collagen deposition(축적)이 증가한다는 것과, 이로 인하여 이차적으로 ECM의 경도(stiffness)가 증가되는 것이다[1,2]. Collagen은 생체내에 존재하는 extracellular matrix(ECM) 중 가장 많은 비율을 차지하는 단백질이며, 단백질 구조에 따라 종류도 다양하여 현재까지 약 28종류의 collagen이 알려져 있다[3]. 이 중에서, type I collagen은 전체 collagen의 90% 비율을 차지하며, 대부분의 생물체에 존재할 정도로 중요한 ECM 단백질 중 하나이다.

본 연구에서는 암세포와 이러한 type I collagen축적 사이의 연관성을 알아보기 위하여, 자궁경부암 세포인 HeLa 세포를 활용하여 다양한 collagen 코팅상황에서의 세포의 이동성, 형태 변화 등을 관찰하였다.

2. 연구 방법

Type I collagen (#5005, PureCol® Type I Collagen Solution, Advanced BioMatrix)을 다양한 농도로 코팅하기 위하여 Phosphate-Buffered Saline (PBS)으로 희석하여 준비하였다. 세포는 confocal dish (#101350, SPL Life Sciences)에 파종하여 준비하였으며, 파종 전 collagen을 코팅하기 위해, 두개(33 µg/ml, 50 µg/ml)의 서로 다른 농도로 준비하였다. 두 농도의 collagen을 confocal dish 중앙에 약 500 µl씩 놓고 상온에서 1시간 반응시켰다. 이후, PBS로 2회 washing하고 HeLa cells를 1.0x10⁴ /dish씩 파종하였다. 세포 배지는 10% fetal bovine serum (#F2422, Sigma-Aldrich)과 1% antibiotic-antimycotic (#CA002-100, GenDEPOT)을 포함한 minimum essential medium (#LM007-01, Welgene)을 사용하였다. 세포 파종 후 2시간 이후부터 위상차 현미경위에 올려 5분 간격으로 48시간 동안 이미징을 하였다. 현미경 위에는 인큐베이터 모듈이 갖추어져 있어 37°C, 5% CO₂ 조건이 유지되었다.

3. 연구 결과

HeLa 파종 후 2시간 후부터 48시간 동안 촬영된 이미지를 통하여 Glass위와 Collagen 코팅된 dish 위에서 HeLa의 형태와 이동성을 비교하였다.



그림 1. Glass 또는 Collagen 코팅된 dish에서의 HeLa. (촬영 시작 24시간 후)

그림 1에서는 collagen 코팅유무에 따라 부착되어 증식하는 세포의 수에 차이가 있는 것을 확인할 수 있다. Collagen 코팅그룹에서는 더 많은 수의 HeLa들이 검출되었다. 하지만 collagen 농도증가에 따른 세포 수의 변화는 없었다. 또한 50 µg/ml 농도의 collagen 그룹에서는 세포와 바닥 경계부분에서 lamellipodia로 추정되는 세포구조가 더 잘 보이는 것으로 확인된다. 이를 통해 HeLa가 표면에 더 spreading이 잘 되고 더 활발히 remodeling을 하는 상태임을 간접적으로 추정할 수 있다. 전체적으로 collagen 그룹의 HeLa는 Glass 그룹보다 면적이 더 커지고, 길어졌다.

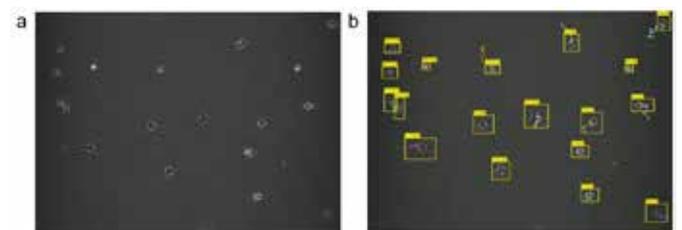


그림 2. (a) HeLa cells의 위상차 현미경 이미지, (b) YOLOv7을 통한 HeLa 인지.

실험으로 얻은 이미지로부터 HeLa의 이동성을 측정하기 위해 YOLOv7 모델을 이용했다. 이 모델을 훈련시키기 위해 위상차 현미경으로 촬영한 약 5000장의 다양한 세포의 형태를 수동으로 레이블링 하였다. 훈련된 모델은 HeLa를 잘 검출하는 것을 확인하였으며 세포의 시간변화에 따른 이동은 SORT(Simple Online Realtime Tracking) 알고리즘으로 추적하였다. 분석에 사용된 HeLa는 SORT 알고리즘에서 12시간 이상 동일한 객체정보로 인식한 것을 MATLAB으로 선별하여 움직임을 추적하여 비교하였다.

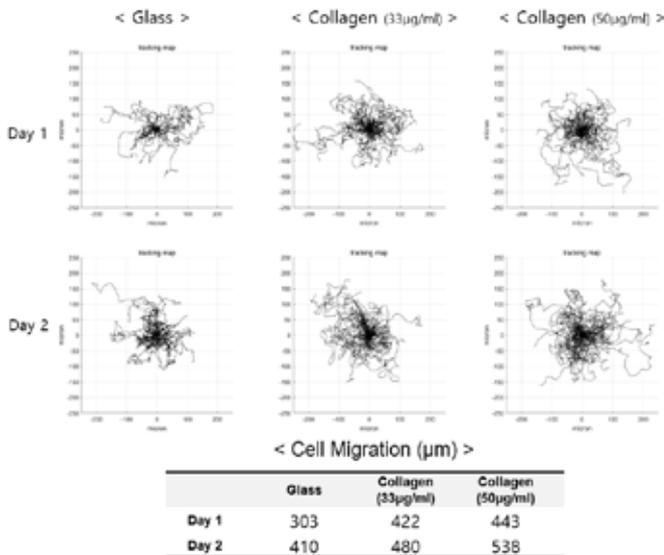


그림 3. Glass 또는 Collagen 코팅된 dish에서의 HeLa의 이동성.

HeLa의 이동성은 type I collagen을 처리한 dish에서 더 증가하는 경향을 보였다. 또한 코팅에 사용된 collagen 농도가 더 높을 때 이동성이 더 증가하였다. 그림 3의 trajectory를 통해 촬영 시작 24시간까지 collagen 그룹에서 HeLa의 이동이 코팅되지 않은 표면보다 더 많은 것을 확인할 수 있다. 또한, 시간이 지남에 따라 세포의 이동성이 더 증가하는데, 표면을 더 높은 농도의 collagen을 코팅했을 때, 이동성이 더 크게 증가한 것을 확인할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단의 지원(NRF-2022R1A2C2010940, NRF-2021R1A4A5033289) 및 한국산업기술평가관리원의 지원(KEIT-20008546)을 받아 수행되었음.

5.참고 문헌

- [1] Padežnik T, Oleksy A, Cokan A, Takač I, Sobočan M. “Changes in the extracellular matrix in endometrial and cervical cancer: a systematic review” *Int J Mol Sci* (2023); 24(6):5463.
- [2] M. Kim, C. Lee, J. Park, “Extracellular matrix remodeling facilitates obesity- associated cancer progression.” *Trends Cell Biol.* 32 (10) (2022); 825–834.
- [3] Ricard-Blum S. “The collagen family.” *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2011);3(1):a004978

유한요소분석을 이용한 개방형 근위 경골 절골술 시 금속판 고정위치에 따른 생체역학적 안정성 예측

#윤진호¹, 유제현², 문현수², 박광민³, *이성재¹

인제대학교 의용공학과¹

한림대학교 성심병원 정형외과²

오송첨단의료산업진흥재단 첨단의료기기개발지원센터³

Prediction of biomechanical stability in relation to plate position in opening wedge high tibial osteotomy: A finite element analysis

#Jin-Ho Youn¹, Je-Hyun Yoo², Hyun-Soo Moon², Kwang-Min Park³, *Sung-Jae Lee¹

¹Department of Biomedical Engineering, Inje University, Gimhae, South Korea

²Department of Orthopaedic Surgery, Hallym University Medical Center, Anyang, South Korea

³Medical Device Development Center, Osong Medical Innovation Foundation, Cheongju, South Korea

*biomech100@gmail.com

Abstract

Degenerative knee arthritis mainly occurs in older people, but it also occurs in young people due to excessive sports activities. Opening wedge high tibial osteotomy (OWHTO) is the preferred treatment because it requires less surgery time, blood loss, pain and allows the patient's knee joint to be preserved. However, complications such as loss of correction angle, non-union and delayed union have been reported due to unstable fixation because of the improperly positioned plate and biomechanical studies on this are insufficient. Therefore, this study aims the biomechanical effects of the ideal metal plate fixation position during opening wedge high tibial osteotomy using a finite element analysis. For output variables, interfragmentary micromotion and stress occurring in the implant were analyzed depending on the fixation position of the plate. As a result, it is considered that surgical stability can be improved as the plate is positioned more superiorly and posteriorly in the medial view.

1. 연구 배경

개방형 근위 경골 절골술 (Opening wedge high tibial osteotomy; OWHTO)은 슬관절 관절염 및 하지 내반 부정정렬 치료에 매우 효과적인 수술 방법으로서, 노인 인구 비율의 증가에 따라 그 시행 빈도 역시 증가하고 있는 추세이다. 하지만, 해당 수술시 사용되는 임플란트의 부적절한 위치의 고정으로 인해 교정각 손실, 불유합, 지연 유합 및 임플란트 파단 등의 합병증이 드물지 않게 발생하는 것으로 보고된다. 그럼에도 불구하고, 수술 도중 이상적인 임플란트의 고정 위치에 대한 연구는 부족한 실정이다.

따라서 본 연구에서는, 개방형 근위 경골 절골술 시 절골술 부위 및 골-임플란트의 안정성 측면에서 생역학적으로 가장 이상적인 임플란트의 위치에 대해 유한요소법 (Finite element analysis)을 통해 분석해보고자 하였다.

2. 연구 방법

(1) 3차원 모델 구축 및 절골술의 구현

67세 남성의 우측 하지를 1mm 간격으로 촬영한 컴퓨터 단층 촬영 이미지를 사용하여 Mimics 소프트웨어(v25.0, Materialise, Belgium)를 통해 슬관절의 3차원 모델을 구축하였다. 이때 Cortical bone의 두께를 1mm로 설정하였고 Tibia 및 Fibula는 2mm의 Tetrahedral mesh로 구성하였다(ABAQUS v2022, Dassault Systems, France) (그림 1).

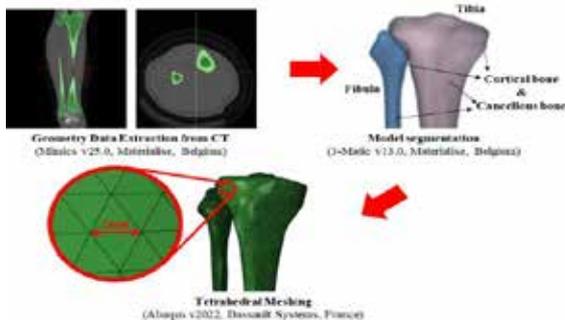


그림 1. 3D 경골 및 비골의 유한 요소 모델링

절골술은 최근 가장 널리 사용되는 양면 절골술 (biplane osteotomy) 방법을 적용하였으며, 3-Matic 소프트웨어(v13.0, Materialise, Belgium)를 통해 구현하였다[1](그림 2).

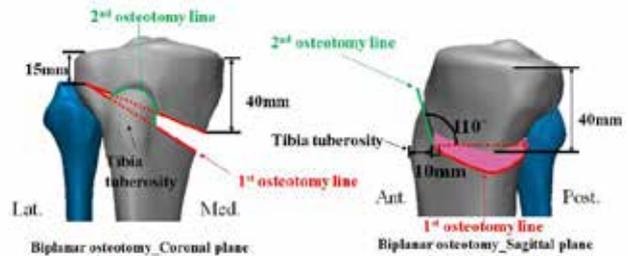


그림 2. 구현한 Biplanar osteotomy 모델

임플란트는 실제 수술 시 고정이 이루어질 수 있는 위치를 고려하여 경골의 관절면으로부터 원위부 방향으로 3가지 위치 (Group 1, 2, 3), 그리고 경골의 장축을 기준으로 전방에서 후방으로 3가지 위치 (Type P0, P10, P20)에 위치하도록 구현하였다(그림 3).

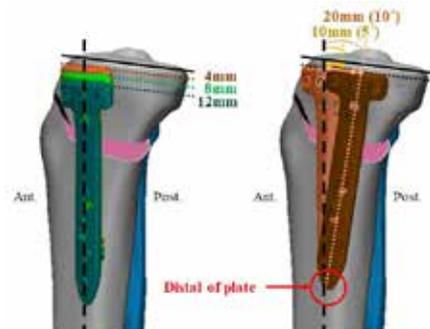


그림 3. 수술 모델의 금속판 위치 설정

(2) 유한 요소 모델 설계

유한 요소 분석 결과의 신뢰성을 확보하기 위해 본 연구에서 사용한 슬관절 모델을 선행 연구의 4-Point bending test를 참고하여 동일한 환경을 구현하였다[3]. 위 과정을 통해 본 연구에 사용된 모델을 선행 연구 결과와 비교하여 유효성을 검증하였다. 슬관절 3차원 모델의 피질 및 해면골의 Young's modulus 및 Poisson's ratio는 선행 연구를 참고하여 적용하였다[2]. (표 1) 또한, 모든 임플란트의 소재는 Ti6Al4V의 물성치를 적용하였다 (Young's modulus: 113,000 MPa, Poisson's ratio: 0.33). 수술 후 발생하는 생리학적 하중인 한 발서기 상태를 가정하여 무릎 상단에 내측 60%, 외측 40%의 체중의 200%인 1400N과 개방형 절골술 시 발생하는 압축 하중을 가정하기 위해 절골술 부위 상방에서 수직 아래로 200N을 인가하였다. 임플란트에서 Plate와 Screw는 완전히 결합된 것으로 가정하여 Tie contact condition 및 Bone과 Screw의 계면 사이에는 0.3의 마찰 계수를 적용하였다(그림 4).

	Young's modulus (MPa)	Poisson's ratio
Cortical bone	17,000	0.36
Cancellous bone	300	0.3

표 1. 경골의 피질 및 해면골의 물성치[2]

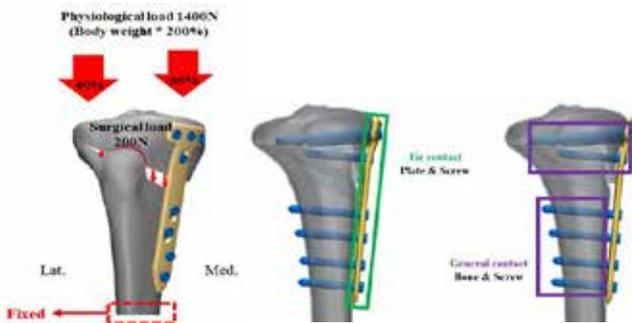


그림 4. 수술 모델의 하중 및 경계 조건

(3) 분석 요소

3차원적으로 구성된 슬관절과 임플란트 모델에 상기 기술한 생리학적 하중을 부하하였으며, 하중 요소들에 대해 평가함으로써 생역학적으로 가장 이상적인 임플란트의 위치에 대해 분석하였다.

- [1] 절골술 부위의 골편간 미세 움직임 (Interfragmentary micromotion)
- [2] 골-임플란트에 발생하는 평균 응력 (Load applied to the bone-plate construct)
- [3] 임플란트 중 금속판에 발생하는 PVMS (PVMS at the plate)
- [4] 임플란트 중 나사에 발생하는 PVMS (PVMS at the screw)

3. 연구 결과

(1) 절골술 부위의 골편간 미세 움직임

골편간 Axial 및 Shear direction의 미세움직임을 확인하였을 때 Plate를 후방(Type P20)에 위치할수록 22% 감소하였으며, 금속판이 하방에 위치할수록 감소폭은 미세하게 증가하였다. 다만, Group 간의 미세 움직임 변화는 미비했다(그림 5).

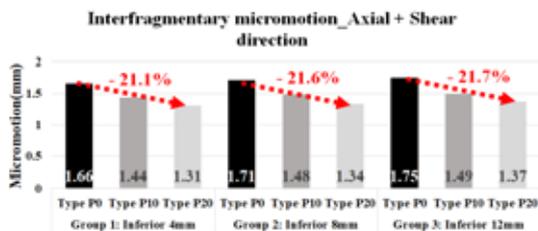


그림 5. Axial 및 Shear direction의 골편간 미세움직임

(2) 골-임플란트에 발생하는 평균 응력

경골 및 임플란트의 평균 응력은 미세 움직임 결과와 유사한

경향을 보였으며 금속판을 후방에 배치할수록 경골에 발생하는 평균 응력은 최대 21%, 임플란트의 경우 최대 25% 감소하였다. 또한, 금속판을 상방에 배치할수록 경골에 발생하는 평균 응력은 최대 13%, 임플란트의 경우 최대 11% 감소하였다.

각 Type에 대한 경골과 임플란트에 발생하는 응력의 비율을 계산하였을 때, Group 3 - Type P10일 경우 가장 높은 비율(15.0%)을 보였으며 Group 1 - Type P20(14.9%)와 Group 3 - Type P0(14.9%)일 경우가 그 뒤를 이었다(그림 6).

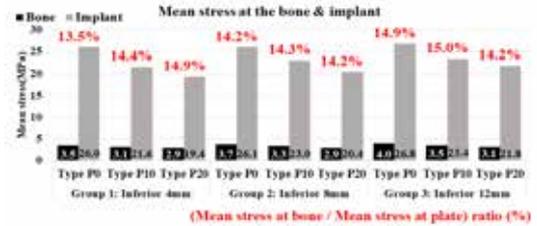


그림 6. 뼈와 임플란트에 발생하는 평균 응력

(3) 임플란트 중 금속판에 발생하는 PVMS

금속판에 발생하는 Peak von-Mises stress(PVMS)는 절골면 아래 첫번째 Hole에 이는 금속판의 위치와 무관하게 모두 동일한 부위에서 확인되었다. 금속판이 후방에 위치할수록 최대 40%의 PVMS가 감소하였으며, 하방에 위치할수록 최대 19% 감소하는 경향을 보였다(그림 7).

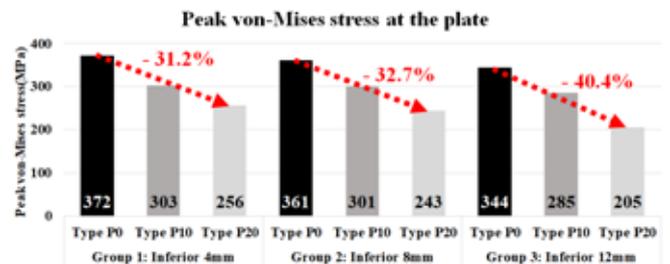


그림 7. 금속판에 발생하는 PVMS

(4) 임플란트 중 나사에 발생하는 PVMS

Screw의 경우에서도 Plate에 발생한 PVMS 위치와 동일한 Hole 1에 삽입되는 나사의 Neck에서 발생하였으며, 삽입 위치와 상관없이 동일하였다. 나사에 발생하는 PVMS도 금속판과 동일하게 후방 및 하방에 위치할수록 최대 30% 및 14% 감소하는 것을 확인하였다(그림 8).

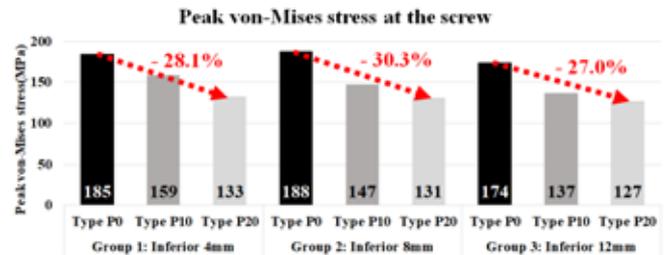


그림 8. 나사에 발생하는 PVMS

도출한 결과들을 통해 개방형 근위 경골 절골술을 시행할 경우, 금속판의 위치를 가능하면 상방 및 후방 (Group 1, Type P20)에 위치하는 것이 생체역학적으로 안정적일 것으로 사료된다.

5. 참고 문헌

- [1] Staubli, A. E., & Jacob, H. A. (2010). International orthopaedics, 34(2), 167-172.
- [2] Jang, Y. W., Lim, D., Seo, H., et al. (2018). Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, 138, 911-920.
- [3] Taheri, E., Sepehri, B., & Ganji, R. (2012). Engineering, 4, 877-880

HeLa 세포에서 유도된 일차 섬모에 의한 세포 역학적 변화

김희진^{1,3*}, 정아라^{1,3*}, 신의철¹, 문은이², 권보미^{1†}

세종대학교 기계공학과¹, 세종대학교 바이오융합공학과², 가톨릭대학교 의생명과학고실³

Changes in cellular mechanics associated with induced primary cilia in HeLa cells

Heejin Kim^{1,3*}, Ara Jung^{1,3*}, Euichul Shin¹, Eun-Yi Moon², Bomi Gweon^{1†}

¹Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Korea

²Department of Bioscience and Biotechnology, Sejong University, Korea

³Department of Biomedicine & Health Sciences, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

[†]bgweon@sejong.ac.kr

Abstract

According to recent cancer studies, the presence of primary cilia in tumor cells has been found to be associated with anti-cancer drug resistance induction of cancer patients. Primary cilia, which are microtubule-based organelles, serve as critical sensors for mechanical and chemical stimuli and play essential roles in various signal transduction pathways, including the Hedgehog pathway. Changes in these signals ultimately lead to alterations in cell functions, such as migration and traction force. In this study, we investigate the relationship between the expression of primary cilia in HeLa cells and their migration and traction. Furthermore, to mimic the tumor environment, we utilized cancer spheroids and observed their behavioral changes over time with and without agonist to smoothened (SMO) protein which is the key receptor in the Hedgehog signaling pathway.

1. 연구 배경

국내에서 암은 여전히 사망원인 1위를 차지하고, 항암제에 대한 내성과 전이로 인한 사망은 전체 암으로 인한 사망자의 대다수를 차지한다. 최근 연구에서는 항암제 내성을 보이는 세포에서 일차섬모가 증가하며, Hedgehog 신호가 활성화되는 것으로 확인한 바 있다[1]. 이와 더불어 암세포에서 일차섬모의 존재가 암 환자의 예후와 연관성이 있다는 사실이 알려지면서 암의 성장과 전이에 있어 일차섬모의 역할이 점차 주목받고 있다[2].

일차섬모는 미세소관으로 형성된 골격구조에 의해 세포 표면에 안테나처럼 돌출되어 있는 세포 소기관으로, 세포 내부와 외부에서 발생하는 신호를 효과적으로 감지하여 이를 세포 내부로 전달해 조직 생성과 항상성 유지에 중요한 역할을 한다[3]. 섬모의 표면에는 주요한 신호전달에 관여하는 여러 수용체가 존재하며, 내부에는 이러한 단백질들이 축적되어 있어 활발한 상호작용을 수행한다. 일차섬모를 통한 주요 신호전달경로 중 하나인 Hedgehog 신호가 세포 내부로 전달되면 smoothened(SMO) 단백질이 활성화되어 일차섬모에 축적되고 이로 인해 세포 증식과 분화, 이동에 영향을 준다.[4]

이와 같이 암의 성장과 전이에 밀접한 연관이 있는 일차섬모는 다양한 신호전달 경로와 관련이 있으며, 이러한 신호의 변화는 결과적으로 세포의 운동(migration)이나 힘(traction force)과 같은 세포의 기능(function) 변화로 드러난다. 본 연구에서는 일차섬모의 발현과 세포의 운동, 힘과 관련된 인자들 또한 이를 조절하는 신호전달경로와의 연관성에 대하여 알아보았다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 세포는 암세포로 흔히 사용되는 HeLa를 사용하였고 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) high glucose media에 5% Fetal Bovine Serum (FBS)와 1%

Antibiotic-Antimycotic (Anti-Anti)를 첨가하여 배양하였다.

일차섬모가 잘 유도되는 조건을 찾기 위해 Smoothened Agonist (SAG) 농도를 조절하였다. 모든 실험에서 세포를 준비할 때 배양조건에서 serum starvation 환경으로 24시간 유지하는 것을 기본으로 하였다. 또한, 일차 섬모 생성을 증가시키기 위해서는 동일하게 serum starvation 24시간 유지한 후, 실험 시작 전에 SAG를 0, 500 nM, 1000 nM 농도로 24시간 동안 처리했다. SAG 처리 시에도 serum starvation 상태는 유지하였다. 유도된 일차 섬모를 detection하기 위해 형광염색을 진행했다. 즉, ARL13B를 초록색 형광으로 염색하여 일차섬모를 확인하고자 하였고, 동시에 섬모생성 소기관인 중심체의 γ -tubulin을 빨간색 형광으로 염색하였다. 세포핵은 Hoechst 33342(10 mg/ml solution in water)를 이용해 10분간 염색했다. 이후 Leica LM18 현미경을 이용하여 무작위로 이미지를 찍어 전체 세포 당 일차섬모의 발현정도를 정량하였다.

다음으로는 일차섬모의 발현 정도에 따른 세포의 이동성과 traction force를 분석하였다. 생체내 암세포 환경과 비슷한 환경을 만들어 주기 위하여 HeLa spheroid를 제작하여 실험을 진행하였다. Spheroid는 MicroFIT, [StemFIT 3D®] H853400 Chip을 사용하였다. HeLa spheroid를 MicroFIT Chip에서 수거한 후 세포의 이동성과 힘을 측정하기 위해 형광비드가 있는 2.4 kPa의 강성을 갖는 hydrogel 표면에 spheroid를 올려주었다. Spheroid를 올린 후, serum starvation 조건에서 SAG를 0, 1000 nM 농도로 처리하였다. 이후 Leica LM18 현미경을 이용하여 37 °C, 5% CO₂ 조건에서 24시간 동안 1시간 간격으로 세포의 이미지와 형광 현미경을 이용하여 gel 표면의 이미지를 얻었다. 힘을 측정하기 위해 24시간이 지난 후, trypsin을 이용하여 HeLa spheroid를 제거한 뒤 gel 표면의 형광비드 이미지를 추가로 얻었다. Spheroid가 있는 gel 표면의 이미지와 trypsin으로 spheroid를 제거한 이미지를 비교하여 2.4

kPa에서 traction force를 측정하였다.

3. 연구 결과

SAG를 24시간 동안 0, 500, 1000 nM 농도로 처리하여 일차섬모의 발현정도를 정량한 결과, SAG 처리 시 일차섬모가 증가했다. 일차섬모를 발현한 세포의 이동성을 측정한 결과, 전반적으로 이동이 증가하는 경향이 보였으며, SAG 처리 시 일차섬모를 발현한 세포에서 그 이동이 더 증가하는 양상을 확인하였다.

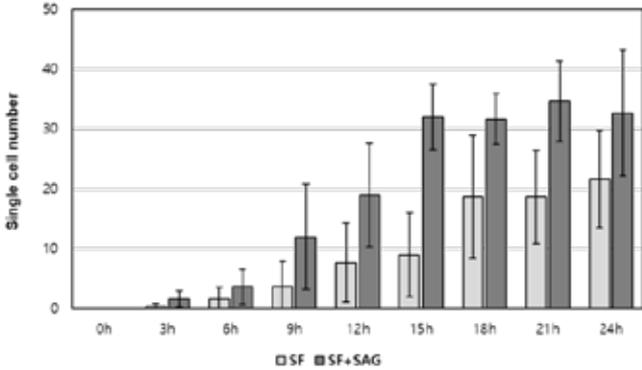


그림 1. HeLa spheroid의 이동성

2.4 kPa gel에서 HeLa spheroid의 이동을 측정하였다. 3 시간 간격으로 serum-free 조건과 serum-free + SAG 조건의 변화를 관찰하였다. 두 spheroid에서 세포가 퍼져 나가는 양상은 비슷하게 관찰이 되었으나, 이 중에서도 serum-free + SAG 조건에서의 single cell로 scattering되는 세포가 더 많았다. 이러한 결과들을 종합하여 볼 때, SAG 처리로 인해 SMO가 활성화되어 일차섬모가 증가했고, 이에 따라 일차섬모를 발현한 세포의 이동성이 증가했다.

4. Acknowledgements

본 연구는 한국연구재단의 기초연구실지원사업 (2021R1A4A5033289), 한국산업기술평가관리원 (20008546), 한국연구재단의 중견연구자사업 (2022R1A2C2010940) 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Higgins, Michael et al. "Primary cilia and their role in cancer." *Oncology letters*, Vol 17, No.3, p.3041-3047, 2019

[2] Emoto, Katsura et al. "Presence of primary cilia in cancer cells correlates with prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma." *Human pathology*, Vol 45, No.4, p.817-25, 2014

[3] Orhon, I et al. "Autophagy and regulation of cilia function and assembly." *Cell death and differentiation*, Vol 22, No.3, p.389-97, 2015

[4] Rohatgi, Rajat et al. "Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium." *Science (New York, N.Y.)*, Vol 317, No.5836, p. 372-6, 2007

[5] Seeley, E Scott et al. "Pancreatic cancer and precursor pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are devoid of primary cilia." *Cancer research*, Vol 69, No.2, p. 422-30, 2009

[6] Goto, Hidemasa et al. "Cell cycle progression by the repression of primary cilia formation in proliferating cells." *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, Vol 70, No.20, p. 3893-905, 2013

발달성 고관절 이형성증에서 조기 퇴행성 관절염 지연을 위한

대퇴골 내회전 제어 효과

배준수¹, 배현수¹, 권순용², 임도형^{1,3*}

세종대학교 기계공학과¹, 가톨릭대학교 서울성모병원 정형외과², 알엔엑스(주)³

Effectiveness of Femoral Internal Rotation Control for Delay of Early Degenerative Arthritis in Development Dysplasia of The Hip

JunSu Bae¹, Hyeon Su Bae¹, Soon-Yung Kwon², Dohyung Lim^{1,3*}

Dept. Mechanical Engineering, Sejong University¹,

Dept. Orthopedic Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea²,

RNX Co.Ltd, Korea²

*dli349@sejong.ac.kr

Abstract

Developmental hip dysplasia has been reported as a congenital disease that has a very high risk of developing early degenerative arthritis. In this study, we aimed to confirm the delaying effect of early degenerative arthritis through controlling internal rotation of femur. The study was conducted based on CT data of one normal male and six patients with degenerative hip dysplasia. In internal rotation, 510.1mm² was measured as maximum contact area with 7-8° of internal rotation, 2-3° of adduction/abduction, 2° of flexion/extension. However, contact area showed decreasing trend when internal rotation was exceeded to mentioned angle. Although 5 patients had differences between individuals, contact area was increased about 1.5 times in average. This result suggests that the disease progression rate can be delayed by controlling internal rotation of the femur.

1. 연구 배경

발달성 고관절 이형성증(Developmental Dysplasia of the Hip, DDH)은 태아 시기부터 나타나는 고관절의 불안정성, 아탈구, 탈구, 비구 이형성증을 포함한 질환이다. 환자의 성장과 함께 진행되며 이 때 고관절의 불안정성으로 인해 매우 높은 확률로 조기 퇴행성 관절염이 발생하는 것으로 보고되고 있다[1]. 조기 퇴행성 관절염 예방을 위하여, 일반적으로 약물과 물리치료를 시행하고 있으나, 치료 효과가 높지 않은 실정이며, 관절염이 심화될 경우 상대적으로 젊은 연령에서 인공관절술 치료를 받아야 하며, 인공관절 재수술의 가능성도 상대적으로 높은 것으로 보고되고 있다[2]. 이에 본 연구에서는 발달성 고관절 이형성증 환자의 조기 퇴행성 관절염 진행을 지연시키기 위한 대체 전략으로, 대퇴골 내회전(Femoral Internal Rotation) 제어에 대한 생체역학적/임상적 효과의 잠재적 가능성을 확인하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1. 정상 및 환자의 진단

본 연구에서는 정상 남성 1명과 발달성 고관절 이형성증 환자 남성 1명, 여성 5명에 대해 고관절의 CT 데이터를 확보하였다. 환자의 진단 방법은 문헌을 근거로 CEA, AA, Shenton's Line, Tonnis Angle 등 4가지 유형의 진단방법을 선택하였다[3][4]. 이러한 진단 방법을 통해 총 6명의 발달성 고관절 이형성증의 중증도를 측정하였다. 측정된 중증도에 따라 표 1과 같이 환자를 분류하였다.

2.2. 환자 3D 모델 구축 및 골반의 전방 경사

그림 1.의 (a)와 같이 Mimics(v13.0 Materialise, Belgium)을 통해 정상 남성 1명과 환자 6명의 CT 데이터를 기반으로 연골을 포함한 골반 및 대퇴골의 3D 모델을 구축하였다. 문헌에 의하면 골반 전방 경사(Anterior Pelvic Tilt)는

Standing 상태일 때 그림1.의 (b)와 같이 골반의 APP 방사선 사진에서 평균 수치는 ±15°이며, 실제 골반에서의 AP 기울기는 약17.9°-19°로 보고된다[5][6]. 이후 3-Matic(v18.0 Materialise, Belgium)을 이용하여 환자의 3D 모델을 Standing 상태로 구현하기 위해 두 대퇴골두의 구심점을 직선으로 연결하였으며, 직선의 중심을 기준으로 그림 1.의 (c)와 같이 골반 전방 경사하여 정상의 범주인 18°-19° 내로 위치시켰다.

2.3. 대퇴골 내회전 제어 방법

그림 1.의 (e)와 같이 대퇴골두의 중심을 기준으로 Internal Rotation, Adduction/Abduction, Flexion/Extension의 세 가지 내회전 움직임에 대한 각각의 축을 구현하였다. 내회전에 따른 골반과 대퇴골의 위치를 확인하기 위해 골반 및 대퇴골두 중심에 국부 좌표계를 구현하여 3차원 상의 거리를 측정하였다[7]. 그림 1.의 (d)와 같이 대퇴골을 내회전 시킬 경우에 범위는 대퇴골이 골반을 침범하지 않는 영역으로 판단되는 Internal Rotation 0°-10°, Adduction/Abduction 0°-5°, Flexion/Extension 0°-5° 범위로 선정하였다. 이후 접촉 면적은 대퇴골 내회전 시 골반의 연골과 대퇴골의 연골이 겹치는 영역을 구하여 측정하였다.

	CEA	AA	Tonnis angle	Shenton's line
Intact Range	DDH < 25° < Intact (23°-25° Borderline)	Intact < 30° < DDH	Intact < 10° < DDH	Linked
Patient 3	About 15°-16°	About 51°-52°	About 15°-16°	Abnormal (Broken)
Patient 4	About 17°-18°	About 51°-52°	About 18°-19°	Abnormal (Broken)
Patient 6	About 15°-16°	About 54°-55°	About 18°-19°	Linked
Patient 1	About 16°-17°	About 42°-43°	About 14°-15°	Linked
Patient 5	About 23°-24°	About 52°-53°	About 12°-13°	Linked
Patient 2	About 33°-34°	About 47°-48°	About 8°-9°	Linked

표 1. 환자 별 진단 상태 정보

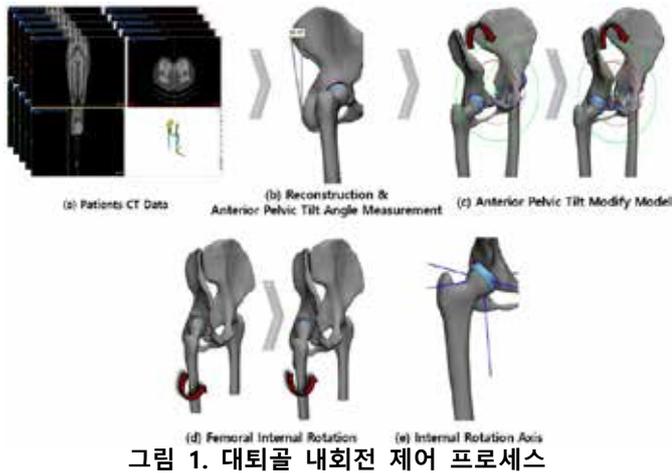


그림 1. 대퇴골 내회전 제어 프로세스

3. 연구 결과 및 토의

3.1. 결과 분석

그림 2. (a)를 볼 때 징후가 가장 좋은 환자의 경우 Internal Rotation 7°-8°, Adduction/Abduction 2°-3°, Flexion/Extension 2°일 때 최대 접촉 면적은 510.1mm²으로 측정되었으며, 제시된 범위의 각도를 초과하였을 때 점차 감소하는 추세를 보인다. 그 외의 5명의 환자 데이터 모두 제시된 범위 내에서 접촉 면적이 증가하는 추세를 보인다. 최대 접촉 면적은 개인의 차이를 보이지만 대부분의 경우 평균적으로 약 1.5배 증가된 수치로 확인되며, 징후가 좋은 환자와 같은 경향성을 가진다.

그림 2. (b)를 보면 직전 증가량의 경우 Internal Rotation 3°-5°일 때 최대 직전 접촉 면적 증가량으로 나타났으며, 증가량으로 봤을 경우 직전대비 최대 약2배 정도 증가 되었으며, Internal Rotation 3°-5°일 때 제일 큰 폭을 증가되는 것을 측정하였다.

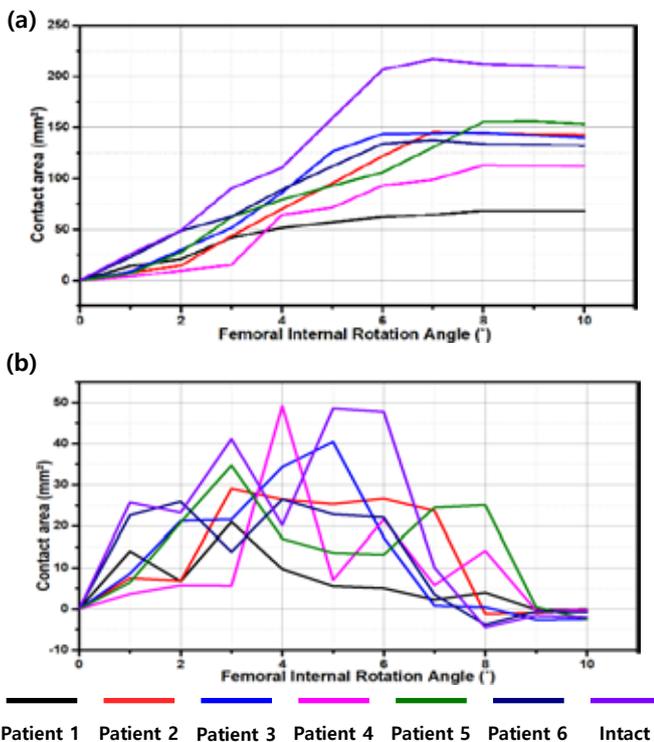


그림 2. (a)Contact area, (b)Variance area

3.2. 토의

대퇴골 내회전을 통한 제어 시 Internal Rotation 10°, Adduction/Abduction 5°, Flexion/Extension 5°를 초과할 경우 내회전 시 대퇴골두가 골반을 침범하여 거동의 불편함과 고관절의 불안정성을 야기할 것으로 사료된다.

본 연구의 결과를 근거로 대퇴골 내회전을 통해 대퇴골두의 연골과 골반의 연골의 접촉면적을 증가시켜, 최종적으로 대퇴골 내회전 제어를 통해 조기 관절염 진행 속도를 지연시킬 수 있음을 시사한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임. (과제고유번호 : 1711194409, RS-2020-KD000038)

5. 참고 문헌

- [1] YE, Teng, et al. "Early Emergent and Progressive Aberrant Subchondral Bone Remodeling Coupled with Aggravated Cartilage Degeneration in Developmental Dysplasia of the Hip." *Cartilage*, 2022
- [2] SCHREURS, B. Willem; HANNINK. "Gerjon. Total joint arthroplasty in younger patients: heading for trouble?" *The lancet*, p. 1374-1375, 2017,
- [3]장재석, et al. "대퇴골두 변형을 동반한 고관절 이형성증에서의 비구주위 절골술. *대한정형외과학회지*", p718-727, 2008,
- [4] VAQUERO-PICADO, Alfonso, et al. "Developmental dysplasia of the hip: update of management" *EFORT open reviews*, 4.9 p548-556, 2019
- [5] MARATT, Joseph D., et al." Pelvic tilt in patients undergoing total hip arthroplasty: when does it matter?." *The Journal of arthroplasty*, p. 387-391. 2015
- [6] SCHWARZ, Timo Julian, et al. "Correction of pelvic tilt and pelvic rotation in cup measurement after THA—an experimental study." *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. p. 864-873. 2017
- [7] KAI, Shin, et al. "Automatic construction of an anatomical coordinate system for three-dimensional bone models of the lower extremities—pelvis, femur, and tibia" *Journal of biomechanics*, p1229-1233, 2014

동적 전자기 변환기를 사용한 인체가진기 구현을 위한 모델링 및 시뮬레이션

전계록^{1*}, 정경일¹, 김재호¹(주)엑솔아이티 기술연구소¹

Modeling and Simulation for Implementation of Whole-Body Vibrator using DEMT (dynamic electric magnet transducer)

GyeRok Jeon^{1*}, GyeongIl Jung¹, JaeHo Kim¹

Technical Institute of Exsol-IT Corporation

Abstract

In this study, modeling and simulation for the implementation of a human body vibrator that can apply high frequency-low strain vibration energy to the whole body or some areas of the human body were conducted. The human body vibrator consists of a dynamic electromagnetic transducer that generates vibration stimuli, controller, and a three-axis acceleration sensor to measure vibration displacement. To implement a DEMA that can generate high frequency-low strain (frequency: 5~90Hz, gravitational acceleration: 0.1~1g) vibration energy, simulations were performed after modeling the mechanism of the electromagnetic high-frequency vibrator.

서론

최근 의요기기 분야에서는 기계적으로 발생시킨 진동을 인체 전신 및 일부 영역에 인가하였을 경우 골 형성을 증가와 골 소실을 감소에 관련된 연구가 국내외적으로 많이 진행되고 있다. Wolff는 스트레인(strain)을 인가 받은 골은 골아세포(osteoblast)의 활동이 증가하여 골화량(quantity of ossification)이 증가하는 현상을 나타내었고, 스트레스를 인가 받지 않는 골은 파골세포(osteoclast)가 증가하여 골의 재흡수가 증가한다는 이론을 발표하였다¹⁾¹²⁾. 또한, Rubin²⁾의 연구에서는 인체 외부에서 인가한 기계적인 스트레인 강도에 의해 골량의 변화 양상에 관한 연구를 수행하였다. 즉, 기계적으로 인가된 진동 주파수와 중력 가속도에 의해 골 형성률의 조절력이 다른 양상을 나타냄을 관찰하였다. 그리고 양(sheep)을 대상으로 시행한 비임상시험에서 저강도의 중력 가속도 0.3g ($g=9.8m/s^2$)와 30Hz 고주파 진동 자극을 넓적다리뼈에 인가한 경우 골밀도, 골 형성률, 석회화 등의 변화 양상에 관한 연구를 수행하였다³⁾. 그리고 Frost⁴⁾는 여러 강도의 기계적인 스트레인을 인가한 후 근골격계(musculoskeletal system)의 변화 양상을 관찰한 결과 골조직의 동화작용을 위해서는 높은 강도의 기계적인 스트레인을 인가하여야 한다고 주장하였다. Laynyon⁵⁾는 골의 리모델링(remodelling)에 영향을 미치는 정적(static) 및 동적(dynamic) 하중에 관한 연구를 수행하였고, Rubin⁶⁾⁷⁾은 인가된 동적 하중에 의해 골 형성률의 조절에 관한 연구를 수행하였다. Laynyon⁶⁾는 골의 리모델링(remodelling)에 영향을 미치는 정적(static) 및 동적(dynamic) 하중에 관한 연구를 수행하였고, Rubin⁷⁾은 인가된 동적 하중에 의해 골 형성률의 조절에 관한 연구를 수행하였다.

본 연구에서는 보이스 코일 액추에이터(voice coil actuator) 또는 선형모터(linear motor)를 이용하여 진동판이 수직 방향으로 이동할 수 있는 구조로 구성된 인체가진기를 제안하고자 하였다. 이를 위하여 고빈도 저스트레인 진동 에너지를 발생시키는 동적전자기변환기(DEMT, dynamic electric magnet transducer)를 제작하기 위하여 사양(specification)을 결정하기 위해 가진기를 1차원적인 진동계로 가정하고 모델링하였다. DEMA 모델의 등가 자기회로를 제안한 후 파라미터 즉, 변위 폭, 최대 속도 및 각속도, 최대 운동에너지, 최대 진동력 등을 구하였다.

진동계 모델의 파라미터들을 구한 후 전자기 가진기의 구조를 설계하여 제작하였다. 그리고 제작된 인체 가진기를 유한요소법(FEM, finite element model)을 적용하여 DEMA의 구성 요소들에 대한 전자기적 특성에 관한 시뮬레이션을 수행하였다.

연구 방법

1. DEMA를 사용한 1축 가진기 모델링

동적 전자기 변환기(DEMT, dynamic electric magnetic transducer)를 사용한 1축 가진기는 영구자석이 생성하는 자기장 안에서 보이스 코일에 전류를 흘려 생성되는 유도자기력에 의한 힘을 이용하여 직선 운동으로 구동시키기 위하여 가진기를 1차원적인 진동계로 가정하고 그림 1과 같이 모델링하였다.

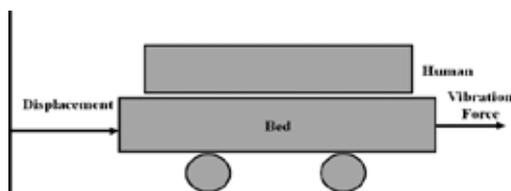


그림 1. 가진기의 1차원적인 진동 모델.

그림 1에 제시한 가진기 모델을 사용하여 주기운동에 대한 진동자의 속도, 가속도, 최대 진폭 등을 분석하여 가진기의 하부구조를 설계하였다.

2. DEMA를 사용한 1축 가진기 설계

본 연구에 의해 설계된 동적 전자기 변환기는 영구자석, 코일, 요크(yoke), 보빈(bobbin), 그리고 상판(top plate)으로 구성되어 있다. 인체에 진동 자극을 전달하기 위해서는 가진기가 무게 200kg 이상을 진동시킬 수 있는 힘과 진동 세기를 보유하여야 한다. 따라서 자장을 가장 효율적이고 강력하게 발생시키기 위해 영구자석 가운데 자성의 세기가 높은 네오디뮴 자석을 사용하였다. 즉, 요크의 내측 원주에 9개의 자석을 수납할 수 있는 공간을 일정한 간격으로 배치하여 큰 자성이 형성할 수 있도록 마그네틱 포켓을

개발하였다. 1축 가진기를 제작하기 위해 사용한 네오디뮴 자석의 크기는 지름 40mm, 높이 30mm이며 자석 상단에 플레이트를 위치시켜 구성하였다. 1축 가진기에서 자석 부분 단면의 구조와 치수를 Fig. 2에 나타내었다. Fig. 2에서 플레이트와 바깥 요크 사이의 공극인 자기 공극은 4.5mm이다. 그리고 자기 공극의 지름은 159mm, 폭은 12mm로 설계하였다. 보빈은 보이스 코일을 감을 때 사용하는 것으로, 마찰 없이 상·하 왕복운동을 할 수 있도록 설계하였다. DEMT 내의 보이스 코일에 흐르는 전류의 세기를 5A로 설정하였기 때문에 코일은 지름이 0.6 mm인 에나멜 동선을 사용하였다. 1축 가진기의 전체 질량은 5kg이 되도록 하였다.

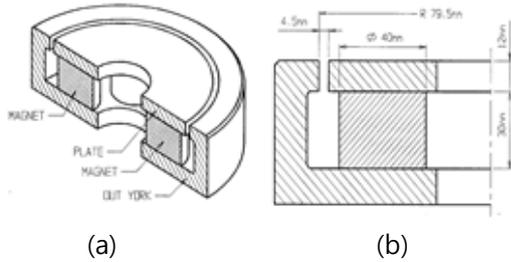


그림 2. 자석 부분 단면: (a) 자석 내부 평면도, (b) 자석 외부 단면도.

본 연구에서 설계한 가진기의 자석이 삽입된 마그네틱 포켓과 가진 모터의 구조는 그림 3과 같다.

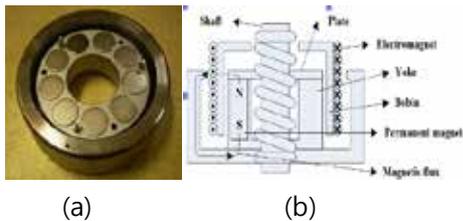


그림 3. 마그네틱 포켓과 가진기 모터의 구조: (a) 마그네틱 포켓, (b) 가진 모터의 구조.

3. DEMT를 사용한 1축 가진기 구현

상기 2절에서 언급한 바와 같이 설계된 내용을 기반으로 DEMT를 사용한 1축 가진기를 구현한 결과를 그림 4에 나타내었다.

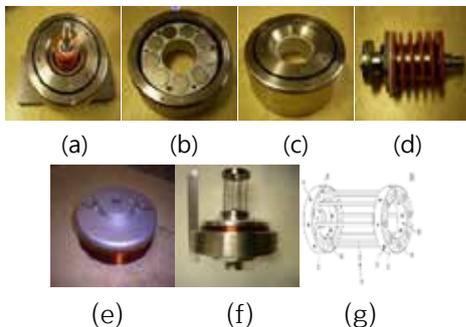


그림 4. 1축 가진기의 구성요소들의 외형: (a) 마그네틱 포켓, (b) 하부 자기회로, (c) 중심 샤프트와 Suspension, (d) 자기회로와 샤프트 및 Suspension이 결합된 모습, (e) 보이스 코일, (f) 진동 전달용 캔틸레버, (g) 자기회로, 샤프트,

Suspension, 보이스 코일, 캔틸레버가 조립된 1축 가진기의 외형.

4. FEM을 적용한 1축 가진기 시뮬레이션

본 연구에 의해 설계한 1축 가진기의 사양들이 요구조건을 충족시키는지 확인하기 위하여 유한요소법(FEM, finite element model)을 적용하여 시뮬레이션을 수행하였다. 이를 위해 FEM을 적용한 전자석 모델을 그림 5와 같이 제안하였다.

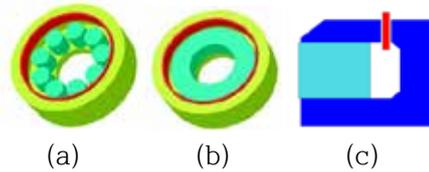


그림 5. 유한요소법을 적용한 전자석의 모델: (a) 전자석의 원래 형태, (b) 간략화한 형태, (c) 회전 단면도.

그림 5(c)를 모델링하기 위하여 전자석 등가 자기회로를 그림 6과 같이 제시하였다.

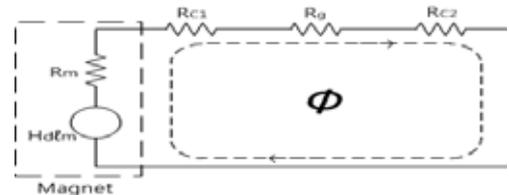


그림 6. 전자석 모델의 등가 자기회로.

여기서, R_c 는 탄소강(carbon)의 리액턴스, R_g 는 자기 공극(magnetic gap)의 리액턴스, R_m 은 네오디뮴 자석의 리액턴스, 그리고 $H_d I_m$ 은 전자석 코일에서 발생하는 자속밀도를 의미한다.

1축 가진기의 전자석을 모델링하기 위해서는 그림 6에 나타난 전자석의 등가 자기회로를 이용하여 공극에서의 자속 밀도를 구하고 이를 이용하여 전자석의 코일에 인가되는 힘을 구하여야 한다. 공극에서의 자속밀도와 전자석의 코일에 인가되는 힘을 구하기 위해서는 우선 간략화한 자속밀도-보자력(B-H, magnetic flux density-coercivity) 곡선을 구한 후 등가 B-H 곡선을 구하였다. 그리고 그림 6의 등가 자기회로를 이용하여 공극 내에서의 자속밀도를 구하였다.

본 연구에서는 공극에서의 자속밀도를 0.756 Tesla라 가정하고 코일이 받는 힘인 전자기력을 구하였고 전자석에 감은 코일의 횟수를 구하였다. 본 연구에서 설계한 DEMT의 질량은 5kg이고 중력가속도는 최대 1g이므로 전자기력의 힘은 49N(newton)이었다. 인가하는 전류의 최대 크기가 5A일 경우 전자기력 49N의 힘을 얻기 위해 코일의 감은 횟수는 29회가 된다. 1축 가진기의 최대 변위는 인가 주파수가 10Hz이고 중력가속도가 1g일 경우에는 최대 진폭이 2.5mm이었고, 인가주파수 5Hz이고 중력가속도가 1g인 경우에는 최대 진폭은 10mm이었다.

결론

전자기 가진기를 이용하여 진동 자극을 발생시킬 때 중요한 점은 가진기에 인가하는 주파수와 중력가속도이다. 진동 자극을 인체에 인가할 때 주파수와 중력 가속도 값에 따라 영향을 주는 부위가 다르게 된다. 따라서 인체 가진기는 주파수와 중력가속도를 가변시키면서 진동을 인가할 수 있어야 한다.

본 연구에 의해 구현된 1축 가진기는 인가 주파수 1~90Hz, 중력가속도는 0.1~1g까지 가변할 수 있도록 하여 다양한 진동에너지를 발생시킬 수 있도록 하였다. 인체를 대상으로 진동을 인가하기 위해서는 200kg 이상을 진동시킬 수 있는 힘이 필요하다. 큰 전자기력을 얻기 위해 전자기 진동기에 자성이 강한 9개의 네오디뮴 자석을 사용하여 마그넷 포켓을 개발하여 강한 자장을 발생하도록 하였다. 전자기 가진기의 설계 요구조건 등을 바탕으로 2D 유한요소 해석과 실제 측정을 통해 전자기 가진기의 적합성을 확인하였다. 확인 결과 DEMT의 공극에서 자속밀도는 2D 유한요소 해석에서는 공극의 양 끝부분에서 약 0.2T, 중앙부에서 약 0.64T가 나왔으며, 실제 측정에서는 공극의 양 끝부분에 약 0.18T, 중앙부에서 0.64T로 측정되었다. DEMT의 공극에서 자속밀도는 유한요소 해석과 실제 측정치가 거의 일치함을 알 수 있다. 그리고 코일 내의 자속 및 자속밀도 분포, 코일에 인가되는 설계 요건을 충족함을 확인할 수 있었다.

참고문헌

- [1] Wolff J., "The law of bone remodeling(Das gesetz der transformation der knodchen)". Originally published by verlag von August Hirschwald, Berlin(English translation by P. Maquet and R. Furlong, published by Springer Verlag, Berlin, 1986).
- [2] Rubin CT, Turner SM, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K, "Low mechanical signals strengthen long bones", *Nature*, vol. 412, pp. 603-604, 2001a.
- [3] Rubin CT, Xu G, Judex S, "The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by bridf exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli", *The FASEB Journal.*, vol. 15, pp. 2225-2229, 2001b.
- [4] Frost HM, "Skeletal structural adaptations to mechanical usage(SATMU); 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem", *Anatomical Record*, Vol. 226, pp. 403-413, 1990a.
- [5] Laynyon LE, Rubin CT, "Static vs Dynamic loads as an influence on bone remodelling", *J Biomech*, Vol. 17, pp. 897-905, 1984.

[6] Rubin CT, Laynyon LE, "Regulation of bone formation by applied dynamic loads", *JBJS*, Vol. 66A, pp. 397-402, 1985.

[7] Rubin CT, Lanyon LE, Kappa Delta Award paper. "Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone", *J. Orthop. Res.* Vol. 5, pp. 300-310, 1987.

척추관절 자극 모듈의 기구적 안전성 검증 기술 개발

손미주², 김호원², 도예윤², 손주영², 이희상³, 최윤정², 서유성¹, 강지용⁴, 김 경^{1*}

대구한의대학교 재활치료학부¹

대구한의대학교 재활의료공학과²

대구한의대학교 노인재활치료학과³

대구한의대학교 보건학부 안전보건전공⁴

Development of Mechanical Safety Verification for Spinal Joint Stimulation Module

Misu Sohn², Howon Kim², Yeyun Do², Juyoung Son², Huisang Lee³, Yunjung Choi², Yousung Seo¹, Jiwoong Kang⁴, Kyong Kim^{1*}

Division of Rehabilitation Therapy, Daegu Haany University, Korea¹

Department of Rehabilitation Medical Engineering, Daegu Haany University, Korea²

Department of Geriatric Rehabilitation, Daegu Haany University, Korea³

Department of Safety & Health, Daegu Haany University, Korea⁴

*kkim@dhu.ac.kr

Abstract

Deep sleep assistance technology not only reduces the physical fatigue of tired office workers, but can also solve the problem of insomnia. In this paper, we developed a bed that can reduce physical fatigue by relaxing the user's spinal joints through mechanical stimulation before falling asleep, and a module that can stimulate spinal joints to relax the muscles in the cervical, thoracic, and lumbar regions. The mechanical and structural safety of each part was verified according to the user's body weight in the lying position. To this end, the 3D modeling data design of the mechanical part of the spinal stimulation module was completed, and as a result of analyzing the mechanical safety based on the 3D modeling design, it was concluded that it was safe. It is expected that the structurally safe spinal joint stimulation module can be used in the future to help reduce physical fatigue before going to sleep and to help with a good night's sleep.

1. 연구 배경

과도한 업무로 인한 정신적인 스트레스와 신체적인 피로를 받고 있는 직장인의 피로 해결을 위한 다양한 기술이 개발되고 있다. 깊은 잠 제공을 위한 숙면 보조 기술은 피곤에 지친 직장인의 신체적인 피로를 저감시킬 뿐만 아니라, 불면증 문제도 해소할 수 있다. 본 논문에서는 잠들기 전에 기계적인 자극을 통한 사용자의 척추관절을 이완시켜 신체적인 피로를 저감시킬 수 있는 침대를 개발하였고, 경추, 흉추, 요추 부위의 근육을 이완시켜주기 위한 척추관절 자극할 수 있는 모듈 부분의 사용자의 누운 자세에서의 몸무게에 따른 기계적 구조적 안전성을 검증하고자 하였다.

2. 연구 방법

본 논문에서는 척추관절 자극 모듈의 구조적인 안전성을 확인하기 위하여, 척추관절 자극 모듈을 포함한 침대를 설계하였다. 사용자의 경추, 흉추, 요추의 척추관절 부분에 기계적인 자극을 가할 수 있는 척추관절 자극 모듈 부분의 3차원 모델링 데이터를 설계하였고, 사용자가 누워 있는 상태에서 사용자의 몸통 하중이 가해졌을 때의 척추관절 자극 모듈의 구조해석을 분석하였다.

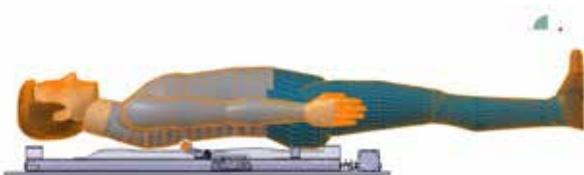


그림 1. 척추관절 자극 모듈 설계(안)

3. 연구 결과

사용자의 척추관절 주변 근육을 자극하기 위한 척추관절 자극 모듈의 구조 해석 결과, 사용자의 상체를 고려한 누운 자세에서의 체중 부하를 고려했을 때, 구조적으로 안전하다는 결과 데이터를 얻었다. 향후 연구에서는 구조적으로 검증된 3차원 설계 데이터를 기반으로 척추관절 자극 기반 숙면 보조 기술에 활용하고자 한다.

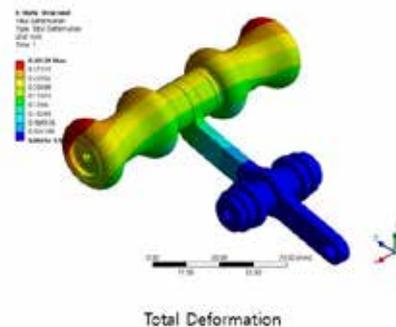


그림 2. 구조 해석 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 LINC3.0사업단의 산학공동기술개발과제의 지원을 받아 수행하였음(DHU-LINC3.0-23-220-041)

5. 참고 문헌

[1] K. Kim, W. K. Song, W. S. Chong, and C. H. Yu, "Structural analysis of a rehabilitative training system based on

a ceiling rail for safety of hemiplegia patients." *Technology and Health Care*, Vol 26, S.1, p.259-268, 2018.

대동맥 스테플 문합 시뮬레이션 모델 개발

서명재¹, 김성민¹, 임홍석^{2*}

동국대학교 바이오헬스의료기기규제과학과¹ 동국대학교 의료기기산업학과²

Development of an Aortic Staple Anastomosis Simulation Model

Myeong Jae Seo¹, Sung Min Kim¹, Hong Seok Lim^{2*}

Department of Medical Device Regulatory Science, Dongguk University, Korea¹

Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University, Korea²

*limit75@naver.com

Abstract

Stapling devices are commonly used for anastomosis in various tissues, offering benefits like shorter surgery times and reduced complications and fatigue. However, in vascular anastomosis, stapling is less common due to complex stapler devices and the emergence of sutureless techniques. Yet, for aortic procedures, stapling remains necessary, and prolonged anastomosis can lead to severe complications. This paper aims to develop a simulation model to study staple-vessel interaction, facilitating research in this area. The study involves simple compression models using elastomeric materials to simulate tissue stress and is validated with leak pressure tests.

1. 연구 배경

오늘날 장(intestine), 피부 등과 같은 조직을 문합(anastomosis)하는 데 있어서 스테이플링(Stapling) 장비가 많이 사용되고 있다. 봉합사를 이용하여 문합하는 것 보다 스테플(Staple)을 이용하여 문합하는 것이 수술 시간을 훨씬 단축시켜줄 수 있으며, 이는 곧 환자의 부작용 감소와 의사의 수술 피로를 감소시켜주는 장점이 있다. 이러한 장점에도 불구하고 현재 혈관 문합에서 만큼은 스테플 문합 기구가 많이 사용되지 않고 있다. 다른 생체 내 조직과 마찬가지로 혈관 문합 역시 수술자에게 많은 기술을 요함으로써 피로를 느끼게 하고 수술 시간이 길어지면, 환자의 부작용이 커질 수 있다는 문제점이 존재한다. 이와 같은 이유에서 혈관 스테플 문합 기구와 관련하여 많은 연구가 1950~60년대 활발히 이루어졌지만, 대부분 직경이 작은 관상동맥 우회술(Coronary Artery Bypass Surgery)에 사용되었으며, 기구의 복잡성과 봉합 기술의 발달로 인해 수술자가 스테플 기구를 사용하는 것보다 오히려 손으로 봉합하는 것이 빠르게 되어 더 이상 사용되지 않았다[1]. 또한, 오늘날 관상동맥 우회술의 경우 현재 C-PORT 등과 같은 다양한 sutureless 방식이 사용되고 있어[2] 더 이상 스테플을 이용한 문합 방식은 연구되고 있지 않는 것으로 보인다.

그러나 우회술이 아닌 인공혈관 대체술(Vascular Graft Replacement)을 할 때는 end to side가 아닌 end to end 문합이 필요하기 때문에 그 방식이 우회술과는 다르며 대동맥인 경우 여전히 봉합사 방식만이 사용되고 있는 상황이다. 특히 상행대동맥(Ascending Aorta)의 경우 심장 박동으로 인한 움직임이 크기 때문에 스텐트 삽입술과 같은 방법은 사용되기 어려워 인공혈관 대체술은 반드시 필요하다. 또한, 인공혈관 대체술은 수술 과정 중 심정지를 시키기 때문에, 문합 시간이 길어질수록 환자가 겪게 되는 부작용이 매우 커져 문합 시간을 줄이는 방법을 개발하는 것은 중요하다.

대동맥 봉합사 문합 방식을 개선하기 위한 방법으로 스테플 문합 방식을 연구한 내용이 일부 존재하지만, 스테플이 발사되는 기구 메커니즘 개발과[3] 또는 개발된 기구의 탐색 임상 연구[4] 정도만 존재하며, 스테플과 혈관

사이의 역학적인 내용을 연구한 내용은 찾아볼 수 없다. 스테플 방식이 대동맥의 높은 압력에 견딜 수 있는지, 어떠한 배열 방법이 효율적인지, 대동맥의 움직임은 스테플의 문합 성능에 어떤 영향을 미칠 수 있는지 등에 대해 연구해 볼 수 있는 모델 및 자료가 없다. 따라서 본 논문의 목표는 스테플과 혈관의 상호작용을 모사할 수 있는 간단한 시뮬레이션 모델을 개발하는 것이다. 개발된 모델을 통해 대동맥 - Graft 문합에 대해 위에서 언급한 추가적인 연구를 진행할 수 있을 것이며, 궁극적으로 본 논문이 대동맥 문합 수술 시간을 줄일 수 있는 스테플 의료기기 개발에 기여할 수 있는 기초 연구가 되기를 기대한다.

2. 연구 방법

혈관 Graft 스테플 문합의 목적은 문합된 혈관과 Graft 사이에 혈액이 새지 않는 것으로 문합된 두 조직이 받게 되는 압축 응력이 가장 중요하다. 또한, 혈관과 유체의 interaction을 계산량이 많은 시뮬레이션에 사용되기 위해서는 해석 모델이 매우 간단해야 한다. 따라서 그림 1. 과 같이 단순화 한 압축 모델로 가정하였다. 또한, 압축되는 조직이 받게 되는 응력을 비교하기 위해서는, 시뮬레이션과 실제 시험에서 사용되는 압축 받는 조직의 물성이 큰 차이가 없어야 한다.

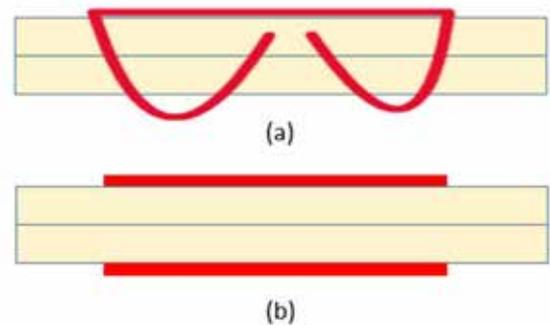


그림 1. 단순화된 스테플 문합 모델.
(a) 단순화 전 (b) 단순화 후

본 논문에서는 초탄성 성질을 갖고 있는 스트라타시스의 Elastico clear라는 고무 재료의 polymer를 압축되는 재료로 사용하였고, 시뮬레이션에 반영하기 위해 재료시험을 진행하였다.

초탄성 재료를 시뮬레이션 하기 위해서 압축 시 일어날 수 있는 거동을 모사하기 위한 재료 시험으로 인장 시험과 압축 시험을 진행하였고[5] 시험 데이터를 활용하여 Ogden 2차 모델을 사용하였다($\mu_1=199.95$, $\alpha_1=9.6772$, $\mu_2=199.95$, $\alpha_2=9.6782$). 두 초탄성 조직의 두께 합은 3mm로 설정하였다. 스테플 문합 기구는 일반적으로 흔히 볼 수 있는 스테플 기구를 사용하였으며, 본 논문에서 연구된 스테플은 Peace사의 평화 33호다. 시뮬레이션 소프트웨어는 Ansys를 사용하였으며, 단순한 형상이므로 육면체 element를 사용하였고 size는 0.25mm이다. Loading과 boundary condition은 그림 2와 같다.

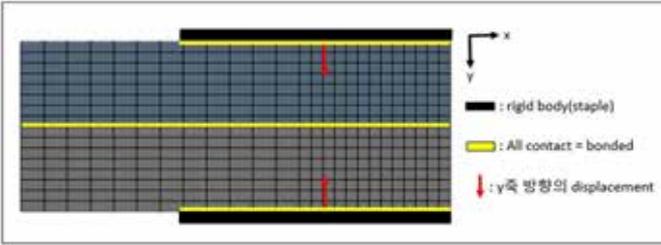


그림 2. Loading and boundary condition of FE analysis 1/4 model

문합되는 조직에 가해지는 압축 응력을 간접적으로 측정하기 위해 Leak Pressure test를 진행하였다. 내강의 압력이 압축 응력보다 커지면 Leak이 발생하게 된다[6]. 따라서 Leak Pressure를 측정함으로써 간접적으로 압축 응력이 어느 정도인지 판단할 수 있다. 실험 구성은 그림 3과 같다. 스테플 문합 높이에 따라 Leak이 발생 했을 시에 측정된 수압을 기록하여 시뮬레이션 결과와 비교하였으며 시뮬레이션 모델과 실제 실험 사이의 차이에 대해 분석하였다.



그림 3. Leak pressure test 실험 구성

3. 연구 결과

스테플 문합 시뮬레이션은 문합 높이 2.8mm부터 1.8mm까지 0.2mm 간격으로 두 조직이 만나는 부분의 중심 node의 von mises stress를 측정하였다.

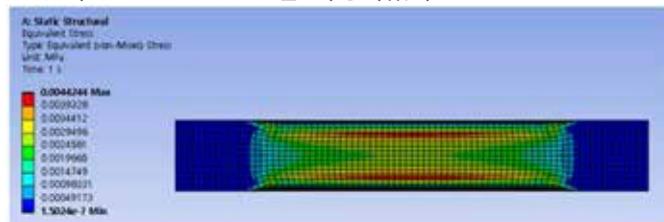


그림 4. Stress distribution of FE 1/4 model for stapling

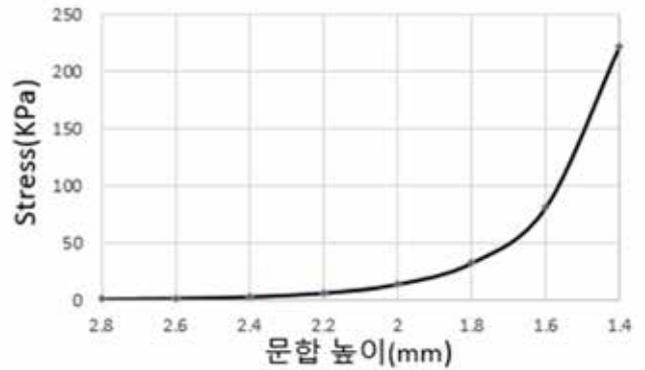


그림 5. Result of simulation

시중에 사용되는 일반 스테이플러를 사용하기 때문에 문합 높이를 조절할 수 없다. 따라서 다양한 강도로 스테이플링을 여러 번 하여 원하는 문합 높이로 체결된 조직을 선별 및 실험에 사용할 것이며, 시뮬레이션 결과와 비교하여 그 차이를 확인하고자 한다

4. Acknowledgements

본 연구는 2023년도 식품의약품안전처 연구개발비(22183 MFDS 367), 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단(RS-2023-00239317)의 지원을 받아 수행된 기초연구사업이며 이에 감사드립니다.

5.참고 문헌

- [1] Konstantinov, Igor E. "Circular vascular stapling in coronary surgery." *The Annals of thoracic surgery* 78.1 (2004): 369-373.
- [2] Hoogewerf, Marieke, et al. "Sutureless versus hand-sewn coronary anastomoses: a systematic review and meta-analysis." *Journal of Clinical Medicine* 11.3 (2022): 749.
- [3] Bach, Du-Jin, Sung Min Kim, and Jae-Sung Choi. "Medical anastomosis apparatus." U.S. Patent No. 8,701,963. 22 Apr. 2014.
- [4] Kolvenbach, R., Mauro Ferrari, and E. G. Shifrin. "Laparoscopic assisted aortic surgery. A review." *Journal of Cardiovascular Surgery* 47.5 (2006): 547.
- [5] Wadham-Gagnon, Matthew, et al. "Hyperelastic modeling of rubber in commercial finite element software (ANSYS)." *Proceedings of the SAMPE* 6 (2006).
- [6] Baker, Randal S., et al. "The science of stapling and leaks." *Obesity surgery* 14.10 (2004): 1290-1298.

동작 분류 시스템을 포함한 손 재활 보조기의 운동 및 재활 평가

조지훈¹, 데레 무스타파 데지¹, 박형준¹, 이보름^{1*}

광주과학기술원 의생명공학과¹

Evaluation for motion and rehabilitation for HAND Orthosis with gesture CLASSIFICATION SYSTEM

Ji-Hun Jo¹, Dere Mustapha deji¹, Hyeong-Jun Park¹, Boreom Lee^{1*}

Department of Biomedical Science & Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology¹

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

In this study, we developed rehabilitation assistive device for patients who have difficult to perform their activities in daily life such as spinal cord injury (SCI) or stroke. This device consist in multimodal bio-signal based hand gesture classification system which contain patients' data measurement and classification parts and hand orthosis which manufacture as wearable device using 3D printing that induces predicted hand motion. Above system use Field-Programmable Gate Array (FPGA) chipset with a deep learning-based algorithm, in order to collect preprocessed electroencephalography (EEG) and electromyography (EMG) to predict and classify hand movements. We analyze the motion reproducibility of each gesture, the value of force which generated by the pulse width modulation (PWM) signal from the motor and the similarity with the movement induced by the signal are analyzed for each EMG signal. The motion reproducibility was calculated by performing correlation analysis on the RMS values. The average motion reproducibility for each motion was $r = .926$. further study, we would like to check whether similar results are obtained in actual patients and consider the results between this study.

1. 연구 배경

최근 들어 근육 기능 재활을 위한 헬스케어 어플리케이션 및 운동 보조를 위한 다양한 기술과 개발되고 있다. 본 연구에서는 척수 손상(SCI) 또는 뇌졸중 등 일상 생활에 불편함을 겪는 환자들을 대상으로 한 재활 보조 장치를 개발하였다. 앞서 대상으로 한 환자들의 경우 가장 두드러지는 증상인 근력 감소를 위한 재활 치료 등이 필수적으로 제공된다. 더불어 근력 보조만이 아닌 근력 강화를 통해 삶의 질을 향상시키고자 하는 목적으로 재활 기기를 사용하기도 한다. [1-2]

본 연구팀은 근력 저하 증상 개선, 근력 강화 및 일상 생활에 단순한 동작 수행에도 근력 부족을 나타내는 환자들을 위한 3D 프린팅 손 보조기를 개발하고, Field-Programmable Gate Array (FPGA) 칩셋을 이용하여 뇌파(EEG) 및 근전도(EMG)를 측정해 손동작을 예측하고 분류하는 딥러닝 기반의 알고리즘을 개발했다[3]. 동시에 측정에 따른 동작의 구현 등을 테스트 통해 높은 분류 정확도를 얻었다. 하지만 앞선 연구에서는 본 시스템의 착용 시의 재활 효과의 가능성을 평가 및 검증할 수 있는 결과는 도출해내지 못한 바 있다. 그러므로 본 연구에서는 이전 연구를 통해 개발한 재활 보조 장치 전반에 대한 간략한 구성 및 구동을 위한 프로세스를 제시하고, 동시에 구동 시스템이 근육 운동 재활에 도움이 될 수 있는지에 대하여 알아보기 위한 실험을 수행하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구팀에서 개발한 재활 보조 장치는 환자들의 생체 데이터를 측정하고 분류하는 (1) 다중 생체 신호 기반 손 동작 분류 시스템 과 예측된 손 동작을 유도시키는

3D프린팅을 사용한 장착형으로 제작한 (2)손 재활 보조기 구성되어 있다. 각각 보조 장치의 구성에 대한 설명은 아래 하위 문단에서 설명하고자 한다.

2.1 다중 생체 신호 기반 손 동작 분류 시스템

손 동작 분류 시스템은 각각 뇌파와 근전도를 포함하는 다중 생체 신호 센서에서 동시에 측정된 각 데이터를 획득했다. 뇌파 센서로는 Ultracortex Mark IV 헤드기어와 cyton 보드(OPENBCI, USA)를 사용하였고, 10-20 시스템에 해당하는 8채널(F3, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4)의 데이터를 측정했고, 근전도 센서로는 MYO Armband(Thalmic Labs, Canada)를 사용하여 8개의 어레이 센서 전완부의 신호를 측정했다.

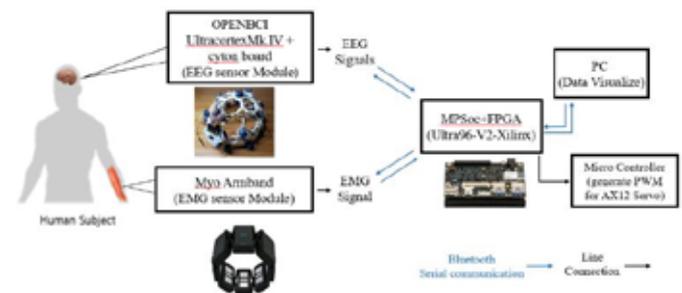


그림 1. 손 동작 분류 시스템의 개요도

신호 분석 및 동작 예측을 수행하는 프로그램은 Ultra96-V2 보드를 사용했으며, 본 칩셋은 FPGA와 ARM Cortex 기반의 멀티프로세서(MPSoc)가 포함되어있다. 입력 받은 신호들은 전원 노이즈 제거 및 손 동작에 따른 근육의 움직임 나타내는 데이터를 필터를 통해 추출하고 각 채널의 근전도 신호는 일정하게 나온 힘 및 용이한 동작 인식을 위해 Root

mean square) RMS값을 계산하여 학습시켰다. 뇌파와 근전도의 데이터를 학습시키기 위해 기본 2차원 Convolutional Neural Network (CNN) 구조를 통해 각 신호에서의 특징 추출을 수행하며, 각 동작 분류를 위해 비선형 학습을 포함한 Multilayer Perceptron(MLP)레이어를 포함 시켜 모델 구조를 프로그래밍했다.

2.2 3D 프린팅 손 재활 보조기



그림 2. 3D 프린팅 손 보조기의 각 부분의 구성

3D 프린팅 손 재활 보조기는 각 손가락 부분, 손바닥 부분, 팔뚝 부분으로 구성된다. 모든 부품을 3D 프린터(Moment Co., Korea)를 통해 개인 맞춤형 보조기를 다양한 크기로 제작할 수 있도록 설계했다[4]. 손가락 부분을 플렉시블 필라멘트로 제작하여 손가락을 구부렸을 때, 그림 2 에서 연결된 와이어가 안정적인 당겨지며, 세 손가락 (검지&중지/엄지)은 모터로 연결된 와이어에 의해 구부러지고 펴지는 동작이 유도되게 설계했다. 더불어 안정적인 와이어 고정을 위해 손바닥 부분에는 각 손가락 부분에 연결되는 가이드 구멍이 포함되어있다.

2.3 손 동작에 따른 운동 분석 실험

손 재활 보조기의 재활 효과를 검증하고, 실사용 시의 안전성을 판정하며, 자연스러운 움직임이 가능한지에 대한 지표들을 확인하기 위한 실험을 수행하였다 [5](20211005-HR-63-01-02). 이를 위해 보조기를 사용한 정상군 10명(27.8 ± 4.2살)의 데이터를 학습시켰으며, 분류의 라벨로 사용한 동작들은 토론토 손기능 테스트(TRI-HFT)를 기반으로 한 물건을 쥐는 동작들을 설정한다. (Large Diameter grasp (LDG,머그컵), Medium diameter grasp (MDG,병), Three-finger sphere grasp (TFSG, 주사위), Prismatic Pinch grasp (PPG, 연필), Power grasp (PG, 휴대폰), Cut grasp(CG, 가위) 그리고 아무 동작도 취하지 않은 휴식 상태(Rest)) 그리고 각 동작의 운동에 대한 분석을 수행하기 위하여 모터에서의 Pulse width modulation (PWM) 신호에 의한 시간당 힘(Force)의 값과, 해당 신호에 의해 유도된 동작과의 유사도를 분석하기 위해 각 근전도 신호의 RMS 값을 상관 분석을 실행하여 동작 재현도를 계산했다[6].

3. 연구 결과

학습시킨 10명의 근전도 신호를 기반으로 모터의 동작과 원래 동작과의 유사도를 확인하기 위한 계산된 RMS 값을 그림 3에 나타내었다. 상관 분석결과, 각 7가지 동작에서의 평균 동작 재현도는 r = .926으로 나타났다. 동작의 재현은 대부분이 모터의 스펙에서 결정이 나는 경우가 많다는 보고가 있지만

능동 운동의 경우 모멘트 차이가 원래 크게 나타나지 않는게 정상이라는 보고도 존재한다[7]. 그러므로 추후, 본 연구에서의 결과에 추가해서 실제 환자들을 대상으로도 비슷한 결과가 나오는지 확인하고자 하고, 또 다른 검증 방법에서는 어떤 결과를 나타내는 지에 대해 고찰해보고자 한다.

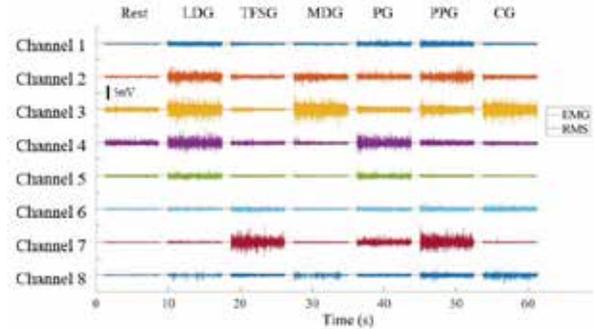


그림 3. 정상군 피험자 10명을 대상으로 각 동작별 측정된 근전도와 RMS 값

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) through the Basic Science Research Program funded by the Ministry of Science and ICT under Grant 2020R1A2B5B01002297.

5.참고 문헌

- [1] J. M. Veerbeek, A. C. Langbroek-Amersfoort, E. E. Van Wegen, C. G. Meskers, and G. Kwakkel, "Effects of robot-assisted therapy for the upper limb after stroke: a systematic review and meta-analysis," *Neurorehabilitation and neural repair*, vol. 31, no. 2, pp. 107–121, 2017.
- [2] J. Mehrholz, A. Pollock, M. Pohl, J. Kugler, and B. Elsner, "Systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials of robotic-assisted arm training for improving activities of daily living and upper limb function after stroke," *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, vol. 17, no. 1, pp. 1–14, 2020.
- [3] J. H. Jo, D. M. Deji, H. J. Park, B. Lee, "Development of FPGA-based deep learning orthosis actuating system using bio signal data" *22nd International Conference on Control, Automation and Systems (ICCAS)*, pp.1457-1460, 2022
- [4] B. C. Gross, J. L. Erkal, S. Y. Lockwood, C. Chen, D. M. Spence, "Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences", *Analytical Chemistry*, vol. 86, no. 7, pp. 3240–3253, 2014
- [5] H. S. Lo and S. Q. Xie, "Exoskeleton robots for upper-limb rehabilitation: State of the art and future prospects," *Medical Engineering & Physics*, vol. 34, no. 3, pp. 261-268, 2012.
- [6] Lapresa M., Clemente L., Francesco S. L., Federica B., Fabio S., Marco B., Eugenio G., Loredana Z., and Francesca C., "Development and Validation of a System for the Assessment and Recovery of Grip Force Control" *Bioengineering*, vol.10, no. 1, pp. 63, 2023
- [7] 손종상, 김영호, 근육 파라미터 최적화를 위한 상관관계수 기반의 목적함수 제안. 한국정밀공학회 2012년도 춘계학술대회 논문집(하), pp. 745 – 746, 2012

돼지 요도 모델 기반 복잡성 요실금레이저 치료 연구

신화량^{1,3}, 임성희², 이예찬³, 강현욱^{1,3,*}

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과¹

블루코어컴퍼니 연구개발부²

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터³

Non-ablative laser treatment of stress urinary incontinence in porcine urethral tissue

Hwarang Shin^{1,3}, Seonghee Lim², Yeachan Lee³, and Hyun Wook Kang^{1,3,*}

¹Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

²Research and Development, Bluecore Company, Busan, Republic of Korea

³Marine-Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Stress urinary incontinence (SUI) is the involuntary loss of urine during physical activities such as coughing, exercising, and laughing. Surgical treatment for SUI is commonly performed as sling. However, surgical treatment is invasive and inserted into the body, including mesh infection and chronic pain. The current study aims to investigate the feasibility of laser treatment for SUI by using non-ablative 980 nm laser light with a balloon-integrated diffusing applicator as minimally invasive and non-permanent procedure. A female porcine urethra was dilated with a balloon, and then was irradiated transluminally with the 980 nm laser at 20 W for 15 s. The laser-irradiated urethra was harvested 4 weeks after laser irradiation and stained with the Masson's trichrome and Picosirius red staining to analyze the structural changes and collagen distribution. No significant difference in mucosal thickness was found between the control and laser-irradiated group. In the laser-irradiated group, the thickness of the entire muscle layer and external urethral sphincter muscle increased by 23% compared to the control group. Similarly, the laser-irradiated group showed a 30% increase in the collagen distribution compared to the control group. The current study demonstrated the feasibility of the 980 nm laser treatment in the SUI model.

1. 연구 배경

국제 요실금학회(International Continence Society)의 정의에 따르면, 요실금(Urinary incontinence)은 본인의 의지와는 관계없이 소변이 누출되어 개인 위생과 사회적인 문제를 발생시키는 것이라고 정의되어 있다. 흔히 여성 및 노인에게 나타나는 질병으로, 전 세계 요실금 환자 중 75-80% 여성이며, 60세 이상 노년층에서 23% 비율을 차지하고 있다. 요실금의 종류로는 복잡성 요실금(Stress urinary incontinence, SUI), 절박성 요실금(Urge urinary incontinence), 일류성 요실금(Overflow urinary incontinence), 그리고 기능성 요실금(Functional urinary incontinence) 4가지 유형으로 분류된다. 그 중 복잡성 요실금은 전체 요실금의 80-90%를 차지하고 있으며, 일상생활에서 재채기, 운동, 그리고 웃음과 같이 복압의 증가로 의도치 않게 소변이 흘러나오는 질병이다[1,2]. 이는 출산 및 노화에 의한 골반기저근 및 요도 괄약근의 약화로 방광을 더 이상 폐쇄할 수 없는 근육의 소실에 따라 발생된다.

복잡성 요실금의 치료로는 약물치료, 비수술적 치료 그리고 수술적 치료로 나뉘어진다. 약물치료는 평활근 이완제, 항우울제 등이 있으며, 비수술적 치료로는 골반기저근 운동, 질콘 및 전기자극치료인 물리요법, 행동요법으로 행해진다. 약물치료 및 비수술적 치료는 비교적 초기 단계에서 행해지는 치료이다. 하지만 약물 부작용이 발생되고, 주기적인 운동을 요구하는 단점이 있다. 또한 약물치료와 비수술적 치료 후, 결과가 호전되지 않을 경우 수술적 치료가 시행되고 있다.

수술적 치료로 흔히 슬링(Sling) 수술이 대략 수십 년 동안 이루어져 오고 있다. 슬링 수술은 요도의 압력을

높이기 위해 폴리프로필렌 메쉬(polypropylene mesh)소재를 이용하여 요도 부위의 전질벽을 절개하여 치골 아래로 통과시킨 후 고정하여 근육이 약화된 복잡성 요실금의 효과적인 치료로 확인되고 있다. 슬링 수술이 효과적인 요실금 치료로 행해지고 있음에도 불구하고, 장 및 혈관 손상, 인체 내 영구적으로 삽입된 물질에 의한 염증 및 감염, 요도 손상을 일으키는 여러 체외 물질에 의한 부작용이 야기되고 있다[3]. 따라서 이러한 문제점들을 해결하기 위해 최소 침습적이면서 비영구적인 치료를 통한 효과적인 치료가 요구되고 있다.

본 연구의 목적은 최소 침습적이고 비영구적인 시술로 풍선 통합형 확산형 광 전달기기(balloon-integrated diffusing applicator)와 980 nm 비 절제 레이저를 이용하여 복잡성 요실금의 새로운 치료법을 개발하기 위한 타당성을 조사하는 것이다.

2. 연구 방법

1) 생체 내 실험

비 절제 980 nm 레이저를 이용한 복잡성 요실금 치료의 타당성을 확인하기 위해 IACUC(Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 통한 동물실험을 진행하였다 (No. P2023-007-A1C0). 암컷 돼지 2마리(대조군, 실험군 각 1마리)는 레이저 조사 당일 이소플루레인(Isoflurane)을 통해 마취되었으며, 실험 종료된 후, 마취 하에 염화칼슘(KCl)로 안락사 되었다. 광 전달기기를 통한 복잡성 요실금의 새로운 치료법을 개발하기 위해서 마취된 암컷 돼지 외음부를 통해 요도에 광 전달기기를 삽입한 후(그림 1), 광 전달기기 내 10 °C 액체를 주입하여 풍선을 팽창-

시켰으며 980 nm 레이저를 20 W 15 초 동안 조사하였다.



그림 1. 암컷 돼지 이용 광 전달기 삽입 및 레이저 조사

2) 병리학적 분석

생체 내에서 광 전달 효과를 확인하기 위해 레이저 조사 후 4주 뒤(실험군) 요도 조직을 적출하였으며, 적출된 후 요도 조직을 48 시간동안 10 % 중성 포르말린에 담가 고정하였다. 고정이 완료된 요도 조직은 파라핀 블록으로 제작하고, 조직 절편을 4 μm 두께로 잘랐다. 조직 절편은 콜라겐과 근육의 변화를 확인하기 위해 마손 삼색 염색(Masson's trichrome staining, MT)과 피크로시리우스 레드 염색(Picrosirius red staining)으로 염색되었다. 디지털 슬라이드 스캐너(Motic digital slide assistant system)를 활용하여 병리학적 절편을 스캔하였다. 스캔된 염색 슬라이드를 통해 이미징 프로그램(ImageJ program)을 활용하여 근육의 두께와 콜라겐의 면적을 측정하였다.

3. 연구 결과

그림 2. 는 대조군 및 실험군에서 광 조사 후 마손 삼색 염색된 요도 조직을 보여준다. 그림 2. a에 따르면, 요도 내 콜라겐 조직은 파란색, 붉은색은 근육 조직으로 염색되었다. 또한, 대조군 대비 실험군에서의 근육 두께가 두꺼운 것을 확인할 수 있다. 그림 2. b는 그림 2. a에서의 조직학적 이미지에서 측정된 요도 점막 두께의 정량적 분석이다. 대조군과 실험군 사이에서의 점막 두께는 유의미한 차이가 발견되지 않았다(P=0.8). 그림 2. c는 MT 염색된 조직에서의 근육의 길이를 정량화 한 그래프이다. 실험군에서 전체 근육층의 두께가 대조군 대비 약 23 % 증가함을 보인다(P<0.05).

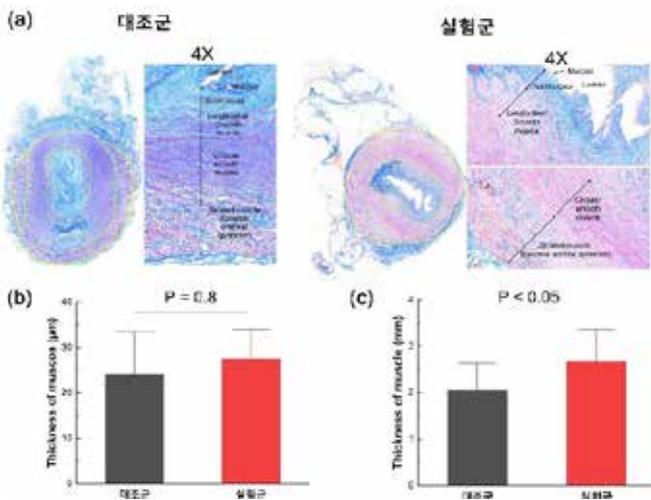


그림 2. (a) 대조군과 실험군의 마손 삼색 염색된 이미지, (b) 요도 점막 조직 (c) 요도 근육 조직의 정량 평가

그림 3. 는 요도 근육층에서의 대조군 및 실험군의 피크로시리우스 레드 염색된 이미지 및 정량적 그래프를 나타낸다. 그림 2. a의 왼쪽열의 이미지는 피크로시리우스 레드 염색된 이미지이며, 오른쪽열은 편광 필터를 이용한 이미지를 보여준다. 피크로시리우스에서 붉은 이미지는 요도 내 콜라겐이 염색되었고, 노란 이미지는 요도 내 근육층의 염색을 나타낸다. 또한, 편광된 이미지에서는 붉은색은 콜라겐 1을, 노란색과 초록색은 콜라겐 3를 나타낸다. 그림 2. b는 근육 층 내에서의 콜라겐의 비율을 나타내며, 대조군 대비 실험군에서의 콜라겐 분포는 대략 30 % 유의미하게 증가하는 것을 확인할 수 있다.

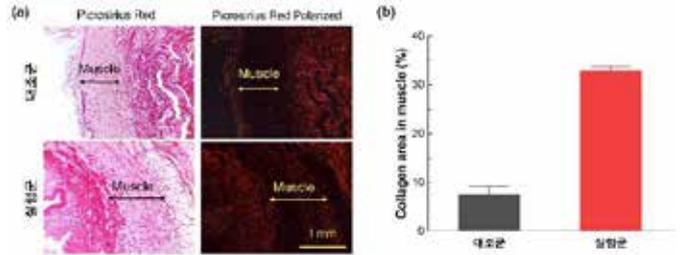


그림 3. (a) 대조군과 실험군의 요도 근육층의 피크로시리우스 염색 및 편광 이미지, (b) 요도 근육 층 내 콜라겐 분포 정량 평가

4. Acknowledgements

이 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MIST)(No. 2021R1A6A1A03039211) and 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: 202016B01). 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Wang, Xiao-xiao, Lei Zhang, and Ye Lu, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11: 1090386 (2023).
 [2] Z Xu, Chuangchuang, et al, *BMC Women's Health*, 23.1: 1-10 (2023).
 [3] Guillot-Tantay, Cyrille, et al., *European Urology Open Science*, 54: 10-19 (2023).

다양한 에너지의 이중 광학 펄스를 이용한 기미 치료

이지호¹, 신화랑¹, 강현욱^{1,*}

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과¹

Melasma treatment using dual optical pulses with energy above and below ablation threshold

Jiho Lee¹, Hwarang Shin¹, and Hyun Wook Kang^{1,*}

¹Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering and Marine Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Q-switched laser system has been commonly used for skin melasma treatment. Despite the effective and rapid response, Q-switched laser treatment often causes several post-treatment side effects. The aim of the present study is to investigate the efficacy of 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser with dual optical pulses with an energy distribution ratio of 8:2 in in vivo zebrafish models. After the laser treatment, the zebrafish were imaged using a digital microscope, and histological analyses were performed at five different time points. According to microscopic images and histological analysis, dual optical pulses (ratio of 8:2) effectively removed melanophores and induced minimal the thermal damage. This study demonstrated that the feasibility of dual optical pulses (ratio of 8:2) could be effective for the depletion of melanophores.

1. 연구 배경

Melasma is a common facial disorder of hyperpigmentation that particularly affects in women with Fitzpatrick skin types III to VI such as Asians, Hispanics, and African Americans. Many factors contribute to the development of melasma, including pregnancy, genetic factors, chronic inflammation, and ultraviolet radiation. Current melasma treatments include topical bleaching agents, chemical peels, and laser therapy. Currently, the low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser is commonly used as an effective treatment for melasma. However, Q-switched laser treatment often causes complications such as leukoderma, petechiae, acneiform eruption, and hyperpigmentation. To reduce post-treatment side effects, a 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser with dual-pulse mode has recently been developed as a safe and effective melasma treatment by splitting a fluence into two pulses with a certain interval. The aim of the present study is to investigate the efficacy of a 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser with dual optical pulses with an energy distribution ratio of 8:2 in in vivo zebrafish models.

2. 연구 방법

Adult zebrafish (*Danio rerio*) were used in in vivo model. The animal experiments were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) of Pukyong National University (Permit Number: PKNU-IACUC-2023-03). A 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser was used with single and dual optical pulses. For single optical pulse, the laser system was delivered at a fluence of 0.18, 0.72 and 0.9 J/cm² at 1 Hz (0.18 J/cm² = single 2, 0.72 J/cm² = single 8, 0.9 J/cm² = Single 10). For dual optical pulses, the laser system was applied at a fluence of 0.9 J/cm² with and energy distribution ratio of 8:2 at 1 Hz (Dual 8:2). The laser beam was irradiated to the caudal peduncle of zebrafish. After laser treatment, zebrafish were imaged using a digital microscope at five

different time points: day 0 (D0), day 3 (D3), day 5 (D5), day 7 (D7), day 10 (D10). The number of melanophores and the area covered by melanophores were quantified using artificial intelligence (AI). For histological analysis, hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to quantify the area fractions of melanophores. To evaluate the effect on adjacent tissues by laser irradiation, nitroblue tetrazolium (NBT) staining was conducted.

3. 연구 결과

Figure 1(a) presents microscopic images of zebrafish skin at five different time points (D0, D3, D5, D7, and D10) after laser irradiation with single and dual optical pulses. Figure 1(b) compares the number of melanophores in the treated regions from microscopic images at five time points. Single 2 and single 8 increased the number of melanophores at D5 compared to D0, whereas single 10 and dual 8:2 decreased the number at D5 compared to D0 (i.e., 31 % for single 10 vs. 16 % for dual 8:2). At D10, the number of melanophores increased compared to D0 in all conditions except single 2 (i.e., 47 % for single 10 vs. 12 % for dual 8:2). Single 2 decreased the number of melanophores at D10 compared to D0. Figure 1(c) shows a comparison of the area fractions of treated area covered by melanophores at five time points. In single 2, the area fractions of treated area covered by melanophores decreased until D5, increased from D7, and was higher at D10 than D0. In all conditions except single 2, the area covered by melanophores was lower at D10 than D0 (i.e., 22 % for single 10 vs. 17 % for dual 8:2).

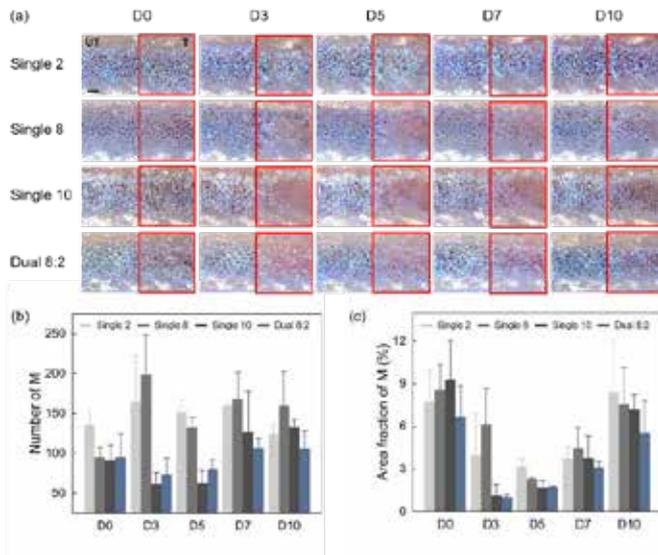


Figure 1. Comparison of zebrafish skin at five time points after laser irradiation under various conditions with single and dual optical pulses: (a) microscopic images (100x) of untreated and treated tissue (UT = untreated area, T = treated area in red square; black scale bar = 250 μ m), (b) quantification of the number of melanophores, and (c) the area fractions of treated area covered by melanophores (M = melanophores)

Histologically, HE-stained images show the distribution of melanophores. At D0, all conditions resulted in no or minimal changes in the area fraction of melanophores from the treated regions compared to the untreated regions. At D5, dual 8:2 led to a significant reduction in the area fraction of melanophores compared to the other conditions. At D10, single 2 and single 8 drastically increased the area fraction of melanophores, whereas single 10 and dual 8:2 slightly increased the area fraction compared to D5.

NBT-stained images indicate the effect of thermal damage from the scale to the muscle layer after laser irradiation with single and dual optical pulses at D0. Single 10 caused significantly deeper and wider area of thermal damage compared to dual 8:2.

The current study demonstrated that the dual optical pulses with an energy distribution ratio of 8:2 could be effective for the depletion of the number and area of melanophores by delivering the two consecutive pulses with energy above and below the ablation threshold.

4. Acknowledgements

This work was supported by Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, the Technology Development Program (S3264987) funded by the Ministry of SMEs and Startups (MSS, Korea), and Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (No. 2021R1A6A1A03039211).

5. 참고 문헌

[1] Choi, Jae Eun, et al. "Low-fluence Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of melasma in Asian patients." *Journal*

of cosmetic dermatology 17.6 (2018): 1053-1058.

[2] Jang, Hee Won, et al. "Comparative study of dual-pulsed 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser and single-pulsed 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser by using zebrafish model and prospective split-face analysis of facial melasma." *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 19.2 (2017): 114-123.

GNP-Ce6 합성물 이용 전립선암 대상 광열/광역학 융합 치료 연구

김영은^{1,2}, Siraj Abdul Razack², 강명지^{1,2}, 강현욱^{2,3*},

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과¹

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터²

부경대학교 정보융합대학 스마트헬스케어학부 의공학전공³

GNP-Ce6 based dual-photothermal-photodynamic therapy for prostate cancer treatment

Yeongeun Kim^{1,2}, Siraj Abdul Razack², Myungji Kang^{1,2}, Hyun Wook Kang^{2,3*},

¹Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

²Marine Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

³Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of information, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Prostate cancer is the second common tumor in men. As minimal invasive therapy, laser therapy such as photothermal therapy (PTT) and photodynamic therapy (PDT) was attracted attention. However, PTT has a risk about residual tumor due to characteristic of laser beam and PDT also has a limitation at treatment effect according to tumor hypoxia. In this study, the purpose is to enhance treatment efficacy by combined PTT and PDT to eliminate residual tumor effectively. During treatment, 635 nm laser was irradiated at 0.8 W/cm² for 5 min. Human prostate cancer cell (DU145) was used in in vitro and in vivo test. To confirm treatment feasibility and experimental conditions, MTT, ROS assay and Annexin V/PI staining were conducted. DU145-bearing mice models were treated and monitored to verify the treatment efficacy of dual therapy. Two weeks after treat, histological analysis was performed. In in vitro, dual therapy caused the necrosis and apoptosis at once during 24 hr with the lowest cell survival rate compared with other single therapy groups. In addition, in vivo test showed the lowest tumor regeneration with the highest damaged area of tumor against to single therapy groups. In conclusion, the current research proved that dual therapy improved treatment effect by combining immediate cell necrosis and delayed apoptosis.

1. 연구 배경

전립선 암은 세계적으로 두번째로 발병빈도가 높은 남성암으로, 발병율과 발생 속도가 빠르게 증가하고 있는 암이다. [1,2] 현재 전립선 암의 치료로 수술적 치료, 방사선 치료, 화학요법 및 호르몬 치료 등이 있다. 그러나 각각의 치료법에 대해서 과잉치료, 약물에 의한 부작용 등의 한계점이 존재한다. [3] 레이저를 이용한 초소침습적 광치료는 기존의 치료법의 한계를 극복하기 위해 제시되어 활발하게 연구가 진행 중인 치료방법 중 하나이다. [4]

레이저를 이용한 광치료는 크게 광열 치료 (Photothermal therapy, PTT) 와 광역학 치료 (Photodynamic therapy, PDT) 로 나누어진다. 광열 치료는 국소부위에 열을 발생시켜 암을 괴사시키는 치료법으로, 광열제에 레이저를 조사하여 빛을 열로 전환시켜 수행된다. [5] 광역학 치료는 광민감제를 이용하여 암을 제거하는데, 광민감제는 특정한 파장의 광선 조사에 의해 활성화되어 활성 산소종 (Reactive oxygen species, ROS)를 과하게 유발시켜 세포 자멸사를 유도한다. [6] 그러나 광열 치료의 경우, 레이저 빛 특성상 잔여 종양이 존재할 수 있을 뿐 아니라 주변 조직에 대한 손상 등의 부작용을 초래할 수 있다. 광역학 치료는 조직 내의 저산소증 환경에 의해 활성 산소종의 생성이 중단되어 불충분한 치료가 이루어질 수 있다는 한계점이 존재한다.

본 연구에서는 전립선암의 효과적인 치료를 위해 광열치료의 즉각적인 괴사와 광역학 치료의 지연된 세포 사멸을 동시에 이용하여 높은 항종양 효과를 유도하는 융합 치료법을 제안하였다. 융합 치료를 위해 광열제와 광민감제를 합성한 GNP-Ce6를 제작하여, 융합 치료와 단일

광열, 광역학 치료의 항종양 효과를 비교하였다.

2. 연구 방법

융합치료에 사용되는 GNP-Ce6는 금나노입자와 Cholrin e6를 합성하여 제작하였다. 해당 합성물은 투과전자현미경 (TEM) 이미지 및 UV-vis 흡수 스펙트럼을 통해 특성을 확인하였다. 본 연구에서 광열과 광역학 치료 및 융합 치료는 635 nm 레이저를 0.8 W/cm² 로 5 분간 조사하여 진행되었다. 광열 치료의 효과를 확인하기 위해 적외선 (IR) 카메라를 이용해 조사 중 온도를 모니터링 하였다. 인간 전립선암 세포, DU145가 in vitro 실험에 사용되었다. In vitro에서 실험 조건 및 실용성 평가를 위해, MTT를 통한 세포 생존율 평가, DCFH-DA staining을 통한 ROS 발현 확인을 진행하였으며, 세포 사멸분석을 위해 Annexin V-PI 염색 분석을 수행하였다. 융합 치료의 치료 효능을 평가 하기위해 인간 전립선암을 마우스에 심어 제작하여 in vivo 실험에 사용하였다. 제작한 실험 동물은 4 그룹(대조군, 단일 광열 치료군, 단일 광역학 치료군, 융합 치료군) 으로 나누어 치료하였다. 각각의 치료군들은 치료 후 2 주간 치료 경과를 확인하였다. 그 후, 암 조직을 적출하여 HE staining, TUNEL assay를 통해 조직학적 분석을 수행하였다.

3. 연구 결과

제작한 GNP-Ce6 합성물은 TEM 촬영을 통해 모양을 확인하였다. 단일 파장대에서 두 가지 치료를 동시에 진행하기 위해 650 nm 에서 흡수율이 높은 gold nanobipyramid 형태로 금나노입자를 제작하였다. 해당

물질의 흡수율은 합성단계에 따라 그림 1과 같은 흡수율을 보여주었다.

In vitro에서의 24 시간 생존율 결과, 다른 그룹 (대조군, 단일 광열 치료군, 단일 광역학 치료군) 이 증가한 것 대비 융합 치료군은 11% 까지 감소하였다. 레이저 조사 후 ROS 또한 대조군과 단일 광열 치료군 대비 단일 광역학 치료군과 융합 치료군에서 높은 발현율을 보여주었다. 치료 후 세포 사멸 분석 결과 괴사 및 세포 사멸 중 하나의 경로만 높게 발현된 단일 치료군들과 달리 융합 치료군에서는 두 가지 유형 모두 유발된 것을 확인하였다. In vivo 에서 2 주간의 모니터링 경과, 융합 치료군은 단일 광열치료군, 단일 광역학 치료군 대비 종양 재발을 억제하였음을 확인하였다. 조직학적 분석 결과, 융합 치료군은 단일 광열 치료군 및 단일 광역학 치료군 보다 괴사 및 세포 사멸을 통한 손상 면적인 각각 24%, 21% 더 넓은 것으로 나타났다.

(6) Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. (2003) Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer*. 3:380–387.

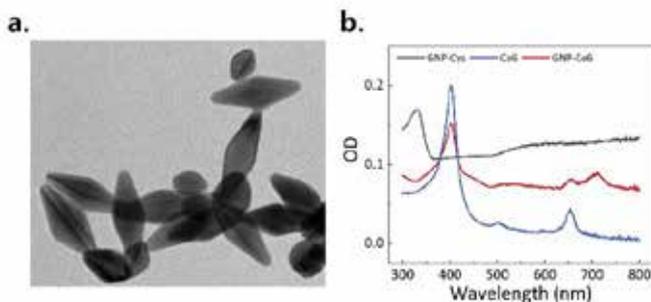


그림 1. GNP-Ce6 합성물 특성화: (a) 투과전자현미경을 통해 촬영된 GNP-Ce6 합성물 이미지, (b) 합성물 제작 단계에 따른 흡수 스펙트럼

4. Acknowledgements

이 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (과제 번호: 2021R1A6A1A03039211과, 2021R1A2C2003733)

5.참고 문헌

- [1] Chhikara, Bhupender S., and Keykavous Parang. (2023) Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters* 10.1: 451-451.
- [2] Park, et al. (2019) Comparison of Beam Transfer Methods between Tomo Therapy and Proton Therapy for Prostate Cancer Radiation Therapy. *The Korea Society of Radiology* 31.2: 75-81.
- [3] Lee, Ted et al. (2014) Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Reviews in urology* vol. 16,2: 55-66.
- [4] Schena, Emiliano, Paola Saccomandi, and Yuman Fong. (2017) Laser ablation for cancer: past, present and future. *Journal of functional biomaterials* 8.2: 19.
- [5] Zou, Lili, et al. (2016) Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics. *Theranostics* 6.6: 762.

파장별 광 생물 변조의 암세포에 미치는 영향 연구

강명지^{1,2}, 이예찬², 조지혜³, 강현욱^{1,2,3*}

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과¹

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터²

부경대학교 스마트헬스케어학부 의공학전공³

Effect of wavelength-dependent Photobiomodulation (PBM) on malignant tumor

Myungji Kang^{1,2}, Yeachan Lee², Jihye Jo³ and Hyun Wook Kang^{1,2,3*}

¹Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

²Marine Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

³Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of Information, Pukyong National University, Busan, Korea

* Corresponding author's Email: wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Photobiomodulation (PBM) is a non-invasive treatment that uses low-level laser light to modulate cellular function and is used to promote tissue repair and chronic wound healing after cancer treatment. However, PBM safety against tumors still needs to be verified. Therefore, this study aims to investigate the effect of the wavelengths on PBM in vitro and in vivo. Malignant melanoma tumor cell (B16F10) and B16F10 allograft models were exposed to four different laser wavelengths (405, 532, 635 and 808 nm) at a dose of 10 J/cm². After the laser irradiation, in vitro cell viability and proliferation were assessed by using MTT and BrdU assays. Western blots were performed to evaluate protein expressions in B16F10 cell. For in vivo, the tumors were extracted for histological analysis after ten days of volume monitoring. Among the wavelengths, the 808 nm laser consistently stimulated cell proliferation after the irradiation, compared to the control. The in vivo tests showed that the 808 nm laser significantly increased relative tumor volume (V/V₀) compared to the control. Immunohistochemistry (IHC) staining of the sectioned tumor represented that VEGF and HIF-1 α expression were induced after the exposure to the 808 nm laser. The current findings showed that depending on the wavelength, PBM may affect the proliferation of tumor cells, stimulating the tumor growth in the tumor microenvironment.

1. 연구 배경

저출력 광치료 (Low-level Light Therapy) 라고도 불리는 광 생물 변조 (Photobiomodulation; PBM) 요법은 가시광선 또는 근적외선 파장 대역의 광원을 기반으로 열 손상 없이 생물학적 수준의 변화를 유도하는 치료법을 말한다. 서로 다른 파장의 빛은 세포 내 각 발색단 (chromophore)에 흡수되어 신호 전달 경로, 전사 인자 활성화 등 분자 수준의 다양한 변화를 유도한다. 이러한 변화는 세포 대사에 자극을 유도하며 세포 활동에 영향을 미치게 되어 조직의 변화를 불러온다[1].

PBM은 일반적으로 임상에서 조직 회복 촉진, 염증의 감소, 상처 치유 및 통증 완화를 유도하는 데 사용된다. 또한, 암치료 후 발생하는 부작용에 대한 효과적인 예방 및 치료법으로 이용되고 있다[2]. 예를 들어, 두경부암에 대한 방사선 치료 후 나타날 수 있는 부작용인 구강 점막염 (Oral mucositis)은 PBM을 통해 치료되고 있는 대표적인 질환이다. 또한, 과도한 섬유화 반응은 약물 및 방사선 치료의 후유증으로 발생할 수 있는데, PBM의 섬유화에 대한 상당한 예방 및 염증 조절 능력이 다양한 연구에 의해 검증되었다. 그러나 PBM의 세포 내 작용 매커니즘이 정확하게 밝혀지지 않아, 암세포에 대한 안전성은 여전히 검증되어야 한다[3]. 다양한 연구에서 악성 암세포에 대한 PBM의 자극적인 영향을 보여주었으며, 조사 조건에 따라 다양한 결과가 나타날 수 있음을

알려주었다. 따라서 암세포에 대한 PBM의 작용 기전 및 그 영향에 대한 정확한 이해가 필요하다.

본 연구에서는 405, 532, 635, 808 nm의 네가지 서로 다른 파장의 레이저를 이용한 PBM 효과를 악성 종양 세포에서 확인하였다. 파장에 따라 그 영향이 다를 것이라는 가설을 바탕으로, 시험관 내 시험을 통해 세포 생존율 및 증식을 평가하였다. 종양 모델을 이용한 생체 내 실험에서는 종양 미세환경에서의 영향을 조직학적으로 분석하였다. 본 연구에서의 결과를 바탕으로 빛의 파장에 따라 암세포에 대한 PBM 효과가 다르게 나타날 수 있으며, 종양 자극 가능성이 있음을 알 수 있다.

2. 연구 방법

본 연구에서 사용된 쥐 유래 흑색종 암세포 (B16F10)는 한국 세포주 은행으로부터 분양받아 10%의 소 태아 혈청과 1%의 antibiotic-antimycotic 을 포함한 DMEM 에 배양되었다. 시험관 내 시험을 위해 B16F10 세포는 세포 배양 well plate에 분주되었고 4가지의 서로 다른 파장 (405, 532, 635, 808 nm)의 레이저 광원에 10 J/cm² (100 mW/cm², 100 초)의 에너지로 노출되었다. 처리 후 24, 48, 72 시간이 지난 시점의 세포 생존율과 세포 증식이 MTT assay 와 BrdU assay 를 통해 평가되었다. 또한, PBM 조사 24시간 후 ERK의 단백질 발현량을 western blot 분석을 통해 확인하였다. 각 밴드는 ImageJ

프로그램을 이용하여 정량화 되어 로딩 control인 beta-actin의 발현량에 대하여 상대적으로 평가하였다. 본 연구에서의 동물실험은 부경대학교 동물실험윤리위원회 (승인번호: PKNUIACUC-2023-30)의 승인을 받아 진행되었다. 종양 이식 모델을 위해 1×10^6 개의 B16F10 세포를 Matrigel과 1:1의 비율로 혼합하여 암컷 BALB/C nude 마우스 (5주령, 20-25 g)의 피하에 주입하였다. 세포 주입 1일 후 각 마우스의 종양 부위는 시험관 내 시험과 동일한 조건 하에서 4가지 파장의 저출력 레이저에 조사되었으며, 반복 치료를 하는 PBM 요법의 특성에 따라 5일간 레이저 조사를 수행하였다. 종양 부피의 변화는 10일간 디지털 카메라와 초음파 진단 기기를 통해 모니터링 되었으며, 각 종양의 부피는. 모니터링이 끝난 마우스는 안락사 후 종양을 적출하여 조직학적 분석을 위해 포르말린 용액에 고정하였다.

조직학적 분석은 Hematoxylin & Eosin (H&E) 및 면역조직 화학 (Immunohistochemistry; IHC) 염색을 통해 수행되었으며, 48 시간 이상 고정된 조직을 파라핀 블록으로 제작하여 3 um 두께로 절단하였다. 절단된 조직은 각각 H&E 및 IHC (VEGF, HIF-1a) 염색되었으며 염색된 조직 절편을 광학 현미경으로 스캔하여 관찰하였다. H&E 염색 절편에서는 신생 혈관의 개수가 측정되었고, IHC 염색 절편은 ImageJ 프로그램을 이용해 정량하여 분석되었다.

3. 연구 결과

시험관 내 (in vitro) 실험에서, PBM 처리 후 24, 48, 72시간이 지난 시점의 세포 생존율 및 세포 증식을 평가하였다. 72시간 후, 808 nm 레이저를 이용한 PBM 그룹에서 대조군에 비해 B16F10 세포의 생존율과 증식이 증가한 것을 확인할 수 있다. 또한, 그림 1에서 확인할 수 있듯 세포의 증식에 연관된 인자 ERK의 발현은 24시간 후 405 nm와 808 nm 그룹에서 증가하였다.

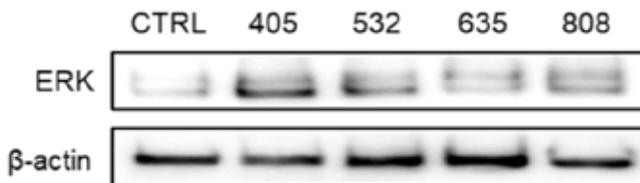


그림 1. B16F10 세포에 4가지 파장의 레이저를 이용하여 PBM 처리 24시간 후 ERK 발현량과 로딩 control beta-actin의 발현량

그림 2는 생체 내 (in vivo) 시험에서 관찰된 종양 부피 변화에 대한 결과를 보여준다. 종양의 부피는 모든 종양 각각의 0일 차 부피를 고려한 상대적 값으로 계산되었다 (Relative tumor volume, RTV). 각 그룹의 10일차 종양에 대한 사진 및 초음파 영상의 대표 이미지를 통해 종양 부피의 변화를 비교할 수 있다. 그림 2에서 10일차의 종양 부피는 405 nm와 808 nm 그룹에서 대조군에 비해 유의한 증가를 보여주었다.

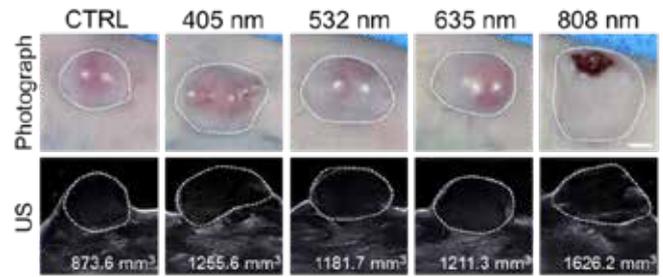


그림 2. 마우스에 이식된 B16F10 종양의 10일차 모니터링에 대한 사진과 초음파 영상의 대표이미지

10일차에 적출된 종양의 조직학적 분석에 대한 결과는 그림 3에 나타나 있으며, 대조군과 가장 유의한 차이를 보인 808 nm 그룹의 대표 이미지를 확인할 수 있다. H&E 염색 절편에서, 검은색 화살표로 표시된 신생 혈관은 대조군보다 808 nm 그룹에서 그 수가 더 많은 것을 확인하였다. 혈관 신생 및 종양 형성에 연관된 인자인 VEGF 와 HIF-1a의 발현은 IHC 염색을 통해 갈색으로 표지되었으며, 808 nm 그룹에서 대조군에 비해 유의하게 증가한 발현량을 확인할 수 있었다.

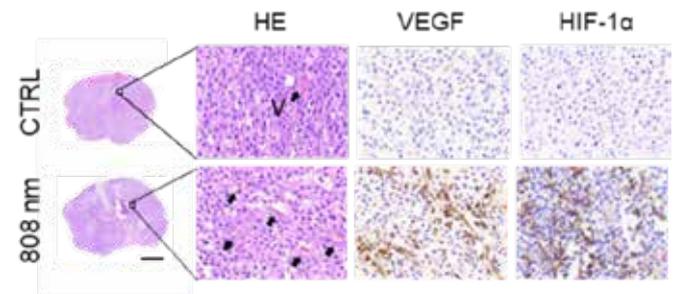


그림 3. 대조군과 808 nm 그룹의 조직학적 분석에 대한 대표이미지 (H&E, IHC for VEGF, HIF-1a) (scale bar: 5 mm)

4. Acknowledgements

본 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (과제 번호: 2021R1A6A1A03039211과, 2021R1A2C2003733)

5.참고 문헌

- [1] Karu, Tiina I. "Cellular and molecular mechanisms of photobiomodulation (low-power laser therapy)." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 20.2 (2013): 143-148.
- [2] Robijns, Jolien, et al. "Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022." *Frontiers in oncology* 12 (2022): 927685.
- [3] Hamblin, Michael R., Scott T. Nelson, and Justin R. Strahan. "Photobiomodulation and cancer: what is the truth?." *Photomedicine and laser surgery* 36.5 (2018): 241-245.

당뇨병 치료용 광열 절제 조건 연구

정민우¹, 임성희², 강현욱^{1,3,4*}

부경대학교 스마트헬스케어학부 의공학전공¹

블루코어컴퍼니 연구개발부²

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터³

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과⁴

Dosimetric study for photothermal ablation for treatment of type-2 diabetes

Minwoo Jeong¹, Seonghee Lim², Hyun Wook Kang^{1,3,4*}

¹Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of Information, Pukyong National University, Busan, Korea

²Research and Development, Bluecore Company, Busan, Republic of Korea

³Marine-Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

⁴Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is the most common type of diabetes worldwide, and high blood glucose is initially caused by insulin resistance. There are many medications on the market to treat diabetes, but they can have side effects, are difficult to control and cannot fundamentally change the metabolic state of type 2 diabetes. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is a standard bariatric metabolic surgery that bypasses the duodenum. Some research has shown that bariatric metabolic surgery is effective in reducing diabetes in people with type 2 diabetes, and has also found a link between the duodenum and insulin resistance. A diet high in fat and sugar causes the duodenal mucosa to become excessively thick. The hyperplastic duodenal mucosa signals insulin resistance and contributes to metabolic disease and diabetes. To address this, the duodenal mucosa is ablated and the regenerated duodenal surface does not signal excessive insulin resistance. In this study, we find the treatment condition that does not harm the submucosa and mucularis externa and adequately ablate mucosa.

1. 연구 배경

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common type of diabetes, accounting for more than 90% of diabetes worldwide. In type 2 diabetes, hyperglycemia is initially the result of a condition called insulin resistance, in which the body's cells do not fully respond to insulin. Once insulin resistance sets in, the hormone becomes less effective and eventually leads to increased insulin production. Over time, insulin resistance can develop when the beta cells in the pancreas cannot keep up with demand and insulin production becomes inadequate[1].

There are many medications on the market to treat diabetes. However, they can have side effects such as hypoglycemia, headaches, dizziness, rashes, and digestive problems; they can make it difficult to control blood glucose; and they cannot fundamentally reverse the metabolic state of T2DM[2].

Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), a standard bariatric surgical procedure, is characterized by gastric volume reduction, bypass of the entire duodenum and proximal jejunum, and rapid transfer of large amounts of unabsorbed nutrients to the distal small intestine. Studies have shown that bariatric metabolic surgery is effective in reducing diabetes in patients with type 2 diabetes. They also found an association between the duodenum and insulin resistance[3].

A diet high in fat and sugar causes the duodenal mucosa to become hyperplastic. The hyperplastic duodenal mucosa signals insulin resistance, contributing to metabolic disease and diabetes. To treat this, the duodenal mucosa is ablated and the regenerated duodenal surface does not signal excessive insulin resistance[4].

In this study, we will discuss how the duodenal mucosa can be effectively and safely ablated by photothermal ablation.

2. 연구 방법

1470 nm CW (continuous wave) laser was selected for mucosal ablation. To effectively and safely ablate the mucosa of the duodenum, the laser light must be absorbed only by the mucosa and not penetrate into the submucosa and mucularis externa. Light at the 1470 nm wavelength has a very low coefficient of reflection, a very low coefficient of transmission, and a very high coefficient of absorption in the human intestine, so it can effectively deliver light to the mucosa while not transmitting to the submucosa[5].

To deliver light to the duodenal lumen without skewing, the beam delivery should be radial. A radial fiber has a radial beam at the end of the fiber that can deliver light uniformly to the duodenal lumen. We used a 600um diameter radial fiber. To protect the fiber, a 3mm diameter glass capsule was attached to the end of the fiber.

To accurately determine the location of the radial fiber's ring-shaped beam in the duodenum, egg white was used to identify it. To simulate the duodenal treatment, the radial fiber was placed in a glass tube with a diameter of 12 mm, similar to the diameter of the duodenum when it is distended. To center the radial fiber in the glass tube, a transparent resin mold was created by 3D modeling. Egg white was placed in a beaker, and a 12 mm glass tube and radial fiber were placed inside. The radial fiber was centered with the resin mold. The glass tube and radial fiber were fixed vertically with a clamp. After connecting the 1470 nm laser and the radial fiber, the laser was irradiated for 10 seconds and 30 seconds with power of 1 W, 5 W, and 10 W, respectively(6 groups). All laser irradiations were recorded with a fixed digital camera. After recording, the images were analyzed using imageJ.

Laser light-induced coagulation over time under 10 W irradiation conditions was confirmed by ex vivo pig liver experiments. A 12 mm

diameter hole is drilled in the porcine liver, and a 12 mm glass tube and a radial fiber are placed in the hole. The radial fiber is centered with a resin mold. The glass tube and radial fiber were fixed vertically with a clamp. After connecting the 1470 nm laser and the radial fiber, the laser was irradiated for 15 seconds (n=3) and 30 seconds (n=3) at a power of 10 W. After laser irradiation, the liver was frozen in a -70°C freezer for 4 hours, removed, cross-sectioned, and photographed with a fixed digital camera. Images were analyzed using imageJ.

The time-dependent laser light-induced coagulation under 10 W irradiation conditions has been confirmed by in vivo pig experiments. Open the abdomen of an anesthetized pig and make an incision between the duodenal descending part and the horizontal part. A 12 mm glass tube and a radial fiber are inserted into the horizontal part. The radial fiber is centered with a resin mold. After connecting the radial fiber to the 1470 nm laser, the laser was irradiated with a power of 10 W for 10 seconds and 15 seconds. After each laser irradiation, the radial fiber was retracted 4 mm.

After laser irradiation, the duodenum was harvested and fixed in 10% neutral buffered formalin (NBF) at 10x tissue volume for 2-3 days in a 4°C refrigerator. The tissue was then cross-sectioned and processed using a tissue processor (Leica). The treated tissues were embedded in paraffin to make paraffin blocks. The slides were then sectioned at 4 μm thickness using a microtome (Leica) and dried in an oven at 60°C for 2 hours. The dried slides were stained with hematoxylin and eosin (H&E). The stained slides were scanned with a scanner (MOTIC).

3. 연구 결과

In the egg white experiment, no coagulation of egg white was observed in any of the conditions (6 groups) except 10 W for 30 seconds (Figure 1). When analyzed with imageJ, the egg white ring formed 4 mm from the fiber end at 10 W for 30 s (300 J).

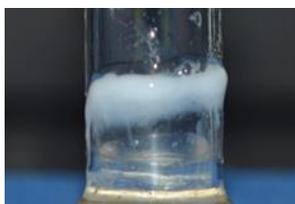


Figure 1. Egg white ring formed on the outside of a 12 mm glass tube.

Porcine liver tissue was irradiated with a 1470 nm laser at 10 W (2 groups). Coagulation depth of 1.66±0.27 mm for 30 seconds and 1.22±0.24 mm for 15 seconds (Figure 2).

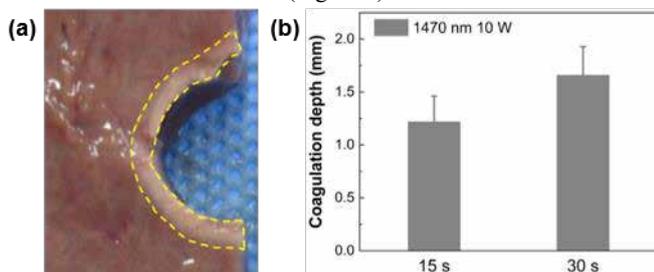


Figure 2. Porcine Liver coagulation monitoring. (a) Liver tissue was irradiated with 1470 nm laser at 10 W for 30 s. Yellow dotted line indicates coagulation area. (b) Comparison of coagulation depth in liver tissue at 10 W 30 s (300 J) and 15 s (150 J).

In the histological image, the total mucosal depth was 874±135

μm. Under the condition of 1470 nm 10 W, 15 seconds ablated 401±103 and 10 seconds ablated 373±56 μm. The cross-sectional images showed that the submucosal damage was greater with the 15 seconds, while the damage was less with the 10 seconds (Figure 3).

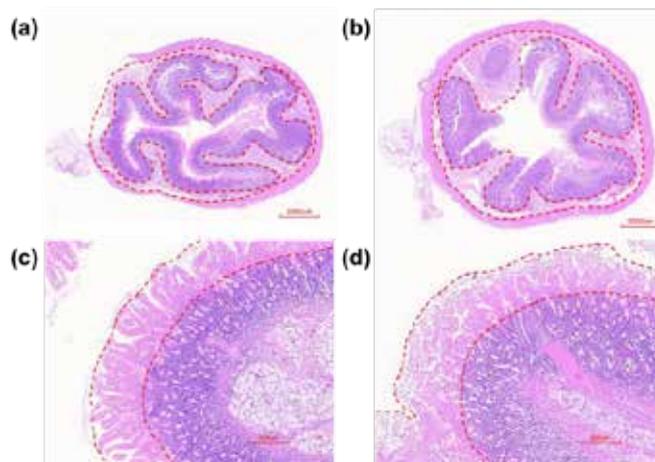


Figure 3. Representative histology images of porcine duodenum irradiated with 1470 nm laser. Cross-sectional images of the porcine duodenum irradiated with (a) 10 W for 15 s and (b) 10 W for 10 s. Irradiated with 15 s submucosal thickness is significantly thinner compared to 10 s irradiated groups. Magnified histology images of cross-sectioned porcine duodenum irradiated with (c) 10 W 10 s and (d) 10 W 15 s.

4. Acknowledgements

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MIST)(No. 2021R1A6A1A03039211), 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: 202016B01) and Pukyong National University Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering.

5. 참고 문헌

- [1] IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition
- [2] Min, Se Hee, et al. "Duodenal dual-wavelength photobiomodulation improves hyperglycemia and hepatic parameters with alteration of gut microbiome in type 2 diabetes animal model." *Cells* 11.21 (2022): 3490.
- [3] Ferrannini, Ele, and Geltrude Mingrone. "Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and β-cell function in type 2 diabetes." *Diabetes care* 32.3 (2009): 514.
- [4] Haidry, Rehan J., et al. "Duodenal mucosal resurfacing: proof-of-concept, procedural development, and initial implementation in the clinical setting." *Gastrointestinal endoscopy* 90.4 (2019): 673-681.
- [5] Bashkatov, Alexey N., et al. "Optical properties of human stomach mucosa in the spectral range from 400 to 2000 nm." *International Conference on Lasers, Applications, and Technologies 2007: Laser Technologies for Medicine*. Vol. 6734. SPIE, 2007.

에너지 조건별 광생물변조의 종양 성장에 미치는 효과 연구

조지혜¹, 강명지^{2,3}, 강현욱^{1,2,3}

부경대학교 스마트헬스케어학부 의공학전공¹

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과²

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터³

Effect of energy-dependent photobiomodulation on cancer growth

Jihye Jo¹, Myungji Kang^{2,3}, and Hyun Wook Kang^{1,2,3}

¹Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of Information, Pukyong National University, Busan, Korea

²Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

³Marine Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Photobiomodulation (PBM), known as low-level laser therapy (LLLT) is a treatment that promotes cell proliferation and tissue repair using 600-1000 nm wavelength and 5-500 mW power. PBM is used to treat cancer therapy induced side effects. Energy density is one of important parameters that can make different cellular response depending on type of cells. It is necessary to investigate PBM effects on cancer under various conditions to establish the safety of PBM. So, this study aims to confirm the PBM effect on cancer growth. B16F10 melanoma cells were exposed to 808 nm laser at energy densities of 5, 10, 20 J/cm² and cell viability was measured using MTT assay. We also monitored ex vivo porcine liver temperature using IR camera. In addition, B16F10 tumor-bearing mice were irradiated with 808 nm laser at energy densities of 5, 10, 50, 100 J/cm². As a result, cell viability didn't vary significantly regardless of the energy density. The temperature of porcine liver didn't increase significantly enough to damage the tissue. In vivo test showed that the tumor volumes of 50 J/cm² group increased the most. Further studies will investigate the effects of PBM with various energy densities within the in vivo tumor tissues.

1. 연구 배경

광생물변조 (Photobiomodulation; PBM)는 600-1000 nm의 파장과 5-500 mW 세기의 레이저를 이용하는 비침습적인 치료법으로 정의된다. 조사되는 빛의 세기가 낮아 저출력 레이저 치료 (low-level laser therapy; LLLT)로 알려져 있으며 열 발생이 적거나 없기 때문에 조직의 열적 손상을 일으키지 않는다[1].

PBM의 메커니즘은 광열효과보다는 광화학적 반응에 초점을 둔다. 600-1000 nm 파장의 레이저 빛이 세포의 미토콘드리아에 들어오면 단백질인 시토크롬 c 산화효소 (cytochrome c oxidase; CCO)를 포함한 발색단이 이 빛을 흡수한다. 그로 인하여 CCO의 활성이 증가하게 되고 ROS (reactive oxygen species), NO (nitric oxide), ATP (adenosine triphosphate) 등이 영향을 받게 된다. ROS의 조절은 세포의 수복과 치유에 긍정적인 영향을 미치는 전사인자를 활성화시킨다. NO의 방출은 염증을 감소시키며 조직 전체에 걸쳐 산소와 면역세포의 수송을 강화한다. 또한, ATP의 증가는 세포의 감염에 맞서 싸우는 능력을 증진시키고 치유 과정을 가속화한다. 따라서 PBM으로 인한 ROS, NO, ATP의 발생은 세포 증식 및 생존, 조직 수복 및 재생으로 이어진다[2].

PBM은 신경재생, 상처치유, 소염, 통증완화, 암 치료 보조 케어 등과 같은 여러 치료 분야에서 이용되는 것으로 알려져 있다. 현재 암 치료는 수술 치료, 방사선 치료, 항암화학요법 등의 방법으로 이루어진다. 그 중, 방사선 치료의 경우에는 많은 부작용이 함께 유발된다. 암 방사선 치료로 인한 부작용으로는 피부염, 구강 점막염, 림프부종 등이 있으며 PBM은 이러한 부작용의 예방 및 치료에 이용되는 것으로 보고되었다[3].

PBM의 효과는 파장, 에너지, 세기, 펄스 구조 등의

매개변수에 따라 다양하게 나타난다. 조사되는 에너지는 PBM의 중요한 매개변수 중 하나이다. 이상 선량 반응의 Arndt-Schultz 법칙은 PBM이 특정 에너지 범위에서는 세포 증식을 촉진하고 그 범위를 벗어나면 억제하여 세포 사멸로 이어지게 된다고 말하며, 이 법칙에 따른 세포 반응은 세포의 종류 및 조직에 따라서 달라질 수 있다[4].

PBM은 세포 증식과 조직 재생 등의 효과를 보여주는 것으로 알려져 있고 그 효과는 여러가지 매개변수에 따라 다양하게 나타나기 때문에 다양한 조건에서의 암 세포 및 종양 조직에 대한 PBM 효과를 조사하여 암에 대한 PBM의 안전성을 확립하는 것이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 종양 성장에 대한 여러가지 에너지 조건에서의 PBM 효과를 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 B16F10 melanoma cell은 10% Fetal Bovine Serum (FBS)과 1% antibiotic-antimycotic를 첨가한 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)을 기본 세포배양액으로 하여 37°C, 5% CO₂ 조건의 습윤배양기에서 배양하였다.

B16F10 melanoma cell의 808 nm 파장에서의 레이저 조사 후 생존율을 확인하기 위해서 조사 24시간 전 세포 배양용 24-well plate에 4 X 10⁴ cells/well 농도로 분주하였다. 24시간이 지난 후 세포배양액을 제거하고 PBS를 첨가한 후 808 nm 레이저를 0, 5, 10, 20 J/cm² (100 mW/cm²; 0, 50, 100, 200초)만큼 조사하였다. 레이저가 조사되는 동안, hot plate를 이용하여 세포 온도를 32°C로 유지하였다. 조사가 끝난 후, PBS를 제거하고 세포배양액을 넣어 24, 48, 72시간 더 배양하였다. 24, 48, 72시간 후 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 시약을 첨가하여

3시간동안 반응시키고 dimethyl sulfoxide (DMSO)를 넣어 formazan 결정을 20분간 용해시켜 96-well plate로 옮긴 후 microplate spectrophotometer를 사용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5, 10, 20 J/cm²에서의 조직에 대한 열 발생 정도를 확인하기 위해서 레이저 조사 전날에 냉동된 돼지 간을 4°C에서 해동하고 실험 전 실온에 두어 21±1°C가 된 것을 확인한 후 실험을 시작하였다. 레이저 빛이 조직 밖으로 조사되지 않도록 돼지 간을 가로 및 세로의 길이가 2 cm 이상, 높이가 1 cm인 크기의 조직으로 나누었다. 808 nm 레이저를 조직 표면 위에 1 cm²의 크기로 5, 10, 20 J/cm² (100 mW/cm²; 50, 100, 200초)만큼 조사하였다. 레이저 조사가 시작됨과 동시에 열화상 카메라를 이용하여 레이저가 조사된 부위의 온도 변화를 측정하였다.

여러 에너지 조건에 따른 암 종양 성장을 확인하기 위해서 5주령 암컷 balb/c nude mice를 구입하여 1주 동안 안정화 기간을 가진 후 실험을 진행하였다. B16F10 melanoma cell (1 X 10⁶ cells/50 µl)과 matrigel 50 µl를 혼합한 후 mice의 등 옆부분에 주사기로 주입하여 종양을 형성시킨 다음, 무작위로 mice를 다섯 그룹(0, 5, 10, 50, 100 J/cm²)으로 나누어 배정하였다. 주입 후 다음 날부터 3일간 종양의 표면 위에 각 에너지 별로 808 nm 레이저를 0, 5, 10, 50, 100 J/cm² (200 mW/cm²; 0, 5, 10, 50, 100초)만큼 조사하였다. 레이저 조사는 mice를 마취한 상태에서 이루어졌다. PBM을 적용한 날로부터 D-0, D-3, D-7, D-10에 모든 mice의 무게를 측정하였고 디지털 카메라를 이용하여 사진을 찍은 후 ImageJ를 이용하여 종양의 부피를 계산하였다.

3. 연구 결과

다양한 에너지 조건에 따른 PBM 조사가 암세포에 미치는 영향을 알아보기 위해 B16F10 melanoma cell에 808 nm의 레이저를 여러 조건의 에너지로 조사한 후 MTT assay를 이용하여 세포 생존율을 측정하였다. 실험 결과, 모든 에너지 조건에서 90% 이상의 세포 생존율을 보였다. 각 조건 사이에서 유의미한 차이가 보이지 않았으며 B16F10 melanoma cell에 대한 독성이 없는 것으로 나타났다(그림 1).

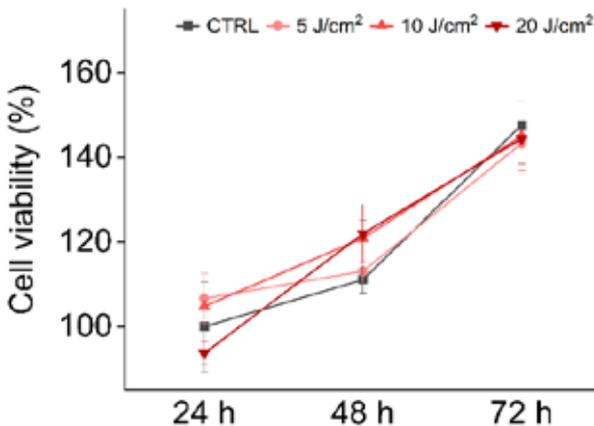


그림 1. B16F10 melanoma cell의 PBM 처리 24, 48, 72 시간 후의 세포 생존율

808 nm 레이저의 여러가지 에너지 조건에서의 조직에 대한 열 발생 정도를 확인하기 위해 돼지 간 표면에 레이저를 조사하여 조사 부위의 온도 변화를 관찰하였다. 실험 결과, 모든 조건에서 큰 온도 변화가 관찰되지 않았으며 ΔT는 약 2°C 이하였다(그림 2). 레이저 조사 후 조직 표면 온도를 확

인하였을 때 조직 손상이 일어날 수 있는 온도인 40°C까지의 온도 상승이 나타나지 않았으며 육안으로 확인 가능한 조직 손상 또한 관찰되지 않았다.

여러 에너지 조건에 따른 PBM 조사가 종양 성장에 미치는 영향을 알아보기 위해 PBM을 조사한 mice를 10일간 관찰하였다. 모든 mice의 종양은 D-0과 비교하였을 때 시간이 지남에 따라 증가하는 모습을 보였다. D-10에서 대조군의 종양의 부피가 가장 작은 것으로 관찰되었고 50 J/cm² 그룹의 종양의 부피가 가장 크게 증가하였다. 따라서 본 실험은 다양한 에너지 조건에서의 PBM이 암 종양 성장을 자극한다는 것을 보여준다.

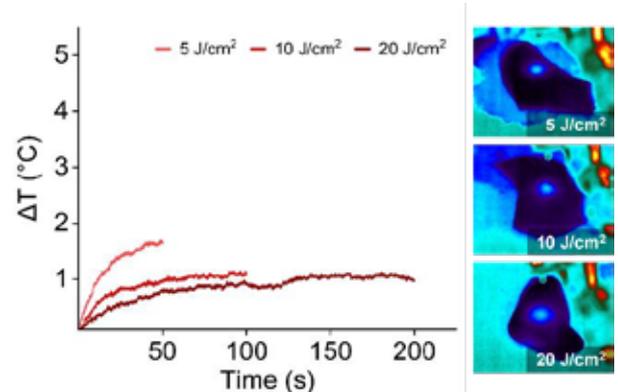


그림 2. 돼지 간 조직의 온도 변화 측정 결과

4. Acknowledgements

이 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (과제 번호: 2021R1A6A1A03039211과, 2021R1A2C2003733)

5. 참고 문헌

- [1] de Freitas, Lucas Freitas, and Michael R. Hamblin. "Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy." *IEEE Journal of selected topics in quantum electronics* 22.3 (2016): 348-364.
- [2] Avci, Pinar, et al. "Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring." *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. Vol. 32. No. 1. NIH Public Access, 2013.
- [3] Robijns, Jolien, et al. "Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022." *Frontiers in oncology* 12 (2022): 927685.
- [4] Zein, Randa, Wayne Selting, and Michael R. Hamblin. "Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity." *Journal of biomedical optics* 23.12 (2018): 120901-120901.

저항성 고혈압 치료를 위한 광열 조건 연구

황정현^{1,2}, 정민우¹, 강현욱^{1,2,3*}

부경대학교 스마트헬스케어학부 의공학전공¹

부경대학교 해양바이오닉스융합기술센터²

부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과³

Dosimetric study of laser-based renal denervation for resistant hypertension

Junghyun Hwang^{1,2}, Minwoo Jung¹, and Hyun Wook Kang^{1,2,3*}

¹Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of Information, Pukyong National University, Busan, Korea

²Marine—Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

³Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Renal denervation (RDN) is an emerging surgical treatment for the resistant hypertension. However, the current radiofrequency-based RDN can suffer from renal artery (RA) stenosis post-treatment. The aim of this study is to identify the treatment condition for the new laser-based RDN. To identify geometry of the thermal lesion, nine different laser conditions were tested on porcine liver tissue. For ex vivo testing, porcine RA tissues were treated with seven different laser conditions and histologically evaluated. The histological results showed that RA nerve damage proportionally increased with power level at the same energy. However, no or minimal arterial wall injury was observed under all laser conditions. The current study demonstrated that the 1064 nm laser at 20 W for 600 J could effectively damage the RA nerves while preventing the endothelial and medial injury.

1. 연구 배경

Hypertension is the world's leading risk factor associated with cardiovascular morbidity and mortality. Despite the availability of antihypertensive medications, a number of hypertension patients still suffer. Resistant hypertension is defined as above goal evaluated blood pressure despite more than three different classes of antihypertensive medication [1]. Overactivation in sympathetic nervous system contributes to chronic hypertension development [2]. Catheter-assisted renal denervation (RDN) is an emerging surgical treatment for the resistant hypertension and the sympathetic overactivation.

To date, radiofrequency energy is primary approach for the RDN. However, the radiofrequency-based RDN can suffer from renal artery (RA) stenosis post-treatment due to the full contact between lumen and energy source [3]. To avoid unnecessary renal arterial wall injury, this study purpose circumferential light energy using balloon catheter for the RDN. The aim of this study is to identify the treatment condition for the new laser-based RDN.

2. 연구 방법

RDN experiment was performed using a 1064 nm Nd:YAG laser system with continuous radiation. The current study selected the wavelength of 1064 nm because of the deep light penetration into the perivascular tissue due to the low absorption in water [4]. For cooling system, a balloon catheter was replaced by a 5 mm diameter of plastic tube filled with cooling liquid.

To predict the geometry of the thermal lesion, porcine liver tissue was utilized due to its similar material parameters to arterial tissue [5]. The liver tissues were sectioned into cuboid shape (height, 50 mm; length: 30 mm; width, 30 mm) to evaluate ablation area. Then, the 5 mm diameter of plastic tube was inserted into the center of the cuboid liver tissue and filled

with cooling liquid. A diffusing applicator was placed at the middle of the plastic tube, and the ablation test was performed with nine different laser conditions crossing four total laser energies (400, 600, and 800 J) and three laser powers (10, 15, and 20 W). To measure the ablated area, the liver tissue was longitudinally cut and photographed. The ablated area was evaluated through coagulation depth and length on the longitudinal section of the liver tissue. Both coagulation depth and length were measured using the software ImageJ program. To determine statistic reproducibility, the ablation tests were repeated five times on every laser conditions.

For ex vivo testing, porcine RA tissues were harvested within 4 hours after euthanasia and treated with seven different groups including sham control group (N = 3 per group). The sham control group was included in order to assess potential artery damage induced by the 5 mm tube manipulation without ablation. Before the experiment, an aorta was symmetrically divided in half based on the two renal arteries. The 5 mm plastic tube was inserted from the proximal side of the renal artery to ensure full contact with the arterial intima. Subsequently, the cooling liquid was injected into the tube for the minimal lumen and medial injury. The diffusing applicator was placed at the center of the tube. The ex vivo test was performed with 6 different laser conditions crossing three total laser energies (300, 400 and 600 J) and two laser powers (10 and 20 W).

Treated tissues were fixed in 4% formalin for 48 hours at 4 °C. The tissues were sectioned at 5 μm thickness and stained with hematoxylin and eosin (HE). Nerve damage was assessed using semi-quantitative scale of 0 to 4: 0=none, 1=minimal, 2=mild, 3=moderate, and 4=severe injury, based on the histological extent of injury [6]. To quantify the extent of the nerve damage, the following parameters were evaluated: (1)

total nerves area; (2) area of mildly to severely injured nerves area (grade ≥ 2); and (3) area of moderately to severely injured nerves area (grade ≥ 3). Mean nerve damages were recorded in each section. The medial damage was assessed individually on a scale of 0 to 4 for histological changes in medial depth: 0=no medial change, 1= $\leq 25\%$ of medial change, 2=25-50% of medial change, 3=51-75% of medial change, and 4= $\geq 75\%$ of medial change [6]. The ablation depth was defined as the distance between the arterial lumen and the deepest moderate nerve damage (grade=3), as measured using an image software Motic DSAssistant (Motic, Kowloon, Hong Kong, China).

3. 연구 결과

A The coagulation of the porcine tissue demonstrates that the predictable and reproducible circumferential thermal lesion can be produced as a function of the laser power and energy. Both coagulation depth and length on the liver tissue were proportionally increased with the total energy. In addition, a larger coagulation area was produced by increasing the laser power while maintaining the same total energy (Fig 1).

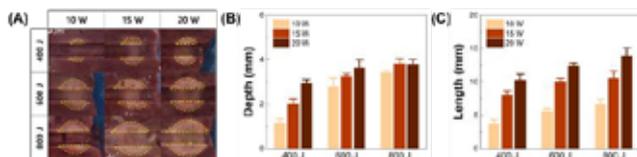


Fig 1. (A) Representative coagulation images of a longitudinal section of the porcine liver tissue (N=5) corresponding to the 1064 nm laser conditions. Yellow dotted line means ablated area. (B) Mean (\pm SD) coagulation depth and (C) length for each the 1064 nm laser conditions.

For the histological results, two groups (20 W for 400 and 600 J) showed significant nerve damage while other groups revealed minimal to mild nerve damage (Fig 2).

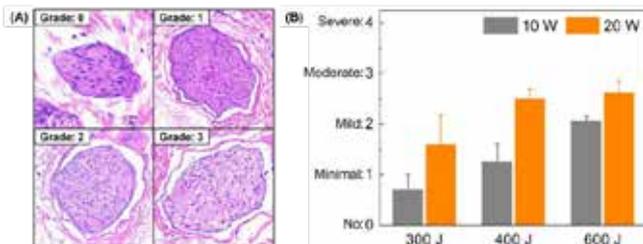


Fig 2. (A) Representative RA nerve images corresponding to a semi-quantitative scale of 0 to 4. Blue colored line indicates perineurium. (B) Mean (\pm SD) nerve damage grade according to the 1064 nm laser conditions. The nerve damage proportionally increased with power level at the same energy.

Furthermore, no endothelial loss was observed in any group compared to the untreated slide in the same sample. For the medial injury, each group showed minimal (grade < 1) medial changes in circumferential medial depth. Remarkable ablation depth could be measured in four groups (10 W for 600 J; 20 W for 300, 400, and 600 J). The ablation depth was significantly greater in the high power at the same total energy (Fig 3).

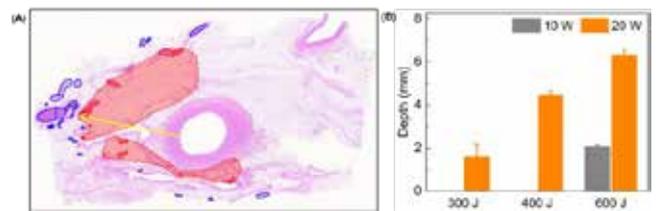


Fig 3. (A) Representative histologic image of ablated area. Red translucent area indicates the ablated area. The yellow arrow represents maximum distance. (B) Significant ablated depth according to the 1064 nm laser conditions.

The current study demonstrated that the 1064 laser at 20 W for 600 J could effectively damage the RA nerves while preventing the endothelial and medial injury. Further in vivo study will be investigated to evaluate the extent of blood pressure reduction and norepinephrine changes including immunohistochemical analysis. after the laser-assisted RDN.

4. Acknowledgements

이 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MIST)(No. 2021R1A6A1A03039211) and 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: 202016B01). 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

- [1] Carey, Robert M., et al. "Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association." *Hypertension* 72.5 (2018): e53-e90.
- [2] Mancia, Giuseppe, et al. "Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage." *Hypertension* 34.4 (1999): 724-728.
- [3] Vonend, Oliver, et al. "Secondary rise in blood pressure after renal denervation." *The Lancet* 380.9843 (2012): 778.
- [4] Vakhrushev, Aleksandr D., et al. "Laser renal denervation: A comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions." *The Anatomical Record* (2022).
- [5] Dong, Tong, et al. "Radiofrequency ablation of renal sympathetic nerve: Numerical simulation and ex vivo experiments." *Advances in Mechanical Engineering* 10.6 (2018): 1687814018781284.
- [6] Sakakura K, Ladich E, Edelman ER, Markham P, Stanley JR, Keating J, Kolodgie FD, Virmani R, Joner M. Methodological standardization for the pre-clinical evaluation of renal sympathetic denervation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:1184–1193. doi: 10.1016/j.jcin.2014.04.024.

Comparison of diffusing beam profiles for treatment of pancreatic cancer

Minh Duc Ta^{1,3}, Yeongeun Kim^{1,3}, Hyun Wook Kang^{1,2,3*}

¹Industry 4.0 Convergence Bionics Engineering, Pukyong National University, Busan, Korea

²Major of Biomedical Engineering, Division of Smart Healthcare, College of Information, Pukyong National University, Busan, Korea

³Marine-Integrated Biomedical Technology Center, Pukyong National University, Busan, Korea

*wkang@pukyong.ac.kr

Abstract

Pancreatic cancer is a highly fatal disease and becoming an increasingly trend of cancer mortality. Laser ablation has become one of numerous modalities for pancreatic cancer focal therapy. The LA technique shows various benefits, including ease of use, low cost, flexibility, and integration. However, the current challenge is to treat strictly targeted tumors with predictable coagulation and even carbonization to minimize thermal injury. The aim of this study is to compare the effectiveness of the diffusing applicators (DAs) with different irradiation profiles (i.e., two-peaks profile, 1 left-skewed peak profile, and 1 right-skewed peak profile) for laser-based pancreatic cancer treatment. The 600- μm optical fibers were used to fabricate and were employed to deliver 980-nm laser light during 60-s irradiation. The simulation models were built to predict the temporal development of temperature distribution during the interstitial coagulation. Ex vivo porcine liver experiments were conducted to validate the performance of the DAs.

1. 연구 배경

According to GLOBOCAN 2023 statics, pancreatic cancer (PC) is the 12th most common cancer and the 7th causing reason of cancer death worldwide [1]. Among different therapeutic options, endoscopic ultrasound (EUS) has become popular and help the investigator visualize the pancreas more detail and treat the targeted tumors under real-time ultrasound guidance. Recently, EUS-guided laser ablation (LA) has been applied in clinical treatment and the outcomes are promising [2]. LA can be used in a minimally invasive manner and integrated with other devices. However, the challenge is to limit the unidirectional laser which causes thermal injury to surrounding health tissues [3].

The aim of this study is to compare the effectiveness of the diffusing applicator (DA) with different irradiation profiles for laser-based pancreatic cancer treatment.

2. 연구 방법

Numerical simulations were performed to predict the temporal development of the temperature and the degree of thermal damage during laser irradiation by COMSOL Multiphysics software (v5.6, COMSOL, Inc., Burlington, MA, USA). Porcine liver was considered as a tested tissue. The 3D model consisted of two parts: liver tissue and diffusing applicator (DA). The tissue was built in a cubic shape. The physical dimension of the tissue was $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$. The DA was 600 μm in core diameter and vertically situated inside the tissue at the middle of the cutting length. The simulated beam profiles were created basing on 980 nm wavelength irradiated at 5 W for 60-s. The discrete method was chose for DA simulation [4].

The multimode fibers with a 600- μm core diameter (FP600URT, Thorlabs Inc., Newton, New Jersey, USA) were used to fabricate the DAs with various beam profiles (i.e., one left-skewed peak, one right-skewed peak, and two-peaks). One left-skewed peak and one-right skewed peak DA were common cases when fabricating, as observed in [4, 5]. After the fabrication, the DAs were sealed with a customized glass

cap (outer diameter = 1.4 mm, length = 15 mm) by an epoxy. Before experiments, a HeNe laser ($\lambda=632 \text{ nm}$, Thorlabs Inc., Newton, New Jersey, USA), in conjunction with a digital camera (D5100, Nikon Corp., Tokyo, Japan) were utilized to observe in term of the spatial distribution of the Das (Fig. 2a, b). For two-peaks DA, the fabrication procedure was included 2 cutting times with a system CO2 laser micro-machine system. The fabricated length was 10 mm. The first cutting time was followed as [5]. Then, the focus point was moved 6 mm in the distal-proximal end direction and gone to near the fiber for deeper cutting.

The proximal and distal ends of the DAs help the doctors determine the treatment area for clinical applications. In this study, the distal end position was at the top of the glass cap. The proximal end was located at a distance (P-D) of 12 mm from the distal end. P-D was the active length for comparing the coagulations in the tissue.

To identify the evenness of the coagulation areas, two geometrical factors were considered: symmetrical ratio (SR) and filling-area ratio (FR) ($SR \leq 1$, $FR \leq 1$). The SR was defined by the ratio of the smaller coagulation portion (S_{s-half}) with the bigger one (S_{b-half}). The two portions were separated by dividing the boundary length in half (Fig. 2a, b). The FR was calculated by the ratio between the coagulation area ($S_{coagulation}$) and its rectangular boundary area ($S_{rectangle}$) (Fig. 2a, b).

3. 연구 결과

To estimate the temporal developments of temperature among different profiles, Figure 1 depicts the simulation results of light propagation during 5 W irradiation after 60 s. The top side was the temperature distribution for each profile. The bottom side demonstrated the temperature developments after 5s, 30s, and 60s at the DA and tissue contacting position. The maximum temperature of ideal profile was maintained at the middle of P-D length and showed the uniform coagulation at both proximal and distal ends. In case of two-peaks profile, the attenuation of two

local intensity peaks was attained to become gradually indistinguishable. Figure 1 indicated that two-peaks profile could give the temperature dispersion better than 1-skewed peaks.

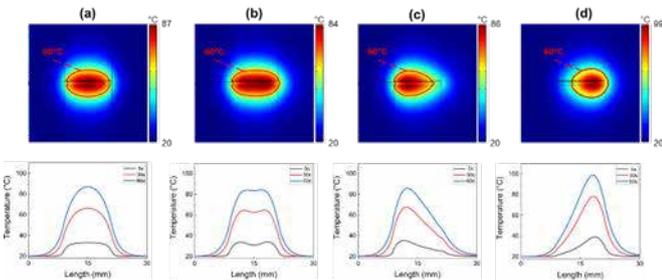


Fig 1. Simulated temporal developments of temperature from: (a) ideal profile, (b) two-peaks profile, (c) 1 left-skewed-peak, and (d) 1 right-skewed peak. Top side is at center cut plane. Bottom side is at surface of diffusing applicator and tissue.

Figure 2 shows the comparisons of thermal coagulation areas between simulations and ex vivo porcine liver tissue experiments after the 60-s irradiation. The boundary on each area was determined in Fig. 2a, b. The P-D length (i.e., $L_{DA} = 12$ mm) was used to specify the rectangular boundary for the coagulation formation. Two factors were investigated in this study (i.e., SF: S_{s-half}/S_{b-half} and FR: $S_{coagulation}/S_{rectangle}$, respectively). In Figure 2c, two-peaks profile yielded the experimentally coagulation equality on P-D sides significantly greater than the others (i.e., $SR = 0.92 \pm 0.06$, 0.7 ± 0.1 , and 0.19 ± 0.1 , $p < 0.01$, respectively). In Figure 2d, two-peaks profile resulted in the coagulation area which can be filled the most space within the boundary area (i.e., $FR = 0.77$ for simulation and $FR = 0.86 \pm 0.03$ for experiment). It was observed that two-peaks profile created higher than 1 left-skewed peak ($FR = 0.7 \pm 0.1$) about 1.2 times and 1 right-skewed peak ($FR = 0.6 \pm 0.08$) about 1.43 times experimentally. The same tendencies of both conditions were achieved in numerical simulations. Figure 2 evidences that two-peaks profile presented the more effective working than the 1 skewed-peak profiles and produced the equivalent results (~90%) with ideal profile (i.e., for two-peaks profile: $SR_{two-peaks} = 0.97$, $FR_{two-peaks} = 0.77$, numerically $SR_{two-peaks} = 0.92 \pm 0.06$, $FR_{two-peaks} = 0.86 \pm 0.03$, experimentally, and for ideal profile: $SR_{ideal} = 0.98$, $FR_{ideal} = 0.69$, numerically).

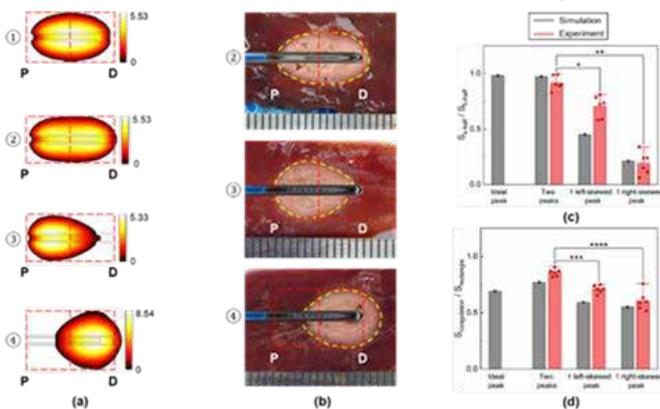


Fig 2. Comparisons of thermal coagulation areas: rectangular boundary determination (a) simulation results and (b) ex vivo porcine liver tissue experiment results (N = 6), (c) symmetrical ratio, and (d) filling ratio (N = 6, $p < 0.01$).

4. Acknowledgements

본 연구는 부경대학교 4차산업융합바이오닉스공학과 및 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (과제번호: 2021R1A6A1A03039211과, 2021R1A2C2003733)

5. 참고 문헌

- [1] Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, Ng K, Chong C, Zheng ZJ, Wong MCS. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):744-754.
- [2] Lee J, Lee S, Truong VG, Lim S, Kang HW, Jung JH, Park JS. Laser ablation of pancreatic cancer using a cylindrical light diffuser. *Lasers Med Sci*. 2022 Aug;37(6):2615-2621.
- [3] Lee J, Park HY, Kim WW, Jeong JY, Lee YD, Choi MH, Kim S, Park JY, Jung JH (2017) Combination treatment with photodynamic therapy and laser ablation in breast cancer: an animal model study. *Photomed Laser Surg* 35:505-512
- [4] Stephan Ströbl, Matthias Domke, Adrian Rühm, and Ronald Sroka, "Investigation of non-uniformly emitting optical fiber diffusers on the light distribution in tissue," *Biomed. Opt. Express* 11, 3601-3617 (2020)
- [5] Trung Hau Nguyen, Suhyun Park, Kyu Kyu Hlaing, and Hyun Wook Kang, "Temperature feedback-controlled photothermal treatment with diffusing applicator: theoretical and experimental evaluations," *Biomed. Opt. Express* 7, 1932-1947 (2016)

향상된 SpO₂ 이미징 시스템: 혈중 산소포화도 매핑을 위한 VIS-NIR LED 기술 통합

김준환^{1*}, 무하마드 리아즈¹, 송예은¹, 유기연¹, 장윤채¹, 아메드 알리¹, 최승호¹

연세대학교 미래캠퍼스 의공학부¹

Enhanced SpO₂ Imaging System: Integration of Dual-Wavelength LED Technology for Blood Oxygen Saturation Mapping

Jun Hwan Kim^{1*}, Riaz Muhammad¹, Ye Eun Song¹, Gi Yeon Yu¹, Yun Chae Jang¹, Ahmed Ali¹ and Seung Ho Choi¹

¹Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Gangwon-do 26493, Republic of Korea

*2019272069@yonsei.ac.kr

Abstract

Pulse oximetry provides a non-invasive method for gauging blood oxygen saturation. Yet, the traditional approach can be error-prone due to discrepancies between the red and near-infrared light profiles and restricts measurements to just one location. Previously, imaging systems utilized RED and NIR LEDs with diverse profiles, resulting in inconsistent light transmittance for red and near-infrared wavelengths based on their placement. Such inconsistencies could introduce fundamental errors when assessing oxygen saturation distribution. To overcome this variability, we introduced SpO₂ Imaging System equipped with harmonized VIS-NIR profiles, leading to the development of an advanced imaging system capable of assessing spatiotemporal information oxygen saturation at peripheral location. We are confident that SpO₂ imaging system can extract spatial data on blood oxygen saturation, offering insights into the oxygenation levels in the peripheral areas of the tissue.

1. 연구 배경

산소 포화도는 혈액 내 헤모글로빈에 결합된 산소의 양을 %로 표현하는 지표이다. 이 지표는 조직에 산소 공급 능력을 나타낸다. 산소 포화도가 95-99%일 때, 조직은 필요한 산소를 충분히 받는다. 건강한 사람은 95% 이상을 보이지만, 92% 이하면 산소 공급이 부족한 것으로 판단될 수 있다. 이는 숨쉬기 어려움, 심장 및 폐 문제, 빈혈 등의 원인이 될 수 있다.

산소 포화도를 측정하는 방식은 크게 침습적 방법과 비침습적 방법으로 구분되며 그 중 비침습적 방법은 투과법과 반사법으로 나뉜다. 반사법은 빛이 생체 조직에 반사되어 광센서까지 도달하는 방식을 사용한다. 반면, 투과법은 빛이 생체 조직을 통과하여 광센서까지 도달하는 방식이다.

비침습적 방법으로 얻어진 광용적맥파 (Photoplethysmography, PPG) 신호는 조직에 RED 및 NIR(Near-Infrared) 빛을 조사함으로써 생성된다. 이 신호는 산화 헤모글로빈과 환원 헤모글로빈의 특성을 바탕으로 혈중 산소 포화도를 산출한다. 헤모글로빈은 신체 내에서 주요한 빛 흡수 분자 중 하나로, 그 흡수 능력은 빛의 파장에 따라 달라진다[1]. Fig 1c는 본 연구에서 사용한 조명 시스템의 LED소자 파장별로 산화 헤모글로빈과 환원 헤모글로빈의 분자흡광계수를 보여준다. RED 빛인 660nm 파장에서 환원 헤모글로빈의 흡수가 산화 헤모글로빈보다 강하게 나타나며, 반면 NIR 빛인 940nm 파장에서는 산화 헤모글로빈의 흡수가 강하다. PPG 신호는 주로 산소가 풍부한 동맥혈의 변화를 감지한다. 660nm와 940nm 파장의 빛이 조직에 입사하면, 이 빛은 동맥, 정맥, 뼈, 그리고 다른 생물학적 조직들에 의해 흡수된다(Fig 1b). 대다수의 RED 및 NIR 빛은 정맥, 뼈, 그리고 다른 생물학적 조직들에 의해 흡수되지만, PPG 신호는 주로 맥박이 있는 동맥혈에서 파생된다.

산소 포화도를 측정하는 방법은 다양하며, 그 중 가장 널리 알려진 비침습적 방법은 혈중 산소포화도 측정기(Pulse Oximeter)이다. 이 기기를 통해 손가락, 귓바퀴, 이마 등의 신체 말단 부위에 부착하여 쉽고 빠르게 산소 포화도를

확인할 수 있다. 그러나 기존의 Pulse Oximetry는 두개의 조명 프로파일이 일치하지 않아 오류가 있으며, 단일 위치에서만 측정할 수 있다는 한계가 있다. 이러한 한계점을 극복하기 위해, 본 연구에서는 산소 포화도 분포를 확인할 수 있는 이미징 시스템을 소개하였다. Humphreys와 Markham[2]은 760nm와 880nm 파장에서의 PPG 신호를 캡처할 수 있는 CMOS 카메라를 포함한 비접촉식 시스템을 제안하였다. 이 시스템은 두 가지 파장의 빛을 차례로 손가락에 비추어 동맥의 맥박을 감지했고, 그 결과는 시중에 판매되고 있는 접촉식 산소포화도 측정기보다 정확성이 뛰어나고 시각적으로도 뛰어나다는 것을 알 수 있다.

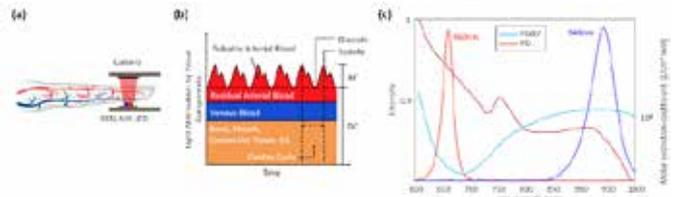


Figure 1. (a) PPG 측정 방법 중 투과형, (b) PPG의 맥동성분과 비맥동성분 구성, (c) 600nm에서 1000nm 파장 범위 내의 660nm 및 940nm 파장 LED의 스펙트럼과 산화 헤모글로빈 및 환원 헤모글로빈의 분자흡광계수를 포함한 그림

2. 연구 방법

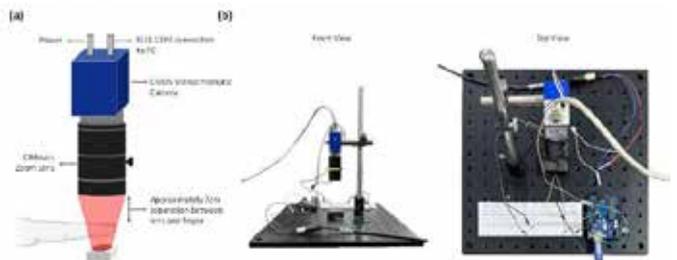


Figure 2. (a) 제안한 이중 파장 LED를 활용한 혈중 산소포화도 측정 이미징 시스템을 도식화한 그림, (b) 하드웨어 트리거, PC 연결, 카메라, 조명, 전원 공급기를 포함한 실험 설정의 정면 및 상단도.

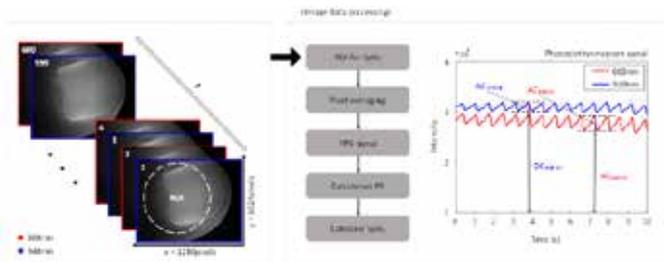


Figure 3 이미지 데이터 처리 과정 및 660nm 및 940nm PPG 신호의 AC와 DC 구성 요소 표시

시스템은 VIS-NIR LED(KED691DS3)와 CMOS 카메라와 Arduino Controller로 구성되었다. VIS-NIR LED는 660nm와 940nm 파장대역에서의 프로파일이 일치하는 소자이며, 이 소자와 카메라에 트리거 신호를 보내기 위해 Arduino Controller 소자를 사용하였다.

트리거 신호에 따라 손가락 말단 부위 이미지 데이터를 얻는다. 손가락 말단에서 획득한 이미지는 PPG 신호를 분석하기 위해 MATLAB을 활용하여 영상처리를 수행하였다. 분석을 위해 PPG 신호에서 ROI(Region of Interest)를 지정하였다. 이후 시간에 따른 변화를 시각화하기 위해 시간 벡터를 생성하고, 이로부터 PPG 신호를 얻었다. PPG 신호를 통해 흡광도 비율을 구하여 산소포화도(SpO₂) 값을 추정하였다[3].

3. 연구 결과

VIS-NIR LED 소자에서 660nm와 940nm 파장대역 프로파일이 일치함을 증명하였다.

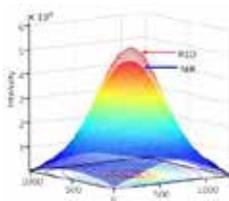


Figure 4 660nm와 940nm 파장대역 LED 소자의 프로파일

RED, NIR에서 7개 구역에서의 PPG신호를 측정하여, 신호들 간의 일관성을 통해 신호의 측정이 공간적 변화에 영향을 받지 않음을 증명하였다. 또한 PPG신호에서 나타난 생리학적 현상을 통해 PPG 신호의 유효성을 추가로 뒷받침하였다. SNR값을 구하여 PPG신호가 공간적 변화에 영향을 받지 않음을 증명하였으며 데이터 신뢰성을 뒷받침하였다. PPG 신호를 Fast Fourier Transform하여 맥동성분을 통해 PPG 신호의 유효성을 입증하였다.

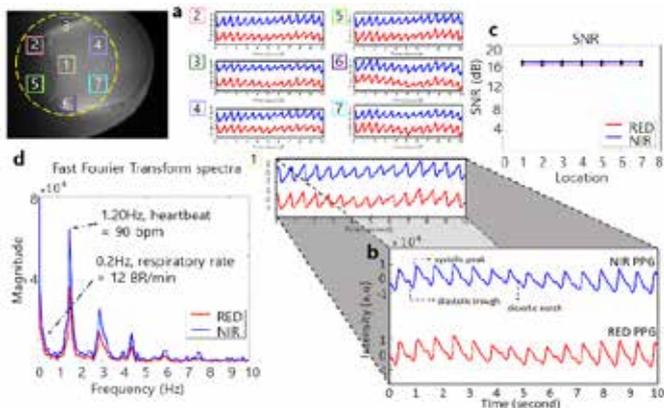


Figure 5 (a) RED, NIR에서 7개 구역에서의 광투량 PPG신호. (b) RED, NIR에서 시간에 따른 광흡수량 PPG신호. (c) 구역에 따라 SNR 값을 나타낸 그래프. (d) PPG 신호를 Fast Fourier Transform한 그래프.

손가락 전체 부위에서의 PPG 평균을 보여주는 세 주기의 PPG 파형과는 다르게 15개의 이미지에서는 각 픽셀에서의 변화가 있었다. 픽셀값이 증가할수록 맥동성 혈류가 증가함을 이미지화 하였다. PPG 파형에서 수축기에 해당하는 가장 높은 peak는 맥동혈류가 상대적으로 적은 부분을 나타내며, 시간이 흐를수록 맥동혈류가 증가하였음을 이미지화 하였다. 각 파장에서 처리된 15개의 이미지와 PPG 파형은 손가락 말단의 맥동 혈류와 심주기 사이의 명확한 연관성을 보여주었다. 개발한 시스템으로 피실험자를 측정할 때의 SpO₂는 98.32%이고 동시에 상업용 환자 모니터(model M40, MEDIANA Co., Ltd., Wonju, Republic of Korea)를 사용하였을 때의 SpO₂는 99%이므로 정확성을 증명하였다.

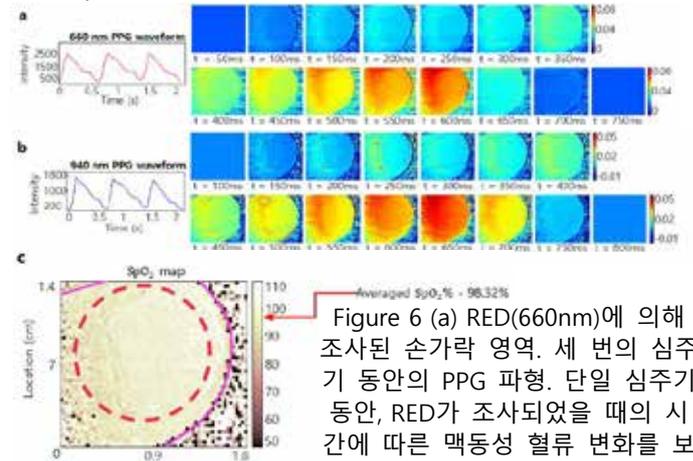


Figure 6 (a) RED(660nm)에 의해 조사된 손가락 영역. 세 번의 심주기 동안의 PPG 파형. 단일 심주기 동안, RED가 조사되었을 때의 시간에 따른 맥동성 혈류 변화를 보여주는 처리된 15개의 이미지.

Figure 6 (b) NIR(940nm)에 의해 조사된 손가락 영역. 세 번의 심주기 동안의 PPG 파형. 마찬가지로, 단일 심주기 동안, NIR가 조사되었을 때의 시간에 따른 맥동성 혈류 변화를 보여주는 처리된 15개의 이미지.

Figure 6 (c) 손가락 말단의 타당한 측정 영역 내에서의 혈중 산소 포화도의 공간적 분산을 나타내는 SpO₂ map.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF), grant funded by the Korean government (MSIT) (No. 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). This work was also carried out with the support of "Cooperative Research Program for Agriculture Science & Technology Development (Project No. PJ015373)" Rural Development Administration, Republic of Korea.

5. 참고 문헌

- [1] Tamura, T. Current progress of photoplethysmography and for health monitoring. Biomed. Eng. Lett. 2019, 9, 21–36.
- [2] Humphreys, K.; Markham, C.; Ward, T.E. A CMOS camera-based system for clinical photoplethysmographic applications. In Opto-Ireland 2005: Imaging and Vision; SPIE: Bellingham, WA, USA, 2005.
- [3] Yin, Y.; Shu, S.; Qin, L.; Shan, Y.; Gao, J.-H.; Lu, J. Effects of mild hypoxia on oxygen extraction fraction responses to brain stimulation. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2021, 41, 2216–2228.

레이저 플라즈마를 이용한 1차원 공간 영상 구현

박기현¹, 안진수¹, 이지호¹, 송영재¹, 강현욱², 김규범¹, 정순철¹, 김형식^{2*}

¹건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 바이오메디컬공학과

²건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과

Development of one-dimensional mid-air display using laser induced plasma

Ki-Hyeon Park¹, Jinsu An¹, Ji-Ho Lee¹, Young-Jae Song¹, Hyeon-Wook Kang², Kyu-Beom Kim¹, Soon-Cheol Chung¹, Hyung-Sik Kim^{2*}

¹Department of Biomedical Engineering, School of ICT Convergence Engineering, College of Science & Technology, Konkuk University, Chungju, South Korea

²Department 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 a mid-air tactile plasma line using three different pulsed semiconductor laser models and discover the conditions of one-dimensional plasma line generation. By utilizing galvanometer scanners and optical elements, we conducted 4 different methods to develop a plasma dot to a line of 10 mm length. The first method is generating a mid-air static dash lines of plasma and overlap it thoroughly to display a continuous line by adjusting the Scanner Speed and Jump Speed of the galvanometer scanners. The second method is by shifting all plasma dot in one direction, generating an afterimage and overlap it to display a line. The third method is by shifting the plasma dot to the opposite direction of each other, generating an afterimage and overlap it to display a line. The last method is shuttling the plasma dot, generating an afterimage and overlap it to display a line. By controlling the galvanometer scanner at the best developing condition, we observed a thick mid-air dash plasma line of uneven density from the first method. From the second method, we observed shifting mid-air plasma dots rather than a line. From the third method, we observed a flashing mid-air plasma line with improved density. From the last method, we observed a smooth mid-air plasma line with even density and luminosity.

1. 연구 배경

원거리에서 사용자에게 다감각적 상호작용을 전달하기 위해 홀로그램, 가상현실(Virtual Reality), 증강현실 (Augmented Reality) 같은 다양한 인터페이스 기술들이 연구되고 있다. 이런 인터페이스 기술 중에는 사용자에게 실제 접촉을 하지 않고도 촉감을 제시 시스템이 개발되고 있다.

레이저 유도 플라즈마를 이용한 촉감 시스템은 이러한 기술 중 하나이다. 이는 공중에 레이저 유도 플라즈마를 생성하여 발생하는 압력과 자극을 이용해 촉감을 구현한다. 플라즈마는 공중의 한 지점을 펄스 레이저와 렌즈로 집광하여 모인 에너지가 공기의 문턱 에너지(Threshold Energy; $\approx 10^8 \text{ W/cm}^2$)를 넘으면서 생성된다[1]. 레이저 플라즈마를 이용한 비접촉식 촉감 시스템은 그 밖의 촉감 제시 방법들과 달리 정확하고 정밀한 촉감 구현이 가능하다[2].

이러한 비접촉식 촉감 제시 시스템은 단순히 촉감을 유발하는 기술이 아닌 사용자와 상호작용을 할 수 있도록 설계되어야 한다. 본 연구에서는 레이저 플라즈마 기반 비접촉 촉감 제시 장치를 위해 사용자가 상호작용할 수 있는 형태로 플라즈마를 공간상에 생성하고자 한다. 따라서 점으로 생성되는 플라즈마를 1차원의 선으로 구현하여 사용자가 상호작용할 수 있도록 한다. 1차원 공간의 플라즈마 선분의 생성 조건과 생성 방법에 대해 연구하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서 Montfort Laser사의 M-NANO Nd:YAG All-in-one series (Montfort Laser, Vorarlberg, Austria) PR133 Laser, PR139 Laser, PR147 Laser 장비들을 사용하였다. 레이저 장비의 제어를 위해 제어 소프트웨어 M-NANO GUI과 마이크로 컨트롤러를 사용하였다. 플라즈마 선분 생성을 위해 QP Series 3D Post-Scanning System(3D Galvo Scanner; Ray-Motion, AnShan Liaoning Province, China)과 Atom 10 2D Scanner(2D Galvo Scanner; Ray-Motion, AnShan Liaoning Province, China)를 사용하였다. Galvo Scanner의 제어를 위해 제어 프로그램 Ray-Marking과 Marking Mate를 사용하

였다.

플라즈마 선분 생성 실험을 위해 레이저 장비들, Galvo Scanner, F-Theta lens, $\lambda/2$ Waveplate, Polarizing-Beam Splitter(PBS)로 실험환경을 그림 1 과 같이 구성하였다. PR133 Laser, PR139 Laser, PR147 Laser의 출력은 모두 수평 편광되어 있다. PR133 Laser의 출력은 2D Scanner로 입력된다. PR139 Laser의 출력은 PBS를 통과해 3D Galvo Scanner로 입력된다. PR147 Laser의 출력은 $\lambda/2$ Waveplate를 통과해 수직 편광이 되고 PBS에 반사되어 3D Galvo Scanner로 입력된다. 펄스 레이저는 100mm F-Theta Lens를 이용해 한 곳에 집중시켜 플라즈마를 생성하고 Galvo Scanner를 이용해 플라즈마를 이동시킨다.

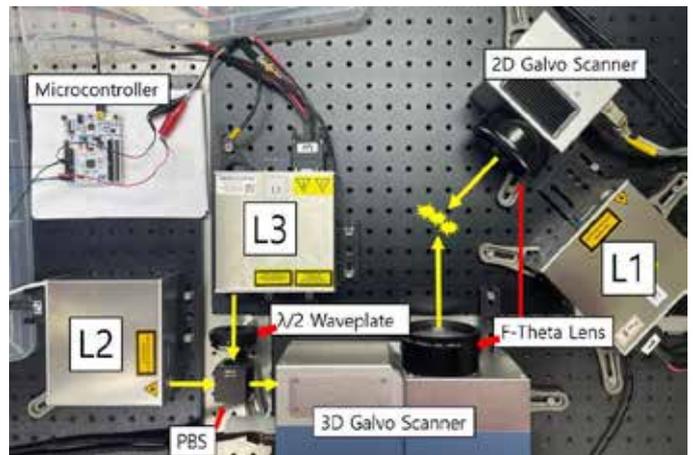


그림 1. 플라즈마 선분 생성을 위해 구현된 실험환경

플라즈마 선분 생성을 위한 변인은 Scanner Speed [mm/s], Jump Speed [mm/s]로 설정하였다. Scanner Speed는 플라즈마가 이동하는 속도를 의미하고, Jump Speed는 플라즈마가 이동을 마치고 원위치로 돌아가는 속도를 의미한다. 각 펄스 레이저의 트리거 빈도수는 50 Hz로 고정하고 플라즈마 선분의 길이는 10 mm로 설정하였다.

Galvo Scanner의 Scanner Speed, Jump Speed를 조절해 4

가지 방법으로 플라즈마 선분을 생성한다. 첫번째 방법은 Scanner Speed를 조절해 공중에 정적으로 떠 있는 점선을 생성한다. 각각의 점선을 빈틈에 겹쳐 연속적인 실선으로 구성하는 방법으로 그림 2.(a)에 나타내었다. 두번째 방법은 플라즈마를 한 방향으로 이동하여 여러 잔상을 생성하는 방법이다. 잔상을 겹쳐 선처럼 구성된 모습을 그림 2.(b)에 나타내었다. 세번째 방법은 각 플라즈마의 이동 방향을 반대로 하고 잔상을 생성하는 방법이다. 서로 다른 방향으로 이동하는 잔상을 겹쳐 선분처럼 구성된 모습을 그림 2.(c)에 나타내었다. 네번째 방법은 플라즈마를 왕복으로 이동하여 잔상을 생성하는 방법이다. 양방향으로 왕복 이동하는 플라즈마 잔상을 겹쳐 선분처럼 구성된 모습을 그림 2.(d)에 나타내었다

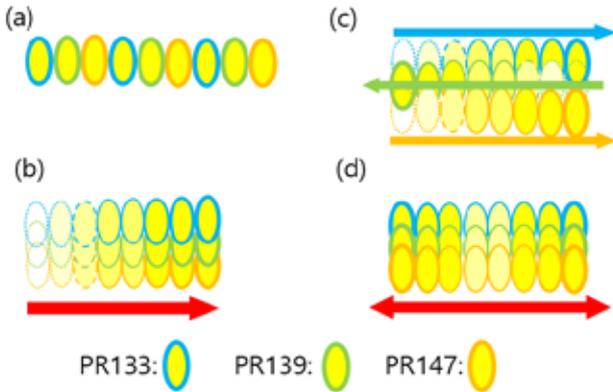


그림 2. 다양한 1차원 공간 촉감 제시 방법

3. 연구 결과

첫번째 방법으로 공간상에 1차원 플라즈마 선분이 보이도록 하였다. 표 1.(a) 조건으로 플라즈마 선을 생성하여 그 모습을 그림 3.(a)에 나타내었다. 2D Galvo Scanner는 Scanner Speed 130 mm/s, 3D Scanner는 Scanner Speed 650 mm/s 에서 플라즈마가 공중에 정지한 채 점선을 이루었다. 각 Galvo Scanner의 Jump Speed는 5000 mm/s로 설정하여 플라즈마가 오른쪽으로 이동하도록 하였다. 플라즈마 점들이 일직선의 형태로 모여있지만 선분이 아닌 두꺼운 점선으로 생성된다. 또한 점들이 모여있는 밀도가 낮아 불규칙한 점선이 확인되었다.

두번째 방법으로 플라즈마의 잔상을 이용하여 공간상 1차원 선분이 보이도록 하였다. 표 1.(b) 조건으로 플라즈마 선분을 생성하여 그 모습을 그림 3.(b)에 나타내었다. 2D Galvo Scanner는 Scanner Speed 50 mm/s, 3D Galvo Scanner는 Scanner Speed 300 mm/s로 설정하였다. 각 Galvo Scanner의 Jump Speed는 5000 mm/s로 설정하여 플라즈마가 오른쪽으로 이동하도록 하였다. 플라즈마 점들의 밀도가 향상되어 형태가 더 명확하다. 하지만 잔상의 빛의 세기가 약하고 불균일하며 오히려 점이 이동하는 형태로 생성된다.

세번째 방법으로 플라즈마의 잔상을 이용하여 공간상 1차원 선분이 보이도록 하였다. 표 1.(c) 조건으로 플라즈마 선분을 생성하여 그 모습을 그림 3.(c)에 나타내었다. (b)의 조건에서 Scanner Speed와 Jump Speed의 값을 맞추어 플라즈마가 왼쪽으로 이동하도록 설정하였다. 이 방법으로 플라즈마 선분의 모습을 확인할 수 있었다. 플라즈마 선분의 밀도가 높으며 엇갈리는 잔상이 빛의 세기를 보완하기 때문에 균일하게 관측되었다.

네번째 방법으로 플라즈마의 잔상을 이용하여 공간상 1차원 선분이 보이도록 하였다. 표 1.(d) 조건으로 플라즈마

선분을 생성하여 그 모습을 그림 4.(d)에 나타내었다. 2D Scanner, 3D Scanner 각각 Scanner Speed와 Jump Speed를 300mm/s, 600mm/s로 일치하게 설정하여 플라즈마가 왕복으로 이동하도록 하였다. 이 방법으로 플라즈마 선분의 모습을 확인할 수 있었다. 플라즈마 선분의 밀도와 빛의 세기가 거의 균일했으며 시각적으로 플라즈마 선분이라고 판단할 수 있는 정도이다.

(a)	Laser Model	Scanner Speed [mm/s]	Jump Speed [mm/s]
	PR133	130	5000
	PR139	650	5000
	PR147	650	5000

(b)	Laser Model	Scanner Speed [mm/s]	Jump Speed [mm/s]
	PR133	50	5000
	PR139	300	5000
	PR147	300	5000

(c)	Laser Model	Scanner Speed [mm/s]	Jump Speed [mm/s]
	PR133	5000	50
	PR139	5000	300
	PR147	5000	300

(d)	Laser Model	Scanner Speed [mm/s]	Jump Speed [mm/s]
	PR133	300	300
	PR139	600	600
	PR147	600	600

표 1. 4가지 방법의 Galvo Scanner의 구동 조건

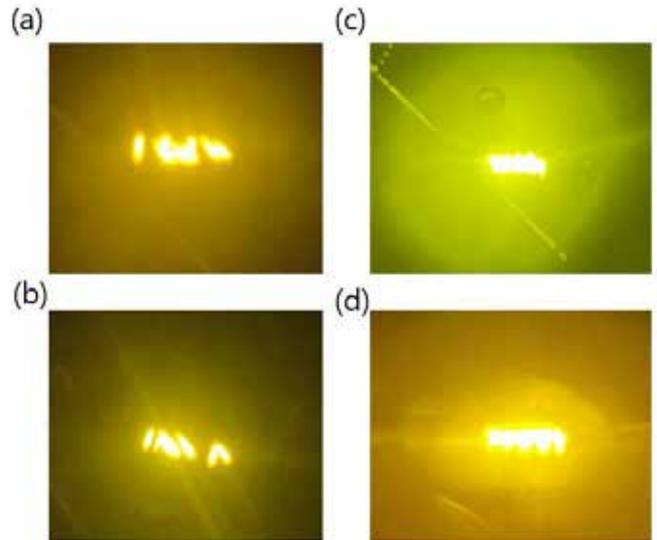


그림 3. 각 방법을 통해 생성한 플라즈마 선분

4. Acknowledgment

이 논문은 한국연구재단의 중견연구자지원사업의 지원을 받아 수행된 것임(NRF-2021R1A2C2009136).

5. 참고문헌

- [1] 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.
- [2] Ochiai, Yoichi, et al. "Fairy lights in femtoseconds: Aerial and volumetric graphics rendered by focused femtosecond laser combined with computational holographic fields." *ACM Transactions on Graphics (TOG)* 35.2 (2016): 1-14.

U.S. FDA 인증 가정용 수면 무호흡증 검사 기기의 시험검사 기준 규격

박지현¹, 이충근², 신항식¹

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 융합의학과, ²이충근 박사님 소속 기재 필요

Standard Specifications for Testing of U.S. FDA-Cleared Home Sleep Apnea Testing Devices

Ji Hyeun Park¹, Chungkeun Lee², Hangsik Shin^{1*}

¹Department of Convergence Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

²이충근 박사님 소속 기재 필요

*hangsik.shin@amc.seoul.kr

Abstract

The purpose of this paper is to undertake a review to elucidate the international standards being adopted by various Home Sleep Apnea Testing (HSAT) devices. We sourced data from the FDA's 510(k) and De-novo databases to understand the standards used by different portable device types. From 59 reports across three product codes, we found that all device types prioritize electrical safety and electromagnetic compatibility. Type 3 devices also consider biocompatibility and cybersecurity standards, while many Type 4 devices lack clear standard listings. As the development and innovation of HSAT devices continue, understanding and applying international standards become increasingly important. Adopting a meticulous approach to these standards is crucial for ensuring both the quality of the devices and the safety of the users.

1. 연구 배경

수면 무호흡증은 수면 중에 10초 이상 호흡이 중단되는 무호흡 현상이 시간 당 5회 이상 발생하는 질환으로, 이는 환자에게 주간 졸림과 기억 및 집중력 저하와 같은 증상을 초래한다[1]. 수면 무호흡증의 표준적인 진단 방법은 수면다원검사(Polysomnography, PSG) 시행이지만, 이는 의료 기관에서만 진행하므로 긴 대기 시간, 낮은 환경에서의 검사로 인한 재현성 부족 등과 같은 어려움이 발생한다. 이러한 배경에서 가정 수면 무호흡증 검사(Home Sleep Apnea Testing, HSAT)기기와 같은 다른 방법들이 도입되었는데, HSAT는 환자들의 평소 생활하는 환경인 가정에서 저렴한 비용으로 검사를 받을 수 있기에 점차 수요가 증가하고 있다[2,3]. 특히, 코로나-19로 인해 임상에서의 PSG 진단이 거의 중단되었을 때도 HSAT는 지속적으로 활용되어왔다[4]. 미국 수면의학회(American Academy of Sleep Medicine, AASM)는 HSAT 기기를 휴대용 기기(Portable Device, PD) 2~4로 명명하고 특히, 유형 3을 가장 권고하고 있다[3]. 그럼에도 불구하고, HSAT 기기는 모든 유형을 포괄하는 허가 및 규격에 대한 명확한 기준이 부재하며, 제조사의 판단에 따라 다양한 시험 검사가 적용되고 있다. 더욱이, FDA's 510(k) 규정 하에는 기존 기기(predicate device)와의 동등성만 입증하면 충분하다는 점에서 엄격한 지침이 부족한 실정이다. 이러한 상황은 HSAT 기기의 규격과 시험검사 기준에 대한 조사와 체계적인 분석의 필요성을 높이고 있다. 해당 연구에서는 FDA 허가를 받은 HSAT 기기들이 어떤 기준 규격을 적용했는지 파악하여 향후 가이드라인 제작에 활용하고자 한다.

2. 문헌 조사

본 연구는 미국 FDA의 510(k) 및 De-novo 데이터베이스를 활용하여, 2003년 8월부터 2023년 8월까지의 자료를 조사하였다. 검색은 다음의 키워드를 사용하였다: 'Sleep apnea' OR 'Breathing frequency' OR 'Ventilatory effort' OR 'Sleep monitor' OR 'Sleep analysis'. 초기 검색에서는 총 21개의 제품코드(product code)에 대한 1,034개의 레포트가

나타났다. 선별 단계에서 중복되는 제품코드를 제거하였고, HSAT와 관련이 없는 제품코드도 제외하였다. 마지막으로 2003년 8월 이전에 발표되거나, 분류 제품코드(Classification product code)가 아닌 후속 제품코드(Subsequent product code)로 기록되거나, 요약(Summary) 정보가 누락되거나 AASM의 휴대용 기기에 대한 정의에서 HSAT 외 유형의 기기들을 모두 제외하였다. 취합된 레포트들은 정보를 나누어서 기기 이름, 측정 파라미터, 환경, 시험검사 규격을 기록하였고, 이를 통해 PD 유형을 도출하였다. 자료 분석은 2가지로 수행하였다: 첫째, HSAT의 광범위한 시험검사 표준을 규명하기 위해 모든 ISO와 IEC 표준을 단계별로 취합하고 표로 정리하였다. 둘째, 각각의 PD 유형별로 어떤 시험검사가 적용되는지를 파악하기 위해 조작적 정의로 카테고리를 나누고 빈도 분석을 바차트로 시각화 하였다. 분석은 R version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 프로그램을 통해 수행하였다.

3. 연구 결과

최종적으로 59개의 레포트가 분석에 포함되었다. 연구의 결과 중 첫 번째는 HSAT에 활용된 시리즈 규격을 포괄하는 것이다. 시험검사 항목들은 (1) 설계 및 개발 단계, (2) 장비 본체 및 센서, 인체 접촉의 단계 순서로 제시하였다(그림 1).

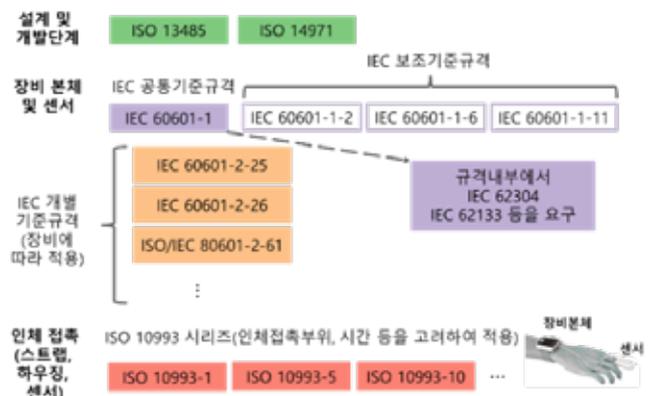


그림 1. HSAT에 활용된 시리즈 규격의 구조

(1)설계 및 개발단계에서는 ISO 13485와 ISO 14971을 통해 품질관리와 위험관리 프로세스를 관리한다. (2)장비 본체 및 센서는 의료 기기의 기본 안전성과 필수 성능에 대한 요구사항을 제시하는 IEC 60601 공통 규격 시리즈가 적용되었다. 여기서 파생된 IEC 60601-1-X는 특정 파트에 대한 보조 규격으로, 예를 들어 전자기적 호환성 요구사항, 전자기기의 사용성, 개인용 전자 의료기기 (가정용 헬스케어)가 여기에 해당된다. IEC 60601-2-X 및 IEC 80601-2-X는 IEC 개별 기준 규격으로서 장비의 품목에 따라 안전 및 성능에 대한 특정 요구 사항을 제시하는데 심전도계, 뇌파계, 펄스옥시미터 등이 해당 규격에 적용된다. 마지막으로 (3)인체 접촉은 스트랩, 하우징, 센서를 의미하며 해당 규격으로는 ISO 10993 시리즈가 적용된다. 이 시리즈는 의료기구나 재료의 생물학적 평가에 대한 요구사항을 제시하며 세포독성, 피부자극 및 과민 테스트 등을 포함한다.

두 번째 결과는 PD 유형에 따라 어떤 시험검사가 활용되고 있는지 조사한 것이다(그림 2). 카테고리 항목의 조작적 정의는 위험관리(Risk Management; ISO 14971), 의료기기 품질 경영 시스템(Quality Management system; ISO 13485), 전기 안전성(Electrical Safety; IEC 60601-1 등), 전자파 적합성(Electromagnetic Compatibility; IEC 60601-1-X 등), 사용 적합성(Usability; IEC 60601-1-6 등), 소프트웨어 검증(Software Validation; IEC 62304), 사이버 보안(Cyber Security; ISO/IEC 27002), 배터리 안전성(Battery Safety; IEC 62133 등), 성능 및 기기 테스트(Performance and Functional Test; ISO 80601-2-X), 보호등급패키지(Degrees of Protection Package; IEC 60068-2-1 등), 생체적합성(Biocompatibility; ISO 10993 등), 기타(ETC; 공식 표준이 아닌 경우), 미기재(N/S)로 나누었다.

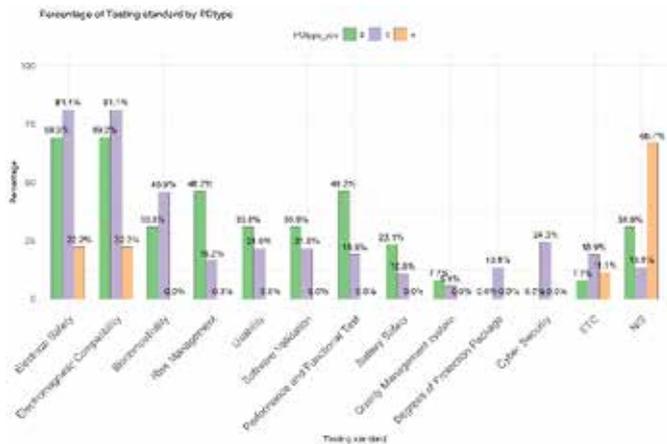


그림 1. 각 PD 유형에 따른 시험검사 항목별 분포

모든 PD 유형에서 전기안전성과 전자파 적합성이 가장 높은 분포를 보였다. 각 항목별로는 PD 유형 2는 위험관리(46.2%), 성능 및 기능 테스트(46.2%) 역시 주요 항목으로 나타났다. PD 유형 3은 체적합성(45.9%)이 주요 영역이었으며 다른 유형들과 다르게 사이버 보안(24.3%)과 보호등급패키지(13.5%) 규격을 사용한 기기가 있음을 파악하였다. 마지막으로 PD 유형 4는 미기재 비율이 66.7%로 대다수를 차지한다. 이를 통해 유형 4는 구체적인 시험검사 정보가 부족하거나 누락되었음을 알 수 있다.

4.고찰 및 결론

HSAT 기기의 개발이 지속되는 현 상황에서 국제 표준 시험검사를 적용하는 것은 제품의 품질 향상과 사용자의

안전성 보장에 중요한 역할을 한다. 결과를 바탕으로 PD 유형2 기기는 PSG에 가장 가까운 형태로 병의원에서도 사용 가능하기에 기기의 사용성을 중점적으로 고려한 표준(전기 안전성, 전자파 적합성, 성능 테스트, 위험관리, 생체적합성, 소프트웨어 검증 등)이 적용되었다. 유형 3은 다른 유형에 비해 다양한 항목이 적용되었으며, 높은 비율을 차지했던 생체 적합성 외에도 사이버 보안항목이나 포장의 안전성과 같은 독특한 항목들과 소프트웨어 검증, 사용성, 성능 테스트에 중점을 두어 집에서도 안전한 검사를 지원하고자 함을 알 수 있었다. 그러나 유형 4 기기의 경우, 시험검사 정보의 대부분이 절반 이상이 누락되어 있어, 추후 품질 향상을 위한 규격 적용의 투명성을 강화할 필요가 있음을 파악하였다. 의료 기기로서 HSAT 기기의 성능 평가에 대한 표준이 없는 현 시점, FDA 인증을 받은 기기들이 어떤 기준 규격을 적용했는지를 통해서 향후 가이드라인 제작에 활용 가능할 것으로 기대한다.

5. Acknowledgements

본 연구는 2023 년도 식품의약품안전처 연구개발비(RS-2023-00215716)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

6. 참고 문헌

[1] K. Banno and M. H. Kryger, "Sleep apnea: clinical investigations in humans," *Sleep medicine*, Vol. 8, No. 4, p. 400-426, 2007

[2] C.-J. Hung, B.-H. Kang, Y.-S. Lin, and H.-H. Su, "Comparison of a home sleep test with in-laboratory polysomnography in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome," *Journal of the Chinese Medical Association*, Vol. 85, No. 7, p. 788-792, 2022

[3] A. L. Chesson Jr, R. B. Berry, and A. Pack, "Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults," *Sleep*, Vol. 26, No. 7, p. 907-913, 2003

[4] K. G. Johnson, S. S. Sullivan, A. Nti, V. Rastegar, and I. Gurubhagavatula, "The impact of the COVID-19 pandemic on sleep medicine practices," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 17, No. 1, p. 79-87, 2021

의료기기 사용적합성의 신뢰성 향상을 위한 형성 및 총괄평가 틀 개발

노소연¹, 이가영¹, 김영모¹

건양대학교 의공학부¹

Development of formative and summative evaluation tools to improve reliability of medical device usability

So-Yeon Noh¹, Ga-Young Lee¹, Young-mo Kim¹

School of Biomedical Engineering¹, Konyang University, Korea

nsy4094@naver.com, gy090733@naver.com, ymkim@konyang.ac.kr

Abstract

Medical devices are subjected to formative and summative evaluations during the development phase by following the process of usability engineering to control incorrect use. In order to help manufacturers create their own formative and summative conformity assessment plans and reports, we have developed a plan and report tool that applies an analytical approach. In doing so, we aim to help develop safe and effective medical devices by accurately analyzing errors in the use of medical devices.

1. 연구 배경

의료기기 산업은 현재 국외·국내에서 모두 뚜렷한 성장세를 보이며, 미래의 주요 성장 산업 중 하나로 꼽힌다. 이러한 성장을 반영하여 식품의약품안전처에서는 의료기기법을 통해 의료기기 전주기 과정에 대한 품질경영시스템을 강화하고, 안전성과 유효성이 보장되는 의료기기만이 유통되도록 해 국민 보건의 향상에 기여하고자 한다. 더불어, 의료기기법의 시행과 함께 「의료기기 GMP」 제도를 도입하여 의료기기의 제조 및 품질관리를 명확히 하고자 하였다. 이로써 「의료기기 GMP」(식약처 고시) 개정에 따라 모든 의료기기가 사용적합성 준수해야 하며, 2022년 7월 1일 이후 1~4등급 의료기기 GMP 심사 시 사용적합성을 포함하도록 하였다. 이것은 사용적합성의 중요성이 점차 강조되고 있다는 것을 나타낸다.⁵

사용적합성(Usability)은 의료기기의 사용을 의도된 사용 환경 및 오용에 있어서도 용이하게 함으로써 유효성, 효율성 및 사용자 만족도를 달성하는 사용자 인터페이스의 특징을 말한다. 사용적합성을 고려한 의료기기를 설계하려면 제조자는 사용적합성 공학 프로세스에 따라 인간의 행동, 능력, 한계 및 기타 특성에 관한 지식을 의료기기 설계에 적용하고, 올바른 사용 및 발생 가능한 위험을 평가하여 위험을 낮추도록 해야 한다. 이를 설계 입력 단계부터 고려하면 사용 오류로 인한 설계 변경 및 비용 손실을 최소화할 수 있고, 판매 후 사용 오류에 따른 사고를 방지하여 의료기기의 안전성 향상 및 기업의 신뢰도를 높일 수 있다. 이 프로세스를 적용하면 의료기기를 사용하는 사용자에게 의료사고 또는 부작용을 초래할 수 있는 위험을 거를 수 있다.⁶

사용적합성 공학 프로세스를 의료기기에 적용해서 그 결과물로 사용적합성 공학 파일을 생성한다. 이 파일은 사용적합성 평가 계획서 및 보고서를 포함하는데 이는 의료기기에 대한 사용자의 정확한 사용을 유도하고 사용오류 및 위험요소를 찾아내어 의료기기 안전성을 향상하기 위한 활동이다. 이러한 사용적합성 평가는 형성과 총괄평가로 구분된다.

의료기기 설계단계에서 수행하는 사용적합성 평가 방법 중 형성평가는 사용자 인터페이스 설계의 강점, 약점 및 예상치 못한 사용오류를 알아보기 위해 의도적으로 수행한 사용자 인터페이스 평가에 해당한다. 총괄평가는 사용자 인터페이스를 안전하게 사용할 수 있는 객관적 증거를 얻기 위해 의도적으로 사용자 인터페이스 개발의 끝부분에서 수행한 사용자 인터페이스의 안전한 사용을 확인하기 위해 시행

된다. 따라서 형성평가는 다회에 걸쳐 수행할 수 있고, 총괄평가는 의료기기의 사용적합성이 확보되었는지에 대해 최종적으로 1회 수행한다. 사용자 인터페이스의 형성·총괄평가는 사용적합성 공학 프로세스의 중요한 부분이며, 새로운 위험요소나 상황을 식별하고 위험 통제 방안의 효과를 평가하는데 도움을 준다. 또한, 시험 방법에 따라 작성 방법이 달라질 수 있으므로 주의가 필요하다.

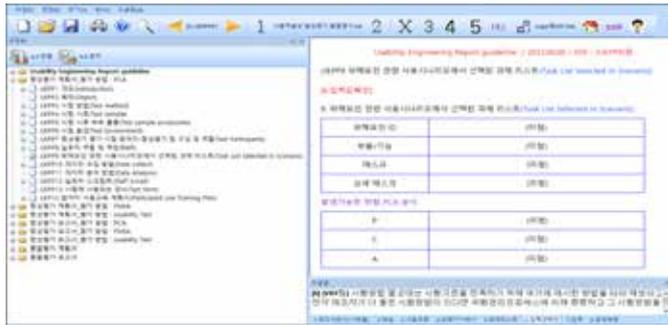
사용적합성 평가를 포함한 사용적합성 활동의 주체는 제조업체로 의료기기의 특성, 사용 시나리오, 사용 환경 등을 고려하여 제조업체가 보유한 절차 및 계획에 따라 자체적으로 사용적합성을 평가할 수 있다.⁶ 이에 제조업체 자체적으로 사용적합성 형성·총괄평가 계획서 및 보고서를 작성하는 것을 돕기 위해 문서화가 가능한 작성 틀을 제작하였다.

2. 연구 방법

의료기기가 안전하게 사용되도록 제작하는 것은 제조업체에게 매우 중요한 과제이다. 사용자들이 의료기기를 조작할 때 생길 수 있는 위험을 최소화하기 위해 제조업체들은 사용적합성 공학 프로세스에 따라 오용을 통제해야 하고, 이를 위해 형성평가와 총괄평가를 시행하게 된다. 이러한 과정은 계획서와 보고서의 형태로 문서화된다. 현재 이 프로세스가 현장에서 어떻게 진행되고 있는지와 이에 제조업체가 마주치는 어려움을 조사하여 개선 방안을 모색하고자 한다.

이 과정에서 식약처 제공의 '의료기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인 민원인 안내서' 4가지를 비교 분석하였다. 이를 통해 평가 시 대표적인 사용적합성 시험뿐만 아니라 다른 평가 방법을 도입했을 때 사용적합성 형성 및 총괄평가 계획서와 보고서의 효율성이 상승한다고 보았다. 특히, PCA 분석과 FMEA 분석은 계획서 작성 이전 프로세스에서도 계속 사용될 수 있는 방법이며, 대다수의 의료기기에 적용 가능한 평가 방법이다. PCA 분석 방법은 의료기기 사용 관련 태스크를 지각, 인식, 행동 요소로 분류 및 분석이 가능하다.⁵ FMEA 분석 방법은 의료기기 사용 시 가장 기본적인 작업으로부터 발생 가능한 사용오류를 찾을 수 있다.³ 이러한 이유로 회사 내에서 평가를 수행할 때, PCA분석과 FMEA분석이 가장 접근성이 뛰어나다고 판단하였다. 그래서 이 분석 방법들을 적용한 사용적합성 형성 및 총괄평가 계획서, 보고서를 작성할 수 있는 틀을 개발하고, 이를 통해 작성자가 효과적으로 문서를 작성할 수 있도록 하였다. 그

툴 안의 내용과 작성 칸들은 사용자가 이용하기 효율적으로 배치하였다.



[그림 1] 형성 및 총괄평가 계획서, 보고서 작성 툴

작성 툴 하단 탭	설명
1. 보고서 양식 (기본틀)	작성 툴 사용자에게 제공되는 계획서 및 보고서의 기본 틀
2. 해설	사용자에게 작성 툴에 대한 가이드라인 해설 제공
3. 사용오류	발생할 수 있는 실수, 건망증, 착오에 관련된 사용 오류 예시 제공
4. 의뢰기기 예시	식약처 제공 의뢰기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인의 내용을 기기별로 정리하여 제공
5. 체크 리스트	7번 탭에 있는 질문 중 답이 작성되지 않은 질문이 있다면 체크리스트 표에 작성되어 있지 않음을 표시
6. 입력값 확인	7번 탭에서 작성한 답을 확인하고 해당 절의 템플릿에 적용되도록 함
7. 입력	해당 절에 필수적으로 들어가야 할 내용에 대한 질문을 하여 그에 따른 답을 사용자가 작성
8. 설계명령	계획서/보고서의 내용을 문서로 도출

[그림 2] 작성 툴 하단 탭 설명표

3. 연구 결과

사용적합성 평가 과정에서 의뢰기기 신뢰성 향상을 위해 PCA와 FMEA 분석 방법을 사용한 이후 사용적합성 평가 방식 중 가장 대표적인 테스트 방식인 사용적합성 시험으로 형성평가를 시행할 수 있도록 계획서와 보고서를 문서화할 수 있는 작성 툴은 다음과 같다.



[그림 3] 사용적합성 형성 및 총괄평가 계획서, 보고서 목차

먼저, 형성평가 시행 시 이 작성 툴 내 PCA 분석과 FMEA 분석을 하위 카테고리 선택하여 작성자가 이용할 수 있도록 만들었다. 그리고 해당 분석 방법에 맞도록 위해요인 관련 시나리오에서 선택된 과제 리스트를 세분화하여 위험에 대한 주된 요소와 가장 큰 위험을 파악할 수 있도록 제안하였고, 작성자가 그에 맞게 입력해서 계획서 및 보고서를 문서화할 수 있도록 한다. 사용자는 해당하는 칸에서 미리 작성된 질문에 대한 답변을 입력하면 된다.

PCA 분석 방법에서는 사용자가 의뢰기기의 특정 부품 및 기능에 대한 태스크를 입력하고 그에 대한 상세 태스크도 작성한다. 이후 발생가능한 위험을 PCA로 나누어 분석하게 하였다. 이를 통해 위해요인 관련 사용 시나리오에서 선택된 과제 리스트에서 어떤 요소가 위험에 주된 영향을 미치는지를 평가계획 단계에서 식별하고, PCA 분석방법을 도입한 사용 시나리오를 통해 지각, 인식, 행동 요소에서 발생가능한 위험을 파악할 수 있도록 하였다. 이를 통해 어떤 시나리오

에서 사용자가 행동으로써 사용오류를 범했을 때 가장 높은 위험인지에 대해 고찰이 가능하게 하였고, 그에 따라 원활한 평가를 진행할 수 있게 하였다.



[그림 4] PCA분석방법 적용 위해요인 관련 선택된 과제리스트 시나리오 예시
PCA 분석 방법으로 도출해 낸 위해요인에 대해 위험관리 기법인 FMEA로 오류의 형태 결과를 체계적으로 식별하고 평가하도록 한다. 이때 ISO 24971 부속서 A.2.31항에서 언급하고 있는 사용적합성 관련 위해요인을 참고하고, ISO 14971에서 언급하고 있는 위험 매트릭스 또는 제조업체가 자체적으로 정의한 발생 가능성과 심각도 매트릭스를 참고하여 점수를 산정하고 위험을 파악할 수 있게 하였다.



[그림 5] FMEA분석방법 적용 위해요인 관련 선택된 과제리스트 시나리오 예시

PCA 및 FMEA 분석 방법을 통해 형성평가 시 사용자에게 발생할 위험이 가장 크다고 파악된 시나리오를 최종적으로 총괄평가에 사용적합성 시험을 시행할 수 있도록 만들었다. 이는 형성평가의 결과가 총괄평가의 정확한 근거로 이용할 수 있고, 성공률을 높일 수 있다.

이 사용적합성 평가 과정을 통해 제조회사는 의뢰기기 설계 과정을 검증(verification)할 수 있고, 이 툴을 통해 의뢰기기가 사용자와의 상호작용에서 안전하고 유효하며, 위험한 사용상의 실수가 유발되지 않음을 확인함으로써 유효성 확인(validation)을 입증할 수 있다.

이를 통해 최종적으로, 분석적 접근방법을 적용한 평가로 의뢰기기의 사용오류를 정확히 분석하여 안전하고 유효한 의뢰기기 개발에 도움을 주고자 한다. 의뢰기기 제조업체는 이 작성 툴을 사용함으로써 자체적인 평가를 다 회 시행이 가능하게 하여 의뢰기기의 안전성과 유효성을 향상할 수 있다. 이로써 평가 시 발생하는 비용을 절감하고 회사 내 평가 노하우를 향상시킬 것임을 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 범부처전주기 의뢰기기 연구개발 사업 과제의 지원을 받아 수행하였다. (KMDF_PR_20200901_0309)

5. 참고 문헌

- [1] IEC 62366-1:2020 의뢰기기사용적합성엔지니어링의 적용
- [2] ISO 14971:2019 의뢰기기에 대한 위험관리 적용
- [3] ISO/TR 24971:2020 ISO 14971 적용을 위한 지침
- [4] (FDA)Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff
- [5] 의뢰기기 GMP 기준 중 사용적합성 적용 가이드라인 민원안내서
- [6] 의뢰기기 GMP 종합 해설서 민원인 안내서 제 7개정
- [7] 2022년 국내 의뢰기기 전주기 정보제공_사용적합성

자동전자혈압계의 안전성 및 성능평가 기준 비교 연구

이태희¹, 이수경¹, 고동현^{1*}, 고용석¹

식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의료기기연구과¹

A comparative study on the safety and performance evaluation standards of sphygmomanometers

Tae-hee Lee¹, Sukyoung Lee¹, Donghyun Go^{1*}, Yongseok Ko¹

Medical Device Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea

*godh@korea.kr

Abstract

High blood pressure is one of the major causes of death worldwide, and according to a recent domestic survey, the prevalence of high blood pressure (over 19 years of age) was 28.1%. Patients with high blood pressure are managed by measuring their blood pressure at home using an automatic electronic blood pressure monitor. Accurate blood pressure measurement is important for diagnosing and managing high blood pressure, and for this purpose, a proven blood pressure monitor must be used. In this study, we investigated domestic and overseas standards that manage the safety and performance of automatic electronic blood pressure monitors, and attempted to derive differences and implications through comparison. The results of this study are matters to be considered in terms of accuracy verification and risk management of automatic electronic blood pressure monitors, and can be used in future domestic manufacturing and quality control. It is expected to be helpful in securing international level safety and strengthening export competitiveness of domestic medical devices.

1. 연구 배경

고혈압은 전세계적으로 주요 사망원인 중 하나로, 최근 국내 국민건강영양조사(2021년)에 따르면 우리나라 국민의 고혈압 유병률(만19세 이상)은 전체 28.1%(남자 30.1%, 여자 26.1%)에 달한다[1]. 고혈압은 평소 별다른 증상을 느끼지 못하다가 갑자기 뇌졸중, 심근경색증 등 심각한 합병증이 나타나는 경우가 있어 더욱 위험하다. 이에, 정부와 관련 학회는 이러한 위험성 완화를 위해 꾸준히 노력하고 있으며, 다행히 고혈압에 대한 인지도, 치료율, 조절률은 지속적으로 증가하는 추세이다[2].

고혈압 환자는 혈압관리를 위해 보통 자동전자혈압계를 사용하여 가정에서 혈압을 측정하여 관리하고 있다. 고혈압의 진단은 특별한 시약이나 혈액, 또는 영상촬영 등이 필요하지 않은 매우 단순한 방법을 이용하지만, 측정하는 자세나 장소, 주변 상황 및 측정 방법에 따라 혈압이 다르게 측정될 수 있기 때문에 정확한 혈압측정법이 요구될 수밖에 없다[3].

혈압계 관련 국제표준은 국제전기기술위원회(IEC)의 '비침습형 자동혈압계의 안전 및 성능 요구사항에 대한 표준'이 대표적이다. 국내에서는 식품의약품안전처에서 의료기기 기준규격을 통해 자동전자혈압계의 성능에 대한 기준을 고시하고 있으며, 해당 고시에는 정상상태에서의 혈압측정 정확도 및 혈압측정환경 변화에 따른 정확도 평가에 관한 시험기준과 방법을 제시하고 있다.

본 연구에서는 이러한 자동전자혈압계의 안전성과 성능을 관리하는 국내의 기준과 해외의 표준을 조사하고, 비교를 통해 차이점과 시사점을 도출하고자 하였다.

2. 연구 방법

자동전자혈압계와 관련하여 식품의약품안전처에서 고시하여 운영하고 있는 '의료기기 기준규격'을 바탕으로, 국내에서 요구하는 각 시험항목을 혈압계 관련 국제표준인 IEC 80601-2-30, ISO 81060-1, ISO 81060-2와 비교·분석하였고, 국내·외 안전관리 규제현황 및 국제 표준의

시험항목의 차별점을 도출하였다. 아울러, 국내 기준규격과 차이가 있는 해외표준의 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. 자동전자혈압계는 전기사용 의료기기 국제표준인 IEC 60601-2-30, 유럽표준인 EN 1060-1, EN 1060-3, EN 1060-4, 미국표준인 ANSI/AAMI SP10, 산업표준인 KS P 6012을 참조하여 2007년에 제정되었다(전자의료기기기준규격 식약청 고시 제2007-83호). 현재 기준규격은 전기·기계적 안전에 관한 시험, 전자파 장애에 관한 시험, 성능에 관한 시험(압력표시 정확도, 커프 누기, 급속 배기, 혈압의 정확도, 맥박수 정확도, 커프의 압력)으로 구성되어 있다.

IEC 60601-2-30 국제표준은 2018년 안전성 관련 신규시험을 포함하여 IEC 80601-2-30으로 개정되었다. 유럽표준인 EN 1060-1, EN 1060-3, EN 1060-4와 미국표준 ANSI/AAMI SP10은 폐지 후, ISO 81060-1과 ISO 81060-2로 대체되었고, 산업표준 KS P 6012는 폐지되었다.

표 1 자동전자혈압계 기준규격 참조표준 및 관련 최신 표준

구분	표준번호	표준명
자동전자혈압계 기준규격 참조표준	IEC 60601-2-30:1999	Medical electrical equipment — Part 2-30: Particular requirements for basic safety and essential performance of automated non-invasive sphygmomanometers
	EN 1060-1 (폐지)	Non-invasive sphygmomanometers - Part 1 : general requirements
	EN 1060-3 (폐지)	Non-invasive sphygmomanometers - Part 3 : supplementary requirements for electro-mechanical blood pressure measuring systems
	EN 1060-4	Non-invasive sphygmomanometers - Part

	(페이지)	4 : test procedures to determine the overall system accuracy of automated non-invasive sphygmomanometers
	ANSI/AAMI SP10(페이지)	Manual/Electronic/Automated sphygmomanometer
	KS P 6012 (페이지)	비관혈식 전자 혈압계
최신 국제표준	IEC 80601-2-30:2018	Medical electrical equipment — Part 2-30: Particular requirements for basic safety and essential performance of automated non-invasive sphygmomanometers
	ISO 81060-1:2007	Non-invasive sphygmomanometers — Part 1: Requirements and test methods for non-automated measurement type
	ISO 81060-2:2018+AMD 1:2020	Non-invasive sphygmomanometers — Part 2: Clinical investigation of intermittent automated measurement type

자동전자혈압계 관련 최신 국제표준(IEC 80601-2-30:2018)과 현재 의료기기 기준규격 비교 시, 혈압측정 정확도에 관한 시험 8종이 추가되었다.

자동전자혈압계는 환자의 혈압감시를 위해 대부분의 임상 환경에서 사용되며, 홈 헬스케어 환경에서도 점차 사용이 확대되고 있기 때문에 혈압계의 안전성 확보를 위해 정확도 시험이 중요하다.

표 2 IEC 80601-2-30:2018의 신규 시험항목

시험항목	시험내용(요약)
스위칭 오프	혈압계 가압대가 팽창된 상태로 전원을 끌 때, 기준값 이하로 감압되는지 평가
공급전원의 중단	혈압계 가압대가 팽창된 상태로 공급전원이 중단 된 경우, 기준값 이하로 감압됨을 평가
내부전원	내부전원 고장 또는 방전 시, 자동 혈압계의 안전성 평가
측정 및 표시 범위	가압대 압력의 측정 및 표시범위가 정격 압력 범위와 같음을 확인
환경조건으로 인한 압력계의 오차의 한계	환경조건의 변화에 따른 혈압계 측정값 정확도의 변화 확인
공칭혈압표시범위	수축기 혈압 및 확장기 혈압 표시 범위를 확인
혈압 측정의 재현성	측정된 혈압의 정확성 확인
가압시험	가압대, 공기주머니, 접속 튜빙이 기준 내압을 견딜 수 있는지 평가

IEC 60601-2-30:1999에는 혈압의 정확도 평가 방법으로 3개의 표준(S 43-S 62, DIN 58130, ANSI/AAMI SP10)을 제시하고 있으며, 이를 참조하여 자동전자혈압계 의료기기 기준규격 제정 시 ANSI/AAMI SP10과 EN 1060-4를 적용하였다. 현재 ANSI/AAMI SP10과 EN 1060-4는 폐지 후 ISO 81060-2로 대체되었으며, 최신 국제표준 IEC 80601-2-30:2018에도 혈압의 정확도 평가는 ISO 81060-2:2013을 적용하여 확인하도록 개정되었다.

표 3 자동전자혈압계 기준규격-ISO 81060-2의 임상정확도 시험방법 비교 요약

항목	공통점	차이점	비고
사전 준비사항		ISO에 사전 준비사항이	

		보다 상세하게 기재	
시험자 요구사항	시험자 수, 측정횟수	ISO만 성별 및 연령분포 고려 ISO는 팔둘레 크기분포와 혈압분포 기준이 개정됨	기준규격은 EN 1060-4(폐지 후 ISO 81060-2로 대체) 차용
판단기준	기준1은 동일	ISO는 기준1과 2를 동시에 만족하도록 개정	기준규격은 ANSI/AAMI SP10(폐지 후 ISO 81060-2로 대체) 차용했으며, SP10은 기준1 또는 기준2 선택
측정방법		ISO의 측정방법이 개정됨	기준규격은 ANSI/AAMI SP10(폐지 후 ISO 81060-2로 대체) 차용
측정시 고려사항		기준규격에만 기재됨	

식약처 지정 15개 시험검사기관 중 자동전자혈압계 시험검사를 수행하는 3개 기관과 국내 제조업체 2개 업체를 대상으로 IEC 80601-2-30 국제표준에 새로 추가된 시험조건, 시험항목에 대해 시험 수행가능여부 및 시험불가 시 그 사유를 조사하였다. 2개 국내 제조업체는 모두 최신의 국제표준을 적용하여 제조하고 있으며 시험검사기관 또한 최신표준의 시험을 모두 수행할 수 있는 시험환경을 구축하고 있어, 이후 국내 기준규격이 최신 국제표준과 조화되어 개정된다 하더라도 신규 시험항목은 국내에서 모두 적용가능함을 확인할 수 있었다.

미국심장협회는 가정 혈압계 유형으로 컵를 이용하여 상완의 혈압을 측정하는 방식의 혈압계를 권고했으며 손목·손가락 혈압계는 신뢰할 수 없는 판독 값을 제공할 수 있어 비권고하는 등 국내·외 관련 학회에서는 가정에서 혈압계를 이용하여 주기적으로 자가측정하는 것을 권장하고 있다[4]. 고혈압 진단 및 관리는 정확한 혈압 측정이 중요하며, 이를 위해서는 검증된 혈압계를 사용해야 한다. 본 연구의 결과는 자동전자혈압계의 정확도 검증 및 위험관리 측면에서 고려해야 할 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] 질병관리청 2021 국민건강통계 국민건강영양조사 제8기 3차년도(2021), 2022
- [2] 질병관리청 주간 건강과 질병- 고혈압 진단기준의 최근 동향, 제11권 제20호
- [3] 질병관리청 주간 건강과 질병- 고혈압 관리의 사각지대, 제12권 제39호
- [4] 전통혈압계 넘어·스마트워치 혈압측정·시대 눈앞, 메디칼업저버(<http://www.monews.co.kr>), 2021
- [5] 가정혈압 관리지침, 대한고혈압학회 가정혈압포럼, 2021

FDA Breakthrough Device Designation(BDD)와 국내 혁신의료기기 지정 사례 중심으로 제도적 분석 및 고찰

윤지윤^{1*}성균관대학교 대학원 의료기기산업학과¹

Study on regulatory analysis of based on FDA Breakthrough Device Designation(BDD) and MFDS innovative medical devices designation cases

Jiyoun Yoon^{1*}

Graduate School-Medical Device Management and Research, Sungkyunkwan University, Korea

*jiyoon422.yoon@gmail.com

Abstract

Recently, the demand of Korea medical device manufacturers to expand overseas are increasing, and in particular, as they seek to enter the U.S. market, which accounts for more than 48.5% of the medical device market, domestic medical devices are developing innovative medical devices with advanced technologies and groundbreaking method. As the existing medical device system cannot keep up with technological developments, the United States has been implementing the Breakthrough Device Designation (BDD) system since 2017, and Korea has also enacted and implemented the innovative medical device system in June 2020. There are 81 medical devices that have market access (as of the end of June 2023) and that have been designated as FDA BDDs in the United States, and there are 44 innovative medical devices in Korea (as of the end of August 2023). The designated cases in the United States and Korea show differences, which are due to the definition and background of the regulations. In this study, cases of innovative medical device designation in the United States and Korea were analyzed. Through analysis of regulatory differences, areas for improvement in Korea's innovative medical device regulations were discussed. In addition, through this study, we will investigate the benefits of being designated as a U.S. FDA BDD or STeP and consider various routes to entering the U.S. FDA.

1. 연구 배경

최근 국내 의료기기 제조사들의 해외 진출 니즈가 확대되고 있으며, 특히 글로벌 의료기기 시장에서 48.5% 이상을 차지하고 있는 미국 시장으로의 진출의 기대가 점차 커지고 있는 가운데 국내 의료기기들은 첨단 기술이 접목된 보다 획기적이고 혁신적인 기술과 방법으로 발전하고 있다.

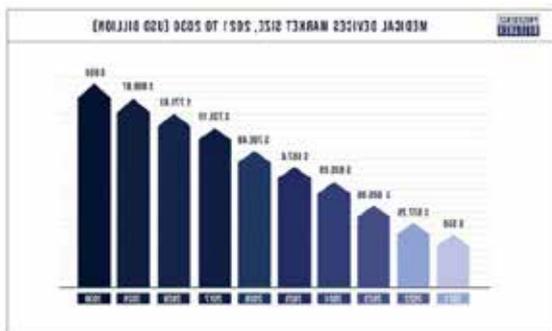


그림 1. Global Medical Devices Market Size, (2021~2030)



그림 2. Worldwide Medical Devices Market (2020)

기존의 의료기기 제도가 기술의 발전을 따라가지 못함에 따라 우리나라는 2020년 6월부터 혁신의료기기 제도를 제정하여 시행하고 있으며, 미국은 2017년부터 Breakthrough Device Designation(BDD) 제도를 마련하여 시행하고 있다. 미국 FDA는 BDD 또는 STeP(Safer Technology Program)으로 지정되면 신속하게 허가를 받을 수 있도록 지원하고 있고, 우리나라도 2022년 10월부터 통합심사 및 평가제도 운영하고 있다.

최신 기술과 획기적인 제품으로 급성장하고 있는 국내 의료기기 제품이 글로벌 시장에서 보다 제도적 경쟁력을 갖추고 글로벌 시장에서 선점해 나가기 위해서는 우리나라의 혁신의료기기 제도가 글로벌 스탠다드와 얼라인을 맞추어 나가는 노력과 개선이 필요하다. 이에 미국과 한국의 혁신의료기기제도의 차이점을 분석하고 개선점을 모색해보고자 한다.

또한 전 세계 시장에서 가장 큰 비중을 차지하는 미국 시장으로의 진출을 기대하는 국내 의료기기 회사들도 다양한 FDA 진입 경로를 고려하고, BDD 또는 STeP 과 같은 신속허가지원제도의 장점을 활용하는 등 보다 적극적인 미국 시장 진출의 노력을 기대해보고자 본 연구를 하게 되었다.

2. 연구 방법

FDA BDD, STeP 가이드선스와 국내 혁신의료기기 제도를 연구하였다. 각각 혁신의료기기의 정의, 제도적 특징 및 차이점, 지정시 지원사항 및 차이점 등을 비교하였다. 특히 FDA BDD의 신속허가지원과 국내 혁신의료기기의 통합심사평가제도 및 우선심사제도를 비교 하였다.

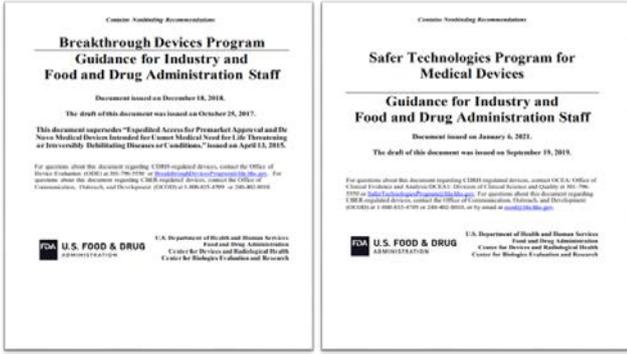


그림 3. FDA Breakthrough Device Program and Safer Technology Program Guidance

2023년 8월 30일까지 국내 혁신의료기기 지정된 44개의 사례와 2023년 6월30일까지 FDA BDD로 지정되어 Market Access된 81개의 사례를 전수조사 하였다. 각각 지정된 기기들의 특징 및 차이점 비교 등을 통해 어떤 제품들이 BDD로 지정되어 시장에 진출했는지 확인하였다.

제도 및 사례 연구를 통해 비교분석을 하여 제도적 고찰 및 개선점을 도출할 수 있었다.

그림 4. 국내 혁신의료기기 지정 공고

그림 5. FDA BDD Marketing Athorization list

3. 연구 결과

국내 혁신의료기기 지정사례를 보면 총 44개 중 첨단기술군 41개, 기술혁신군 1개, 공익의료군 1개, 의료혁신군은 0개로 93% 이상의 제품이 첨단기술군으로 편중되어 있다. 품목에서도 44개 중 SaMD 30개, Active 9개, Non-Active 2개, IVD 3개로 68% 이상의 제품이 SW로 편중되어 있다. 이는 국내 혁신의료기기 지정 원칙 및 정의와 상당한 연관이 있다는 것을 확인하였다. 등급은 2등급이 22개(50%)로 가장 많으며, 3등급 18개(40%)이며, 중분류 2개, 4등급 1개, 조합의료기기 1개 지정되었다. 44개 중 12개는 허가 제품이며, 21개(47%)는 허가 프로세스를 진행중이며, 나머지 11개 제품에 대해서는 혁신의료기기 지정에서 허가까지 평균 약 7.9개월, 최장 기간은 13개월로 확인하였다.

이에 반해 미국 FDA BDD의 경우, 등급은 81개 중 2등급은 50개(61.7%)로 모두 510(k)으로, 3등급은 25개(30.8%)로 모두

PMA로 허가를 받은 것으로 확인하였다. BDD로 지정된 것 중에 Market access 된 의료기기들의 BDD 지정연도를 살펴보면, 22년도 19개, 21년도 9개, 20년도 16개, 19년도 4개, 18년도 1개 17년도 3개로 확인되었다. 지정으로부터 허가까지의 소요 기간은 평균 8.5 개월이며, 최근 3년사이 최장 소요기간은 38개월로 확인하였다. 진료과목으로 보면, Neurology 15개(18.5%) 로 가장 많은 비중을 차지했으며, Cardiovascular 12개(14.8%), Orthopedic 10개(12.4%) 그 외에는 Pathology, Radiology, Physical Medicine 등 순으로 나타났다.

지정 혜택 측면에서는 국내의 경우, 통합 혁신의료기기로 지정되면 식약처, 심평원, 보건 의료 등 부처기관별 순차적 심사를 하던 절차가 아닌 혁신성, 안전성, 유효성을 관계 부처기관이 통합적으로 심사 및 평가하여 혁신의료기기 지정시, 혁신의료기술평가 대상으로 분류될 수 있도록 하여, 허가 후 비급여로 의료현장에 사용 가능할 수 있도록 지원한다. FDA BDD로 지정되면 FDA의 고위급이 개입되어, 수준높은 심사팀이 꾸려지고, 우선심사의 혜택을 받아, 쌍방향 적기 소통이 가능하며, 효율적이고 유연한 임상시험 디자인을 적용할수 있는 장점이 있고, 특히 3등급 PMA인 경우, 품질시스템 관련자료에 대한 제출자료가 줄어들수 있는 장점이 있다.

목적	제도 운영 원칙
<ul style="list-style-type: none"> 의료기기 기술 혁신 지원 환자와 의료인에게 적기 공급 FDA 와 쌍방향 소통으로 조기 의료기기 개발, 평가, 심사 PMA, 510(k), De Novo 시판 전 승인 법적 기준 만족 	<ul style="list-style-type: none"> 고위급 개입 고수준 전문가 심사팀 우선 심사 쌍방향, 적기 소통 효율적이고 유연한 임상시험 디자인 임상시험 완료 전에 시판 승인 고려 가능 (혁신의료기기가 안전성과 유효성에 대한 합리적인 확인이 확보되었다고 판단된 경우) PMS 제출 시 품질시스템 또는 제조 방법에 대한 자료 제출 요구 사항 줄어들 수 있음. (품질시스템 심사 이력과 과거 실적에 따라 PMA 승인 이후에 품질시스템 심사 가능)

표 1. FDA 신속허가지원제도(BDD, SteP) 목적 및 운영원칙

이러한 신속허가지원을 받기 위해서는 BDD로 지정되거나 또는 최근 제정된 SteP으로도 신청 가능하며, SteP은 2023년 9월초 기준으로 1개의 제품이 지정 후 Market Access 하였으며, 형광 유도 위 교정 튜브로 위 및 비만 치료에 사용되는 제품이 지정되었다. SteP은 아직 제도 초기 단계로 공개된 데이터가 없어, FDA CDRH로부터 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 성균관대학교대학원 의료기기산업학과 석사과정으로 수행하였음

5.참고 문헌

- [1] Precedence Research, Medical Devices Market Size, Growth Report, Trends, 2022-2030
- [2] Fitch Solutions, Worldwide Medical Devices Market Factbook(2020)
- [3] U.S Food & Drug, Breakthrough Devices Program <https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/breakthrough-devices-program>
- [4] 식품의약품안전처, 혁신의료기기 지정 공고, https://www.mfds.go.kr/brd/m_76/view.do?seq=15560&srchFr=&srchTo=&srchWord=%ED%98%81%EC%8B%A0%EC%9D%98%EB%A3%8C%EA%B8%B0%EA%B8%B0&srchTp=0&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&Data_stts_gubun=C9999&page=1

소프트웨어 의료기기 개발 시 요구되는 규제 요구사항에 대한 가이드 개발

임형태¹, 최준희^{2,3}, 김민경⁴, 이정찬^{4,5}, 이사람^{1,4*}

서울대학교병원 융합의학과¹ 서울대학교 대학원 협동과정 바이오엔지니어링 전공² 서울대학교 대학원 융합전공 혁신의과학³
 서울대학교병원 의생명연구원 혁신의료기술연구소⁴, 서울대학교 의과대학 의공학교실⁵

Navigational Guide for Regulatory Requirements in Software Medical Device

Hyeong Tae Lim¹, Jun Hee Choi^{2,3}, Min Kyung Kim⁴, Jung Chan Lee^{4,5}, Saram Lee^{1,4*}

1. Transdisciplinary Department of Medicine & Advanced Technology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea
2. Interdisciplinary Program in Bioengineering, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea.
3. Integrated Major in Innovative Medical Science, Seoul National University Graduate School, Seoul, Republic of Korea.
4. SNUH Innovative Medical Technology Research Institute, Seoul National University Hospital, 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
 hommelee@melab.snu.ac.kr

Abstract

In recent healthcare ecosystem, software elements integral to medical devices have gained unprecedented significance, necessitating a comprehensive approach to their regulatory governance and regulation paths. This study endeavors to systematically clarify the procedural and obligatory facets of medical device software development, with an emphasis on Class 2 and Class 3 categorizations. By employing a meticulous examination of essential international standards, including but not limited to ISO 13485, ISO 14971, IEC 62366-1, and IEC 62304, this study furnishes an integrative guide designed to optimize regulatory conformity, expedite approval processes, and possibly provide patient safety outcomes. The findings of this research are poised to serve as an instructive guide for engineers, manufacturers, regulatory authorities, and additional stakeholders implicated in medical device software development and regulation.

1. 연구 배경

의료기기 규제의 중요성

의료기기는 사람의 생명과 건강에 중대한 영향을 미치므로 안전성과 효과를 보장하기 위해 엄격한 규제가 필요하다. 이러한 요구를 충족하기 위해 제조업체는 다양한 국제 표준을 준수하여 제품의 품질과 안전성을 강화하고 있다. 의료기기 규제기관인 식품의약품안전처(MFDS) 역시 최신화 된 국제표준을 규제에 적용하여 의료기기 개발에 최신 국제표준의 요구사항을 따를 것을 제조업체에 요구하고 있다. 이러한 강화된 국제 표준은 국내 의료기기의 안전성과 유효성을 보장하는 데 있어 긍정적인 발전을 의미하지만, 중소기업이 많고 다품종 소량생산의 특징을 갖는 의료기기 산업계의 특성 상 규제를 준수하는 과정이 어려울 수 있으며, 강화된 최신 국제규격들 간의 관계가 의료기기 승인 절차에 대한 포괄적인 이해를 요구하기에 제조업체의 인허가 전략에 높은 수준이 요구된다.

의료기기의 대표 국제규격들의 요구 사항들은 품질관리시스템에서 소개하는 개발 프로세스 자체에 원활하게 통합될 수 있으며 품질 관리, 위험 관리, 소프트웨어 수명주기, 사용적합성 고려 사항 들은 상호 연관되어 있으므로 제조업체가 해당 규격들에 대해 종합적으로 이해하고 접근하면 보다 원활한 인허가 전략 수립이 가능하다.

소프트웨어 중심 의료 기기의 발전

기술 발전으로 인해 소프트웨어는 많은 의료 기기에서 보조적인 역할에서 핵심 구성 요소로 자리잡고 있으며, 진단에서 치료에 이르기까지 필수적인 기능을 수행하고 있다. 따라서 이러한 구성 요소에 대한 규제 감독이 점점 더 중요해지고 있습니다. 의료기기 소프트웨어에 대한 인허가를 획득하는 데는 여러 규정과 규격이 적용되어 일반적인 의료기기와 마찬가지로 종합적인 이해와 접근이 필요하다.

강화된 인허가 요구사항과 이에 대한 포괄적인 이해 부족은 제조업체로 하여금 시장 진입 지연 및 필수 요구사항 미준수 등 여러 어려움을 겪을 수 있다.

연구 목적

이러한 문제를 해결하기 위해, 본 연구는 먼저 2등급 및 3등급에 해당하는 의료기기 소프트웨어의 개발과 인허가 절차를 체계적으로 정리한다. 또한, 필수 규격인 ISO 13485, ISO 14971, IEC 62366-1 및 IEC 62304를 면밀히 검토하여 규정 준수를 최적화하면서 신속한 인허가 전략을 제공하는 통합적인 가이드를 개발하고자 한다.

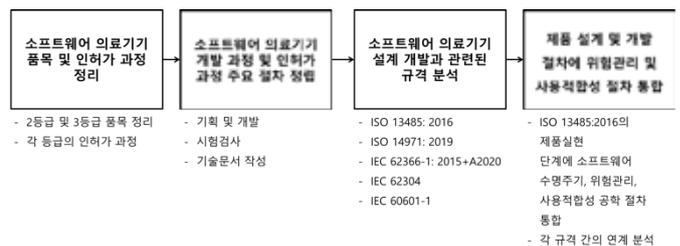


그림 1. 연구방법의 모식도

2. 연구 방법

본 연구에서는 소프트웨어 의료기기에 집중하여 해당 품목 의료기기의 개발과 인허가 과정을 정립하고 개발과정에 필요한 국제규격의 요구사항을 분석하여 통합적인 절차에 대한 가이드를 개발했으며, 연구방법은 그림1과 같다. 먼저, 소프트웨어 의료기기 품목 중 2등급, 3등급에 해당하는 세부품목들을 정리했으며 각 등급에 맞는 인허가 과정을

정리했다. [1] 그 후, 해당 품목의 개발과 인허가 절차에 대한 큰 그림을 이해하기 위해 전체 개발 과정 및 인허가 과정의 주요 절차를 정리하여 단계별로 제시했다. [2]

다음 단계인 규격의 요구사항 및 규격간 관계 분석에서는 품질경영시스템, 위험관리, 소프트웨어 수명주기, 사용적합성과 같이 의료기기의 관리 및 개발에 필수적인 규격들의 요구사항과 절차를 분석했다. 또한, 개발 과정 중에 안전한 제품을 개발하고 시험검사를 대비하기 위해 참고해야 하는 안전규격 및 참고규격들을 정리하여 소프트웨어 의료기기 개발자가 이해하기 쉽도록 규격간의 관계와 역할을 모식도로 정리했다. (그림 2)

국제 규격의 요구사항과 절차를 포괄하는 가이드를 개발하기 위해, 의료기기 품질경영시스템 기준규격 (ISO 13485:2016)에서 제품 실현 단계에서 요구하는 사항들을 분석하고 제품실현에 필요한 프로세스를 먼저 확립했다. 이후 소프트웨어 수명주기 규격인 IEC 62304:2015의 개발 및 테스트 절차를 품질경영시스템의 설계 개발 단계와 통합했다. 이후 위험관리 규격 ISO 14971:2019과 사용적합성 규격 IEC 62366-1:2015+AMD1:2020의 요구사항을 분석하여 앞서 확립한 제품실현 프로세스에 통합하여 품질관리, 소프트웨어 수명주기, 위험관리, 사용적합성 절차를 포괄하는 의료기기 개발 절차를 작성했다.

먼저 의료기기 품질 관리 규격 중 7장 제품 실현에서 요구하는 각 단계를 파악했으며, 소프트웨어 수명주기의 절차, 위험관리 규격의 전체 요구사항, 사용적합성 공학 규격의 절차를 분석하여 제품 실현 절차와 유기적으로 관련이 있는 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

본 연구에서는 다양한 품목의 의료기기 소프트웨어를 종합적으로 정리했으며 각 등급의 인허가 과정을 정리했다. 이를 통해 업계 관계자가 규제 환경을 보다 쉽게 이해하고 개발 및 인허가 전략을 효과적으로 수립할 수 있을 것으로 기대한다.

또한, ISO 13485, ISO 14971, IEC 62366-1, IEC 62304와 같은 국제 표준 간의 상호 관계를 심층적으로 분석했다. 이를 통해 다양한 규격의 요구사항과 성격을 파악하고 각 규격 간의 연계에 대한 이해를 그림으로 제공할 수 있다. 본 연구에서 언급한 국제 규격에 명시된 규정을 개발 프로세스 전반에 걸쳐 실행 가능한 작업, 결과물 및 마일스톤과 연계하여 종합적인 가이드를 제시한다.

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[3], 제품 설계 단계에서 사용과 관련된 위해요인을 파악하고 개발 단계에서 추가되는 위해요인을 문서화하여 관리할 것을 요구하고 있다. [4] 또한 설계단계에서 사용적합성 공학 절차를 따라 제품이 안전하고 효과적으로 사용될 수 있도록 사용적합성을 고려하여 설계할 것을 요구하고 있다. [5] 소프트웨어 수명주기 규격인 IEC 62304에서는 소프트웨어 의료기기

설계 단계에서 위해상황에 기여하는 소프트웨어 항목을 식별할 것을 요구하고 있다. [6]

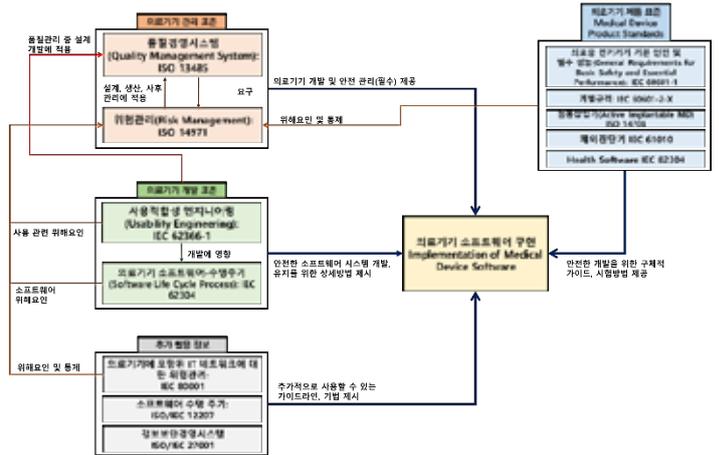


그림 2. 소프트웨어 의료기기 구현에 필요한 국제규격의 역할 및 관계

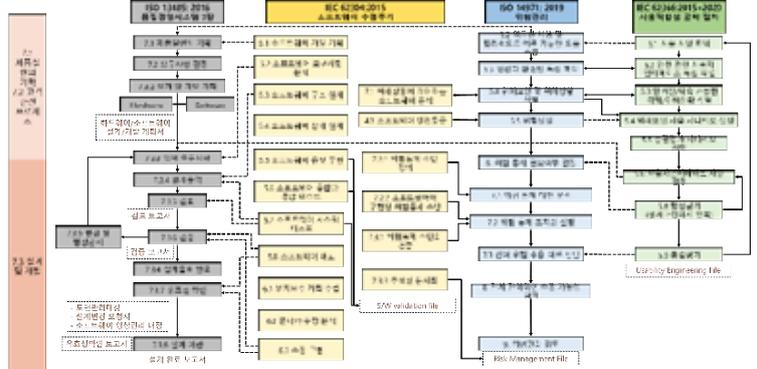


그림 3. 품질관리 규격의 설계개발 절차에 따른 소프트웨어 수명주기, 위험관리, 사용적합성 공학 절차 적용 가이드

4. Acknowledgements

This research is supported by the Korea Medical Device Development Fund grants funded by the Korea government (Project Number: HW20C2066, RS-2022-00141157).

5.참고 문헌

- [1] 식품의약품안전평가원: 의료기기 규제 과학 마일스톤
- [2] 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원: 의료기기 제조(수입) 허가, 신고, 심사 등 민원처리 안내서(민원인 안내서)
- [3] ISO 13485:2016 medical devices – Quality management systems Requirements for regulatory purpose
- [4] ISO 14971:2019 Medical devices — Application of risk management to medical devices.
- [5] IEC 62366-1:2015+AMD1:2020 CSV Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
- [6] IEC 62304:2006+AMD1:2015 CSV Medical device software - Software life cycle processes

동북아 중심의 디지털치료제 규제 조화

김윤주¹, 전홍진^{2*}

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과^{1,2}

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학과²

성균관대학교 삼성융합의과학원 임상연구설계평가학과²

(주) 메디트릭스²

Advancing Digital Therapeutics : Harmonizing Regulatory Pathways in Northeast Asia

YoonJu Kim¹, HongJin Jeon^{2*}

Department of Medical Device Management and Research, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul 06351, Korea^{1,2}

Department of Psychiatry, Depression Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea²

Department of Health Sciences & Technology and Department of Clinical Research Design & Evaluation, Samsung Advanced Institute for Health Sciences & Technology (SAIHST), Sungkyunkwan University, Seoul, South Korea²

Meditrix Co., Ltd., Seoul, South Korea²

yoonyu08@g.skku.edu¹

Abstract

With the recent COVID-19 pandemic and the rapid increase in the utilization of digital technologies, the digital healthcare market is experiencing swift growth. Accordingly, various countries are actively advancing their research in digital therapeutics, and in the United States, Japan, Brazil, Canada, and Australia, the Medical Device Single Audit Program(MDSAP) has streamlined the GMP assessment process, leading to rapid growth in the export markets. However, in the domestic context, such as participation programs do not exist, and thus, the situation remains pending. Therefore, in this study, we analyzed literature on the regulatory status of digital therapeutics in Northeast Asia to investigate commonalities and specificities in South Korea, China, and Japan. As a result, it was concluded that if South Korea, China, and Japan shared medical device approvals, similar with MDSAP, it could create clearer and simpler regulations regarding clinical aspects, given their common Asian ethnicity. Furthermore, through this, it was recognized that medical device companies in Northeast Asia could effectively manage research and development costs.

1. 연구 배경

디지털 기술의 활용 증가와 AI 기술의 발달로 디지털 기술이 활용된 헬스케어 시장의 성장속도가 증가하고 있다. 또한, 최근 건강에 대한 개인의 기대가 높아지고 특히 코로나 19 팬데믹으로 비대면 치료가 활발해지면서 디지털치료제를 통한 질병의 예방 및 치료 산업이 활성화되고 있다. 디지털 치료제 (Digital therapeutics)는 의약품은 아니지만 이와 같은 질병의 진단 및 치료의 기능을 하고, 또한 건강을 향상시키는 소프트웨어를 의미한다. 가상현실, 게임, 모바일 어플리케이션이 이에 해당한다. 이와 같은 특성으로 디지털 치료제는 기존의 약물 치료제에 비하여 독성이나 부작용이 적고, 소프트웨어 특성상 낮은 비용으로 대량 공급이 가능해 비용효과성이 좋다는 장점이 있다 [1]. 의료기기 내수 시장의 규모가 타 주요국에 비해 작은 국내 의료기기 업체에서는 수출이 주요 성장 전략 중 하나이다. 그러나 각국의 규제당국에서 요구하는 각기 다른 GMP 인증을 획득하기 위해선 많은 인력과 시간 투자가 필요하고, 국내에서는 대부분의 의료기기 제조업체가 소규모 기업으로 회사 내부 자원만을 활용하여 승인을 얻는 데는 한계가 있다.

한편 이와 달리, 미국과 캐나다, 호주 등 중 주요 국가에서는 의료기기 단일심사 프로그램인 MDSAP(Medical Device Single Audit Program)를 도입하여 시장 접근성을 확대하고 보다 간소한 규제사항으로 수출 시장에서 빠르게 성장하고 있다. MDSAP란 국제의료기기규제당국자포럼

(IMDRF : International Medical Device Regulators Forum)에서 의료기기의 안전과 품질을 위해 국제 기준에 따른 공동심사를 목적으로 만들어진 제도로써 현재 미국, 캐나다, 호주, 브라질, 일본이 회원국으로 참여하고 있고, 유럽 연합과 WHO는 Observer로서 참여하고 있다. 이는 회원국 각각의 국가별로 요구되는 GMP 심사로 인한 경제적 부담과 그에 따른 인력 및 의료기기 제조업체의 시간 활용의 효율성을 높이기 위해 개발된 프로그램이다[2].

디지털 치료제 수출을 위해 MDSAP와 같은 프로그램이 주요 수출 방안 중 하나이지만, 아직 국내에서는 답보 상태에 머물러있다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 의료기기 단일심사 프로그램인 MDSAP의 심사과정을 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA) 홈페이지를 통해 심사 가이드라인으로 분석하고 국내, 중국, 일본의 디지털 치료제 규제 현황 비교 및 분석을 통해 동북아시아 디지털 치료제 규제 조화 방안에 대해 제시하고자 하였다.

3. 연구 결과

3.1 MDSAP 심사 모델

MDSAP에서 인정하는 심사기관(AO)에 의해 수행된다면, MDSAP 참여 규제기관 (TGA, ANVISA, FDA, MHLW/PMDA,

Health Canada) 의 시장에서 일부 또는 전부 인정된다.

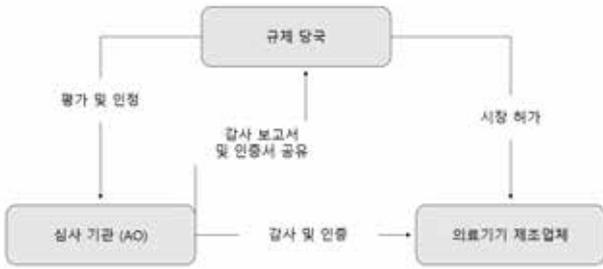


그림 1. MDSAP 심사 모델

MDSAP 심사 모델은 ISO 13485 또는 참여 규제기관의 국가별 요구사항과 관련된 요구사항을 추가하지 않는다. 따라서, MDSAP 심사 준비 이전에 의료기기 제조업체에서 ISO 심사를 위한 준비가 충분히 진행되었고, 기존의 요구사항들을 준수하고 있다면, 특별히 추가적으로 준비할 사항은 많지 않다.

또한, MDSAP는 3개의 심사 단계로 구성되어 있는데, 초기심사, 감사심사, 재인증심사로 구성되어 있다.



그림 2. MDSAP 심사 단계

초기 심사 1단계에서는 품질관리시스템(QMS) 절차 및 문서, 2단계에서는 준수 기록에 중점을 두어 실제로 완전히 준수하고 있는지 확인한다. 감사심사는 2년간 진행되며 QMS 요구 사항에 중점을 둔다. 만약 초기 심사에서 변경 사항이 없다면 초기 심사 활동을 다시 진행하지 않지만, 초기 심사 이후 제품이나 QMS 절차에 대한 변경사항을 평가한다. 재인증심사는 추가적으로 1년이 소요된다. 지금까지 심사된 전체 QMS에 대한 종합적인 심사로, QMS가 MDSAP QMS 요구 사항을 지속적으로 준수하는지 확인하는 것에 목적을 둔다[3].

3.2 동북아시아 디지털 치료제 규제 현황

국내 디지털 치료제 관련 규제는 의료기기산업법이 근간이 된다. 또한 식품의약품안전처에서는 디지털 치료제 허가 및 심사 가이드라인을 제시하였는데, 국내의 승인 방식은 미국 FDA의 Pre-Cert Pilot 프로그램과 유사한 점이 있다. 혁신의료기기가 인정된 디지털 치료제 제조업체에 대하여 인증 시 필요한 일부를 면제하고, 이러한 인증 면제를 받은 의료기기 기업은 제품 시판 이후 안전성·유효성에 관한 데이터를 수집 및 평가하고 식품의약품안전처장에게 해당 결과를 제출한다. [4]

일본은 의약품 의료기기 종합기구 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)에서 의료기기 분석 및 평가가 진행된다. 클래스 I 은 별도의 국가의 승인을 필요로 하지 않는 일반의료기기, 클래스II는 국가의 승인 또는 제3자 인증이 필요한 관리 의료기기, 클래스 III과 IV는 국가의 승인이 필요한 고도 관리 의료기기로 분류된다. [5]

중국에서는 2021년 7월 NMPA가 AI 의료 SaMD의 분류 및 정의에 대한 지침을 공식화하였고, 2022년 3월에

SaMD의 네트워크 보안 기술 평가 규제에 대한 의료기기 네트워크 보안 등록 심사 지침 개정판을 발표하였다. DTx 를 특정하는 지침이 없어 유사한 제품의 감독과 등록은 SaMD 관련 정책 및 절차에 따라 승인하고 있다. [6] 아래 표는 한국과 중국, 일본의 디지털 치료제 규제 현황을 표로 정리한 것이다.

국가	규제 동향
한국	식약처에 시판 후 안전성·유효성 자료 평가 결과 제출 혁신의료기기 우선심사 제도 도입 혁신의료기술 평가 기술품목 - DTx 추가
중국	21.07 NMPA에 의한 AI SaMD 분류, 정의에 대한 지침 공식화 DTx 1차 등록, 시장 출시 이후에도 소프트웨어 업데이트 사항 추가적 승인사항 필요
일본	SaMD를 의료기기 클래스 II - IV로 분류 20.11 SaMD '프로그램의료기기 실용화 촉진 패키지 전략' 책정 20.08 SaMD 특성 고려 전경계획 사전 확인제도 (IDATEN) 도입

표 1. 한국, 중국, 일본의 디지털 치료제 규제

이와 같은 연구결과를 바탕으로, MDSAP에서 심사 기관을 지정해 회원국의 단일심사를 진행하는 시스템을 차용하여 동북아시아의 주요국가인 한국, 중국, 일본이 디지털 치료제 인허가를 공유하는 단일심사 프로그램이 개발된다면 동일한 인증적 특성을 바탕으로 이전보다 임상적 근거 자료와 안전성 및 유효성 근거 자료를 제시하기에 수월해지고, 지리적으로 가까운 이점을 활용하여 향후 디지털 치료제의 수출 판로를 개척하기 좋은 첫 단계가 될 것이다.

4.참고 문헌

- [1] 구영덕 “디지털 치료제(Digital Therapeutics) 시장 동향 및 발전 방향”, ASTI MARKET INSIGHT, 2022
- [2] 박진영, “의료기기 단일심사 프로그램 도입 필요성 연구”, 연세대학교 석사 학위논문, 2016
- [3] MDSAP AS P0034.002 Guidance for regulatory authority assessors
- [4] 권서영, 김민서, 이채빈, 류종훈, “국내 디지털 치료제 활성화 방안을 위한 고찰”, FDC 법제연구 제 16권 제 2호, 181-192, 2021
- [5] 한국보건산업진흥원 글로벌 보건산업 동향 Vol.478, “SaMD를 중심으로 한 디지털 헬스 규제 현황”, 2023
- [6] 한국의료기기안전정보원, “2022년 5월 주요 수출국 규제동향 소식지 중국편”, 2022

플라즈마 가스 살균 세척 용액에서 관찰된 기포군의 특성.

권오빈¹, 조진식^{1,2}, 한재학¹, 최민주^{1,*}

제주대학교 의공학협동과정¹, 한국화학융합시험연구원², 제주대학교 의학전문대학원 의학과*

Characterization of the bubble cluster observed in plasma gas solution.

Ohbin Kwon¹, Jin Sik Cho^{1,2}, Jae hag Hahn¹, Min joo Choi^{1*}

¹Interdisciplinary Postgraduate Programme in Biomedical Engineering, Jeju National University, Republic of Korea

²Korea Testing & Research Institute, Republic of Korea

*Department of Medicine, School of medicine, Jeju National University, Jeju, Republic of Korea

*mjchoi@jejunu.ac.kr

Abstract

We attempted an analysis based on glass targets and optical information as a method for the quantitative measurement of the plasma gas sterilization bubble cluster generated by underwater discharge. We confirmed that the amount of bubble cluster generation and brightness information have a linear relationship depending on the output. The proposed method from this study can be utilized for the quantitative evaluation of plasma gas sterilization cleaning solutions.

1. 연구 배경

수중 플라즈마 방전은 수중에서 기포군을 형성시키고, 플라즈마 작용에 의하여 수산화기(OH)와 활성산소(O⁻, O₂, O₃) 및 과산화수소(H₂O₂)와 같이 살균력이 강한 기체를 물속에 함유시켜 물속에 함유된 세균 및 바이러스를 제거하는데 이용될 수 있으며, 살균이 필요한 식품가공이나 병원 등에서 응용할 수 있다.^[1]

본 연구에서는 플라즈마 가스 살균 세척 용액 생성 장치에서 생성된 기포군을 현미경을 이용하여 관찰하고, 광학적인 방법^[2]으로 시간에 따른 변화를 확인하였다.

2. 연구 방법

플라즈마 가스 살균 세척 장치(inout voltage: 6, 12, 24V_{DC})에서 기포군을 생성하였다. 이때, 현미경을 통해서 -전극 방전 단자의 5mm 위 초점에서 유리 타겟을 넣어서 유리벽에 생성되는 기포군을 시간에 따라 관찰하였다.

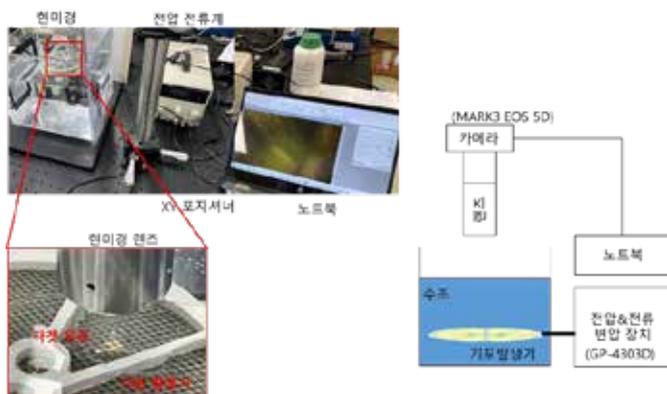


그림 1. 생성된 Micro-bubble cloud를 촬영하기 위한 Camera 및 현미경 system의 셋업 사진 및 개념도

3. 결과 및 토의

그림 2는 30FPS로 촬영된 현미경 이미지를 보여준다. 출력에 따라 기포군의 생성이 더 많은 것을 알 수 있으며,

기포가 생성될수록 영상의 밝기가 밝아졌다가 어두워진다. 기포의 크기는 약 10um ~ 600um으로 다양하며, 작은 기포가 합쳐져서 큰 기포를 만들고 커진 기포는 수조 표면으로 올라간다. 육안으로 보았을 때, 흰색 기포군으로 보인다.

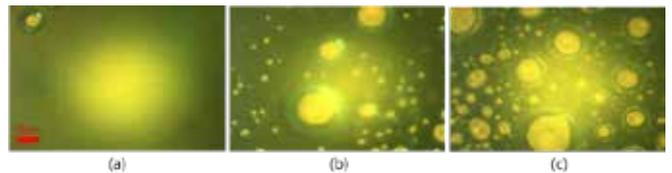


그림 2. 출력에 따른 기포군의 변화. (a) 6V, (b) 12V, (c) 24V.

그림 3은 이러한 밝기 변화를 histogram으로부터 초기 대비 얼마나 밝아졌다가 어두워지는지 보여주고 있다. 영상촬영 3초 이후 장치가 동작하여, 전극 표면으로부터 플라즈마 기포 생성이 관찰되며 유리 타겟의 기포군 영상으로부터 밝기가 점점 밝아 지다가 최대 밝기 이후 어두워진다. 영상이 어두워지는 것은 기포군의 확산으로 인해 유리타겟을 포함한 수조 전체를 뿌옇하게 만들어, 빛이 차단되기 때문으로 보인다.

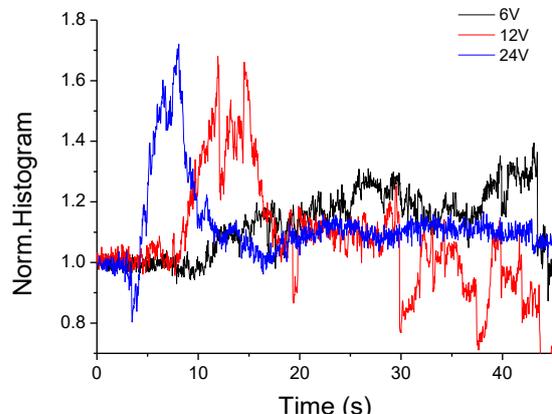


그림 3. 시간에 따른 영상 밝기의 변화. (a) 6V, (b) 12V, (c) 24V.

영상의 밝기는 초기 기포 생성으로 순간 어두워질 수

있으나, 밝아지는 것으로 나타났다. OH 플라즈마수 장치 동작 이후(3초), 최대 밝기까지 걸린 시간은 각 40.1초(6V), 8.9초(12V), 5.1초(24V)이다. 출력이 높을수록 밝기(24V 출력에서 72% 밝기 상승), 기포군의 생산량은 비례적으로 상승함을 알 수 있다.

4. 결론

수중 플라즈마 방전으로 생성된 micro-bubble cloud 변화를 유리 타겟에서 광학적인 수치 및 image로부터 분석을 했으며, 시간에 따라 기포군의 변화를 관찰했다. 출력이 높을수록 플라즈마 가스의 생성량 및 밝기 변화는 많아지고 밝아진다. 본 연구 결과로 제안한 방법을 정량적인 평가로 활용할 수 있을 것으로 기대한다.

5. Acknowledgements

This work was supported by the Korean Medical Device Development Fund grant funded by the Korean government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health and Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (1711134987, KMDF_PR_20200901_0010, RS-2020-KD000010) and the Starting growth Technological R&D Program (S3283078) funded by the Ministry of SMEs and Startups (MSS, Korea).

6. 참고 문헌

- [1] R. Rivas-Hermann, J. Köhler, A.E. Scheepens “Innovation in product and services in the shipping retrofit industry: a case study of ballast water treatment systems” *Journal of Cleaner Production* 106, 443-454, 2015.
- [2] Choi, M. J., Kang, G., & Huh, J. S. (2017). Geometrical characterization of the cavitation bubble clouds produced by a clinical shock wave device. *Biomedical engineering letters*, 7(2), 143-151.

인간 피부각질세포 HaCaT Cell에서 TNF- α /IFN- γ 로 유도된 염증반응에 대한 펄스형 전자기장(PEMF) 자극의 염증인자 완화 효과

김준영¹ · 박창순¹ · 박찬호² · 이용흠^{1*}

연세대학교 의공학과, 의료전자시스템연구실¹

연세대학교 원주의과대학 해부학교실²

Effect of reducing inflammatory factors of Pulsed electromagnetic fields (PEMF) stimulation on inflammatory response of HaCaT cells induced by TNF- α /IFN- γ

Jun Young¹ Kim, Chang Soon Park¹, Chan Ho Park², and Yong Heum Lee^{1*}

Biomedical Electromagnetic System Laboratory, Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, 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- κ B due to I κ B 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- κ B 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- κ B 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)- γ 와 같은 전염증성 사이토카인의 과다 분비로 인해 염증이 발생한 병변으로 T-cell과 백혈구의 침윤이 유도된다[2]. 뿐만 아니라, 피부 기질 형성 장애 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- κ B signaling 을 관찰하였다[5].

연구 결과, PEMF 자극에 대한 세포 독성 결과 및 NF- κ B 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% CO₂ 조건의 Incubator에서 배양하였다. 세포 생존율 측정을 위해 HaCaT cell을 96well plate에 1×10^4 cells/well로 100 μ l씩 분주하여 24시간 동안 5% CO₂, 37 °C 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 10 μ l씩 넣어 5% CO₂, 37 °C 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- κ B signaling을 관찰하기 위해 TNF- α /IFN- γ (10ng/ml)을 24시간 동안 5% CO₂, 37 °C 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).

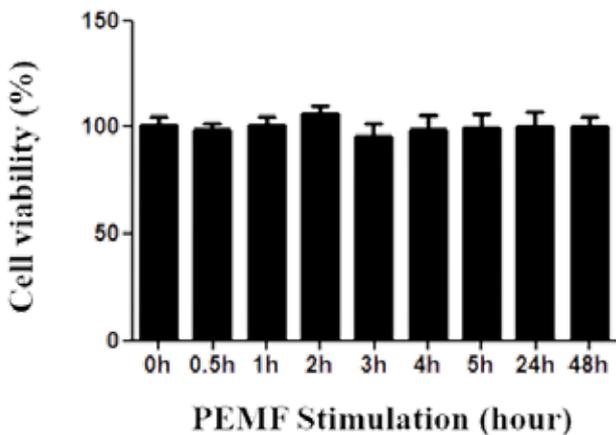
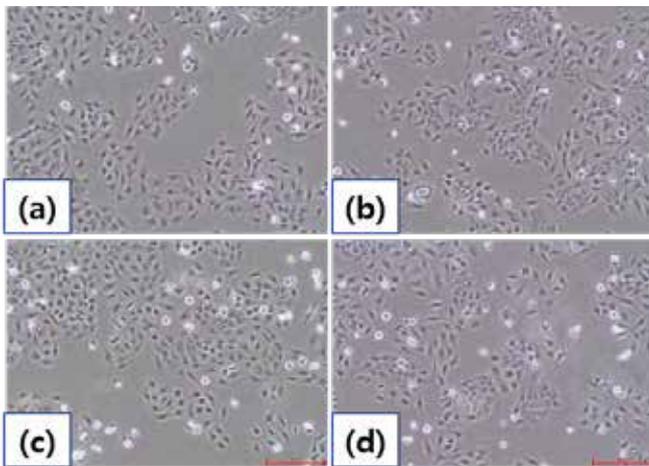


그림 1. PEMF 자극 시간별 HaCaT cell 생존율 분석 결과. (a) PEMF 0h, (b) PEMF 24h, (c) PEMF 48h, (d) PEMF 72h

TNF- α /IFN- γ 로 자극된 HaCaT cell에서 전염증성 사이토카인의 발현을 관찰하기 위해 NF- κ B p65의 단백질량을 α -tubulin의 단백질량에 대비하여 분석하였다. PEMF 자극의 경우, 동일하게 50Hz, 30% duty rate 및 Avg 10mT의 자속 밀도로 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- κ B p65의 발현량 증가가 관찰되었다(p<0.01). 그러나, TNF- α /IFN- γ 로 전처리 후, PEMF 자극을 인가하였을 때, PEMF 자극이 인가되지 않은 그룹보다 NF- κ B p65의 유의한 발현량 감소가 관찰되었으며(p<0.01), TNF- α /IFN- γ 로 자극되지 않은 그룹과 유의한 발현량 차이를 보이지 않았다(p>0.05).

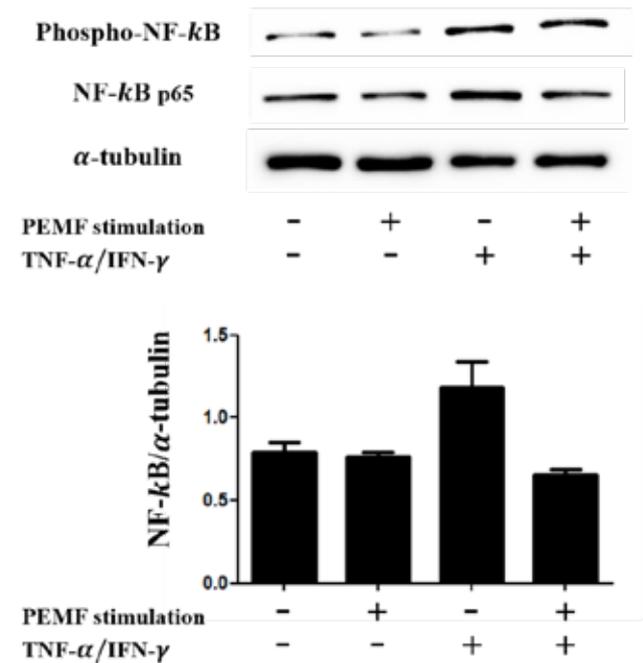


그림 2. PEMF 자극 유/무에 따른 NF- κ B 발현량 분석 결과

4. 결론

본 연구는 전염증성 사이토카인인 TNF- α 와 IFN- γ 에 의해 자극된 인간의 각질형성세포에서, PEMF 자극에 따른 세포 독성을 관찰하고 염증성 사이토카인의 발현 억제 효과 기전을 확인하기 위하여 NF- κ B의 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- κ B의 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- κ B에 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- κ B signaling pathway in HaCaT cells. *International Immunopharmacology* 82:106146.

광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 시스템의 열적 효과 평가

정현두^{1*2}, 손강운¹, 최지은¹, 정재호², 이광록¹, 조동래³

주식회사 자산¹, 주식회사 휴메디컬², 주식회사 딥메디³

Thermal Effects Evaluation of High-Intensity Ultrasound System In Wide Range Therapeutic Field

Hyun-Du Jeong^{1*2}, Kang-Woon Son¹, Ji-Eun Choi¹, Jae-Ho Jung², Kwang-Rog Lee¹, Dong-Rae Cho³

JASAN Co., Ltd. ¹, HUEMEDICAL Co., Ltd. ², DEEPMEDI Inc., ³, Korea

*hdjeong@jasanmns.co.kr

Abstract

In this study, the thermal effects of a high-intensity ultrasound system in wide range therapeutic field were evaluated using temperature characteristics with a BSA phantom and thermal deformation characteristics using bovine liver tissue. In the temperature characteristic test using the BSA phantom, we observed temperature indicators changing up to 65 °C, while in the thermal deformation test using bovine liver tissue, we observed temperatures rising up to a maximum of 61 °C. Furthermore, visual observations of the surface and internal thermal deformation of the liver tissue were made through images captured 100 seconds after ultrasound exposure. Therefore, the results of this study are expected to serve as a fundamental basis for finding efficient parameters for the high-intensity ultrasound system. In the future, further research is needed to evaluate the thermal effects as ultrasound output changes in order to minimize the output duration of the system, and research is also needed to minimize side effects occurring on the surface.

1. 연구 배경

최근, 피부 미용 및 비만 치료 등에 대한 관심이 높아짐에 따라 비침습적 치료가 가능한 초음파 치료술에 대한 다양한 연구가 진행되고 있다[1]. 이미 국내 피부미용 시장에서는 집속형 초음파 자극 시스템(Focused Ultrasound Stimulator System)을 이용하여 피부 리프팅(Skin lifting), 지방분해 등에 초음파 치료술로 활용되고 있다[2]. 집속형 초음파 자극 시스템은 초음파 집속시 초점에서 발생하는 열적 효과를 이용하는 원리로 비침습적으로 전달된 집속 초음파가 진피층(Dermal Layer) 및 피부 근막층(Superficial Musculo-Aponeurotic System, SMAS)을 응고, 자극시키는 장점이 있다[3]. 그러나 이 시스템은 오목한 세라믹(Concave Ceramic)에서 집속 초음파가 발생하기 때문에 초점영역이 아주 작은 점 형태로 형성되어, 국소적인 치료 범위를 가진다는 한계점이 있다.

이와 같은 문제를 해결하기 위해 비집속형 초음파 세라믹을 사용하여 광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 자극 시스템을 개발하였다. 이에, 본 연구에서는 개발된 광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 자극 시스템의 열적 효과 평가를 통해 유효성을 평가하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 시스템의 열적 효과를 평가하기 위해 온도 특성과 열 변성 특성을 관찰하였다. 온도 특성은 아래 그림 1과 같이 BSA 생체 조직 모사팬텀(Bovine Serum Albumin Tissue Mimicking Phantom, BSA TMM)과 온도 인디케이터(온도라벨 B형, ㈜구룡과학)를 사용하여 온도 변화를 관찰하였다. 팬텀의 초기 온도는 약 30 °C로 설정하였으며, 출력 조건은 출력 주파수 7.09 MHz, 출력 파형 연속파, 출력 전압 55Vrms, 초음파 출력시간 20 초, 초음파 출력 3.3 W으로 설정하였다. 온도 변화는 초음파 출력 후 10mm 두께의 BSA 팬텀 위에 놓인 온도 인디케이터의 변색으로 평가하였다.



그림 1. 생체조직 모사팬텀을 이용한 온도 특성 평가 셋업

열 변성 특성은 소 간 조직을 이용하여 조직 내 온도 변화와 변성 유무를 통해 평가하였다. 온도 변화는 조직 내 온도 센서를 매식한 후 온도 데이터로거(T7B+, FLUKE Corp., USA)를 통해 초음파 출력시간에 따른 온도 변화를 관찰하였다. 조직 열 변성은 초음파 출력시간에 따른 조직 표면과 조직 내부를 사진 촬영한 후 이미지를 통해 육안으로 확인하였다. 초음파 출력 시간은 20 초에서 180 초까지 20 초 간격으로 설정하였으며, 그 외 셋업 설정은 온도 특성 평가와 동일하다. 아래 그림 2는 간 조직을 이용한 변성 특성 평가 셋업을 보여주고 있다.



그림 2. 간 조직을 이용한 변성 특성 평가 셋업

3. 연구 결과

본 연구에서는 광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 시스템의 열적 효과를 평가하였다. 온도 특성은 아래 그림3과 같이 초음파 출력 시 최대 65 °C까지 온도 인디케이터가 변색되는 것을 관찰하였다. 이는 BSA 팬텀이 고강도 초음파의 물리적 특성으로 인해 열적 효과가 발생된 것으로 사료된다.

소 간 조직을 이용한 조직 내 온도 변화는 그림 4와 같이 초음파 출력 시간에 따라 조직 내 온도가 상승하는 것을 확인하였다. 초음파 출력 전 초기 30 °C로 측정되었으며, 출력 시간에 따라 온도 상승은 최대 61 °C까지 상승함을 관찰하였다. 온도 상승폭은 31°C로 확인하였다. 초음파 출력 시간에 따른 간 조직의 열 변성 특성은 조직 표면 변성과 조직 내 변성을 이미지를 통해 육안으로 관찰하였다. 조직 표면과 조직 내 변성은 초음파 출력 시간 80 초 동안 육안으로 관찰되지 않았으나, 초음파 출력 시간 100 초 이후 변성 영역이 가시화 되었다. 아래 그림 5는 간 조직 표면의 변성과 조직 내 변성을 보여주고 있다. 이는 초음파 출력 시간이 길어질수록 조직 표면과 조직 내 변성 영역이 넓어지는 것으로 관찰되었다.

본 연구를 통해 광범위 치료가 가능한 고강도 초음파 시스템의 열적 효과를 평가하였으며, 임상적 유효성에 대한 가능성을 확인하였다. 본 시스템을 상용화하기 위해서는 초음파 출력시간을 최소화하고 임상적 유효성을 가지는 효율적

인 파라미터를 찾는 것이 가장 중요할 것으로 사료된다. 차후, 시스템의 출력 시간 최소화를 위해 초음파 출력 변화에 따른 열적 효과 평가에 대한 연구가 필요하고 표면에 발생되는 부작용을 최소화하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

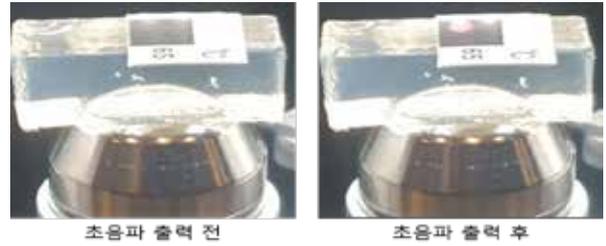


그림 3. 초음파 출력 전과 후 온도 인디케이터의 변화

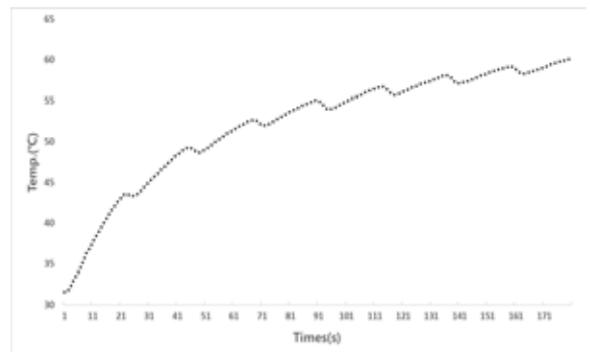


그림 4. 초음파 출력시간에 따른 간 조직 내 온도 변화

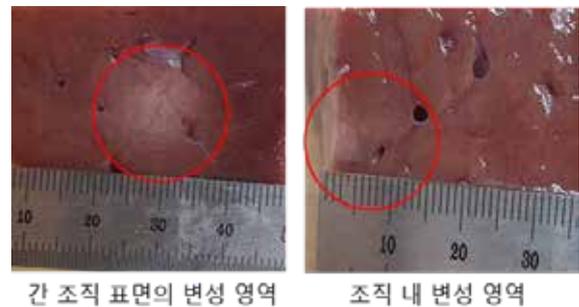


그림 5. 초음파 출력 후 소 간 조직의 변성

4. Acknowledgements

본 연구는 중소벤처기업부와 중소기업기술정보진흥원의 "지역특화산업육성+(R&D, S3364882)" 사업의 지원을 받아 수행된 연구결과임.

5.참고 문헌

[1] Ju-Young Kim et. al., "A Study on the Design and Fabrication of Fat Emulsification Adapted Focused Ultrasonic Transducer." Journal of The Institute of Electronics and Information Engineers Vol.52, NO.11, November 2015
 [2] E. J. Ko et. al., "Efficacy and safety of non-invasive body tightening with high-intensity focused ultrasound (HIFU)." Skin Research and Technology Vol.23, Issue4 November 2017
 [3] MacGregor JL, Tanzi EL. "Microfocused ultrasound for skin tightening." Semin Cutan Med Surg. 2013;32:18-25.

심폐소생술 가슴압박시 실시간 피드백이 가능한 휴대용 장비 개발과 임상적 유용성 확인을 위한 무작위 배정 시뮬레이션 연구

안치원^{1,2*}, 이세연^{2,3}, 오윤석², 원문호¹, 김재환¹,

중앙대학교 의학과 응급의학교실¹, (주)사이얼테크놀로지², 동국대학교 융합에너지신소재공학과³

Development and effectiveness of portable device for real-time chest compression feedback f in cardiopulmonary resuscitation: A randomized controlled simulation study

Chiwon Ahn^{1,2*}, Sae Youn Lee^{2,3}, Yoonseok Oh², Moonho Won¹, Jae Hwan Kim¹

Department of Emergency Medicine, Chung-Ang University, Korea¹, SciAL Technology Inc.², Department of Energy and Materials Engineering, Dongguk University, Korea³

*cahn@cau.ac.kr

Abstract

To evaluate the impact of a new feedback device with the algorithm measuring the chest compression (CC) depth during a simulation of adult cardiac arrest. The participants that were healthcare provider (>18 yrs) and conducted simulation with CPR manikin and the feedback device which was developed. Outcome was the accuracy of CC depth. The 45 participants included and conduct the CC with/without feedback device. The findings highlighted a substantial improvement in the accuracy of chest compression (CC) depth in the feedback group, registering 66.7% (control 24.4%, $p < 0.01$), and multivariate logistic regression pinpointed feedback as the singular factor influencing the accuracy of CC depth. The study reveals that developed feedback device was helpful that enhancing the accuracy of chest compression depth during CPR by experienced healthcare provider.

1. 연구 배경

급성 심장정지 환자에게 수행되는 심폐소생술의 가이드라인이 2021년 개정되어 발표되었고, 세부 내용에서 기본 소생술에서는 고품질의 심폐소생술이 이뤄질 수 있도록 강조한다 [1]. 특히 가슴압박은 적절한 깊이와 그 속도에 집중하고 있으며, 가슴압박을 진행하는 동안 지속적으로 5cm 깊이를 유지하되 6cm 는 넘지 않도록 하며 압박 속도는 분당 100-120회의 비율로 수행될 수 있도록 권장된다 [1]. 과도한 깊이로 가슴압박이 이뤄질 경우 늑골 혹은 흉골골절, 혈기흉 등의 합병증을 초래할 수 있으며, 이완기 동맥압 저하를 야기함으로써 심폐소생술의 효율을 떨어뜨릴 수 있다 [2]. 이에 가이드라인에서는 심폐소생술을 수행할 때 가슴압박 지표 개선을 위해 피드백장치 활용할 수 있음을 언급하고 있으며, 기존 메타분석 연구에서는 피드백 장치의 효과성에 대해서 강조하였다 [3,4].

기존 심폐소생술 피드백 장치는 무겁고 부피가 크며 휴대성이 낮았다. 이는 예상하지 않은 곳에서 발생하는 급성 심장정지 환자들을 고려했을 때, 그 효율성 및 유용성이 제한될 수 있다. 최근에는 스마트폰 및 스마트워치와 같은 스마트장치에서 사용할 수 있도록 심폐소생술 피드백 어플리케이션이 개발되어 임상적 유용성을 평가하기 위한 다양한 연구들이 수행되었다 [5,6]. 그러나 몸에 착용하여 사용되는 스마트 장비는 가슴압박의 위치에서 떨어져 있고, 자유도가 높기 때문에 피드백 정보의 오차가 발생할 수 있다. 이에 본 연구팀은 가볍고 높은 휴대성을 갖는 심폐소생술 전용 피드백 장치를 개발하였다. 초기 카드홀더 유형 디자인 및 설계보다 가슴압박의 높은 압력을 견딜수 안정성을 높이고, 인체공학적인 디자인을 적용하였다 [7]. 추가로 모니터가 장착된 다양한 범용성 장비와의 무선으로 연결이 가능하여 병원내 혹은 병원외 환경에서 급성 심장정지 환자에게 적용할 수 있도록 설계되었다. 이에

개발된 장치의 임상적 유용성을 평가하기 위해서 성인 심장정지 마네킹을 이용하여 급성 심장정지 시뮬레이션 연구를 수행하고 개발된 장치가 가슴압박 지표를 개선하는지 평가하였다.

2. 연구 방법

본 연구는 전향적, 무작위 배정 교차 연구이며, 서울시내의 일개 대학병원의 심폐소생술팀에 해당하는 의료진을 대상으로 자발적 실험 참여에 의해 수행되었다. 해당 병원 IRB의 연구 승인을 받았으며 (중앙대학교병원 IRB 2305-011-554), 질병관리청 임상연구정보서비스(CRIS)에 프로토콜이 등록되었다.

실험참가자는 18세 이상의 건강한 사람을 대상으로 하였고, 기본 소생술 교육을 1회이상 받았으며, 실제 심폐소생술을 수행하고 있는자를 포함시켰다. 손목통증, 허리통증 및 심폐질환이 있는자는 제외시켰다.

개발된 장비의 스펙은 다음과 같다. 크기는 99.5 x 75.0 x 16.7 mm³, 무게는 133g 이었다. 배터리, 관성측정센서 (IMU),



그림 1. 개발된 피드백 장치 및 성인 급성심장정지 시뮬레이션 환경

압력센서, 중앙연산장치 및 블루투스 모듈이 포함되었다. 압박깊이 측정을 위한 알고리즘은 선행연구의 것을 적용하였고 [8], 본 장비에 최적화 하였다. 가슴압박 정보를 실시간으로 확인하기 위해서 스마트폰 혹은 태블릿PC에서 구동되는 전용 어플리케이션을 이용하였다 (그림1).

실험에 사용된 마네킹은 BT-CPTA-PLUS™ (주식회사 비티, 고양, 한국) 및 동사의 전용 분석 프로그램이다. 실험 참여자는 무작위로 두군으로 배정되며 A군은 피드백 장비를 이용하여 2분간 가슴압박을 수행하고 1시간 뒤에 피드백 장비 없이 2분간 가슴압박을 수행한다. B군은 피드백 장비없이 2분간 가슴압박을 수행하고, 1시간 뒤에 피드백 장비를 이용하여 2분간 가슴압박을 수행한다.

일차 결과값은 범주형 값으로 가슴압박의 정확도를 보았고, 이는 평균 압박깊이가 5-6cm 사이일때 정확한 것으로 판단하였다. 이외에 전체 압박개수 중 5-6cm 사이에 들어온 압박개수의 비율, 평균 압박 깊이, 압박 속도 및 완전한 가슴이완의 비율을 평가하였다.

통계분석을 위해 스프레드시트 프로그램, EXCEL 2019 (Microsoft, Redmond, WA, US) 와 통계프로그램 R (Version 4.2.3, R Foundation for Statistical Computing) 을 이용하였다. 변수가 결과값에 미치는 영향을 확인하기 위해 다중선형분석 및 로지스틱회귀분석을 수행하였다. P-value는 0.05 미만일때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

3. 연구 결과

총 45명이 본 실험에 참여하였고, 남자 24명, 여자 21명 이었다. 나이의 중간값은 28세 (26-30) 였으며, BMI 는 남자 25.2±2.6, 여자 20.4±였다. 가슴압박의 정확도는 피드백 군에서 66.7% 로 유의하게 높았고 (대조군 24.4%, P <0.01), 정확한 가슴압박 깊이의 비율도 49.6±36.8%로 유의하게 높았다 (대조군 29.6±30.6%, P=0.01) (표1). 가슴압박의 정확도에 영향을 주는 변수들을 모두 포함한 후 로지스틱 회귀분석을 수행한 결과 피드백만이 유일하게 영향을 주는 요인이었다 (조정된 오즈비 95% CI, 7.1 (2.7-18.8)) (표2).

표1. 피드백에 의한 실험 결과값

결과값	대조군 (N=45)	피드백군 (N=45)	P-value
가슴압박 정확도	11 (24.4%)	30 (66.7%)	<0.01
정확한 가슴압박 깊이의 비율	29.6 ± 30.6	49.6 ± 36.8	0.01
가슴압박 깊이, cm	5.3 ± 1.0	5.0 ± 0.7	0.10
가슴압박 속도, 횟 수/분	108.4 ± 15.8	108.5 ± 11.2	0.99
완전한 이완 비율	99.5 ± 2.2	98.4 ± 6.3	0.24

표2. 가슴압박 정확도에 대한 로지스틱 회귀분석

변수	B	S.E.	조정오즈비 (95% CI)	P-value
Intercept	0.2	3.3	1.2 (0.0-731.8)	0.97
나이	-0.1	0.1	1.0 (0.8-1.1)	0.47
남자	-0.9	0.8	0.4 (0.1-1.9)	0.25
BMI	0.1	0.1	1.0 (0.8-1.3)	0.80
CPR 교육횟수	0.3	0.2	1.3 (0.9-1.9)	0.21
최종교육부터 소 요기간, 월	-0.1	0.0	1.0 (1.0-1.0)	0.51
실제 심폐소생술 시행횟수	0.0	0.0	1.0 (1.0-1.0)	0.91
피드백	1.9	0.5	7.1 (2.7-18.8)	<0.01

심폐소생술시 가슴압박을 위한 피드백 장치는 오랫동안 사용되어 왔으며 다양한 형태로 존재한다. 환자의 가슴표면에 올려놓고 가슴압박을 수행할 때 청각 혹은 시각적으로 피드백을 제공받을 수 있다. 의료 장비인 기존 장치들은 무게고 부피가 커서 휴대성이 떨어지고 특정 비치 공간 이외에서는 사용하기가 어렵다. 병원외에서 급성심장정지환자가 발생했을 때 피드백 없이 수행되는 심폐소생술은 잘 훈련된 구조자에 의존할 수 밖에 없으며, 가슴압박 깊이 및 속도에 대한 가이드라인 준수 여부를 실시간으로 확인하기 어렵다. 이런 점에서 본 연구를 통해 고안된 장치는 기존 피드백 장비 사용의 한계를 극복할 수 있는 잠재성을 갖는다. 개발된 장치는 가볍고 휴대성이 뛰어나며, 범용성 장비에 무선으로 연결할 수 있어 피드백정보를 쉽게 출력할 수 있었다. 이는 장치 사용자 친화적이고 쉽게 접근할 수 있어 의료인에게 보급 가능성을 높이고 다양한 환경에서 수행되는 심폐소생술의 효율성이 전반적으로 향상되는 데 기여할 수 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제 (MSIT; 2021R1G1A1091336) 및 2022년도 중소벤처기업부의 기술개발사업 지원에 의한 연구임 (창업성장기술개발사업: S3309129).

5. 참고 문헌

- [1] K. J. Song, and S. Y. Lee. "2020 Korean Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation. Part 3. Adult basic life support." *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, Vol 8, p.S15-S25, 2021
- [2] M. J. Kim, and Y. S. Park. "Chest injury following cardiopulmonary resuscitation: a prospective computed tomography evaluation." *Resuscitation*, Vol 84. No. 3, p.361-364, 2013
- [3] S. Kirkbright, and J Finn. "Audiovisual feedback device use by health care professionals during CPR: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials." *Resuscitation*, Vol 85, No.4, p.460-471, 2014
- [4] K. Y. Chen, and Y. C. Ko. "Interventions to improve the quality of bystander cardiopulmonary resuscitation: A systematic review." *PLoS One*, Vol 14, No.2, p.e0211792, 2019
- [5] M. An, and Y. Kim. "Effect of smart devices on the quality of CPR training: A systematic review." *Resuscitation*, Vol 144, No.2, p.145-156, 2019
- [6] C. Ahn, and S. Lee. "Impact of a Smart-Ring-Based Feedback System on the Quality of Chest Compressions in Adult Cardiac Arrest: A Randomized Preliminary Study." *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol 18, No.10, p.5408, 2021
- [7] S. Y. Lee, and C. Ahn. "A chest compression feedback device for cardiopulmonary resuscitation in the novel design of a weight-light card holder shape." *Resuscitation*, Vol 175, p.28-29, 2022
- [8] J. Lee, and Y. Song. "Smartwatch feedback device for high-quality chest compressions by a single rescuer during infant cardiac arrest: a randomized, controlled simulation study." *PEuropean Journal of Emergency Medicine*, Vol 26, No.4, p.266-271, 2019

박동형 체외막산화기의 전임상 실험을 통한 혈류역학적 평가

유창영^{1*}, 강성민², 최성욱³

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과¹, 강원대학교 의료기기연구소², 강원대학교 기계의용공학과³

Hemodynamic evaluation through in-vivo experiment of pulsatile extracorporeal membrane oxygenation device

Changyoung Yoo^{1*}, Sungmin Kang², Sungwook Choi³

School of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea

Medical Device Research Institute, Kangwon National University, Korea

School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea

*yoo458@kangwon.ac.kr

Abstract

Extracorporeal membrane oxygenation is a device that provides mechanical oxygen supply and blood circulation to patients with acute cardiac shock due to impaired cardiopulmonary function. In this study, blood circulation was evaluated in animal experiments by using the pressure of the oxygen tank, which is essential for extracorporeal membrane oxygenation, as a power source for the blood pump. The purpose of this study was to confirm the possibility of a pulsatile blood pump supplying sufficient pulsatile blood flow and the hemodynamic indicators of thrombus formation in animal experiments. The blood pump was used for 180 minutes at a speed of 40-80 BPM depending on the blood inflow, and the system was maintained to continuously supply an average of 2 L/min of blood flow to the body. The pulsatile extracorporeal membrane oxygenation device used in this study is a new pulsatile blood pump that operates normally for a certain period of time and can supply sufficient pulsatile blood flow, and is expected to be usable in emergency situations.

1. 연구 배경

체외막산화기는 심장 및 폐기능이 손상된 환자에게 혈액순환이 정상적으로 이루어지지 못하거나 혈액에 산소를 정상적으로 공급하지 못하는 급성으로 심장쇼크등이 발현된 환자의 생명을 유지시켜주는 장비이다[1]. 최근 심폐질환 환자가 증가함에 따라 체외막산화기를 적용하는 환자가 증가하고 있으나 체외막산화기에 사용되는 원심펌프는 지속적인 혈류를 체내에 공급하기 때문에 발생하는 합병증이 발생하여 박동형 혈류를 공급하는 체외막산화기 개발이 요구되고 있다.

원심펌프는 지속적인 혈류를 체내에 공급하기 때문에 심장에 지속적인 혈액이 공급되어 심장에 부하가 발생하고 인체의 주요 장기에 공급되는 혈류량이 공급이 부족하다는 문제점이 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 개발되는 기계적인 박동혈류 공급이 가능한 박동형 펌프가 체내 혈액순환에 미치는 긍정적인 영향에 대한 논문은 지속적으로 언급되고있으나 실제로 박동혈류를 공급하는

체외막산화기는 상용화된 제품이 없어 임상에 사용할 수 없다. 현재 임상에서 적용중인 체외막산화기의 펌프는 대부분 원심펌프이며 지속적인 혈류를 공급하지만 이러한 펌프를 통해 박동혈류를 공급할경우 임펠러 속도가 저속부터 고속까지 짧은시간에 가변되어 혈액에 순간적인 전단응력을 발생시켜 혈액이 깨져 발생하는 용혈현상이 발생하여 임상적용이 어려운 문제가 있다[2]. 또한 임펠러 구조 특성상 혈액이 접촉되는 펌프 내부 구조가 복잡하기 때문에 혈액 내부의 접촉하는 시간이 늘어날수록 혈전이 형성되며 임펠러를 회전시키는 축이 고속으로 회전할 경우 혈액이 손상되는 문제점또한 지속적으로 발생하고 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 박동형 ECLS가 국내에서 개발되어 ECMO로 적용된 바 있다. 그러나 이러한 박동형 체외막산화기의경우 혈액펌프 혈액 유입구와 유출구에 폴리머로 제작한 기계식 밸브를 통해 혈액의 역류를

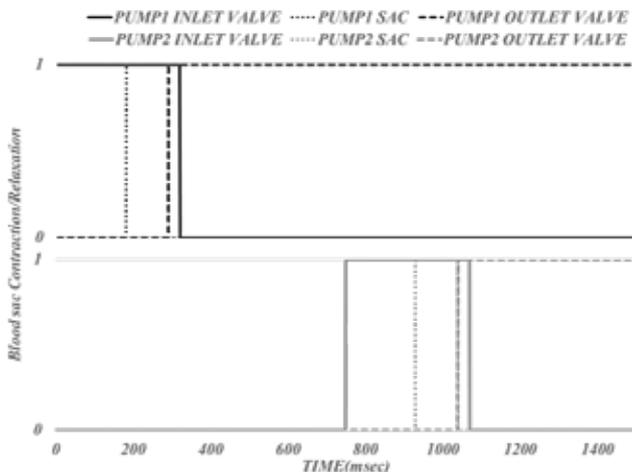


그림 1. 박동형 혈액펌프의 동작신호에 따른 타임테이블



그림 2. 박동형 체외막산화기 전임상실험 및 혈액펌프 구성

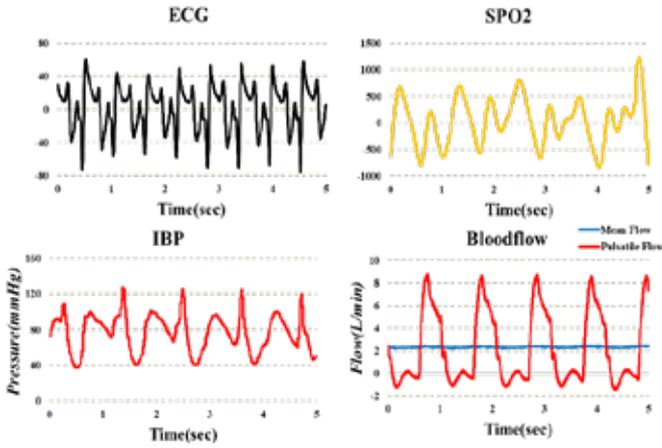


그림 3. ECG, PPG, IBP, 박동혈류의 전임상실험 데이터

방지하는 구조로 인해 발생하는 혈전형성의 문제와 혈액이 유입량 또는 체내 혈액의 Volume이 부족할 경우 혈액의 박출량이 감소하는 문제가 언급되었다. 따라서 본 연구는 기계식 판막을 제거하고 곡관형태의 공압식 폴리머 밸브를 통한 새로운 박동형 혈액펌프를 체외막산화기에 적용하여 전임상 실험을 통해 체내에 적용하였을때 혈전형성의 유무와 혈류역학적 변화를 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구를 위해 개발된 박동형 체외막산화기 혈액펌프는 고압산소를 동력원으로 수축되어 박동혈류를 공급한다. 그림 1과 같이 박동형 혈액펌프는 밸브부터 순차적으로 수축하여 입력측 밸브주머니부터 주 혈액주머니 출력측 혈액주머니가 수축된 후 수축된 상태를 유지하여 역류를 방지하는 동시에 입력측 밸브주머니와 주 혈액주머니에 산소를 공압펌프로 배출시키는 것과 동시에 혈액의 유입속도를 증가 시키는 구조로 구성되었다. 혈액주머니는 그림 2와 같이 구부러진 관형태로 바깥쪽 면이 안쪽으로 수축되어 혈액의 흐름경로를 효율적으로 폐쇄가 가능한 구조를 가지고 있다. 본 연구에서는 자체개발한 박동형 체외막산화기가 체내에 미치는 영향을 평가하기 위해 돼지에게 그림 2번과 같이 케놀라를 체내에 삽입하여 기계적인 산소공급과 혈액을 순환시켰다. 동물실험은 고려대학교 동물실험 윤리위원회의 승인을 받아 진행되었으며 고려대학교 실험윤리를 준수하며 규정에 따라 실험을 진행하였다. (승인번호 : KOREA-2022-0019) 동물실험에 사용된 돼지는 52kg의 돼지에게 자체 개발한 박동형 체외막산화기를 통해 체내에 공급되는 혈류 및 혈압을 실시간 확인하였으며 지속적인 혈액검사를 통해 체외막산화기가 충분한 박동혈류를 공급하며 생명유지에 이상이 없는지 혈액검사를 통해 평가하였다. 실험이 시작하기 이전 돼지의 상태를 지속적으로 모니터링 하기 위하여 환자감시장치를 통해 EKG, PPG, IBP를 실시간으로 데이터를 측정 및 수집하였으며 대퇴동맥과 정맥을 통해 17Fr, 22Fr의 케놀라를 통해 혈액 유입과 유출이 가능하도록 순환시스템을 구축하였다. 혈액펌프는 혈액의 유입량에 따라 40-80BPM 사이에서 180분동안 사용되었으며 평균 2L/min의 혈류가 체내에 지속적으로 공급되도록 시스템을 유지하였다.

3. 연구 결과

연구에 사용된 박동형 체외막산화기는 평균동맥압이 80mmHg로 일정하게 유지되었을때 실험을 진행하였다. 체외막산화기의 BPM은 40 - 80BPM까지 전임상 동물의

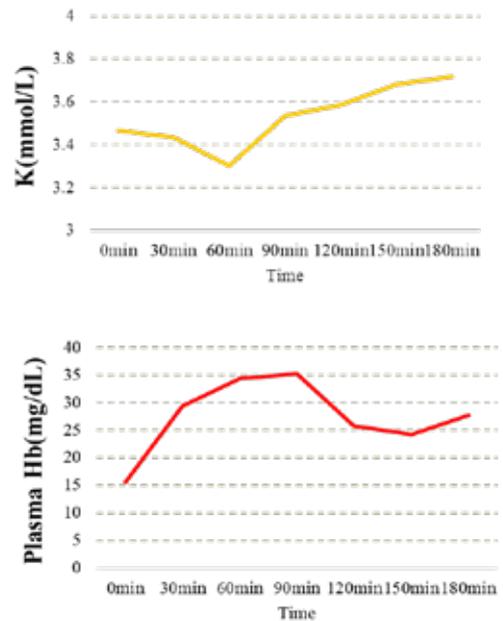


그림 4. 박동형 체외막산화기 전임상실험 모니터링 데이터
정맥을 통한 혈류의 압력 및 유입량에 따라 조절하여 조절하였으며 혈액의 박출량은 평균 2L/min을 유지하였다. 그림 3과 같이 동물에서 측정된 심전도와 SPO2, IBP를 모니터링하여 동물의 상태를 실시간으로 확인하였으며 산화기 후단에 초음파 유량계를 결합하여 8L/min에서 0L/min까지 감소하는 박동혈류의 특성을 확인할 수 있었다. 그림 4는 박동형 체외막산화기를 동작하기 이전 부터 30분 간격으로 동물의 혈액검사를 통해 박동형 체외막산화기를 사용하였을때 발생하는 용혈수치를 기록하였으며 실험종료후 혈액펌프 내부를 확인하여 용혈이 발생하지 않음을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 병원에 구비된 고압산소를 동력원으로 사용하고 동력원으로 사용된 산소를 산화기에 공급함으로써 혈류와 산화기를 통해 산소를 교환하는 새로운 박동형 체외막산화기 시스템을 제안하고 전임상에서 용혈 및 혈전형성이 발생하지 않는 새로운 박동형 혈액펌프의 결과를 확인하였다. 또한 일정시간 동작에도 정상 동작하며 충분한 박동혈류가 공급가능한 새로운 박동형 혈액펌프로 응급상황에서도 사용이 가능할 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호: 1711138314, KMDF_PR_20200901_0159)

5. 참고 문헌

- [1] Hill, J. Donald, et al. "Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome) use of the Bramson membrane lung." *New England Journal of Medicine*, Vol 286, No.12, p.629-634, 1972
- [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 42. No. 7, p.E127-E140, 2018

새로운 공진 판별법에 의한 낮은 커플링 계수 범위에서 동작하는 이식 가능한 단일 단 CC-CV 공진 충전기

유병우¹, 김준규¹, 김민재¹, 김민성¹, 김대홍¹, 박성윤^{1*}

부산대학교 전기전자공학과¹

Implantable Single-Stage Wireless CC-CV Resonant Charger For Working Weak Coupling Coefficient Range By Novel Resonant Criteria

Byeongwoo Yoo¹, Joongyu Kim¹, Minjae Kim¹, Minsung Kim¹, Daehong Kim¹, Sung-Yun Park^{1*}

¹Department of Electrical and Electronic Engineering, Pusan National University, Korea
100au@pusan.ac.kr

Abstract

The poster presents a single-stage wireless CC-CV resonant battery charger with novel resonant criteria for a wireless power transfer system. The proposed criterion allows charging at a weak coupling coefficient on the charger system. Furthermore, the proposed charger guarantees Li-ion battery safety operation with peak current limitation. The charger adjusts the width of the power stage to optimize both conduction loss and switching loss. The system, designed in a 0.18 μ m HV BCD process, supports both Normal Mode(NM) - which facilitates CC-CV operation - and Resonant Mode(RM) which works in weak coupling coefficient(k). The simulation results demonstrate that charger can operate as k varies from 0.02 to 0.3. Peak NM efficiency reaches 90.55%, and RM efficiency reaches 78.18%.

1. 연구 배경

최근 무선 전력 전송 기술이 IoT 기능, 이식할 수 있는 의료기기(Implantable Medical Device, IMD) 등에 넓게 사용되고 있다. 특히 IMD의 경우 생체 내부에 삽입되기에 무선 전력 전송(Wireless Power Transfer, WPT)의 효율성뿐만 아니라 특정 흡수율(Specific Absorption Rate, SAR)이 해결되어야 할 과제로 남게 된다. 따라서, 무선 전력 전송은 적은 전력을 안정적이고 효율적으로 전송해야 한다.

일반적인 IMD용 WPT 시스템은 Rectifier-Regulator-Charger로 구성 되어있다. 이때, 전체 시스템의 최종 효율(η_{total})은 각각 시스템의 전력변환효율(Power Conversion Efficiency, PCE)을 모두 곱한 값으로 산출되고, PCE를 높이기 위해 세 가지 시스템을 하나로 만든 단일 단 충전기가 연구됐다.[1] 하지만 두 개의 코일을 이용해 전력을 전송하는 방식인 자기유도 방식 무선 전력 전송(Inductive Power Transfer, IPT)은 정렬에 민감한 특성을 가지고 있으며 인간은 고정된 물체가 아니므로 정렬이 필수 고려되어야 한다.

정렬이 틀어짐으로 인해 커플링 계수(coupling coefficients, k)가 줄어들면 전력이 감소하여 충전이 원활하지 않게 된다. 심지어 생체를 타겟으로 하는 IPT 시스템의 경우 피부에 의해 감쇄되는 k와 더불어 Li-ion 배터리를 주로 사용하기에 낮은 임피던스에 유리한 Series-Series(SS) 구조를 사용하는데 이러한 시스템은 배터리의 임피던스가 시간의 함수로 충전에 따라 증가하게 되므로 k의 감소가 더욱 치명적으로 나타난다.

이 문제를 해결하기 위해 정렬을 고려해 적은 에너지를 공진시켜 재사용하는 공진 정류기 방식이 연구됐다. [2] 하지만 공진 방식은 입력 전압을 여러 번 충전해 사용하므로, 낮은 PCE를 가지게 된다. 그래서 이를 보상하기 위해 입출력 전압에 따라 공진과 일반 전송을 반복하는 시스템이 연구됐다. [3] 그러나 SS 구조 특성상 입력 전압이 출력 전압을 따라가기 때문에, 최대 효율을 가지고자 출력이 배터리에 바로 연결된 단일 단 충전기 시스템은 정상 상태에 도달하면 충전이 종료되기 때문에 사용이 부적합하다. 심지어 생체에 삽

입되는 배터리가 Li-ion 배터리를 고려하면 공진 상태의 큰 전류는 Li-ion 배터리에 큰 발열을 유도하며 이는 생체에 치명적이게 된다.

따라서 공진-일반 전송 상태를 반복해 전체 에너지 효율을 최대한 올리며, 배터리에 부담이 가지 않게 공진 전류를 제한할 새로운 알고리즘의 필요성이 있다.

2. 제안된 공진 판별법

본 논문은 단일 단 충전기인 [1]의 시스템에 존재하는 CC-CV를 위한 전류 센서를 재사용해 공진 여부와 최대 전류를 제한하는 시스템을 제안한다.

전류 센서에 의해 측정된 평균 전류를 이용해 CC의 유지 및 공진 여부를 판단하고 측정된 최대 전류를 이용해 공진 전류를 제한한다.

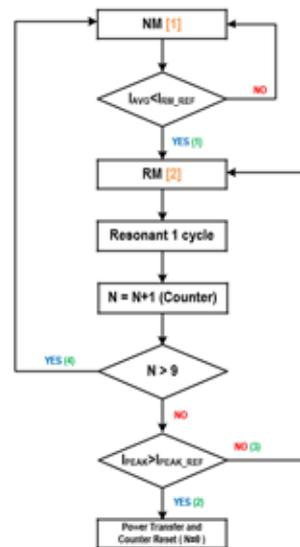


그림 1. 공진 및 일반 전송을 반복하기 위한 알고리즘.

그림 1은 k의 변화에 따라 공진 및 일반 전송을 반복하기 위한 알고리즘이다. 일반 전송 상태의 동작을 정상 방식(Normal Mode, NM), 공진 상태의 동작을 공진 방식(Resonant Mode, RM)이라 정의한다. NM에서는 측정된 전류의 평균 전류를 관측하는데 이때, k의 감소가 평균 전류의 감소로 나타나기 때문에 이를 mode 변경의 판단에 이용한다. (1)

RM에서 전체 시스템은 공진하며 입력 전류를 키우게 된다. 이때 공진과 함께 계수기(Counter)를 1씩 증가시켜 공진 횟수를 측정한다. (3) 동시에 측정된 전류 자체를 관측하며 입력 전류가 너무 커

저 배터리에 무리가 가지 않게 기설정된 전류보다 입력 전류가 커지게 될 시 입력 전력을 출력으로 내보내며 계수기를 초기화한다. (2)

k가 증가하게 될 경우 임피던스가 아닌 인덕턴스의 영향을 받으면서 공진을 해도 NM 상태에서의 전류를 받게 된다. 하지만 후술할 폭 제어기에 의해 전력 단의 폭이 커졌으므로 scaling 되는 전류가 작아져 측정된 입력 전류가 기설정된 전류를 넘기지 못하게 되고 계수기는 초기화되지 않는다.

이때 기설정된 계수기의 카운트 횟수가 차게 되면 NM으로 넘어가게 되고(4) 이 동작을 충전이 끝날 때까지 반복 수행한다. 서술한 동작에 따른 입력 전압 및 전류의 변화는 그림 2에 나타나 있다.

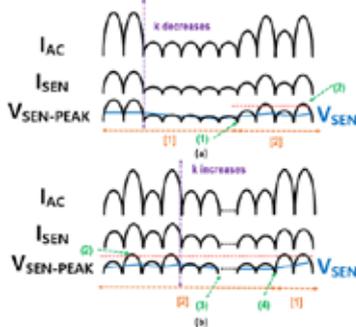


그림 2. 알고리즘의 설명을 위한 입력 전류, 측정 전류 및 측정 전압 파형. (a), (b) 각각 k의 감소 및 증가 상황을 나타낸다.

3. 제안된 구조

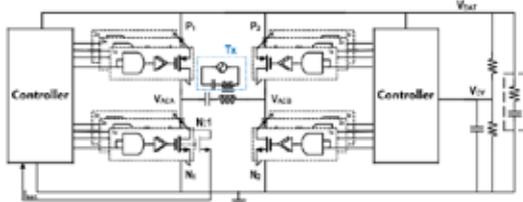


그림 3. 전체 시스템 구조

그림 3은 전체 시스템의 구조이다. 일반적인 정류기(단일단 충전기)와 같이 4개의 전력 FET와 이를 동작 시키기 위한 제어부(Controller) 및 송수신 코일로 구성된다.

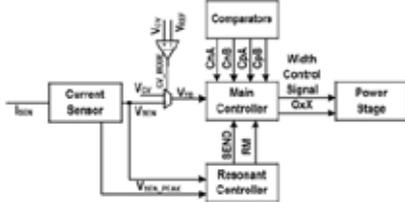


그림 4. 제어부 구성

제어부의 구성은 그림 4에 나타나 있고, 전류 센서로 전류를 받아 앞서 서술한 알고리즘을 수행하는 공진 제어부와 CC-CV 및 공진 동작을 수행할 수 있는 신호를 생성하며 폭 제어 신호를 생성하는 핵심 제어부로 구성되어 있다.

앞서 생성된 신호를 전력단으로 보냄으로써 충전 동작을 수행한다.

4. 시뮬레이션 결과

제안된 CC-CV 공진 충전기는 TSMC 0.18 μ m HV BCD Process를 이용해 설계됐으며 패드를 제외한 전체 회로의 면적은 0.575mm²이고, 시뮬레이션은 Cadence사의 Virtuoso를 이용했다.

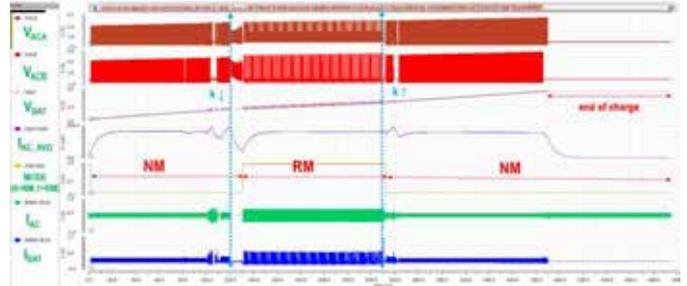


그림 7. 전체 시뮬레이션 파형 V_{AC} , V_{CB} 는 입력 전압을 나타내며 I_{AC} 는 입력 전류를, I_{AC_AVG} 은 측정 전류(입력 전류의 평균)를 의미한다.

그림 7은 시뮬레이션을 통해 k가 0.3에서 0.02로 변경됐을 때의 결과를 보인다. 그림 7에 보이듯 NM 상태에서 CC가 유지되며, k가 떨어져 측정 전류가 줄어들면 앞선 알고리즘에 의해 RM상태로 넘어가게 된다. 그 뒤 k가 회복되면 RM 상태로 돌아오는 모습을 보인다.

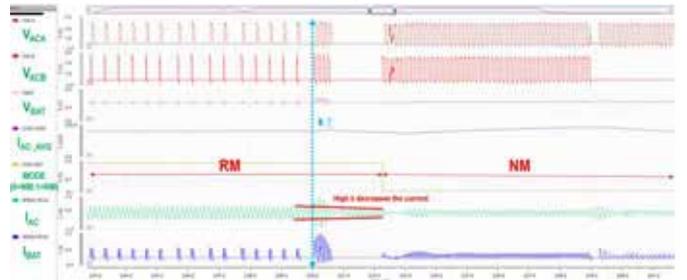


그림 8. k의 회복을 나타내는 파형

k가 회복되는 과정을 그림 8에 나타냈다. k가 회복되면 흐르는 전류가 감소하며 계수기가 증가하기 시작한다. 특정 사이클을 반복 후 공진이 멈춰지며 이 때 시스템은 다시 NM, 즉 CC-CV모드로 동작하게 됨을 보였다. NM 상태의 최대 PCE는 90.55%이고 RM 상태의 최대 PCE는 78.18%이다.

4. 연구 결과

본 연구는 낮은 k값에서도 동작하도록 새로운 판별법을 가지고 설계된 단일 단 CC-CV 공진 충전기로서, 최대 전류를 제한함에 따라 Li-ion 배터리를 타겟으로 안정성이 보장하며 동작 방식에 따라 전력단의 폭을 조절해 전력 손실을 최소화한다. 제안된 충전기는 실제 IMD의 무선 충전에 있어 실현가능성이 높은 단일 단 충전기이다.

5. Acknowledgements

이 연구는 Ministry of Science and ICT(MSIT) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (MSIT-2020R1A2C2101875). EDA tool은 IC design Education Center(IDEC)의 지원을 받아 수행하였음.

6. 참고 문헌

[1] Cheng L, Ge X, Ng W et al. "A 6.78-MHz Single-Stage Wireless Charger with Constant-Current Constant-Voltage Charging Technique" *IEEE Journal of Solid-State Circuit*, Vol 55, No.4, p.999-1010, 2020

[2] Choi M, Jang T, Jeong J et al. "A Resonant Current-Mode Wireless Power Receiver and Batter Charger With-32 dBm Sensitivity for Implantable Systems" *IEEE Journal of Solid-State Circuit*, Vol 51, No.12, p.2880-2892, 2016

[3] Gougheri H, Kiani M. "Self-Regulated Reconfigurable Voltage/Current-Mode Inductive Power Management" *IEEE Journal of Solid-State Circuit*, Vol 52, No.11, p.3056-3070, 2017

능동 보상 시스템을 이용한 안전하고 비용 효율적인 전기 자극 시스템

최정호¹, 박건욱¹, 김민재¹, 김준규¹, 박재준², 박성윤^{1*}

부산대학교 전자공학과¹, 피치 라이프 사이언스²

Safe and Cost-efficient Electrical Stimulator Using Active Charge Balancing

Jeongho Choi¹, Gunwook Park¹, Minjae Kim¹, Jungyu Kim¹, Jaejun Park², Sungyun Park^{1*}

School of Electronic Engineering, Pusan National University¹, Korea, Peach Life Science²,

hoyadul02@pusan.ac.kr, rjsdnr9702@pusan.ac.kr

Abstract

Electroceuticals are a modern technology to replace conventional drugs using electrical, optical, and ultrasonic wave stimulation. Cranial Electrical Stimulation (CES), which is a type of electroceutical, is gaining traction for its positive residual effect and tolerance-free safety profile. When designing an electrical stimulator, however, a mismatch due to the inherent variation of components in the circuit must be addressed because it results in residual charge which can harm tissues. This paper designed an electronic stimulator which has high safety regardless of input, components, and environmental mismatches using an active charge balancing technique. Cost-efficiency is also achieved as the system can be constructed using only a few commercial ICs. The operation of this circuit has been well verified with simulation and PCB implementation.

1. 연구 배경

전자약(Electroceuticals)은 화학적 성분을 이용해 신경신호를 제어하는 약물(Drug) 대신 전기, 빛, 초음파 등을 이용하여 신경회로를 자극하여 치료 효과를 내는 의료기기를 말한다. 전극을 통해 인체에 약한 전류를 인가하는 전기자극기는 전자약의 대표적인 종류 중 하나이다. 전기 자극 기술은 여러 임상 실험에 의해 근육 강화와 우울증, 불면증, 간질 등의 치료에 효과적임으로 검증되어 뇌, 심장, 근육 등 다양한 부위에 사용되고 있다. 이 중 경두개 전기 자극(cranial electrical stimulation)은 긍정적인 잔여 효과가 길고, 내성이 발생하지 않아 안전하여 기술의 주목도가 상승하고 있다.

이러한 전기자극기를 설계할 시에는 오프셋(offset)에 의한 잔여 전하를 주의하여야 한다. 오프셋은 시스템 구성 소자에 내재하거나, 자극 파형 또는 소자 간 불일치 등에 의해 발생한다. 전극과 전극에 닿아 있는 피부 사이의 전극-피부 임피던스는 커패시턴스와 저항으로 모델링 할 수 있는데[1], 전기 자극기에 오프셋이 존재할 경우 전하가 커패시턴스 성분에 축적될 수 있다. 일정량 이상의 전하가 축적될 경우 전위차가 발생하여 물의 산화(oxidation)가 일어나게 되고, 이는 조직의 손상을 유발할 수 있다. 그러므로 안전한 전극 전압 범위인 워터 윈도우(water window)를 설정하여 이를 초과하지 않도록 하는 보상 시스템이 필수적이다.

전기자극기의 보상 시스템에는 수동 보상과 능동 보상이 있다[2]. 수동 보상의 경우, 구조가 단순하다는 장점이 있지만 보상 성공 여부가 전극-피부 임피던스에 의해 결정되는 방전 시간에 의존한다는 단점이 있다. 그에 비해 능동 보상 방법은 보상의 성공 여부가 방전시간에 의존하지 않아 임피던스에 관련 없이 안정적인 보상이 가능하다는 장점이 있다. 따라서 본 시스템에서는 능동 보상방법을 채용하였다.

본 논문은 연산증폭기, 모스펫, 수동 소자만을 이용하여 쉽게 구현할 수 있는 경두개 자극용 전류 펄스 자극 시스템을 제시한다. [3]에서 제시한 자극 시스템을 기반으로, 능동 보상 회로부에 적분기만을 사용하고 자극 주기 사이에 연속적으로 오프셋을 보상하도록 설계하였다. 이는 오프셋의 양에 상관없이 확실하고 빠른 보상을 보장해 자극기의 안정성을 높이고, 사용하는 소자의 수를 줄여 비용 효율적인 구현을 가능하게 하였다.

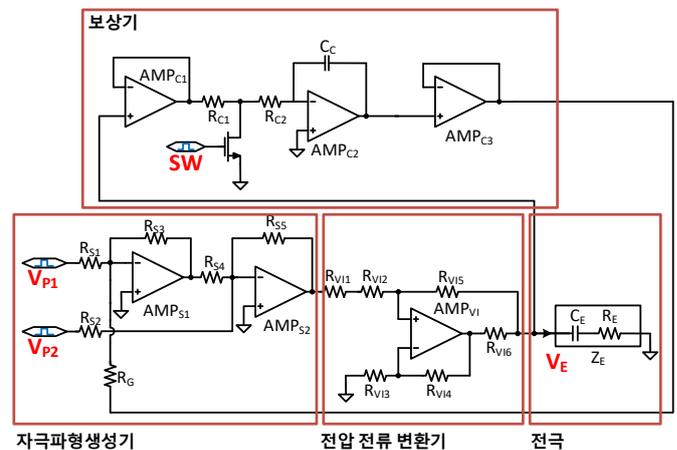


그림 1. 자극 시스템의 회로도.

2. 전체 회로 구조, 동작 원리

본 논문에서 설계된 전기 자극 시스템은 기능에 따라 자극하는 파형을 만들어 내는 자극 파형 생성기, 부하(전극-피부 임피던스)에 관계없이 원하는 양의 일정한 전류를 흐르게 해주는 전압 전류 변환기, 자극 이후에 축적된 잔여 전극 전압이 일정 기준을 넘어가지 않게 보상해 주는 능동 보상기, 그리고 실제 자극이 인가되는 전극의 4부분으로 구분한다.

본 설계는 잔여 전하 보상에 단상 펄스 자극 방식보다 유리한 이상 펄스(biphasic) 자극 방식을 채택하였다. 자극 파형 생성기에서는 외부에서 인가된 신호를 이상 펄스로 변환하는 기능을 반전 증폭기와 비반전 증폭기의 조합으로 구현하였다. 또한 후술할 보상기의 출력을 R_G 를 통해 피드백하여 보정 전압이 반전 증폭기에서 합쳐지도록 구성하였다.

전기 자극 시에 인체에 주입되는 전류는 변화하는 인체의 전극-피부 임피던스에 관계없이 일정해야 한다. 이 시스템에서는 [3]의 자극 시스템과 같이 "Improved Howland current pump"를 사용해 자극 파형 생성기에서 생성된 전압을 전극-피부 임피던스에 독립적인 전류로 변환하는 기능을 수행하였다.

보상 루프는 모스펫(N-channel), 능동 적분기, 입력 버퍼

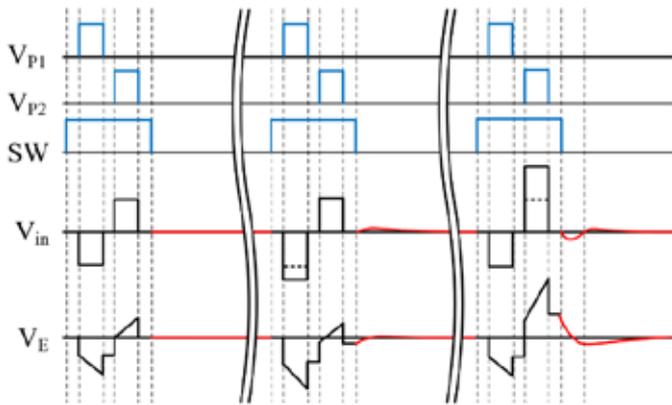


그림 2. 시스템 동작 모식도.

및 출력 버퍼로 구성되어 있다. 자극이 진행되는 동안 보상 루프가 켜져 있을 경우 올바른 자극을 방해하기 때문에 MOSFET을 스위치로 사용해 루프 동작을 제어한다. 입력 버퍼와 출력 버퍼는 임피던스 변환의 기능을 한다. 보상 루프의 핵심인 능동 적분기는 보상을 하는 동안 전극의 잔여 전압을 감지하여 그 값을 누적하여 반대 극성의 보상 전압을 출력한다.

그림 2에서는 자극과 보상 과정을 나타내었다. 시스템 내에서 발생할 수 있는 오프셋을 양극(anodic) 펄스와 음극(cathodic) 펄스의 오차로 모델링하였다. 전압 전류 변환기에 의해 변환된 전류 펄스가 부하에 인가될 때, 펄스의 오차가 부하의 커패시턴스 성분에 누적되어 V_E 에 잔여 전압이 발생한다. 자극이 끝난 후 보상 루프가 켜지면 루프의 적분기는 V_E 와 반대되는 극성의 전압을 누적하여 출력하고, 이는 자극 파형 생성기와 전압 전류 변환기를 통해 보상 전류로 변환된다. 소정의 시간 이후 잔여 전압은 모두 제거되고, V_E 는 기준 전압인 0V를 다음 자극 주기까지 유지한다.

그림 3은 PSPICE를 이용한 자극 시스템의 시뮬레이션 결과이다. 전극 전압인 V_E 와 제어 신호인 SW 노드의 위치는 그림 1에 표시되어 있다. 피부-전극 임피던스는 500 Ω 의 저항과 0.3 μF 의 커패시터의 직렬연결 부하로 모델링하였다. 그림 3. (a)에 200 μs 폭의 자극 전류 펄스의 크기에 음극은 4 mA, 양극은 6 mA로 50%의 불일치를 준 자극 파형을 나타내었다. 보상 루프가 켜진 후 잔여 전하에 의한 오프셋 전압을 0.2 ms 이내의 짧은 시간 이내에 윈도우 100 mV 이내로 보상한다. 그림 3. (b)에서는 큰 오프셋이나 외부 요인에 의해 잔여 전압이 공급전압으로 포화 되어있는 극단적 상황을 가정해도, 2 ms 이내에 안전 전압 범위 이내로 잔여 전압을 모두 보상함을 보여 보상 루프의 안정성을 증명한다.

3. 측정 결과

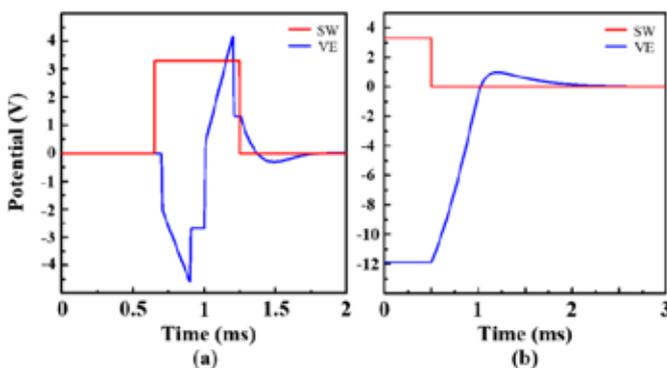


그림 3. 시뮬레이션 결과. (a) 50%의 자극 파형 불일치 (b) 공급전압으로 전극 전압이 포화된 상태

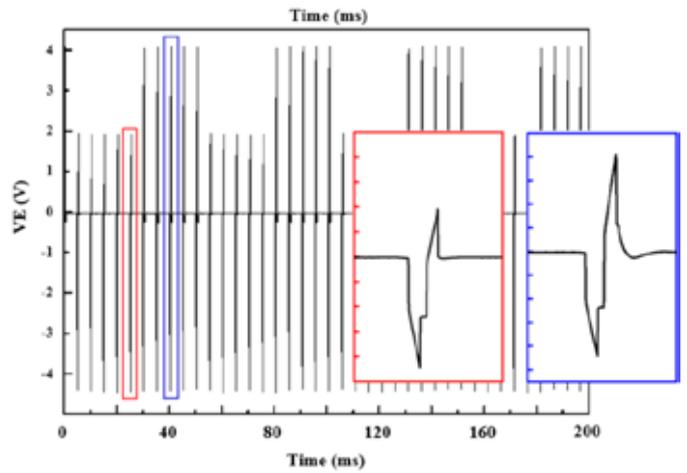


그림 4. PCB에 구현된 자극 시스템의 측정 결과. 자극 전류의 양극, 음극 펄스의 크기가 같은 파형(붉은색)과 50% 불일치가 있는 파형(푸른색).

본 논문의 전기 자극 시스템을 상용 IC와 수동소자를 이용해 PCB에 구현하여 측정하였다. 시스템 구동에 필요한 자극 파형과 루프 제어 신호는 FPGA와 DAC를 사용하여 생성했으며, 전극 파라미터 값과 불일치 정도는 시뮬레이션과의 비교를 위해 그와 동일한 값으로 설정했다.

그림 4에 PCB에 구현된 자극 시스템의 연속적인 자극 상황에서 전극 전압 측정 결과를 나타내었다(자극 간 주기는 5 ms로 설정). 시뮬레이션 결과와 일치하게 짧은 시간 이내에 잔여 전하를 모두 보상하여 기준전압인 0V를 유지함을 확인할 수 있다.

시뮬레이션과 측정 결과로 확인할 수 있듯이, 적분기를 사용한 능동 보상 루프 덕분에 설계된 자극 시스템은 소자, 자극 파형의 불일치에 의한 오프셋 혹은 기타 외부 요인에 강한 특성을 가진다. 이로 인해 설계 시 구성요소의 높은 정확도를 요구하지 않으며, 저렴한 상용 OP-AMP를 사용하여 경제적으로 시스템을 구현할 수 있다. 또한 보상 루프의 on-off 이외에 별도의 복잡한 제어 과정이 필요하지 않아 단순하다는 장점도 가지고 있다.

본 자극 시스템을 통해 경두개 자극 시스템을 구현할 시 안정성 확보와 비용 절감을 통해 전자약의 상용화에 기여할 수 있을 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (MSIT-2020R1A2C2101875). 이 연구는 정부(교육부-산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (G02P1880002202,반도체전공트랙사업)

5. 참고 문헌

- [1] Dymond, Anthony M. "Characteristics of the metal-tissue interface of stimulation electrodes." IEEE Transactions on Biomedical Engineering 4 (1976): 274-280.
- [2] Moganti, Ganesh Lakshmana Kumar, V. N. Siva Praneeth, and Siva Rama Krishna Vanjari. "A hybrid bipolar active charge balancing technique with adaptive electrode tissue interface (ETI) impedance variations for facial paralysis patients." Sensors 22.5 (2022): 1756.
- [3] Sooksood, Kriangkrai, Thomas Stieglitz, and Maurits Ortmanns. "An active approach for charge balancing in functional electrical stimulation." IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems 4.3 (2010): 162-170.

Heat-map 분석을 활용한 정전류 기반 펄스형 전자기장(PEMF) 시스템의 유의성 평가

박창순¹ · 김준영¹ · 이용흠^{1*}

연세대학교 의공학과, 의료전자시스템연구실¹

Significant evaluation of constant current based pulsed electromagnetic field (PEMF) system using heat-map analysis

Changsoon Park¹, Junyoung Kim¹, and Yongheum Lee^{1*}

¹Biomedical Electromagnetic System Laboratory, 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 $98.028 \pm 0.127\%$. As a result of magnetic field analysis, the magnetic field intensity 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 정전류 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

l = 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 기대된다.

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 일정인지 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. 측정된 데이터를 python 3.11을 사용하여 가로 세로 10배 보간 한 후, heat-map 이미지를 생성하여 출력 자기장을 시각화 했다(그림 1). 측정된 데이터를 기반으로 종속변수 자기장의 세기, 독립변수 주파수로 일 변량 분석을 진행했다.

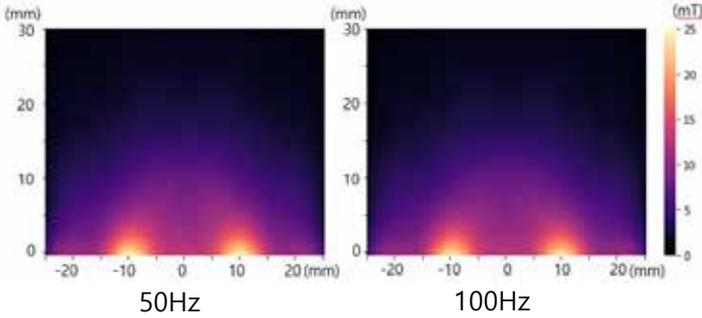


그림 1. 듀티비 40%에서의 자기장 출력 이미지

3. 연구 결과

주파수 및 듀티비의 정확도는 시스템의 입력 값과 출력 값을 비교하여 각 파라미터의 상대오차를 분석했다. 전체 주파수의 상대오차는 $1.972 \pm 0.127\%$ (mean \pm SD%) 이고, 최소 상대오차는 45Hz(1.867 ± 0.04), 최대 상대오차는 85Hz ($2.258 \pm 0.037\%$)에서 관찰되었다 (그림 2). 듀티비의 경우, 전체 상대오차는 $2.75 \pm 2.344\%$ 이고, 최소 상대오차는 40%에서 $1.408 \pm 0.824\%$ 최대 상대오차는 10%에서 $5.26 \pm 2.97\%$ 가 관찰되었다(그림 3).

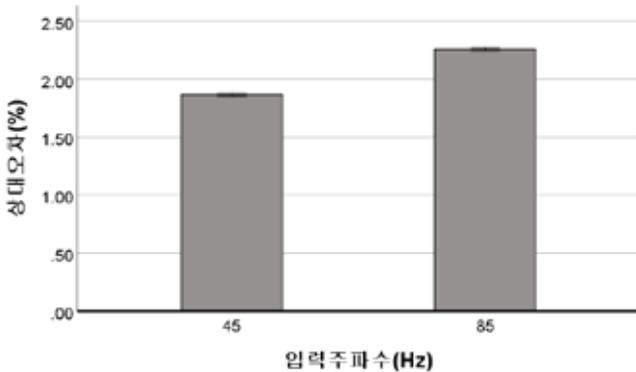


그림 2. 주파수의 상대오차 최소 최대 값

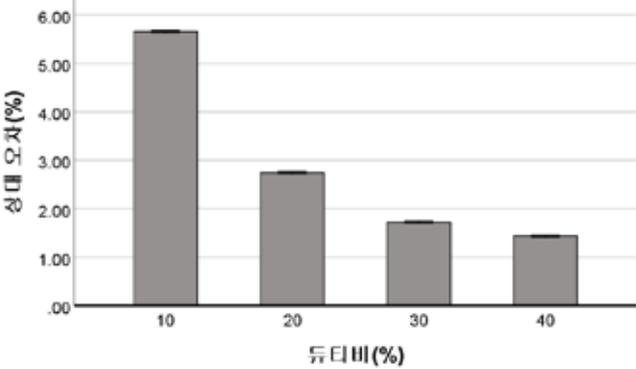


그림 3. 듀티비의 상대오차

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 4).

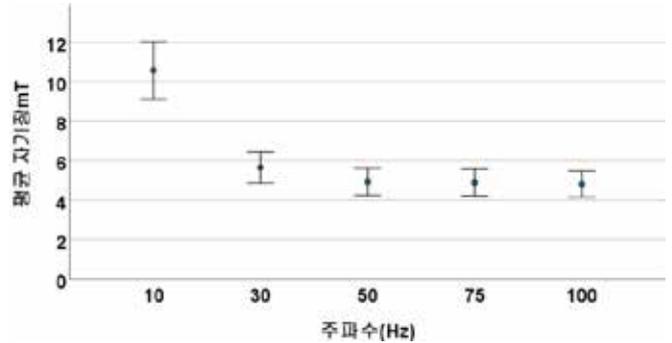


그림 4. 주파수에 따른 자기장 세기

4. 결론

본 연구는 임상실험을 위하여 주파수의 변경에도 자기장의 세기가 변하지 않는 정전류원 기반의 PEMF 자극기기를 개발했다. 연구 결과, 시스템의 주파수 최대 상대오차 $2.258 \pm 0.037\%$ 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 사료된다.

5. 참고 문헌

[1] Ling SJ, Sanny J, Moebis 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, Kehler A, et al. The influence of pulsed electromagnetic field therapy (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 microcirculation and 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 Elshawi, 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

NCRP 151 기반 방사선 차폐 두께 검증 계산기: 토모테라피 치료기

이혜진¹, 정재홍², 이영진^{1*}

가천대학교 방사선학과¹, 순천향대학교 부천병원 방사선종양학과²

Validation calculator for radiation shielding thickness based on NCRP 151: tomotherapy

Hyejin Lee¹, Jaehong Jung², Youngjin Lee^{1*}

¹ Department of Radiological Science, Gachon University, Korea

² Department of Radiation Oncology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Korea

*yj20@gachon.ac.kr

Abstract

This study aimed to develop a calculation program for the radiation shielding-thickness verification of Tomotherapy high-energy radiation therapy unit based on NCRP 151 Report. The software was developed using online spread sheets (Google Sheets). Users can access the program through a web address shared in real time to view or use useful information. The program was divided into three main interfaces in one page {(1) basic information, (2) concrete shielding calculation, and (3) validation of shielding-thickness}. Calculations of concrete shielding thickness were automatically performed according to the primary, secondary beams, and straight beams on measurement basics. In the validation of shielding thickness, the differences between the current barrier thickness and suitable required barrier (concrete) obtained by the previous calculations were automatically displayed as the barrier margins (%). The program has been validated using the calculations from shielding reports of a tomotherapy unit.

1. 연구 배경

방사선치료용으로 고에너지 광자선은 방사선 피폭 안전에 주의해야 한다. 고에너지 방사선을 사용하고자 하는 방사선치료기가 설치된 치료시설은 법적 기준에 부합하는 방사선 차폐성을 갖추어야 한다. National Council on Radiation Protection & Measurements (NCRP)와 International Atomic Energy Agency (IAEA)에서는 보고서를 통해 고에너지 방사선에 대한 차폐기준을 제시하고 있다[1]. 보고서는 일정거리에서 방사선피폭이 허용 가능한 수준(shielding design goal, P)으로 만드는 차폐벽 계산식을 제공하고 있다. 고에너지 방사선을 이용한 방사선 치료실은 정확한 차폐계산을 통해 주위지역에서의 방사선량을 예측하고 적합한 차폐벽 두께를 결정하여 시공해야 한다.

방사선치료기술의 발달로 인하여 강조변조방사선치료기술(Intensity-modulated Radiation Therapy, IMRT)의 사용 비중이 높아지고 있다. IMRT와 같은 고정밀방사선치료는 상대적으로 더 많은 양의 조사단위를 사용하고 기존치료보다 더 높은 차폐조건이 요구된다[2]. 토모테라피 방사선치료기(Tomotherapy)는 고에너지 6-MV X-ray를 발생시키는 선형가속기와 총 64개의 binary MLC를 이용하여 IMRT와 3D-CRT를 구현한다.

토모테라피의 치료시설의 적절한 차폐성을 확인하기 위해 사용자는 차폐계산이 맞는지 확인할 필요가 있다. 본 연구의 목적은 토모테라피 고에너지 방사선치료기의 방사선 차폐시설의 적합성을 검증할 수 있는 NCRP 151 보고서 기반의 차폐 두께 검증 프로그램을 개발하고자 하였다.

2. 연구 방법

토모테라피 방사선치료기의 차폐 두께 검증 프로그램은 NCRP 151 보고서를 기반으로 개발하였다. 표 1과 2는 차폐 두께를 계산을 위한 중요 참고 내용과 계산 수식을 보여주고 있다.

표 1. 차폐 계산을 위한 NCRP 151 보고서의 중요인자 및 참고자료

Parameter	Reference
Occupancy factor (T)	NCRP 151 <Appendix B Table B.1>
Use factor (U)	NCRP 151 <Table 3.1>
Primary-barrier TVLs (6MV X-ray)	NCRP 151 <Appendix B Table B.2>
TVLs for leakage radiation (6MV X-ray)	NCRP 151 <Appendix B Table B.7>
TVLs for Patient-scattered radiation (6MV X-ray)	NCRP 151 <Appendix B Table B.5.a>
Scatter fraction (α) for angle 20 (degrees)	NCRP 151 <Appendix B Table B.4>

표 2. 투과계수, 입자층 갯수, 1차 및 2차 방사선(누설선, 산란선)에 대한 차폐벽 두께 계산 수식

Beam	Barrier thickness	Abbreviation
Primary	$B_{pri} = \frac{Pd_0^2}{WUT}$	B_{pri} =transmission factor of primary barrier P=shielding design goal d_0 =distance from the x-ray target to the point protected W=workload U=use factor T=occupancy factor
	$n = -\log(B_{pri})$	n=number of tenth-value layers
	$t_{barrier} = TVL_1 + (n - 1)TVL_e$	$t_{barrier}$ =barrier thickness for primary beam TVL ₁ =first tenth-value layer TVL _e =equilibrium tenth-value layer
Leakage	$B_L = \frac{Pd_0^2}{10^{-3}WT}$	B_L =barrier transmission of leakage radiation d_0 =distance from the isocenter to the point protected for leakage radiation
	$n = -\log(B_L)$	n=number of tenth-value layers
	$t_{barrier} = TVL_1 + (n - 1)TVL_e$	$t_{barrier}$ =barrier thickness for primary beam TVL ₁ =first tenth-value layer TVL _e =equilibrium tenth-value layer
Secondary	$B_{ps} = \frac{F}{\alpha WT} d_{iso}^2 d_{sc}^2 \frac{400}{F}$	B_{ps} =barrier transmission for radiation scattered by the patient α=fraction of the primary absorbed dose that scatters from the patient at 90° d_{iso} =distance from the x-ray target to the patient d_{sc} =distance from the scattering object to the point protected F=field area at the mid-depth of the patient at 1m
	$n = -\log(B_{ps})$	n=number of tenth-value layers
	$t_{barrier} = TVL_1 + (n - 1)TVL_e$	$t_{barrier}$ =barrier thickness for primary beam TVL ₁ =first tenth-value layer TVL _e =equilibrium tenth-value layer

2-1) 주당가동하중(W)

주당가동하중(Workload, W)은 선원에서 거리 1 m 떨어진 최대흡수선량의 깊이에서 일주일 동안 측정되는 흡수선량(Gy/week)이다 (식 1).

$$\text{Workload (W)} = (\text{Absorbed dose} \times \text{Patient number} \times \text{F factor}) + \text{QA dose} \text{ (식 1)}$$

여기서 흡수선량(Absorbed dose)은 환자당 흡수된 선량(Gy/fraction)이다. 환자수는 하루에 최대 치료 예상 환자 수 이다. Days은 일주일 동안 치료기기의 가동일수이다. F factor는 IMRT factor이다. QA dose (Gy/week)는 일주일 동안의 테스트 및 선량측정 절차에 대한 선량이다.

2-2) 차폐계산(Shielding calculation)

1차선과 2차선(누설선과 산란선)의 투과계수를 이용하여 각각의 십가층(Tenth value layer, TVL)의 개수(n)를 구한다. TVL은 차폐 재료와 치료기기의 최대 에너지에 근거하여 결정된다. 일차선과 2차선의 최종 차폐벽 두께는 평형 십가층(TVL_e)에 (n - 1)을 곱한 후 최초 십가층(TVL₁)을 더하여 결정된다.

2차선의 최종 콘크리트 차폐 두께는 산란선의 차폐 두께와 누설 방사선의 차폐 두께의 차가 TVL보다 크다면 두 값 중 큰 값으로 결정한다. 산란선의 차폐 두께와 누설 방사선의 차폐 두께의 차가 TVL보다 작다면, 두 값 중 큰 값에 반가층(half value layer, HVL)을 더하여 최종 콘크리트 차폐 두께를 결정한다.

3) 프로그램 개발 및 검증

프로그램은 사용자가 공유된 웹 주소를 통해 접속하여 사용할 수 있도록 온라인 스프레드시트(Google Sheets)로 개발되었다. 해당 차폐 계산 프로그램은 특정 토모테라피 치료기기의 방사선안전보고서에서 수집된 정보를 바탕으로 차폐 검증되었다. 입력한 내용에 따라 1차선과 2차선의 최종 콘크리트 차폐벽 두께가 계산된다. 현재 1차선과 2차선의 콘크리트 차폐벽 두께를 입력하면 이전 계산을 통해 얻어진 법적 요구 차폐벽과 비교한 차폐 여분율을 확인함으로써 차폐 계산 프로그램의 적합성을 확인하였다.

3. 연구 결과

3-1) 프로그램 구성(Calculator)

그림 1은 차폐 두께 검증을 위한 프로그램을 보여주고 있다. 한 페이지로 구성된 프로그램은 크게 세 가지(측정 기본정보, 콘크리트 차폐 두께 계산, 그리고 차폐 두께 검증)로 구분된다. 측정 기본정보는 세부적으로 세 가지(대상, 장비, 계산정보)로 사용자가 직접 입력할 수 있도록 구성되었다.



그림 1. 토모테라피 차폐 두께 적합성 검사를 위한 웹 기반 계산 프로그램

콘크리트 차폐 두께 계산은 1차선과 2차선 및 스트레이트 방사선에 의한 차폐 두께로 나눠 측정 기본정보로부터 입력된 정보를 바탕으로 자동으로 수행된다. 차폐 두께 검증에는 현재의 차폐벽 두께가 계산으로 얻어진 법적 요구 차폐벽(콘크리트)를 차폐 여분율(%)로 자동으로 결과를 나타내도록 구성되었다.

3-2) 검증결과

본 검증에서 치료기의 관리구역과 비관리구역의 측정지점에 따라 1차선과 2차선에 대한 차폐벽의 여분율을 구했다.

치료기기의 선량률(dose rate)는 1000 cGy/min으로 설정되어 있으며 주당가동하중은 17,300 Gy/week으로 계산되며, 평가지점은 천장이라는 가정하에 점유도(Occupancy factor, T)는 관리구역과 비관리구역이 동일하게 "1"로 지정하였다. 먼저 측정지점을 관리구역에서 1차선 관심지점거리는 7.7 m, 2차선의 관심지점거리는 6.6 m 사용률(Use factor, U)은 "0.213"이다. 1차선과 2차선의 법적 요구 차폐벽 두께가 계산된 후 현재 1차선에 대한 콘크리트 차폐벽 두께로 180 cm, 2차선에 대한 두께로 150 cm를 입력 시 차폐여분율이 1차선에서 53.45%, 누설선에서 37.15% 산란선에서 3.39%의 수치를 보였다. 비관리구역에서 1차선 관심지점거리는 5.0 m, 2차선의 관심지점거리는 4.9 m 사용률은 "0.263"이다. 1차선과 2차선의 법적 요구 차폐벽의 두께가 계산됨이 확인 후 현재 1차선 콘크리트 차폐벽 두께로 148 cm, 2차선에 대한 두께로 148 cm를 입력하여 차폐여분율이 1차선에서 -4.99%, 누설선에서 7.92% 산란선에서 -16.69%였다.

4. 결론

본 연구는 온라인 스프레드시트를 이용하여 토모테라피 차폐 두께 검증 프로그램을 개발하였다. 프로그램은 평가지점에 따라 적용이 가능하도록 하였고, 1차선과 2차선 및 스트레이트 방사선에 의한 콘크리트 차폐벽 두께 계산과 현재의 차폐벽 두께와 계산으로 얻어진 법적 요구 차폐벽과 비교하여 도출된 차폐 여분율을 확인하였다.

본 평가 프로그램은 사용자가 차폐벽 두께를 계산할 때 보다 빠르고 간단한 방법으로 사용할 수 있으며 차폐 시설의 차폐 확인 및 시설 보강과 같은 변수에 적합한 차폐시설을 계획에 도움이 될 것으로 사료된다.

5.참고 문헌

[1] NCRP Report No. 151. "Structural Shielding Design and Evaluation for Megavoltage X- and Gamma-Ray Radiotherapy Facilities." National Council on Radiation Protection and Measurements, 2005
 [2] S. H. Choi, D. O. Shin, J. -I. Shin, N. H. Kwon, S. H. Ahn, D. W. Kim. "Status of Domestic and International Recommendations for Protection Design and Evaluation of Medical Linear Accelerator Facilities." *Progress in Medical Physics*, Vol 32. No. 4, p.83-91, 2021

가변형 다채널 신경 자극기 개발

김수혁¹, 장지우¹, 박은경^{1*}

순천향대학교 의공학과¹

Development of variable multi-channel neurostimulator

Suhyeok Kim¹, Jiwoo Jang¹, Eunyoung Park^{1*}

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

*ek.park@sch.ac.kr

Abstract

Recently, in addition to the problem of overconsumption of sugar among adolescents, chronic diseases are increasing due to the increase in the incidence of diabetes among adults and the aging population. Not only diabetic foot ulcers and bedsores, but also simple wounds and chronic wounds from surgery have increased significantly. As a result, medical costs are increasing significantly and accelerating wound healing is becoming increasingly important. There are many studies showing that electrical stimulation dressings are effective in wound healing. The ring shape is the most effective for wound recovery, but it has the limitation that it is difficult to apply to wounds of various shapes and sizes. In this study, we developed a device that can stimulate with multiple electrodes to address this problem and simulate the most effective arrangement. Three types of monophasic waveforms can be generated, and the amplitude and duty ratio can be controlled. Using an oscilloscope, it was confirmed that the intended waveform was generated uniformly across multiple electrodes.

1. 연구 배경

최근 청소년들의 설탕 과소비 문제에 따라 비만, 당뇨의 염려가 이어지고 있고 성인들의 당뇨병 발발 증가 추이와 고령화에 따른 다양한 만성적 질환들에 대한 문제가 증가 중에 있다. 당뇨에 의한 궤양이나 고령화에 따른 욕창의 증가, 그리고 수술이나 단순한 상처가 만성적 창상으로 이어지는 비율이 증가하고 있고 이는 많은 창상이 정상적으로 치유되지 않음을 의미한다. 많은 환자들에게 의료에 들어가는 비용이 전체 지출 비용에서 차지하는 비중이 늘어감에 따라 큰 부담으로 이어질 수 있다. 실제로 미국 보건의료기관 통계에 의하면 연간 약 200억 달러가 넘는 비용을 치료에 사용하고 있는 환자들이 570만 명을 넘어선다고 보고 있다[1]. 따라서 적절한 기간 동안 정상 치유 과정 이후에도 상처의 치유도가 20~30%를 넘지 못하는 만성 창상에 대한 문제를 해결할 방안을 모색해야 한다.

지혈기, 염증기, 수복기 및 재형성기를 거쳐 정상적인 치유기전을 통해 손상된 부위가 원상 복구되게 된다. 정상적인 치유 기간은 지혈기 과정에서 수 분 동안 혈액을 응고시키고, 염증기 과정에 2~3일 동안 염증을 제거하며 수복기 과정에 5~20일에 달하는 기간 동안 안정화 작업을 가지고 정상 피부의 재형성을 위한 단계에 돌입한다. 이 때 창상 회복 단계 중 문제가 발생하여 일정 기간 동안 회복이 지연될 경우 일반적인 창상 회복과는 다르게 만성적 창상으로 발전하게 된다[2]. 만성적 창상으로 발전한 창상이 장기간 지속되며 정상 치유 되지 못할 경우 최악으로는 사지를 절단해야 환자를 구할 수 있다. 즉, 정상 회복에 소요되는 기간을 줄이고 치유 속도를 촉진하는 것 만으로도 만성적 창상으로 발전하는 것을 막을 수 있으며 더 나아가 사지 절단에 이르는 최악의 경우를 예방하는 중대한 역할을 할 수 있다. 현재 창상 치유에 걸리는 기간을 단축시키기 위해 다양한 방법이 사용되고 있다. 방법의 일환으로 창상에 습윤 드레싱, 건조 드레싱 등으로 나누는 화학적 약품을 사용한 드레싱이나 전기 자극(Electrical Stimulation)을 이용해 창상 치유를 촉진하는 드레싱을 적용하는 것이 있다.

그 중 전기 자극을 이용한 드레싱은 많은 효과를 입증하고 있다. 정상적인 창상치유과정에서 창상 발생시 피부에 존재하는 전위가 단락 되게 되며 이에 따라 내인성 전기장(Electrical Field)이 발생한다. 이 내인성 전기장의 방향에 따라 창상 치유에 관여하는 세포들이 회복이 필요한 부위로 이동하고 창상 치유를 촉진하게 된다. 자연적으로 형성된 내인성 전기장을 적절한 강도와 방향을 가진 외부의 전기장을 중첩하는 방법으로 강화해주게 되면 세포 이동을 자극하고 이는 창상 회복을 촉진하게 된다. 전기 자극 드레싱은 다양한 연구에서 효과를 입증하고 있으며 화학적 드레싱과의 융합 등, 창상 회복을 위해 넓이 연구되고 있다.

본 연구에서는 전기 자극 드레싱 효과적인 적용을 위한 Multi-electrode-stimulator를 개발하고자 한다. 다양한 크기와 모양의 창상에 능동적이고 유연하게 대처할 수 있도록 출력 단자를 여러 개로 분할하는 것을 목표로 한다. 자체 배터리를 사용하여 이동과 휴대가 가능하도록 계획하였다. 또한 다양한 자극을 위해 세 가지의 파형을 선택할 수 있고 진폭과 자극 주기를 설정할 수 있도록 하였다.

2. 연구 방법

2.1 신경 자극기 구현 방법

그림 1에 제안된 블록 다이어그램은 전기 자극기의 동작 시스템을 나타낸다.

전원부에서는 MICRO USB B-Type를 통해 전원과 연결되어 5V를 공급 받을 수 있다. 인가된 전원을 IC를 거쳐 회로 전체에 적절한 전압을 분배할 수 있도록 설계하였다. 분배된 전압을 또 다른 IC를 통해 감시하여 안전성을 도모하였다.

통신부는 ST-Link를 통해 FW를 다운로드 할 수 있으며 이를 통해 자극기기의 세부 설정을 조절할 수 있다.

제어부는 STM32F407 시리즈를 기반으로 하여 설계하였다. 그림 2에 제안된 Monophasic의 세 가지 파형을 발생할 수 있다. Interface IC를 활용하여 USB 기반의 유선 피드백을 통해 세부 파라미터가 조절된다. 입력된 설정을 기반으로 출력부에 명령을 하달한다.

출력부는 Isolation을 위해 DC-DC Converter를 활용하여 전원부에서 발생하는 출력 간섭을 최소화 했다. 또한 제어부로부터 하달 받은 명령을 이행하여 생성된 파형을 증폭하여 출력한다. Anode 출력과 Cathode 출력 단자를 여러 개로 분할하여 다중 출력을 만들 수 있도록 하였다.

2.2 신경 자극 시스템 구현 방법

Twin-Peak Pulse는 식(1)을 적용하여 발생시켰다. 전체 주기의 절반에 해당하는 duty/2의 전반부 기간 동안 식(1)을 통해 Amplitude의 max 값에서 선형적으로 baseline까지 감소한다. 이 후 남은 후반부 기간 동안 이를 반복하여 2개의 peak를 가지는 파형을 발생시켰다.

$$\frac{5000-x*5000}{duty/2} \quad (1)$$

Exponential Pulse는 전체 주기의 duty 기간 동안

$$\frac{8.5}{duty \times 50} \times (duty \times 50 - x) \quad (2)$$

식(2)를 로그 함수에 적용하여 Amplitude의 max값에서 지수적으로 감소하는 파형을 발생하였다.

Square Pulse는 전체 주기의 duty 기간 동안 Amplitude의 max값을 유지하도록 하여 파형을 발생시켰다.

위의 식(1)과 식(2)는 경험적으로 얻은 수치로 상수의 값을 변형시켜 파형을 원하는 대로 조정하는 것이 가능하다.

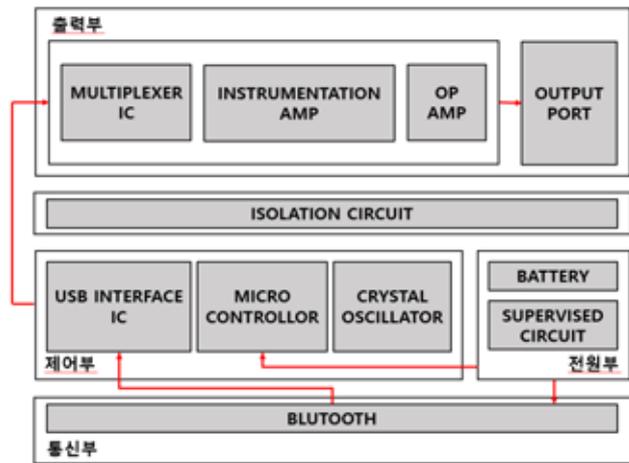


그림 1. 신경 자극기기 시스템 블록 다이어그램

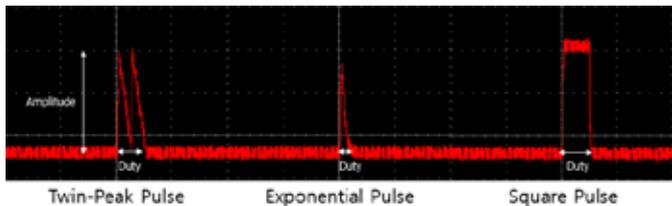


그림 2. 파형 유형

3. 연구 결과

신경 자극기기의 Twin-Peak Pulse 출력 모습이다. 정상 작동을 의미하는 LED가 점등하고 있다. 발생 파형의 세부 설정은 모노페이지의 Twin-Peak Pulse이고 50V의 크기의 피크를 가지며 100Hz로 1%의 주기를 가지고 있다. Owen사의 VDS6102 2CH PC Oscilloscope를 사용하여 출력 파형을 측정하였다. 1개의 Cathode와 2개의 Anode로 전극을 분할하여 다중 전극에서의 정상 출력을 그림 3을 통해 확인할 수 있다.

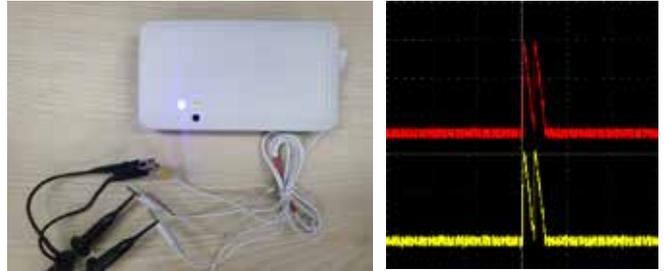


그림 3. 2-Anode-Electrode Twin-Peak Pulse

4. Comparison

기존의 연구에 따르면 상처 중심부에 Cathode Electrode를 배치하고 상처 중심으로 Ring 형태로 Anode Electrode를 배치하는 Ring Shape의 배치 형태가 가장 뛰어난 효과를 가진다는 결과를 보인다.

이에 따라 많은 창상 치유 촉진을 위한 자극기들이 상처 위에 붙이는 자극기와 전극이 일체로 된 반창고 형태로 제작되고 있다. 이러한 형태의 자극기기는 제작기 다른 형태와 크기로 나타나는 창상에 능동적이고 유연하게 적용하기 힘들다,

또 다른 형태로는 DC 자극을 위해 Power Supply를 사용하거나 AC, PC 자극을 위한 Function Generator를 사용한다. 이러한 경우는 자극기기의 크기가 커지고 무겁기 때문에 휴대성이 떨어지게 된다.

본 연구에서 제안하는 자극기기의 경우 이전 연구에서 보여주고 있는 효과적인 파형을 생성하고 필요에 따라 조정할 수 있게 설계하고 기존의 자극을 가하기 위해 사용되는 기기들과 차별점을 두었다. 또한 가장 효과적인 배치를 모사하기 위해 전극의 배치에 따라 출력의 수를 조절할 수 있도록 출력 단자를 분할할 수 있으며 이는 앞서 말한 서로 다른 창상의 형태와 크기에 보다 빠르게 대처할 수 있을 것이다.

5. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1A2C2092821, RS-2023-00220534).

6.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] 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.

Cage형 catheter의 개발 과정 및 TTC염색을 통한 Cage형 catheter의 유효성 확인

신주환¹, 조민수², 강도윤², 남기병², 황창모^{1,3*}

서울아산병원 의공학연구소¹

서울아산병원 심장내과²

울산대학교 의과대학 의공학교실³

Development process of cage-type catheter and Validation of Cage-type catheter through TTC staining

Ju-hwan Shin¹, Min Soo Cho², Do-Yoon Kang², Gi-Byoung Nam², Changmo Hwang^{1,3*}

¹Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Seoul, Korea

²Divisions of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

³Department of Biomedical Engineering, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*hwang.changmo1@gmail.com

Abstract

Arrhythmia treatment method RFA(Radiofrequency Ablation) has the disadvantage of damaging surrounding tissues in addition to target tissues. to solve this problem, an arrhythmia treatment method through the PFA(Pulsed field Ablation) method is needed.

In order to develop a cage-type catheter for PFA, a cage-type catheter was manufactured using FPCB(Flexible Printed Circuit Board) to reduce electrical discharge and facilitate assembly. To check the performance of the catheter, pulse was applied to the rat's heart and tissue denature was confirmed through TTC staining.

1. 연구 배경

부정맥은 심장의 전기적인 활동에 이상이 발생하여 심장박동이 정상적인 리듬에서 벗어나는 증상으로 협심증, 심부전, 뇌졸중과 같은 심혈관 질환의 발생 위험을 증가시키며 중증으로 발전될 경우 심장발작을 유발시켜 생명의 잃게 되는 중증 질환으로 국내에서 2016년부터 2020년까지 꾸준히 부정맥 환자가 증가하고 있다. [1]

부정맥을 치료하는 여러 방법 중 기존의 RFA(Radiofrequency Ablation) 방식은 인체 내의 병변에 RF에너지를 전달하여 병변 주위에 조직에 고사를 유발하여 부정맥과 같은 질병을 치료하는데 사용된 방법이다. 하지만 RFA는 여러 가지 한계를 가지고 있는데, 온도기반 조직 고사 유도 방식의 한계로 공간적 정확도가 떨어지고 목표 조직 이외의 주위 조직의 손상, 혈액 내 노출된 전극에서 발생하는 RF에 의한 혈전 발생 가능성이 높고, 시술 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 심장 근처에 지나가는 횡경막 신경이 소작될 경우 횡경막의 자발적인 호흡이 불가능해지는 단점이 있는 부작용이 있다. 따라서 이러한 단점을 개선할 수 있는 치료 방법이 필요하다.

여러 대안 방법 중 PFA (Pulsed field Ablation)이란 전극을 표적으로 하는 조직에 위치시킨 후 높은 전기장(약 2kV/cm)을 가진, 매우 짧지만 강한 전기펄스를 전달하여 세포막을 파괴하여 세포를 죽이는 치료 방법으로써 치료시간이 짧고, 소작영역 내에 중요한 조직은 보존하기에 용이하다는 장점이 있기 때문에 부정맥중재시술, 저항성고혈압치료를 위한 신동맥신경절제술, 암 치료 등 다양한 분야에서 사용되고 있다.

기존에 카테터에 사용되는 폴리머 튜브(샤프트), 링 전극, 전선 등은 PFA를 시행하게 되면 높은 전압에 의해서 전기적 방전이 발생할 수 있다. 이 방전 문제는 절연피복 두께 증가로 해결할 수 있지만 카테터 샤프트의 내경(2.0mm 내외)에 4~20개의 전선을 삽입해야 하기 때문에 두께를 증가시키는 것은 해결방안이 될 수 없는 문제점이 있다. 이와 같은 절연와이어 방식의 전선이 가지는 문제를 해결하기 위해서 FPCB(Flexible Printed Circuit Board)를 이용하여 PFA 카테터에 적용 가능한지 여부를 확인하였다. 고전압에서도 전기적으로 절연성이 뛰어나고 잘 구부러지는 특성을 가진 FPCB를 사용하여 Cage형

catheter를 개발하고 기능성에 대한 체외실험 및 비임상 동물실험을 진행하여, 카테터의 성능과 유효성을 평가할 수 있는 기초 자료를 확립하고자 하였다.

2. 연구 방법

2.1 FPCB 절연조건 최적화

FPCB를 PFA 카테터에 필요한 절연특성을 보유하기 위한 최적 조건을 확인하기 위하여, 전선에 해당되는 도전패턴의 폭, 간격에 대한 평가를 수행하였다. 도전패턴의 폭은 75, 100, 150, 200, 250um으로 설정하였고, 간격은 100, 150, 200um의 간격을 가진 FPCB를 각각 제작하여 500~3000V의 영역에서 100V씩 전압을 증가시켜 가면서 절연파괴가 발생하는지 확인하였다. 또한 적층 시의 절연파괴 전압을 확인하기 위해 도전패턴이 겹치도록 적층하고, 중간에 50um 두께의 FPCB 절연층이 삽입되고, 폭 500um, 길이 50mm의 도전패턴이 겹쳐진 샘플을 제작하였다.

본 연구에 사용된 절연파괴 테스트용 기기는 FTlab[®]에서 제작한 SPS1000 제품을 사용하였다. 전기적 특성을 측정하기 위한 프로브는 Tectronix사의 고전압 프로브(P6015A)를 사용하였다. 각각의 조건에서 절연파괴 기준을 전류값이 0.5mA 이상인 경우로 판단하였다. 전압간섭, 누설전류 측정, 저항측정, 층간 구조 상 방전 시험을 통해서 최적의 조건을 확인하였다.

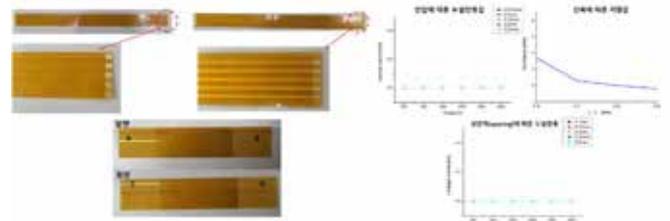


그림1 선폭, 선 간격(Spacing), 이중 적층 구조 FPCB(좌) 샘플에 따른 누설전류 측정 결과(우)

2.2 Cage형 catheter 제작

FPCB 최적 절연조건을 바탕으로 설계하여 750mm길이의 +전극과 -전극사이의 길이가 5mm이고 총 7쌍(14개)의 전극을 가진 Cage형 catheter용 FPCB를 제작하였다.

이를 Liquid Crystal Polymer(LCP) 소재로 제작한 Shaft에 삽입하고 특수 제작한 PCB를 연결하여 3가지 단계로 접힘과 펴짐이 가능한 Cage형 catheter를 제작하였다. (그림2)

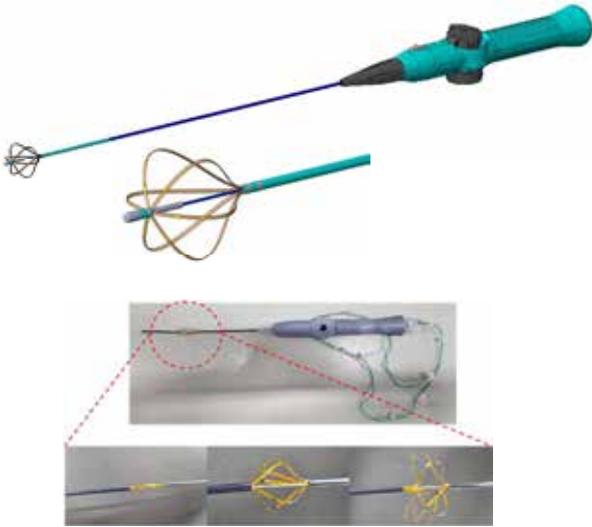


그림 2 Cage catheter 설계도(위), Cage catheter 제품(아래)

2.3 FPCB cage형 카테터 절연특성 평가

조립된 카테터의 Cage의 leaflet 상의 전극에 실리콘 피복된 고전압용 전선을 연결 후 0~ 800V(적정전압 4배)까지 누설전류를 측정하였다. (그림3)

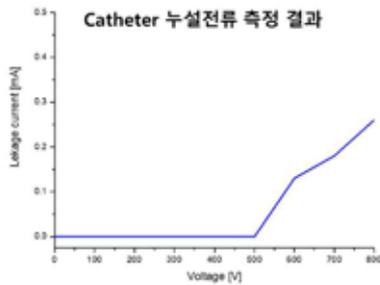


그림 3 Catheter 누설전류 측정 결과

2.4 Cage형 catheter 동물실험

동물실험에는 2마리의 랫드를 해부하여 심장조직의 Left Ventricle 3곳에 FTLAB[®]에서 제작한 HTC1000(그림4)을 사용하여 각각 전기 Pulse를 인가하였으며, Pulse generator의 적정 Voltage 설정의 경우 문헌[2]을 참고하여 계산하여 설정하였다. (표1)

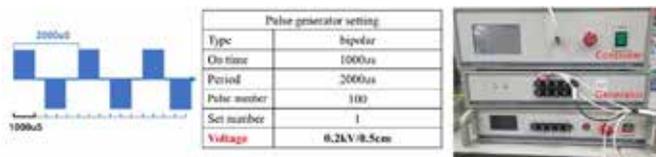


표1 Pulse generator setting(좌)

그림4 Pulse generator +SPS 1000 (우)

2.4 TTC 조직염색

전기 pulse를 가한 심장조직을 2% 농도의 2,3,5-Triphenyltetrazolium Chloride를 녹인 인산완충생리식염수(PBS)에 상온에서 30분간 침지한 후 PBS로 30초간 세척하여 조직염색을 완료하였다. 염색된 조직을 실체현미경을 사용하여 이미지를 촬영하였다.

3. 연구 결과

3.1 전기펄스 인가 후 조직 관찰(TTC 염색 전)

Pulse 인가 후에 조직을 section 한 후 육안으로 조직을 각각 관찰하였을 때 조직의 외표피와 내표피에는 PFA에 의한 조직의 손상 및 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.

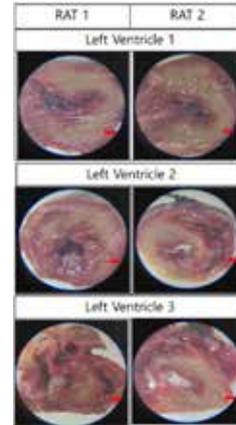


그림 5 TTC 용액에 의한 조직의 변화 (scale bar=2mm)

3.2 TTC 염색결과

2마리의 랫드에서 얻은 6가지의 심장 조직을 확인해 본 결과 전기 펄스에 의해 변성된 조직은 TTC 염색 후에 흰색을 나타내었으며 그렇지 않은 조직은 원래 심장 조직의 색과 동일한 색을 나타내었다. (그림4)

4. 토의 및 결론

기존의 링 전극, 전선을 이용하여 만드는 catheter의 경우 높은 전압을 사용하는 PFA 방식에서는 전기방전 현상으로 인한 누설전류로 인해서 모든 부분의 완전한 절연이 필수적이다. 하지만 catheter의 제작 과정 상 공기에 노출되는 부분이 많고 PCB와 같은 연결부위에서 높은 빈도로 전기방전 현상이 발생하여 장비의 고장을 자주 초래하는 문제점이 발생하였다.

이번에 개발한 FPCB를 이용한 cage형 catheter의 경우 catheter 내부에는 따로 절연을 할 필요가 없으며 부드럽고 잘 구부러지는 소재로 제작하였기 때문에 catheter제작에 용이함으로 많은 전극을 가진 catheter의 경우에도 제작이 가능한 장점이 있다.

따라서 본 연구의 결과를 바탕으로 FPCB를 이용하여 다양한 Shape의 형태를 가지는 catheter를 추가적으로 개발하여 성능을 평가해 볼 예정이다.

5. Acknowledgements

본 연구는 서울아산병원 아산생명과학연구소의 연구비 지원(과제번호)에 의하여 이루어진 것임 (2023IP0049, 2021E0008)

6.참고 문헌

- [1] 건강보험 심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템, 2016 ~ 2020년 부정맥 환자 수 통계, 2020년 연령별 환자 비율, 2020
- [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.

보일링 히스토트립시 조사 중 케비테이션 신호 변화 분석

안세준, 황대준, Muhammad Rafay Mahmood, 박기주*

경희대학교 생체의공학과

Investigation of Changes of Cavitation Energy Level during Boiling Histotripsy

Sejun Ahn, Daejoon Hwang, Muhammad Rafay Mahmood, Ki Joo Pakh*

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Republic of Korea

*kjpakh@khu.ac.kr

Abstract

Boiling histotripsy is a promising HIFU technique that can be used to mechanically fractionate soft tissue at the HIFU focus via boiling bubbles and cavitation clouds. Mechanical damage caused by BH is induced by cavitation bubbles. Therefore, monitoring of the generation of these bubbles is of importance. The main objective of the present study is to develop a method to acoustically monitor the presence of boiling bubbles and shock scattering-induced cavitation clouds during boiling histotripsy treatment.

1. 연구 배경

HIFU 기술 중 하나인, 집속초음파 연조직 제거술 또는 보일링 히스토트립시(boiling histotripsy, 이하 BH)는 집속초음파를 이용하여 초음파 초점에 강력한 케비테이션을 생성하여 해당 지점에 고형 종양(solid tumour)을 비침습적(non-invasive)으로 파쇄하는 기술이다. 해당 기술은 보일링 버블과 케비테이션 클라우드(shock-scattering induced cavitation clouds)의 생성을 통해, 타겟 지점에 기계적 손상을 유발한다[1]. BH는 케비테이션 버블을 생성하여 기계적 손상을 유발하는 기술이므로, BH 조사 중 보일링 버블의 발생이나 케비테이션 클라우드의 생성 유무를 모니터링하는 것은 매우 중요하다. 본 연구는, 수동 케비테이션 감지기(passive cavitation detector, 이하 PCD)와 초고속 카메라를 사용하여 이러한 케비테이션 버블의 특성을 분석하였다.

2. 연구 방법

2.1 Experimental method

2 MHz 중심 주파수를 갖는 HIFU 트랜스듀서와 함께, BH와 PSH 실험 모두 인체 조직 모사 젤 팬텀을 대상으로 진행하였다. HIFU 트랜스듀서는 앰프와 펄스 제너레이터가 순서대로 연결되어 작동되었으며, 최대 부압(P_c) -14.6 MPa의 10 ms 길이의 단일 펄스가 사용되었다. 또한 초점 지점으로부터 케비테이션 신호를 받기 위한 PCD 트랜스듀서(10 kHz - 20 MHz 대역폭)가 HIFU 트랜스듀서 중앙에 장착되었다. PCD에서 감지된 신호는 오실로스코프(2.5 GHz sampling frequency)에 기록되었다. 또한 초고속 카메라(140,186 fps)를 통해, 초음파 조사와 동시에 케비테이션의 다이내믹스를 관찰하였다(그림 1, 2).

2.2 Data analysis

얻어진 PCD 데이터를 0.01 ms 간격으로 fast Fourier transform을 수행하였다. 그 후 여러 특정 주파수 대역(20 MHz 이하 대역 중, 기본 주파수의 multiple, ultra, sub and sub-ultra-harmonics)을 각 0.2 MHz 범위로 적분하여 케비테이션 에너지를 계산하였다. 이렇게 얻어진 결과들은, 초고속 카메라로 얻어진 보일링 버블의 발생과 비교되었다. 또한 이들을 제외한 broadband emission 신호를 대상으로

동일한 계산이 진행되었으며, 초고속 카메라로 얻어진 케비테이션 클라우드의 발생과 비교되었다. 총 19개의 PCD 데이터가 분석에 사용되었다.

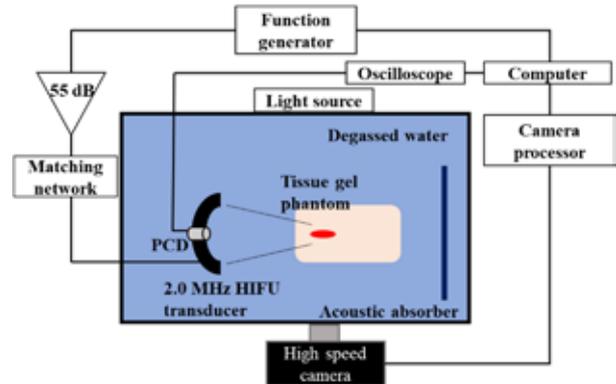


그림 1. BH 실험 모식도.

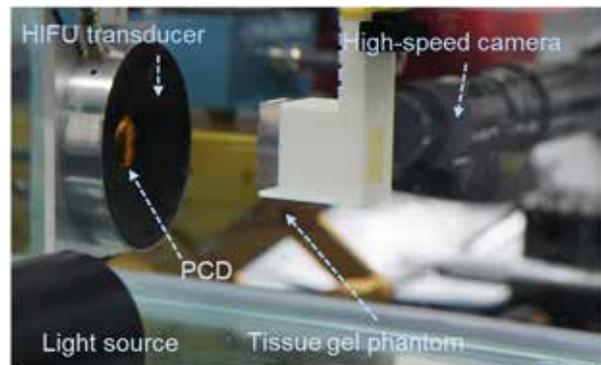


그림 2. BH 실험 셋업 사진.

3. 연구 결과

상기 서술한 각 주파수 대역의 급격한 케비테이션 에너지 상승과 초고속 카메라로 촬영된 보일링 버블의 발생 시점을 비교하였을 때, [표1]에서처럼 첫번째 ultra-harmonic 주파수 대역(3 MHz)이 보일링 버블의 발생 시점과 가장 밀접하게 상응하는 것을 도출하였다. 또한 BH 조사 중 간헐적으로 발생하는 강력한 케비테이션 클라우드의 생성이 broadband emission의 급격한 상승과 밀접하게 관련 있는 것을, 초고속 카메라 결과와 비교를 통해 도출하였다. 이러한 두 종류의 케비테이션 버블에 대한 분석은, 실제 치료

에서 불투명한 조직을 대상으로 한 BH 치료 과정의 전반적인 모니터링에 사용될 수 있다.

재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호:RS-2022-00141091).

4. Acknowledgements

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021R1C1C1008240). 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의

5. 참고 문헌

[1] K. J. Pahk, P. G elat, D. Sinden, D. K. Dhar, N. Saffari, "Numerical and Experimental Study of Mechanisms Involved in Boiling Histotripsy.", *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol 43, 2017, pp. 2848-2861,ISSN 0301-5629

(n = 19)

High-speed camera		A boiling bubble formed at 3.3855 ± 0.226 ms	
Frequency	Component	Mean \pm standard deviation (ms)	Difference from high-speed camera observation (ms)
$f_0/3$ (0.67 MHz)	2 nd sub-harmonic	3.3897 ± 0.2254	4.21×10^{-3}
$f_0/2$ (1 MHz)	1 st sub-harmonic	3.4033 ± 0.2294	17.81×10^{-3}
$2f_0/3$ (1.33 MHz)	Sub ultra-harmonic	3.3876 ± 0.2255	2.11×10^{-3}
f_0 (2 MHz)	Fundamental frequency	3.3992 ± 0.2275	13.68×10^{-3}
$3f_0/2$ (3 MHz)	1st ultra-harmonic	3.3866 ± 0.2238	1.05×10^{-3}
$2f_0$ (4 MHz)	2 nd multiple harmonic	3.3934 ± 0.2261	7.89×10^{-3}
$5f_0/2$ (5 MHz)	2 nd ultra-harmonic	3.4233 ± 0.2235	37.81×10^{-3}
$3f_0$ (6 MHz)	3 rd multiple harmonic	3.4274 ± 0.2209	41.83×10^{-3}
$17f_0/2$ (17 MHz)	8 th ultra-harmonic	3.3939 ± 0.2248	8.42×10^{-3}
$9f_0$ (18 MHz)	9 th multiple harmonic	3.4050 ± 0.2217	19.47×10^{-3}
$19f_0/2$ (19 MHz)	9 th ultra-harmonic	3.4013 ± 0.2215	15.79×10^{-3}
$10f_0$ (20 MHz)	10 th multiple harmonic	3.3955 ± 0.2247	10×10^{-3}

*There are no significant changes at 7 ~ 16 MHz

표 1. 각 특정 주파수 대역의 케비테이션 에너지의 급격한 상승과, 초고속 카메라로 관찰된 인체 조직 모사 팬텀 내 보일링 버블 발생 시점 비교

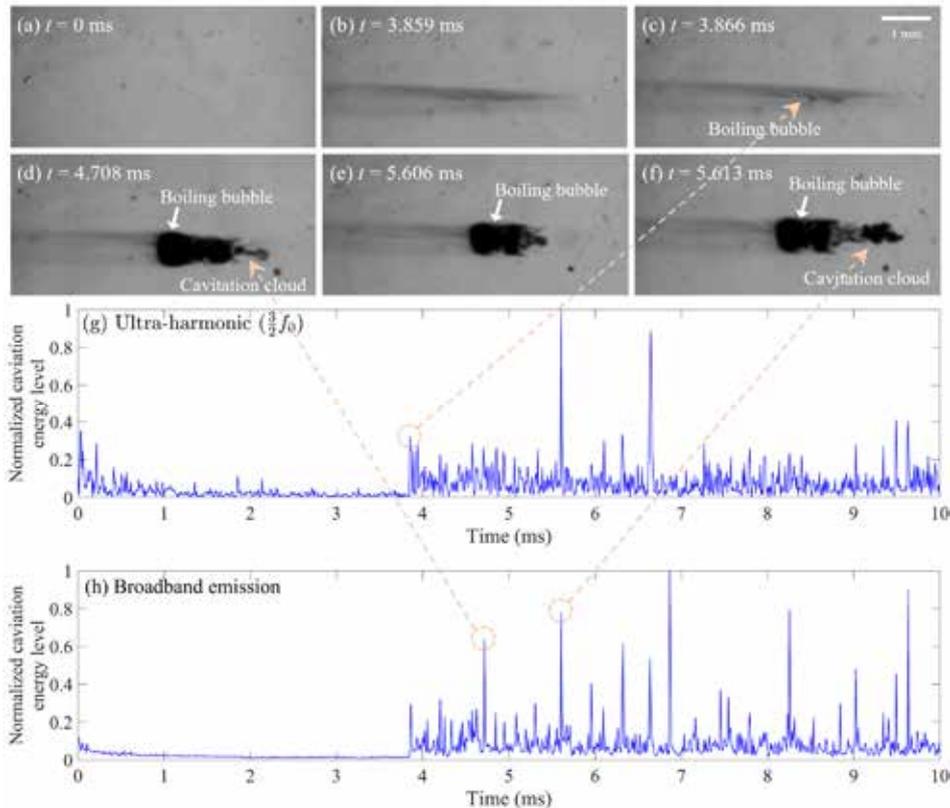


그림 3. (a-f) BH 조사 중 초고속 카메라 결과. 초음파는 오른쪽에서 왼쪽으로 조사되었다. (g) 시간에 따른 첫번째 ultra-harmonic 주파수의 에너지 변화. (h) 시간에 따른 broadband emission의 에너지 변화.

다양한 고주파 전류에 의해 유발된 ablation lesion의 특징 비교

안진수¹, 이지호¹, 박기현¹, 송영재¹, 강현욱², 김형식^{2*}

건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 BK21플러스의공학실용기술연구소 바이오메디컬공학과¹

건국대학교 글로벌캠퍼스 과학기술대학 ICT융합공학부 메카트로닉스공학과²

Comparison of ablation lesion features caused by several high frequency currents

Jinsu An¹, Ji-Ho Lee¹, Ki-Hyeon Park¹, Young-Jea Song¹, Hyeon-Wook Kang², 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, the various features of lesions that manifest after ablation procedures utilizing different radio-frequency currents was examined. Radio-frequency generators were developed through prior research. The output of the radio-frequency generator can be adjusted between 1 kHz and 500 kHz, and waveform output such as sine wave, square wave, offset sine wave, and offset square. The electrode was used a monopolar needle type electrode. A T-type thermocouple that was mounted into the electrode was used to detect temperature. The various features were compared using four waveforms — sine wave, square wave, offset sine wave, and offset square wave — along with five frequencies — 10 kHz, 50 kHz, 100 kHz, 300 kHz, and 500 kHz. The change in waveform and frequency to see how they affected the temperature change pattern and the magnitude of the ablation. The square wave was larger than the sine wave at 500 kHz conditions. Oxidation reaction occurred at the electrodes of all the off-set electrical energy. The temperature increased faster at the square wave and low frequency.

1. 연구 배경

고주파 열치료(Radio frequency ablation)는 전극을 통해 RF 전류를 인가하여, 온도 상승을 유발함으로써 조직의 응고 괴사 현상을 초래한다[1]. 수술적 치료가 어려운 환자에게 비수술적 치료로 사용되며 합병증이 적고 입원기간이 짧다는 특징을 가지고 있다[2].

전극을 통해 병변부에 고주파 전류가 인가되면, 전극과 접촉되어 있는 병변부의 분자들의 진동에 의해 저항열이 생성된다. 따라서 발열의 원천은 세포조직이며, RF 전극 자체는 열원이 아니다[3].

생체 조직의 종류는 다양하고 조직의 구조와 밀도 및 임피던스와 같은 특성들이 다르다[4]. 따라서 고주파 열치료를 이용하여 소작된 조직의 크기는 조직의 특성 뿐만 아니라 고주파 전기 에너지의 특성에 따라 달라질 수 있다.

고주파 열 치료를 이용하여 소작 크기를 넓히기 위한 많은 연구들이 수행되고 있다. 예를 들어 전기에너지의 세기를 조절하며 소작 크기를 비교하는 연구들이 수행되었다[5]. 또한 에너지 인가 시간을 변경하면서 소작 크기를 비교하는 연구도 수행되었다.

본 연구에서는 파형과 주파수 조절이 가능한 고주파 발생장치를 개발하고 이를 이용하여 파형과 주파수 변화에 따른 조직의 소작 크기, 초기 온도 변화 양상, 임피던스 변화에 대한 특징을 확인하는 실험을 수행하였다.

2. 연구 방법

그림 1에 고주파 열 치료(Radio frequency ablation)에 사용되는 고주파 전류의 파형과 주파수를 변경함에 따른 병변부의 소작 크기, 초기 온도 변화 양상, 임피던스 변화에 대한 연구에 대해 제안하였다.

본 연구에 사용된 장비는 선행연구를 통해 개발된 고주파 발생장치를 이용하였다. 고주파 발생장치는 마이크로 컨트롤러와 programmable waveform generator 및 전력증폭기(Power OP AMP)를 이용하여 다양한 특성의 전기에너지 발생이 가능하다. 고주파 발생 장치는 주파수, 파형, 파워 조절이 가능하다. 주파수는 1 kHz에서 500 kHz 사이에서 조절이 가능하며 sine wave, square wave, offset sine wave, offset square 등의 파형 발생이 가능하다. 파워는 최대 80 Watt의 출력이 가능하다.

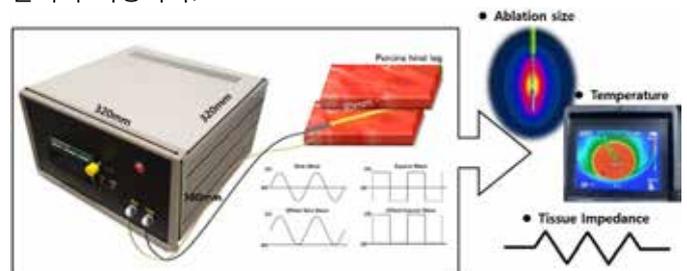


그림 1. 고주파 전류 차이에 따른 특징 변화에 대한 연구

전극은 monopolar needle type인 Octopus RF electrode (STARmed, Ltd., Goyang, South Korea)를 이용하였다. 온도의 측정에는 전극에 내제된 T-type의 thermocouple을 이용하여 측정하였다. Target tissue는 돼지고기 뒷다리를 정육점에서 구매하여 사용하였으며, 80 Ω 내외의 임피던스 조건에서 실험을 진행하였다.

소작 크기를 비교하기 위해 전극의 노출된 부분의 길이를 30mm로 설정하고 $40V_{rms}$ (root-mean-square) 전압으로 에너지를 인가하였다. 전기에너지는 10 kHz, 50 kHz, 100 kHz,

300 kHz, 500 kHz의 주파수를 사용하였으며, 90초 동안 인가하였다. Sine wave, square wave, offset sine wave, offset square의 4가지 파형을 사용하였다.

파형과 주파수에 따른 온도 변화 양상을 비교하기 위해 전극의 노출된 부분의 길이를 10 mm로 설정하고 80 Vpp (peak-to-peak) 전압으로 에너지를 인가하였다. 병변부의 온도가 80°C에 도달하면 출력을 차단하고, 도달 시간을 비교하였다. 소작 유무는 전기에너지 인가 전후의 임피던스를 측정하여 감소한 임피던스 값을 기준으로 판단하였다.

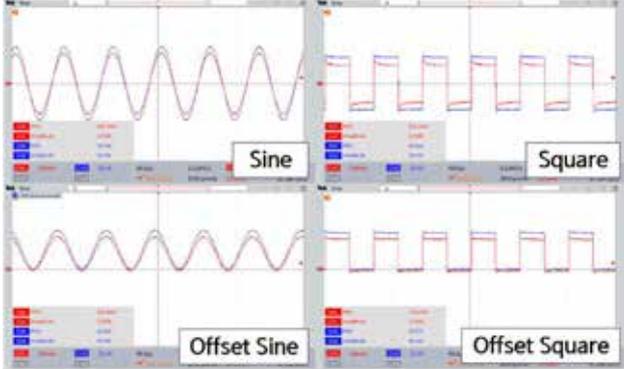


그림 2. 고주파 발생장치에서 출력된 4가지 파형 (40V_{rms})

3. 연구 결과

3.1 다양한 고주파 전류에 의해 유발된 소작 크기 변화

노출된 전극의 길이를 30mm로 설정하여 80Vpp(peak-to-peak) 전압으로 에너지를 인가하였다. 90초 동안 에너지 인가 후에 소작된 면적을 비교하였다. 결과는 아래 그림 3과 같다. 500 kHz 조건에서 10 kHz보다 넓게 소작되었다. 500 kHz의 sine wave 보다 square wave가 더 넓게 소작되었으나, 10 kHz에서는 두 파형이 유사하게 소작되었다.

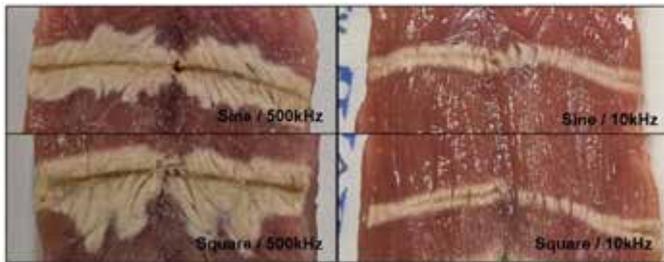


그림 3. 두가지 파형에 대한 실험 결과

위와 같은 조건으로 offset된 전기에너지를 인가하였다. 90 초 동안 에너지 인가 후에 소작된 면적을 비교하였다. 결과는 아래 그림 4와 같다. 주파수 및 파형과 관련없이 거의 동일한 면적으로 소작되었다. 또한 모든 전극에서 산화 반응이 발생하였으며, target tissue가 검게 변하였다.

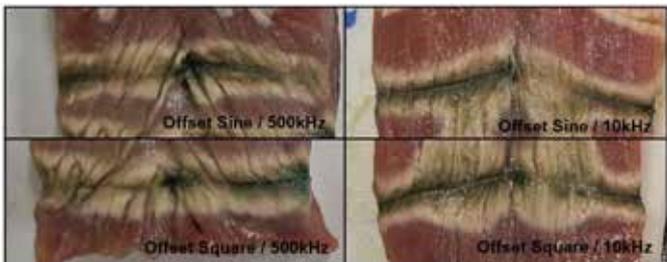


그림 4. Offset 된 두가지 파형에 대한 실험 결과

3.2 다양한 고주파 전류에 의한 병변부의 온도 변화

노출된 전극의 길이를 10mm로 설정하여 80Vpp(peak-to-peak) 전압으로 에너지를 인가하였다. Sine wave와 Square

wave의 두가지 파형에서 10 kHz 부터 500 kHz까지 주파수를 변경하면서 80°C에 도달하는 시간을 측정하였다. Square wave가 sine wave 보다 빠르게 80도에 도달하였으며 주파수가 감소할수록 80도에 빠르게 도달하였다(그림 5).

모든 조건에서 소작 된 크기는 모두 유사하였으며, 임피던스도 23 Ω~27 Ω 범위에서 감소하였다.

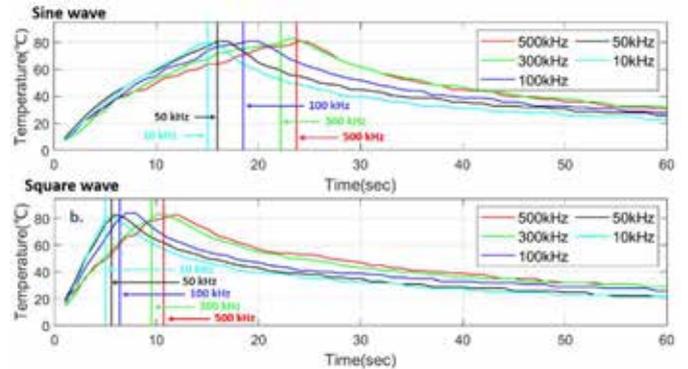


그림 5. 다양한 고주파 전류에 의한 병변부의 온도 변화

	Impedance (at each frequency)		
	Before[Ω]	After[Ω]	Drop[Ω]
Sine_500kHz	80.5	54.5	26
Sine_300kHz	83	56	27
Sine_100kHz	81	45	27
Sine_50kHz	78	43	25
Sine_10kHz	84	59	26
Square_500kHz	83	60	23
Square_300kHz	78	54	24
Square_100kHz	74	49	25
Square_50kHz	77	51	26
Square_10kHz	82	57	25

표1. 온도 변화실험에서 병변부의 임피던스(소작 여부 확인)

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] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, FioCCA R, Servadio G, Rizzatto G, Mueller PR, Del Maschio A, Gazelle GS. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):195-203.
- [3] Hong, Kelvin, and Christos Georgiades. "Radiofrequency ablation: mechanism of action and devices." *Journal of vascular and interventional radiology* 21.8 (2010): S179-S186.
- [4] SHARP, Jack, et al. Tissue type determination by impedance measurement: A bipolar and monopolar comparison. *Saudi journal of anaesthesia*, 2017, 11.1: 15.
- [5] WON, Dong-Sung, et al. Stent-based electrode for radiofrequency ablation in the rat esophagus: a preliminary study. *Scientific Reports*, 2022, 12.1: 19135.
- [6] PATTERSON, Emma J., et al. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Annals of surgery*, 1998, 227.4: 559.

요추 척수관 협착 모델에서 실리콘 블록 제거 후 방광 기능 자연 회복 연구

김유경^{1,2*}, 임봉희³, 오창화^{1,2}, 김태경^{1,2}, 이규성^{2,3}

삼성서울병원 의공학연구센터¹

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과²

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨의학과³

A Study on the Natural Recovery of Bladder Function Following Silicon Block Removal in Lumbo-sacral Spinal Cord Stenosis Model

Yu-Gyeong Kim^{1,2*}, Bong Hee Lim³, Changhwa Oh^{1,2}, Taekyung Kim^{1,2}, Kyu-Sung Lee^{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 Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

*yugyeong.kim@sbsri.co.kr

Abstract

Micturition disorders are caused by functional and anatomical abnormalities in the urinary system, and bladder dysfunction refers to dysfunction of the bladder nerves and detrusor muscle, including underactive bladder(UAB). We utilized a lumbar canal stenosis(LCS) model characterized by sustained compression of specific brain neural pathways essential for regulating the movement of urinary organs. In this model, we inserted silicone blocks and removed them after 2 weeks. We measured voiding volume(VV) and post-void residual volume(PVR) weekly using metabolic cage studies. As a result, VV decreased or increased, but PVR significantly increased, leading to low voiding efficiency(VE), confirming the absence of natural recovery. Based on these results, we confirmed the absence of natural recovery even after the removal of the silicone block. We plan to apply these results to validate techniques for treating UAB through long-term electrical stimulation.

1. 연구 배경

배뇨 장애는 비뇨기 계통의 기능적, 해부학적 이상에 의해 생기며, 방광기능장애는 방광의 신경과 배뇨근의 기능 장애를 포괄하는 개념으로, 이는 과민성 방광(Overactive bladder, OAB), 저활동성 방광(Underactive bladder, UAB) 등을 포함한다. UAB는 배뇨근의 저활동성으로 인해 배뇨근의 수축 기간과 수축력이 감소하여 배뇨를 하기 위해 과한 힘이 들어가거나 잔뇨가 많이 남는 증상이 있으며 또한, 방광을 완전히 비우지 못하거나 방광을 비우는데 시간이 오래 걸리는 현상을 보이고 있다. 현재 효과적인 약물이나 수술적 치료 방법이 없어 자가도뇨법이 유일한 치료 방법이나, 요로 손상과 요로 감염의 부작용 발생이 높아 새로운 치료법 개발이 필요하다.

새로운 치료법의 개발을 위해 동물실험이 필수적인 상황으로 설치류에서 주로 사용되는 모델 중 하나가 요추 척수관 협착(Lumbo-sacral spinal cord stenosis, LCS)에 의한 UAB 모델이다. LCS 모델은 요로 기관의 움직임을 조절하는데 중요한 역할을 하는 특정 뇌 신경 경로를 지속적으로 압박하여 손상시켜 요로 기관의 기능 조절을 저하시킨다. 하지만 척수가 지속적으로 손상되어 있어 방광의 기능 변화가 발생하더라도 전체적인 배뇨 조절 중추와의 관계를 파악할 수 없다. 따라서, 정확한 배뇨 기능 변화에 대한 연구를 위해서는 지속적으로 손상을 일으키는 요소를 제거한 후에 방광의 기능과 신경의 회복을 복합적으로 연구할 필요가 있다.

본 연구에서는 LCS 모델 제작 후 협착을 일으키는 실리콘 블록을 제거하여 방광 기능이 자연적으로 회복되는지를 확인하였고, 향후 방광에 장기간 전기자극을 통해 UAB를 치료하는 기술을 검증하는 데에 적용할 예정이다.

2. 연구 방법

모든 실험은 8~9주령의 암컷 SD-rat (280 ~ 300 g)을 (좌)오리엔트로부터 구입하여 1주간의 사육실의 사육환경에 적응 후 실험에 이용하였다. 모든 rat를 isoflurane으로 흡입 마취 후 쥐의 등쪽을 절개하여 척추를 노출시켜 L6-S1 부위의 척추 뼈를 제거한 후, 척추와 척수 사이에 두께 1mm, 폭 23mm 중 10mm의 실리콘 블록을 삽입하여 바로 뺀 군을 Sham군 (n=4), 2주간 척수를 압박 후 제거한 군을 LCS군 (n=2)로 정하였다. 하루 2회 방광을 압력하여 배뇨를 유도하였으며, 매주 1회 대사 케이지 검사(Metabolic cage study)를 통해 식이가 제한된 상태에서 rat를 자유롭게 활동하도록 하여 일정 시간 동안 배뇨량 및 잔뇨량을 측정하였다.



그림 1. 배뇨 활동 평가를 위한 대사 케이지 검사

본 연구에 사용된 동물실험에 관련된 모든 실험과정과 절차는 성균관대학교 삼성서울병원 동물실험윤리위원회의 사전심의와 윤리규정을 준수하여 수행되었다(승인번호 20230526001).

3. 연구 결과

본 연구를 통해 실리콘 블록으로 인해 압박된 척수가 손상되는 요수 척수관 협착(Lumbar spinal cord stenosis, LCS) 모델이 배뇨 활동을 저하시킴을 확인하였다. 또한, 2주 후 실리콘 블록을 제거하였을 때, 저하된 배뇨 활동이 5주동안 자연적으로 회복이 되지 않음을 확인하였다.

실리콘 블록 삽입 1주차, 2주차, 제거 후 자연 회복(Natural recovery, Rec) 1주차, 2주차, 3주차, 4주차 그리고 5주차동안 매주 1회 대사 케이지 검사(Metabolic cage study)를 통해 배뇨량을 측정하여 배뇨량(Voiding volume), 잔뇨량(Post-void residual volume)을 측정하여 배뇨 효율(Voiding efficiency)를 'VV/전체 배뇨량 (배뇨량+잔뇨량)*100'으로 계산하였다.

평균 배뇨량은 Sham군에서는 1.89 ml이었으며, LCS군에서는 1주차 0.17 ml, 0.26 ml, 2주차 0.39 ml, 1.04 ml이었으며, 실리콘 블록을 제거 후 자연 회복 1주차에서 0.54 ml, 0.78 ml, 2주차 0.39 ml, 2.32 ml, 3주차 0.29 ml, 0.78 ml, 4주차 0.90 ml, 0.41 ml, 마지막으로 5주차에서 0.67 ml, 0.44 ml이었다. LCS 1번은 sham군보다 배뇨량이 현저히 적었지만, LCS 2번은 sham군에 비해 배뇨량이 증가되었다.

평균 잔뇨량은 Sham군에서 0.02 ml이었으며, LCS군에서는 1주차 1.71 ml, 4.34 ml, 2주차 2.09 ml, 3.57 ml이었으며, 실리콘 블록을 제거 후 자연 회복 1주차에서 1.93 ml, 3.63 ml, 2주차 2.12 ml, 5.8 ml, 3주차 2.81 ml, 9.49 ml, 4주차 2.1 ml, 8.97 ml, 마지막으로 5주차에서 2.73 ml, 9.34 ml로 자연적으로 회복이 되지 않았다. 배뇨량과 잔뇨량을 합한 방광 용량(Total bladder volume) 또한 점차 증가되었다.

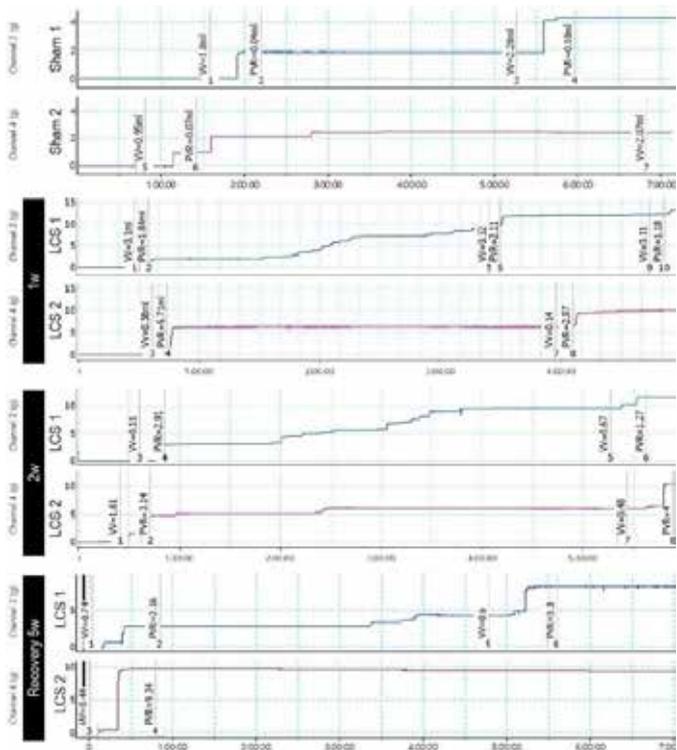


그림 2. 대표 주차별 배뇨량 그래프

배뇨량과 잔뇨량을 통한 배뇨 효율을 계산하였을 때, sham군은 98.95%로 높은 효율을 보였으며, LCS군에서는 1주차 8.95%, 5.37%, 2주차 19.08%, 22.30%, 자연 회복 1주차 22.20%, 19.58%, 2주차 6.29%, 28.57%, 3주차 10.71%, 7.59%, 4주차 30.66%, 4.37%, 마지막 5주차에서 20.45%, 4.49%로 점점 낮은 효율을 보였다.

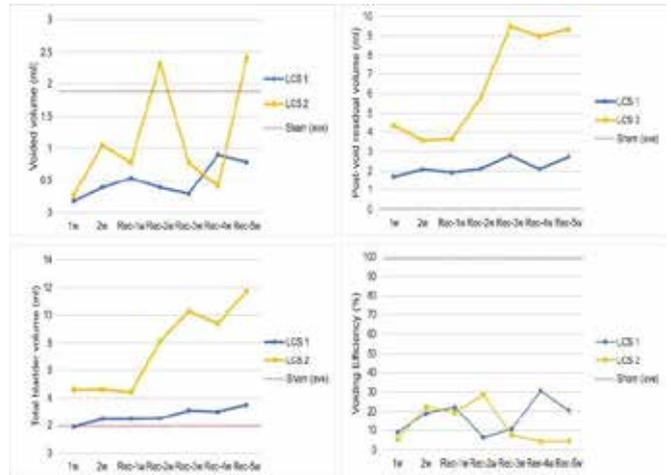


그림 3. 주차별 배뇨량 (ml), 잔뇨량 (ml), 방광 용량 (ml), 배뇨 효율 (%)

여기서 주목할만한 점은, LCS 2번은 sham군보다 배뇨량은 높았지만, 잔뇨량은 현저히 높아 전체 방광 용량이 커지면서 배뇨 효율은 오히려 감소하였다는 점이다.

이 결과로 LCS모델로 배뇨 활동을 평가하였고, 2주간 실리콘 블록에 의해 척수가 압박되었을 때, 배뇨량이 sham군보다 현저히 낮았으며, 잔뇨량은 sham군에 비해 크게 증가하였다. 전체 방광 용량 또한 sham군보다 많이 높았다. 따라서 sham군보다 낮은 배뇨 효율을 확인할 수 있었다. 실리콘 블록을 제거 후에는 LCS 1번은 여전히 sham군보다 배뇨량은 적었으며, LCS 2번은 회복 2주와 5주에서 배뇨량이 sham군보다 높았다. 하지만 sham군보다 매우 높은 잔뇨량을 보여, 전체 방광 용량 또한 크게 증가하였으며, 이는 낮은 배뇨 효율을 보였다. 결국 5주간 자연 회복이 되지 않음을 확인하였고, 향후 개발될 방광 기능 검사 및 LCS 모델로 인해 유발된 UAB의 배뇨 장애로 인해 손상된 방광기능을 장기적인 전기 자극으로 치료하고 재생 기능을 향상시키는 시스템의 검증 연구로 진행할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부 (과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (2021R1F1A1063173, RS-2023-00220534)

5. 참고 문헌

[1] Fowler CJ, and de Groat WC. "The neural control of micturition." *Nature Reviews Neuroscience*, Vol 9, No.6, p453-466, 2008

[2] Wen J, Sun D, Tan J, and Young W. "A consistent, quantifiable, and graded rat lumbosacral spinal cord injury model." *Journal of Neurotrauma*. Vol 32 No.12, p875-892, 2015

[3] Santos-Pereira M, and Charrua A. "Understanding underactive bladder: a review of the contemporary literature." *Porto Biomedical Journal*. Vol 5, No. 4, e070, 2020

[4] Sekido, N., Jyoraku, A., Okada, H., Wakamatsu, D., Matsuya, H. and Nishiyama, H. "A novel animal model of underactive bladder: Analysis of lower urinary tract function in a rat lumbar canal stenosis model." *Neurourology Urodynamics*, Vol 31, p1190-1196, 2012

IBP 분석 심층신경망을 이용한 박동형 ECMO의 역박동 제어 평가

장현우^{1*}, 강성민², 최성욱³

강원대학교 스마트헬스 과학기술 융합학과¹

강원대학교 의료기기연구소²

강원대학교 기계의용공학과³

Evaluation of Counter-pulsation Control of Pulsatile ECMO Using Deep Neural Networks for IBP Analysis

Hyunwoo Jang^{1*}, Sungmin Kang², Seongwook Choi³

School of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea¹

Medical Device Research Institute, Kangwon National University, Korea²

School of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea³

*bkcort2@kangwon.ac.kr

Abstract

Pulsatile ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator) was developed to mitigate the negative consequences of conventional ECMO, but counter-pulsation has not been applied yet. In situations where using an ECG can be challenging, it is necessary to prepare for such circumstances by utilizing additional physiological signals like IBP to maintain counter-pulsation. IBP data can be used to distinguish between the pulses generated by the heart model and pulsatile ECMO, allowing for the adjustment of the time intervals between these pulses to induce counter-pulsation. Due to the difficulty of distinguishing IBP data through algorithms, deep neural networks are used to distinguish each pulse and utilize the distinguished pulses for algorithmic processing to maintain counter-pulsation. In this study, we aim to utilize deep neural networks to analyze IBP waveforms and evaluate how counter-pulsation is achieved and maintained by distinguishing between the pulses of the heart model and pulsatile ECMO.

1. 연구 배경

심폐 기능이 크게 손상된 환자들은 산소공급 및 혈액순환 유지를 위해 ECMO(Extracorporeal membrane oxygenator)를 적용하는데, 환자의 상태에 따라 폐 기능 보조를 위한 VV-ECMO(Veno-Veno ECMO) 방식과 심폐 기능 보조를 위한 VA-ECMO(Veno-Arterial ECMO) 방식으로 적용된다.

ELSO(Extracorporeal Life Support Organization)에 따르면, VA-ECMO 환자의 생존율은 46%로 VV-ECMO 환자의 생존율인 58%에 비해 상대적으로 낮게 나타났다. VA-ECMO 환자의 생존율 개선을 위해서 ECMO를 통해 체내로 박동 혈류를 공급하여 심실의 부하를 낮추고 장기 혈액 순환량의 증가의 효율을 높이기 위한 시도되고 있는데, 이를 위해서는 환자의 심장의 박동시기를 피해서 ECMO의 박동이 이루어지는 역박동 제어가 필요하다[1].

역박동 제어를 위해 연속류 ECMO와 심전도 신호를 트리거로 사용하여 펌프의 회전 속도를 조절해 역박동 형태로 박동 혈류를 공급하는 방식이 개발되어 평가된 바 있으나 이러한 펌프의 속도 조절 방식은 유량이 증가함에 따라 공급 혈류가 충분한 박동성을 가지지 못하였기 때문에 심실부하 감소 및 관상동맥 순환량의 증가를 관찰하지 못하였으며 순간적인 펌프의 높은 속도 변화로 인한 전단 응력의 증가로 hemolysis 발생 가능성의 문제가 관찰되었다[2]. 여러 의료 센터에서 ECMO 시술을 받는 환자에게 추가적으로 IABP(Intra-Aortic Balloon Pump)를 연결하여 박동 혈류를 공급하고 있으나 IABP의 추가로 인한 추가적인 이점에 대한 증거가 제한적이며 특정 환자군에서 생존율이 일정부분 개선되었지만 IABP로 인한 이점으로 보기 어려우며 오히려 IABP와 ECMO의 동시사용으로 인한 비용 증가 및 동시 사용으로 인한 합병증 발생 등의 문제가

나타났다[3]. 충분한 박동성을 지닌 혈류 공급이 가능한 박동 혈류 공급장치가 개발된 바 있으나 이 장치는 역박동 기능 없이 Asynchronized Pulsation Mode로 작동하였기 때문에 이로 인해 발생하는 불규칙한 심장부하의 변화가 높은 확률로 부정맥을 유발할 가능성이 있는 것으로 알려져 있다[4].

IBP 데이터는 미분하였을 때 유량 데이터와 유사한 형태를 나타내며 이를 바탕으로 심장과 박동형 ECMO의 펄스를 구분할 수 있다. 또한 ECG(Electrocardiogram)의 품질이 떨어지거나 사용하기 어려운 상황이 발생가능 하므로 역박동 제어를 위해 ECG를 대체하여 사용할 수 있는 추가적인 생체신호 측정이 필요하다. 이미 심장의 박동,

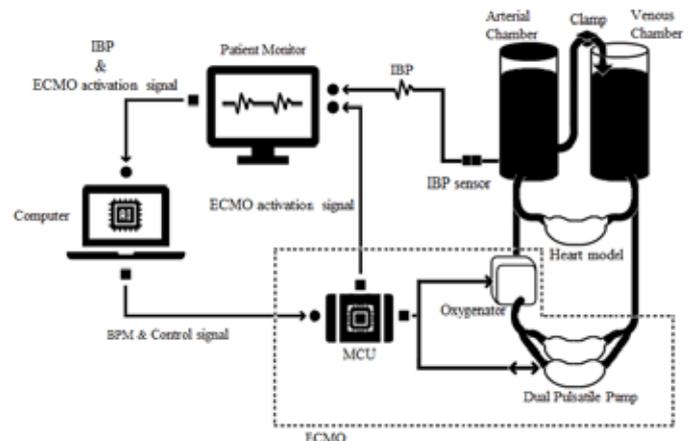


그림 1. IBP 분석 심층신경망을 이용한 박동형 ECMO의 역박동 제어를 위한 체외 실험 회로

ECMO에 의한 박동, 인체의 혈관에서 유래된 반사파 및 동잡음에 의한 펄스를 구분하는 인공지능 모델들이 개발되어있으며, 이를 바탕으로 심장과 박동형 ECMO에 의한 펄스 간의 간격을 조절하여 counter-pulsation을 유지하는 제어기술을 개발하였다.

본 연구는 심층신경망을 이용한 혈압 파형 분석을 통해 새롭게 개발된 공압식 박동형 ECMO의 역박동을 유지하는 제어 기술을 개발하고 평가하기 위한 것이다. 자연심장을 대체한 심장 모델과 박동형 ECMO를 동시에 가동하여 혈압파형 측정이 가능한 체외실험 모델을 구축하고 심장 모델의 박동이 변할 때 역박동이 어떻게 이루어지고 유지하는지를 평가하고자 한다.

2. 연구 방법

체외 실험은 그림1과 같이 인체 혈압을 모사하는 정맥과 동맥의 두개의 챔버로 구성된 모의 순환 시스템(Mock circulation system)에 심장 모델인 VAD(Ventricular Assistance Device)와 박동형 ECMO를 동시에 연결하여 사용하였으며 모의 순환 시스템의 압력은 두 기기가 작동하는 동안 두 챔버 사이의 클램프를 통해 인체 평균 혈압인 100mmHg로 유지되도록 조절되었다.

심층신경망의 학습은 심장 모델의 bpm을 10씩 변경시키고 박동형 ECMO의 bpm은 심장모델의 bpm에서 1bpm 차이 나도록 설정하여 두 기기를 동작 시켰을 때 각각의 펄스가 교차하며 co-pulsation과 counter-pulsation이 번갈아 나타나도록 하였다. 학습 데이터는 해당 실험을 통해 얻어진 IBP 데이터 및 박동형 ECMO의 동작 신호 데이터를 저장한 후 다운샘플링하여 가공하였다. 이후 Patient monitor를 통해 심장 모델과 박동형 ECMO의 IBP 데이터 및 박동형 ECMO의 동작 신호 데이터를 모의 순환 장치로부터 받아 실시간으로 PC로 전송하여 심층신경망을 적용시켜 심장 모델의 펄스와 박동형 ECMO의 펄스를 구분하였다.

심층신경망은 IBP 데이터와 박동형 ECMO의 동작 신호를 입력데이터로 받고 심장 모델과 박동형 ECMO의 펄스를 구분하는데 각각 0~30의 점수를 부여하여 가장 높은 점수를 받은 포인트를 해당 펄스에 의한 포인트로 정하였다.

이후 그림2와 같이 각각의 포인트에 대한 알고리즘 처리를 통해 심장 모델의 bpm을 추정하여 해당 bpm으로 박동형 ECMO를 동작하도록 조정하였다. 심장 모델의 한 주기를 1로 가정하였을 때, 박동형 ECMO의 펄스가 심장 주기의

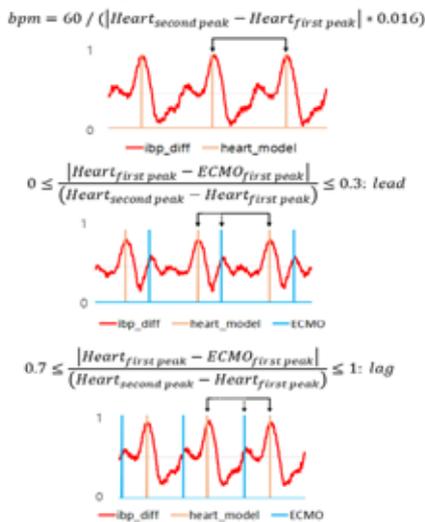


그림 2. 심층신경망으로 판정된 각각의 펄스에 대한 알고리즘 처리

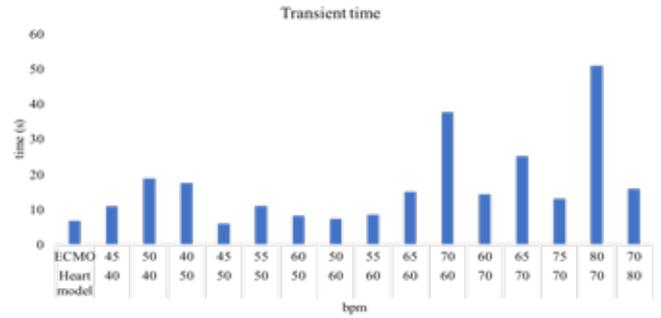


그림 3. 심장 모델의 bpm 변경 시 counter-pulsation까지 이루어지는 과도 기간

0.3 이내 존재한다면 박동형 ECMO의 bpm을 한 펄스동안 2bpm 낮추어 counter-pulsation을 이루도록 하였고 박동형 ECMO의 펄스가 0.4 이후에 존재한다면 박동형 ECMO의 bpm을 한 펄스동안 2 bpm 높여 counter-pulsation을 이루도록 하였으며 만약 심장 모델과 박동형 ECMO가 counter-pulsation을 이루고 있다면 현재 상태의 bpm을 유지하도록 하였다.

3. 연구 결과

모든 실험은 두 기기를 동기 시켜 co-pulsation을 유도한 후 시작하였으며 측정된 결과를 통해 co-pulsation 발생률이 계산되었고 각각의 bpm에서 심장 모델의 bpm이 변했을 때 counter-pulsation까지 이루어지는 과도기간을 측정하였다.

심장 모델과 박동형 ECMO가 asynchronous pulsation으로 진행되었을 때, 평균 74%의 co-pulsation 발생률이 나타났다. 하지만 counter-pulsation을 하였을 경우 평균 21%로 나타났으며 과도 기간은 그림3과 같이 나타났다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유 번호: 1711138314, KMDF_PR_20200901_0159)

5. 참고 문헌

- [1] Ostadal, Petr, et al. "Electrocardiogram-synchronized pulsatile extracorporeal life support preserves left ventricular function and coronary flow in a porcine model of cardiogenic shock." *PLoS One* 13.4 (2018): e0196321.
- [2] Force, Madison, et al. "In vitro hemodynamic evaluation of ECG-synchronized pulsatile flow using i-Cor pump as short-term cardiac assist device for neonatal and pediatric population." *Artificial organs* 42.8 (2018): E153-E167.
- [3] Richard Cheng, M. D., Rory Hachamovitch, M. D., Raj Makkar, M. D., Ramzy, D., Moriguchi, J. D., Arabia, F. A., ... & Babak Azarbal, M. D. (2015). Lack of survival benefit found with use of intraaortic balloon pump in extracorporeal membrane oxygenation: a pooled experience of 1517 patients. *Journal of Invasive Cardiology*, 27(10).
- [4] Her, Keun, et al. "Windkessel model of hemodynamic state supported by a pulsatile ventricular assist device in premature ventricle contraction." *Biomedical engineering online* 17 (2018): 1-13.

우울증 대상 의료기기의 임상시험 설계 시 고려사항: 국내 사례를 중심으로

한구영^{1*}

성균관대학교 삼성융합의과학원 의료기기산업학과¹

Considerations for clinical trial design of medical devices targeting depression : Insights from cases of Korea

Kuyeong Han^{1*}

Department of Medical Device Management and Research, SAIHST, Sungkyunkwan University

*kuyeong.han@gmail.com

Abstract

Background: Depression poses a significant contemporary mental health challenge, affecting individuals and society, leading to decreased quality of life and increased economic burdens. Given its diverse causes and symptoms, effective treatment and management are essential. Diagnosis of major depressive disorders involves various screening tests and therapeutic approaches as per DSM-5 guidelines. **Methods:** This study examines comprehensive guidelines from domestic and international regulatory agencies to establish effective clinical trial designs for novel medical devices targeting depression. **Results:** Key considerations include the selection of efficacy assessment variables, utilization of digital therapeutic devices, and designs related to transcranial direct current stimulation (tDCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and electroconvulsive therapy (ECT). **Discussion:** Emphasizing the importance of bio-markers and real-world usage data, this research aims to contribute guidelines for future clinical trial designs of medical devices in depression treatment.

1. 연구 배경

우울증은 현대 사회에서 매우 흔한 정신 건강 문제로, 개인과 사회 전반에 걸쳐 부정적 영향을 미치는 심각한 질환이다. 이로 인해 개인의 삶의 질 저하, 사회적 경제적 비용 증가 등의 문제가 발생하고 있다. 우울증은 다양한 원인과 증상을 가지며, 환자마다 다양한 특성을 띠고 있기 때문에 효과적인 치료와 관리가 필요하다.

주요우울장애는 DSM-5의 진단 기준에 따라 진단된다. 의사의 병력 청취 및 면담을 위주로 진단이 가능하며 PHQ-2, PHQ-9, 같은 스크리닝 검사는 진단에 도움을 줄 수 있다. 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘¹에 따르면 비약물적 치료 요법으로 전기경련요법(ECT), 경두개 자기 자극 요법(rTMS)을 일차적으로 권고하고 있으며 보완적 혹은 새로운 치료 방법으로 tDCS, VNS, DBS, light therapy 등을 제시하고 있다.

주요우울장애의 1차 치료 전략으로 항우울제를 제시하고 있으나, 항우울제는 그 특성상 부작용이 있을 수 있으며 공존질환이 있을 경우에 처방이 어려울 수 있다. 이러한 측면에서 자살 위험성이 있는 환자나 임산부 등에서는 비약물적 치료 요법을 제시하고 있다. 마지막으로 치료 저항성 우울증 환자의 치료를 위해 의료기기가 활용되고 있다. 관련 연구에 따르면 이러한 의료기기에 의한 우울증 치료는 기능적 자기 공명 영상으로 확인된 left DLPFC의 특징적 기능 저하를 표적으로 하여 치료효과를 제공한다. 우울증의 심각도에 따라 심부 뇌 자극술(DBS) 혹은 HIFU를 활용한 조직 응고술 등도 사용된다.

최근 몇 년 동안, 의료기기 분야에서는 “전자약”과 “디지털 치료기기”에 대한 관심이 커지고 있으며 이러한 기술을 바탕으로 하여 우울증 치료를 위한 다양한 시도가 진행됐다. 의료기기는 신약 개발보다 상대적으로 빠른 개발과 승인이 가능²하며, 환자들에게 더 나은 치료 옵션을 제공할 수 있는 잠재력을 지니고 있다. 그러나 이러한 신개발 의료기기의 효과와 안전성을 입증하려면 잘 설계된 임상시험이 필요하며, 경우에 따라 의료기기가 임상적으로

유효함에도 불구하고 통계적 유의성에 대한 입증이 실패할 수 있다.

이러한 맥락에서, 본 논문은 우울증 대상 신개발 의료기기의 임상시험 설계에 대한 가이드라인을 종합적으로 검토하고 분석함으로써, 효과적인 치료 옵션을 개발하고 환자들에게 제공하는 데 도움을 주고자 하였다. 또한, 이 논문은 의료기기 개발자, 임상 연구자, 의료 전문가, 규제기관 등 다양한 이해 관계자들에게 유용한 정보를 제공하고 의료기기 임상시험 설계에 대한 지침을 제시하는데 기여하기 위해 작성되었다.

2. 연구 방법

본 연구를 위해 식품의약품안전처(이하 식약처) 홈페이지 및 의료기기 전자민원 창구 사이트를 활용하였다. 국내외 규제기관에서 제공하는 가이드라인을 조사하고 우울증에 대한 유효성 평가 변수를 확인하였다. 국내 임상시험계획승인 현황 및 의료기기 허가 현황을 조사하였다.

국제 규제기관들은 우울증 대상 의약품의 임상시험 설계와 관련된 가이드라인을 제시하여 신약의 효과와 안전성을 보다 체계적으로 평가하고 보증하기 위해 노력한다[표1]. 예를 들어, 미국 식품의약국(FDA)은 우울증 대상 의약품의 임상시험 설계와 관련한 지침을 발표하여 개발자들에게 신뢰성 있는 결과 도출을 위한 방법을 제시하고 있다. 또한, 유럽 의약품청도 우울증 대상 임상시험 설계에 관한 가이드라인을 제공하여 국제적인 승인을 지원하고 있다.

반면, 2022년 12월에 한국의 식약처에서 DTx 및 tDCS 대상 가이드라인을 발간하기 전까지 우울증 대상 의료기기의 임상시험 설계에 대한 가이드라인은 부재하였다. 또한 우울증 대상 의료기기는 rTMS, ECT 등 다양한 장비가 존재한다. 이에 본 논문은 기존 임상시험과 가이드라인들을 종합적으로 검토하여 효과적인 임상시험 설계에 필요한 주요 요소들을 도출하고자 한다.

[표1: 주요우울장애 대상 규제기관의 가이드라인]

	Major Depressive Disorder: Developing Drugs for Treatment	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression	경증 및 중등증 주요우울장애 개선을 위한 심리요법용 뇌용전기자극장치 임상시험계획서 작성 가이드라인 (민원인 안내서)	우울장애 개선 디지털치료기기 안전성·성능 평가 및 임상시험계획서 작성 가이드라인 (민원인 안내서)
발행기관	FDA	EMA	MFDS	MFDS
발행연도	June 2018	30 May 20	2022.12	2022.12
분량	p11	p19		p28
특이사항	약물을 대상으로 하는 가이드라인이라는 한계점이 존재하나, 연구설계, 연구대상자 및 포함기준, 유효성 평가 변수의 선택, 통계적 고려사항, 안전성 평가 시 고려사항, 특수 집단에 대한 고려사항 등을 정리하고 있음.		관련 선행연구, 기존 가이드라인, 적용 가능한 가이드라인 들을 포함하여 정리하였으며 선행연구의 effect size를 분석하여 시험대상자 수를 제시하고 있음	임상시험 계획서의 형태로 작성되었음

3. 연구 결과

임상시험의 설계에 있어 중요한 사항 중에 하나는 유효성 평가 변수의 선택이다. 흔히 사용되는 효과성 평가 변수에는 MADRS, HAM-D, BDI 등이 존재한다. 어떠한 평가 변수가 다른 평가 변수에 비해 우월하지 않으며 그 특성에 대한 이해를 바탕으로 유효성 평가 변수의 설정이 필요하다. 특히, FDA 및 EMA의 약물 대상 가이드라인에서는 임상가 평정 척도의 활용을 권고하였으나, 식약처에서는 환자 자기 보고 평가 척도의 중요성에 따라 백우울척도를 1차 유효성 평가 변수로 승인한 바 있다. 우울증 대상 의료기기는 tDCS, ECT, rTMS, DTx 등이 존재한다. 의료기기의 특성과 작용원리에 따라 임상시험을 적절하게 설계하는 것이 중요하다.[그림1]

디지털 치료기기(DTx)는 새로운 형태의 의료기기로, 소프트웨어나 애플리케이션을 활용하여 심리적 치료나 행동요법을 제공하는 것을 의미한다. 기존의 CBT를 디지털화 한 DTx의 경우 환자의 상태에 따라 다른 중재를 제공할 수 있는 것이 그 특징이다. 이러한 특징에 따라 디지털 치료기기의 개발 및 임상시험에 있어서 제품의 사용적합성이 중요하고, 연구대상자의 장비 활용도, 순응도 등을 함께 고려해야 한다.

전기 자극 요법(tDCS)은 뇌에 전기 자극을 가하여 우울증 증상을 개선하는 치료 방법이다. 0.5~4mA의 전류를 활용하여 우울증으로 인해 저하된 좌측 배외측 전전두 피질(left DLPFC)의 기능을 회복시키는 것을 그 핵심원리로 한다. tDCS의 경우 그 특성상 장비의 소형화가 가능하고, 재택 기반 치료 및 분산형 임상시험이 가능하다는 장점이 있다.

경두개 반복 자기 자극 요법(rTMS)은 뇌에 자기 자극을 가하여 우울증 증상을 개선하는 치료 방법이다. tDCS와 유사하게 우울증으로 인해 저하된 좌측 배외측 전전두 피질(left DLPFC)의 기능을 회복시키는 것을 그 핵심원리로 한다. 기술의 발전 및 치료 프로토콜에 대한 연구에 따라 여러가지 자극 프로토콜이 제시되고 있지만, 기본적으로 FDA의 승인을 받은 6주간 5회씩, 총 30회의 사용이 일반적이다. 장비의 특성상 병원 방문이 필수적이고 이에 치료저항성 우울증 환자를 대상으로 하는 경우가 많다.

전기경련요법(ECT)은 중증 우울증 환자를 치료하기 위해 사용되는 치료 방법으로, 뇌에 전기 자극을 가하는 과정을 통해 뇌를 재부팅하는 방법으로 흔히 알려져 있다. tDCS 대비 보다 큰 전류를 가하는 전기경련요법의 경우 그 특성상 근육의 수축이 동반되며 이에 병원 입원 및 마취와 함께 시행한다.



[그림1: 의료기기의 특성에 따른 임상시험 설계]

4. 고찰 및 결론

향후에는 우울증과 관련된 바이오마커를 이차 유효성 평가 변수 혹은 대리평가변수로 하는 임상시험이 생겨날 것으로 보인다. 타액 내 코티솔 농도, BDNF 농도 등이 대표적이며 이외에도 의료기기로 측정 가능한 정량화 뇌파 검사 (qEEG), 근적외선 분광 검사(fNIRS) 등이 존재하여 과학적인 바이오 마커를 통해 보다 객관적인 치료 방법이 다수 개발될 것으로 예상된다. 또한, 실사용 정보 및 실사용 증거의 중요성이 커짐에 따라 우울증 대상 의료기기에서도 사용 횟수 및 방법, 적응증을 구체화하기 위해 실사용정보의 수집이 중요해질 것으로 보인다. 마지막으로 분산형 임상시험의 적용을 통해 임상시험에 소요되는 비용과 기간이 줄어들 것으로 예상된다. 총론적으로, 우울증 대상 신개발 의료기기의 임상시험 설계는 의료 기술의 혁신과 미래 지향적인 시야를 필요로 하는 분야이다. 의료기기의 효과와 안전성을 신뢰성 있게 평가하기 위해서는 전문가들의 지속적인 노력과 협업이 필수적이며, 이를 통해 환자 삶의 질 향상과 의료 기술 발전에 기여할 수 있는 임상시험 설계의 지속적인 연구와 발전이 이루어져야 할 것이다.

5.참고 문헌

[1] Jeong et al., 한국형 우울장애 약물치료 알고리즘 2021 (VI): 비약물학적 생물치료. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 2021 Nov;60(4):275-283.
 [2] 식품의약품안전처. "의료기기 임상시험 길라잡이 - 성능시험 가이드선스 품목을 중심으로", 2020 Mar

양성자세현훈 치료를 위한 관성센서 기반 치료운동 가이드 시스템의 유효성 평가에 대한 연구

권치현¹, Ceilia A. Callejas Pastor², 주정숙³, 김희찬⁴, 심대보⁵, 서명환³, 구윤서^{2*}

충남대학교병원 의생명연구원¹

충남대학교 의공학과²

서울대학교병원 이비인후과³

서울대학교 의과대학 의학연구원⁴

명지병원 이비인후과⁵

Study on feasibility of an Inertial Measurement Unit Sensor-based Guiding System for Benign Paroxysmal Positional Vertigo Treatment

Chiheon Kwon¹, Ceilia A. Callejas Pastor², Jung Sook Joo³, Hee Chan Kim⁴, Daebo Shim⁵, Myung-Whan Suh³, and Yunseo Ku^{2*}

¹Department of Biomedical Research Institute, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea.

²Department of Biomedical Engineering, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea.

³Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea.

⁴Department of Biomedical Engineering, Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Myong-Ji Hospital, Gyeonggi-do, Korea.

*yunseo.ku@cnu.ac.kr

Abstract

Dizziness is a significant cause of vertigo in the United States, with 5.6 million visits to dizziness clinics annually, and 17-42% of those diagnosed with benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). Treatment for BPPV consists of head movement exercises and repetition at home is important. However, self-treatment has a low success rate and requires assistive devices. In this study, we developed and validated a device that can support self-treatment for all subtypes of BPPV. We developed a system that measures head movements in real time by fixing an inertial sensor-based device to the head and provides feedback on posture according to the stages of therapeutic exercises. In a clinical trial of 76 patients with BPPV, we confirmed that the developed system showed no significant difference in treatment performance compared to the treatment of existing experts.

1. 연구 배경

어지럼은 미국의 경우 연간 560만명이 어지럼 클리닉을 방문하며 이 중 17~42%는 양성자세현훈(Benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)으로 진단 받을 정도로 어지럼의 원인 중 큰 부분을 차지한다 [1]. 양성자세현훈은 내이에서 회전 감각을 담당하는 세반고리관에 이석이 유입되어 극심한 어지럼을 유발하는 질환이다.

양성자세현훈의 치료는 세반고리관에 유입된 이석의 위치에 따라 머리를 움직이는 운동(Canalith Repositioning Procedure, CRP)을 통해 이석을 제자리로 돌려놓는 방식으로 진행된다 [1]. CRP는 자주 진행할수록 치료효과가 좋아 가정 내에서의 치료가 중요한데, 가정 내에서 스스로 진행한 치료운동은 치료율이 낮은 것으로 알려져 있다.

양성 자세 현훈의 가정 내 치료를 위한 시스템이 개발되었지만 [2-3], 이는 후반고리관형 양성자세현훈만 치료가 가능하다는 것과 아직 임상적 유효성을 확인하지 못했다는 제한점이 있다. 본 연구에서는 양성자세현훈의 모든 아형을 치료할 수 있는 시스템을 개발하고 이에 대한 임상적 유효성을 확인해보고자 한다.

2. 연구 방법

개발된 시스템의 개요는 그림 1과 같다 [4]. 머리움직임을 측정하기 위한 관성 센서는 사용자의 이마에 고정시킬 수

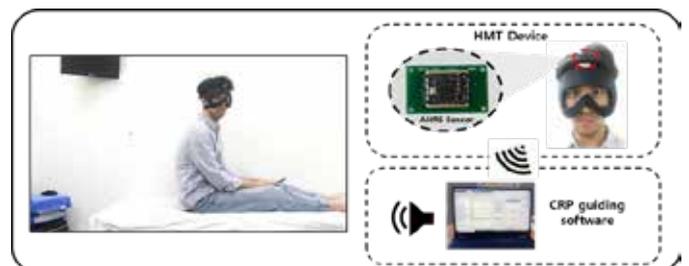


Figure 1 IMU-Based Guiding system [4]

있도록 가볍게 만들었으며 측정된 머리 움직임 데이터는 실시간으로 PC로 전달된다. PC에서는 측정된 데이터를 분석하여 머리 회전각을 계산하고 이를 기반으로 현재 진행중인 이석증 재활운동의 단계별 회전각과 비교하여 사용자에게 알맞은 피드백을 음성으로 제공한다 (ex. '그만, 현재 자세를 유지하세요', '머리를 왼쪽으로 조금 더 돌려주세요' 등).

시스템의 유효성 검증을 위하여 환자 대상의 임상시험을 진행하였다 (IRB No. 2019-09-021). 임상시험 프로토콜은 그림 X와 같다. 88명의 이석증 환자를 모집하여 무작위로 Study group (IMU-CRP, n=31)과 Control group (DOC-CRP, n=45)으로 나누어 환자의 양성자세현훈 아형에 맞게 치료를

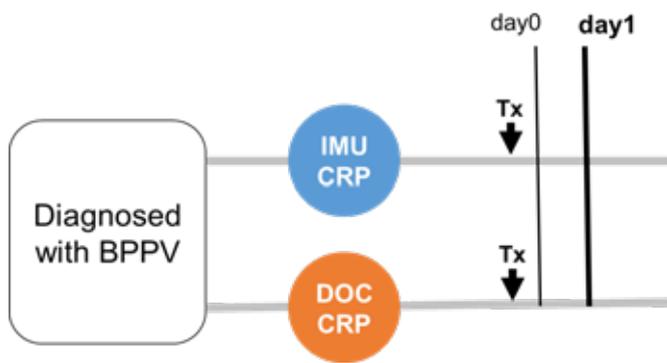


Figure 2 임상시험 프로토콜

진행하였다. Study group의 경우 후반고리관형 양성자세현훈 환자 23명과 측반고리관형 양성자세현훈 환자 8명이 참가하였고, Control group의 경우 후반고리관형 양성자세현훈 환자 37명과 측반고리관형 양성자세현훈 환자 8명이 참가하였다. IMU-CRP의 경우 개발된 시스템을 사용하여 치료 운동을 진행하였고, DOC-CRP의 경우 기존의 이석증 치료 프로토콜과 같이 전문가에 의해 치료 운동을 진행하였다. 치료운동은 IMU-CRP와 DOC-CRP 모두 1회만 진행하였으며, 1일 후 재방문한 환자는 재진단을 받아 어지럼 증상(안진, 현훈, 어지럼)의 완화 여부를 확인하였다. 시스템의 치료효과는 chi-square test를 통하여 전문가의 치료와 개발된 시스템의 치료가 유의미한 성능 차이를 보이는 지를 확인하였다.

3. 연구 결과

임상시험의 결과는 그림 3과 같다. IMU-CRP의 경우 총 31명 중 23명이 치료되어 약 74.19%의 치료율을 보였으며, DOC-CRP의 경우 45명의 환자 중 30명이 치료되어 66.67%의 치료율을 보였다. 이는 기존에 알려진 1회 치료 운동 시의 치료율 (60~70%)와 비슷한 수치를 보임을 알 수 있다. Chi-square test 결과 p-value는 0.4827로 치료 성능에 있어 유의미한 차이를 보이지 않음을 확인하였다. 양성자세현훈의 치료는 자주 시행할수록 효과가 좋으나 환자가 재활운동을 스스로 시행할 수 없어 병원에서만 치료 운동을 진행하였으나, 본 시스템 사용 시 가정에서도 모든 양성자세현훈에 대한 치료 운동을 정확하게

Result of Test		Treatment Method		Total
		IMU-CRP	DOC-CRP	
Treatment Result	Cured	23	30	53
	Not cured	8	15	23
Total		31	45	76

Chi Square Value		Treatment Method	
		IMU-CRP	DOC-CRP
Treatment Result	Cured	0.0883	0.0608
	Not cured	0.2035	0.1402

p-value = 0.4827

Figure 3 Chi-square test 결과

진행할 수 있어 효율적인 양성자세현훈 관리가 가능할 것으로 생각된다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government(NRF-2022M3J6A1084843) and the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No. NRF-2021R1A2C1094147).

5.참고 문헌

- [1] N. Bhattacharyya, R. F. Baugh, L. Orvidas, et al, "Clinical practice guideline: Benign paroxysmal positional vertigo," Otolaryngol Head Neck Surg, vol. 139, pp. S47–S81, November 2008.
- [2] Tabanfar, R., Chan, H. H. L., Lin, V., Le, T. & Irish, J. C. "Development and face validation of a Virtual Reality Epley Maneuver System(VREMS) for home Epley treatment of benign paroxysmal positional vertigo: A randomized, controlled trial.," Am. J. Otolaryngol. 39, 184–191, 2018.
- [3] Bromwich, M., Hughes, B., Raymond, M., Sukerman, S. & Parnes, L. "Efficacy of a new home treatment device for benign paroxysmal positional vertigo.," Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 136, 682–685, 2010.
- [4] Pastor CAC, Kwon C, Joo JS, Kim HC, Shim DB, Ku Y, Suh MW. "Feasibility of an inertial measurement unit sensor-based guiding system for benign paroxysmal positional vertigo treatment: A pilot study.," Sci Rep. 23;13(1):3169, February 2023.

고강도집속초음파 팬텀을 위한 열변색 조직모사물질 특성평가

스텔라 레키론^{1,2}, 조주형¹, 김용태³, 도일^{1,2*}

¹한국표준과학연구원 안전측정연구소

²과학기술연합대학원대학교 (UST) 응용측정과학과

³한국표준과학연구원 음향진동초음파표준그룹

Characterization of Thermo-chromic Tissue-Mimicking Material for High-Intensity Focused Ultrasound Phantom

Ma. Stella Grace B. Lequiron^{1,2}, Daniel J. Joe¹, Yong Tae Kim³, Il Doh^{1,2*}

¹Safety Measurement Institute, Korea Research Institute of Standards and Science (KRISS)

²Department of Applied Measurement Science, University of Science and Technology (UST)

³Acoustics, Ultrasound and Vibration Metrology Group, Division of Physical Metrology, Korea Research Institute of Standards and Science (KRISS)

*il.doh@kriss.re.kr

Abstract

A polyacrylamide polysaccharide hydrogel (PASG) with a nonionic surfactant, polyoxyethylene nonyl phenyl ether (NP-14), was used to fabricate and evaluate the performance of a reusable and transparent tissue-mimicking material (TMM) for the real-time visualization of the thermal lesion by high-intensity focused ultrasound (HIFU) application on a thin-film resistance temperature detector (RTD) array sensor. At room temperature, the fabricated phantom, NP-14 – PASG, was optically transparent and became opaque white when heated above its clouding point, which is about 55 °C, and instantly became transparent again after cooling. The NP-14 phantom was tested in a hot bath for the transition of color from 45 °C to 80 °C. In addition, it was experimentally examined under HIFU exposure to determine the characteristics of information of the thermal lesion through size, shape, and location. This shows that the NP-14 – PASG phantom is anticipated to replace the BSA (bovine serum albumin) phantom to make it reusable and more efficient for performance testing of the thin-film RTD array sensor.

1. Introduction

High-intensity focused ultrasound (HIFU) is a technique that uses waves to deliver mechanical energy into a small volume inside a material [1-2]. HIFU is used in medical applications to generate heat inside the body within a short time to ablate or stimulate soft tissues without using conventional invasive surgery [3-4].

Due to their small size compared to the focusing area of a conventional PT100 temperature probe, thermal probes, thermocouples, and resistance temperature detectors (RTDs) were used. To minimize the ultrasound reflection inside the phantom, the thickness of the thermal probes should be much thinner than the ultrasound wavelength of 1.57 nm for 1 MHz HIFU frequency. Thus, an RTD array on a thin polymer film for a HIFU application was developed [5-7]. In addition, thermal probes used in HIFU applications need to have a fast response within a short time (<1 s) to minimize the side effects of the nearby normal tissues.

For the validation of HIFU treatment devices, tissue-mimicking materials (TMM) or phantoms were used. As a temperature-sensitive agent, one of the most popular phantoms for testing HIFU thermal lesions may be the polyacrylamide hydrogel (PAG) with proteins like bovine serum albumin (BSA) and egg white. These phantoms are optically transparent, but once the thermal lesion is formed in the PAG, it is permanent or irreversible and cannot be used again. A nonionic surfactant (NiS) is used instead of BSA to make a reusable and reversible phantom. NiS shows hydrophobic segregation when the temperature reaches or exceeds its specific threshold level

(clouding point), causing it to become opaque white and then back to being optically transparent when it cools down [8-10].

In this work, a polyacrylamide polysaccharide hydrogel with a nonionic surfactant, polyoxyethylene nonyl phenyl ether series (NP-14 – PASG) [8], was used as an evaluation of real-time visualization of the thermal lesion for the application of HIFU on a thin-film RTD array sensor as a reusable and optically transparent phantom and as an anticipated replacement for BSA phantom.

2. Methods

Fabricating the NP-14 – PASG phantom is the same as a reported process [8] without the glass beads. The polysaccharide (corn syrup) was dissolved in degassed deionized (DI) water before adding the NiS NP-14 and gently stirring until fully dissolved. An acrylamide, TRIS buffer, and sodium azide were added as a preservative in the solution before placing it in a vacuum chamber for over an hour. After degassing, potassium iodide (another preservative), 10% ammonium persulphate, and the polymerization agent N, N, N', N'-tetramethyl ethylene/diamine (TEMED) were added to the mixture and were transferred to a container to allow polymerization to occur at room temperature. After it was polymerized entirely, the phantom was stored at room temperature and was sealed in an airtight container to prevent dehydration.

To evaluate the color change, the newly made phantom was submerged in DI water and heated using a hot plate, as shown in Figure 1a. BSA – PAG phantom was fabricated, as well as a

preliminary test and comparison to see the difference of thermal lesion of both BSA and NP-14 phantoms under a hot bath, as shown in Figures 1b and 1c.

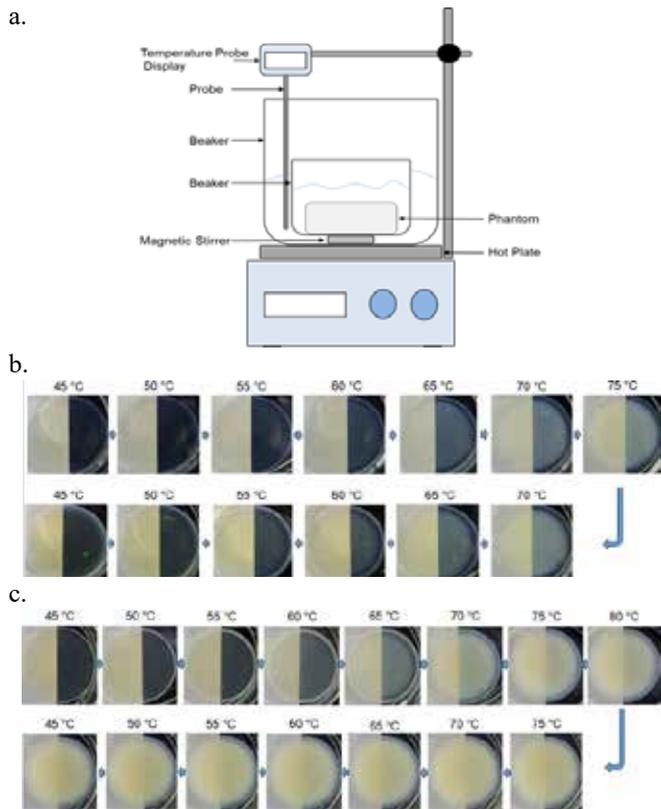


Figure 1. NP-14 - PASG phantom under hot bath, (a) experimental setup on a hot plate, (b) NP-14 - PASG color change from 45 °C to 70 °C, (c) BSA - PAG color change from 45 °C to 75 °C.

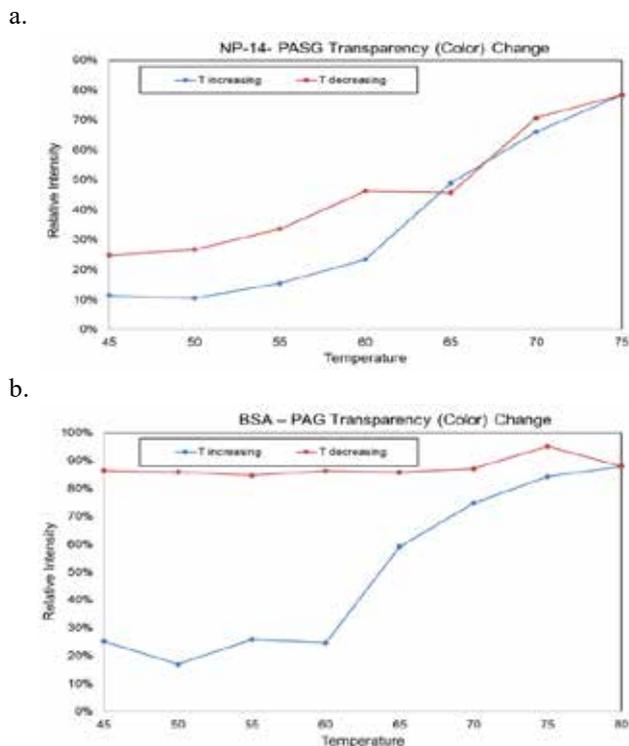


Figure 2. Phantoms transparency change under hot bath, (a) NP-14 - PASG, (b) BSA- PAG

3. Results

The NP-14 - PASG phantom shows as it reaches its clouding point at about 55 °C, the opaque white color becomes more dominant at higher temperatures, and as the temperature goes down, the opaque white reduces until it becomes transparent again (Figure 2a). Compared to the BSA - PAG phantom, as expected, the color did not change and remained white even after the temperature was reduced (Figure 2b).

5. References

- [1] G. ter Haar and C. Coussios, "High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 23, no. 2, pp. 89-104, 2007.
- [2] A. Copelan, J. Hartman, M. Chehab, and A. M. Venkatesan, "High-Intensity Focused Ultrasound: Current Status for Image-Guided Therapy," *Semin Intervent Radiol*, vol. 32, no. 4, pp. 398-415, Dec. 2015.
- [3] E. Maloney and J. H. Hwang, "Emerging HIFU applications in cancer therapy," *International Journal of Hyperthermia*, vol. 31, no. 3. *Informa Healthcare*, pp. 302-309, May 01, 2015.
- [4] J. Kim, B. J. So, and H. J. Ryu, "Clinical Effectiveness of a High-Intensity Focused Ultrasound in Skin Lifting OA (Original Article)," *Med Lasers*, vol. 3, no. 2, pp. 55-58, 2014.
- [5] N. M. Samiudin, I. Yang, Y. T. Kim, and I. Doh, "Focused ultrasound thermometry: A two-dimensional resistance temperature detector array in a tissue-mimicking material," *IEEE Sens J*, vol. 21, no. 22, pp. 25624-25631, Nov. 2021.
- [6] J. K. Sim, J. Hyun, I. Doh, B. Ahn, and Y. T. Kim, "Thin-film resistance temperature detector array for the measurement of temperature distribution inside a phantom," *Metrologia*, vol. 55, no. 1, pp. L5-L11, Feb 2018.
- [7] M. S. G. B. Lequiron, D. J. Joe, S. D. Lim, I. Doh, "Response Time of a Thin-Film Resistance Temperature Detector (RTD) for High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Phantom Applications". *Appl. Sci.* 2023, 13, 6220.
- [8] S.R. Guntur, S.C. Kim, M.J. Choi, "A Cost-Effective Reusable Tissue Mimicking Phantom for High Intensity Focused Ultrasonic Liver Surgery," *Bioengineering* 2022, 9, 786.
- [9] M. Miyakawa, S. A. Hoshina, ". New Gel Phantom Used for Three-Dimensional Measurement of the Local SAR". *In Proceedings of the 1996 IEEE MTT-S International Microwave Symposium Digest*, San Francisco, CA, USA, 17-21 June 1996; Volume 2, pp. 1089-1092.
- [10] M. Miyakawa, S. A. Hoshina, "Self-Supporting Gel Phantom Used for Visualization and/or Measurement of the Three-dimensional Distribution of SAR". *In Proceedings of the 2002 IEEE International Symposium on Electromagnetic Compatibility*, Minneapolis, MN, USA, 19-23 August 2002; Volume 2, pp. 671-676

초고속 초음파 도플러 영상을 사용한 고해상도 신장 입체 미세혈관 영상

오동현¹, 이동현¹, 허진석¹, 권주영¹, 용의중¹, 장진아^{1*}, 안용주^{1*}, 김철홍^{1*}

포항공과대학교 전자전기공학과, IT융합공학과, 의과학대학원, 기계공학과, 의료기기혁신센터†

High Resolution 3D Renal Microvessel Imaging using Ultrafast Ultrasound Doppler Imaging

Donghyeon Oh¹, Donghyun Lee¹, Jinseok Heo¹, Jooyoung Kweon¹, Uijung Yong¹, Jinah Jang^{1*}, Yong Joo Ahn^{1*}, and Chulhong Kim^{1*}

Departments of Electrical Engineering, Convergence IT Engineering, Medical Science and Engineering, Mechanical Engineering, and Medical Device Innovation Center,

Pohang University of Science and Technology (POSTECH)

*chulhong@postech.edu; ahnvj@postech.ac.kr; jinahjang@postech.ac.kr

Abstract

To combat the irreversible decline in renal function associated with kidney disease, it is essential to establish non-invasive biomarkers for assessing the renal microcirculation. However, the limited resolution and/or vascular sensitivity of existing diagnostic imaging techniques hinder visualization of complex cortical vessels. Here, we demonstrate a 3D renal ultrafast Doppler (UFD) imaging system that uses a high ultrasound frequency (18 MHz) and ultrahigh frame rate (1 KHz per slice) to scan the entire volume of a rat's kidney in vivo. We used this system, which can visualize the full 3D renal vascular branching pyramid at a resolution of 167 μm without any contrast agent, to chronically and noninvasively monitor kidneys with acute kidney injury (AKI, 3 days) and diabetic kidney disease (DKD, 8 weeks). Multiparametric UFD analyses (e.g., vessel volume occupancy (VVO), fractional moving blood volume (FMBV), vessel number density (VND), and vessel tortuosity (VT)) describe rapid vascular rarefaction from AKI and long-term vascular degeneration from DKD, while the renal pathogenesis are validated by in vitro blood serum testing and stained histopathology. Our work demonstrates the potential of 3D renal UFD to offer valuable insights in assessing kidney perfusion level for future research in diabetes and kidney transplantation.

1. 연구 배경

복부 대동맥과 하대정맥에 직접 연결되어 다량의 혈액이 거쳐가는 신장은 여과 기능을 통해 혈중 노폐물을 걸러낸다. 신기능의 상실을 뜻하는 신부전증은 전 세계 인구 건강에 악영향을 미칠 정도로 만연한 중증 질환으로, 당뇨병 환자 3명 중 1명, 고혈압 환자 5명 중 1명은 이 질환에 영향을 받고 있다. [1] 중증 신부전증에 임박할 경우 신기능은 회복이 불가능하여 치명적인 예후로 이어지는데, 환자의 생존을 위해선 평생 신장 투석 또는 신장 기증이 필요하다. 신장에서의 여과 기능은 신장 내 혈관 구조 최말단의 사구체에서 실현되기 때문에, 신장 내 미세 혈관의 관찰은 신기능 평가와 밀접한 연관성을 가진다. 신장 내 혈관망은 복잡한 입체 구조를 가지며, 중심부에서 표층 방향으로 혈관이 순차적으로 얇아지는 피라미드식 계층을 구성한다. 신장 미세혈관 구조를 관찰할 수 있는 비침습적 의료 영상법의 출현은 신장의 건강도를 파악하는데 중요한 기준이 될 수 있다. 그러나, 기존 의료에 동원되는 혈관 영상법인 초음파 도플러 영상이나 컴퓨터단층촬영 (CT, computed tomography)이나 자기공명영상 (MRI, magnetic resonance imaging) 혈관 조영술은 해상도가 낮아 신장 내의 미세혈관 구조를 영상화하기엔 어렵다.

반면, 초고속 초음파 도플러 영상 (UFD, ultrafast ultrasound Doppler imaging)은 현대에 이르러 획기적으로 가속화된 연산 능력을 배경으로 초당 최대 20,000 장에 이르는 초고속으로 샘플링된 영상을 사용한다. UFD는 초월적인 혈류 민감도를 가져 생체 내 분포하는 미세 혈관을 조영제 없이도 쉽게 관찰할 수 있어, 현대의 심혈관, 뇌신경, 간, 신장 기능 연구에도 적극적으로 활용되고 있다. [2-4] 본 연구에서 선보이는 고해상도 3차원 신장 UFD 영상 시스템은, 세계 최초로 조영제 없이도 생체 내 신장 전 영역에 복잡하게 뻗은 입체적인 혈관망을 최소 지름 167

μm 의 미세혈관까지 영상화할 수 있고, 이를 사용해 급성 신부전증 (AKI, acute kidney injury) 과 당뇨병 신부전증 (DKD, diabetic kidney disease) 동물 모델 내 신장 혈관 변화를 각각 3일과 8주동안 지속적으로 관찰하였다. 질환의 경과에 따른 혈관 변화는 혈류 역학적 및 혈관 형상학적 특징을 수치화한 다중 지표 분석을 통해 정량적으로 평가되었다 (혈관부피점유율 (VVO, vessel volume occupancy), 분획이동혈액부피 (FMBV, fractional moving blood volume), 혈관밀도 (VND, vessel number density), 혈관굴곡도 (VT, vessel tortuosity)). 그 결과, AKI 및 DKD 모델에서 매개변수의 변화 사이에 주목할 만한 차이가 발견되었다. 신부전증의 생성과 진행은 병행된 혈액 검사 및 병리조직검사를 통해 검증을 거쳤다. 본 연구는 차원 신장 UFD 영상이 신 기능 이상 여부를 모니터링할 수 있는 지표로서 갖는 잠재적 가능성을 보여주며, 더 나아가 미래에 당뇨 또는 신장 이식 등 다양한 신장 질환의 진료에도 응용될 수 있음을 시사한다.

2. 연구 방법

18 MHz 선형 배열 초음파 프로브 (L22-14vX, Vermon, 프랑스)를 사용해 초당 20,000 장의 초음파의 7개 각도 송수신을 중합해, 1초 동안 1,000 장의 초음파 영상을 획득한다. (그림 1) 프로브를 실험 동물의 복부에 접촉한 후 전동 스테이지를 사용해 0.2 mm씩 전진을 반복하며 실험 동물 신장 전체를 스캐닝한다. 볼륨 데이터의 획득을 마친 후 단층별로 획득한 영상 중 호흡이나 심박 등 움직임을 최소화한 100장의 영상 구간을 추출하고, 특이값 분해 (singular vector decomposition) 기반 혈류 신호 필터를 사용한 후처리 과정을 통해 신장의 3D 혈관 영상을 획득한다. 글리세롤 근육 주사 또는 streptozotocin 복막 주사를 8주령 수컷 Sprague-Dawley rat에 놓아 각각 AKI

(n=4) 와 DKD (n=4) 모델을 준비하였다. 각각 3일과 8주에 걸쳐 동일 개체수의 정상 대조군과 함께 3D 신장 UFD 영상을 진행하였고, 체중과 함께 혈당, 혈청 크레아티닌, 혈액요소질소 농도를 안와 채혈을 통한 혈액검사를 병행하였다. 마지막 실험일 영상 획득을 마친 후, 각 개체의 신장은 안락사 직후 채취 및 고정되어 4종 병리조직염색 검사 (H&E, PAS, Masson's trichrome, CD31 immunostaining) 를 거쳐 신부전증 특이적 병소를 검색하였다.

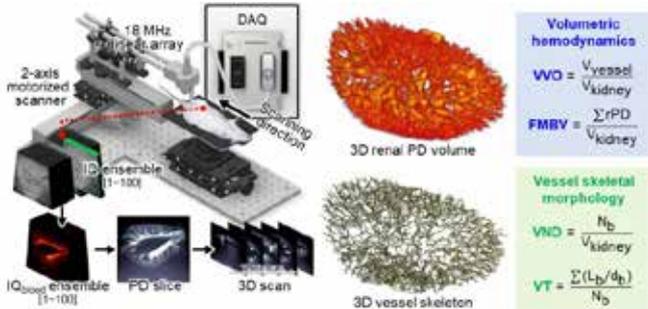


그림 1. 3차원 신장 초고속 초음파 도플러 영상 시스템 구성 및 분석 지표

3. 연구 결과

건강한 랫드로부터 획득한 UFD 볼륨에서, 신장 전역에 걸쳐 중앙부의 굵은 신동정맥에서 피질부의 최소 167 μ m 굵기의 소엽간동정맥에 이르는 분지 구조가 잘 나타났다. (그림 2) AKI 모델로부터 3일 이내 약 35%에 이르는 급격한 혈류 유동 및 혈관의 감소가 관찰되었는데, 이는 혈액 검사로 규명된 여과 기능의 극심한 손실 및 병리조직검사서 세뇨관 손상과 높은 관련성을 보인다. 반면 DKD 모델은 8주간 지속적인 혈관 퇴화와 함께 혈관 구조의 뒤틀림을 동반한 형상적 변화가 나타났다. 특히 혈류 유동의 경우 1주차 이후 지속적으로 증가하는 것으로 나타났는데, 사구체경화증 병소가 조직검사에서부터 관찰됨에 따라 이는 당뇨병 신부전증의 원인으로 꼽히는 사구체 과여과 현상과 관련이 있는 것으로 판단된다. (그림 3)

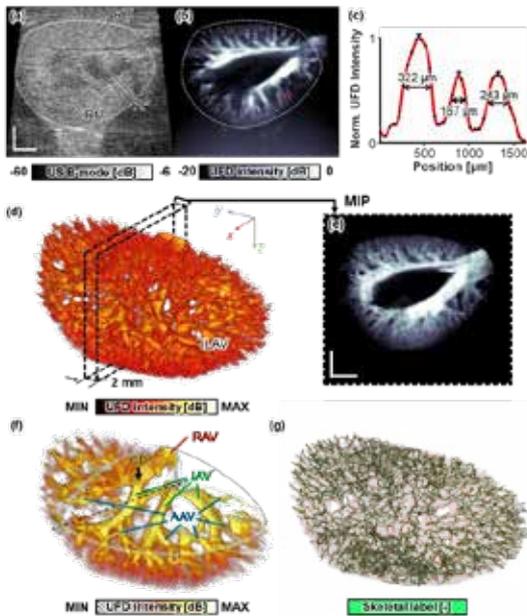


그림 2. 3차원 신장 초고속 초음파 도플러 영상에서 나타나는 생체 신장 내 혈관 구조

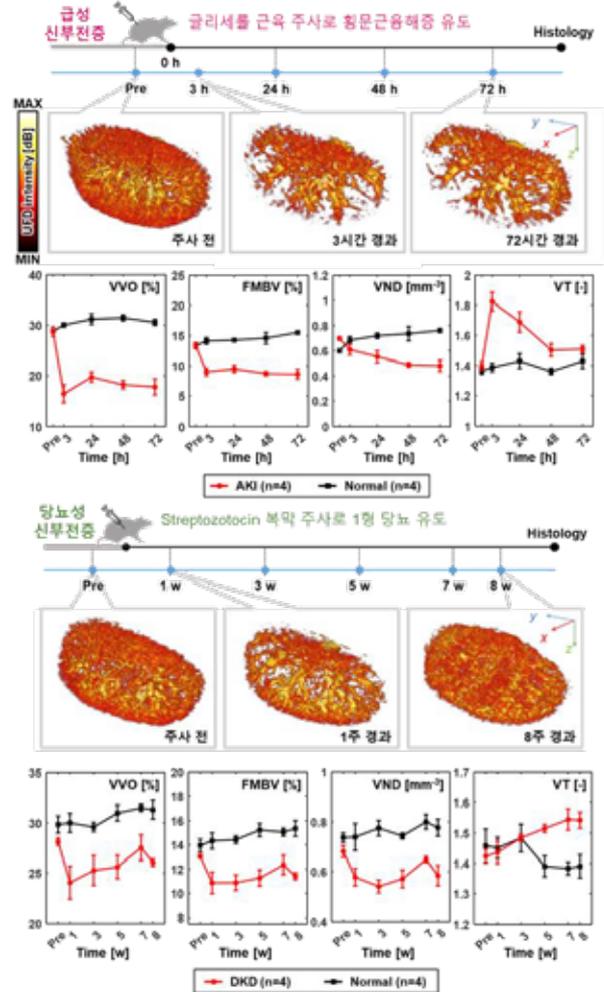


그림 3. 급성/당뇨성 신부전증 경과에 따른 혈관 변화 및 다중 지표 분석 결과

4. Acknowledgements

All experimental animal procedures were performed in accordance with the protocol approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Pohang University of Science and Technology (POSTECH-2021-0052-C2, approved on 17 Feb. 2022). 이 과제는 한국연구재단 (NRF), 범부처전주기의료기기연구개발사업단 (KMDF), 범부처재생의료기술개발사업단 (KFRM) 및 BK21 FOUR project의 지원을 받아 수행하였음. (2021M3C1C3097624, 2020R1A6A1A03047902, 2023R1A2C3004880, 1711195277, RS-2020-KD000008, 21A0104L1)

5.참고 문헌

[1] C. f. D. C. a. Prevention, Chronic kidney disease in the United States, 2023. In Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2023.

[2] B.-F. Osmanski, M. Pernot, G. Montaldo, A. Bel, E. Messas, M. Tanter, *IEEE transactions on medical imaging* 2012, 31 (8), 1661.

[3] C. Demené, M. Pernot, V. Biran, M. Alison, M. Fink, O. Baud, M. Tanter, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2014, 34 (6), 1009.

[4] C. Rabut, M. Correia, V. Finel, S. Pezet, M. Pernot, T. Deffieux, M. Tanter, *Nature methods* 2019, 16 (10), 994.

마이크로웨이브 도플러를 이용한 토모그래프

이유림^{1*}, 안재현², 김지환², 황은빈², 정목근²

대전대학교 휴먼·로봇융합¹, 전자공학과²

Microwave Doppler Tomograph

Yu Rim Lee^{1*}, Jae Hyun Ahn², Ji Hwan Kim², Eun Bin Hwang², Mok Kun Jeong²

Dept. of Human•Robot convergence Engineering, Dept. of Electronic Engineering, Daejin University, Korea

jmk@daejin.ac.kr

Abstract

To observe the inside of an object, a tomograph using the Doppler effect of microwaves was implemented. The 24GHz electromagnetic waves transmitted from an Arduino microwave Doppler sensor cause the Doppler effect as they are reflected from the vibrating metal plate on the speaker. A tomogram was obtained by measuring the magnitude when the Doppler signal was attenuated as it penetrated the sample. 3 types of samples were made in plastic bottles with a diameter of 25 mm, and it was found that the samples could be distinguished through 2D tomogram. The proposed method is helpful in understanding the principles of tomography.

1. 연구 배경

물체의 내부를 관찰하기 위한 방법으로는 초음파나 X선을 이용한 영상, 자기 공명을 이용한 MR 영상이 있다. X선 영상은 물체를 투과하는 성질을 이용하여 높은 해상도의 영상을 얻을 수 있지만, 인체에 해로운 영향을 미친다. 자기공명 영상은 전자기 에너지에 공명하는 매질의 특성을 3차원으로 영상화 할 수 있어 의료 영상으로 널리 이용된다. 토모그래프는 높은 주파수의 전자기파를 이용하여 유전율이 다른 매질에서 반사된 신호나, 투과하면서 감소되는 신호의 크기를 측정한다[1]. 인체에 적용하는 경우 수백MHz~수GHz의 주파수를 사용하여 인체 내부의 종양이나 질병을 진단할 수 있다. 매질 자체를 진동시켜 마이크로웨이브 도플러를 측정하여 유방암 등의 연조직 내의 병변을 진단하는 연구가 있었다[2]. 본 연구는 마이크로웨이브가 물체를 투과하면서 감소되는 신호의 크기를 측정하였다. 또한 송신주파수와 수신 도플러 주파수의 차 주파수를 얻어 도플러 토모그래프 영상을 얻었다.

2. 연구 방법

마이크로웨이브가 물체를 통과하면 신호의 감쇠가 일어난다. 감쇠의 크기는 유전체 매질의 성질에 따라 다르게 나타나므로 매질의 특성을 관찰할 수 있다. 이러한 특징을 지닌 마이크로웨이브를 이용하여 사이노그램에서 얻은 데이터로 시료의 2차원 단면의 토모그램 영상을 얻었다. 마이크로웨이브의 발생원으로는 마이크로컨트롤러 모듈인 아두이노의 도플러 마이크로웨이브 센서를 이용하여 신호를 발생시켰으며, 24GHz의 주파수를 가진다. 이 센서는 연속파의 마이크로웨이브를 발생시키고 송수신을 동시에 하여 송신한 주파수와 차이가 나는 신호를 수신하여 차 주파수의 신호를 출력한다. 따라서 연속파 도플러를 측정하는 센서이다. 이 센서를 이용하기 위해서는 움직이는 물체를 이용하여 도플러 효과를 발생시켜야 한다. 그림 1은 토모그래프의 전체 시스템의 개념도와 구현한 장치의 사진이다. 도플러 효과를 일으키기 위하여 센서와 마주보고 금속판을 스피커를 이용하여 80Hz로 진동을 시켰다. 마이크로웨이브 센서에서 출발한 전자파는 진동하는 금속판에서 도플러 효과를 일으키고 이 신호는 다시 마이크로웨이브 센서로 입력된다. 센서 안에는 헤테로다인 회로에 의하여 도플러 주파수를 검출하고 아날로

그 신호로 출력한다. 신호 출력 파형의 크기와 주파수는 진동판의 속도에 의하여 결정된다.

마이크로웨이브 센서와 반사판 사이에 직선 운동과 회전하는 원판을 위치시키고 시료는 25mm 직경의 플라스틱 병에 글리세린을 넣어 측정하였다. 토모그램 영상을 얻기 위한 데이터는 센서가 하나만 사용하므로 시료를 직선으로 이동시키면서 시료를 투과하면서 감소된 도플러 데이터를 얻었다. 직선 이동으로 데이터를 얻은 뒤에 원판을 회전시키는 과정을 반복하여 데이터를 얻어서 한 장의 사이노그램을 구성하였다. 사이노그램의 데이터에 미디언 필터를 이용하여 노이즈를 제거한 뒤에 back projection 알고리즘을 적용하여 토모그램 영상을 얻었다.

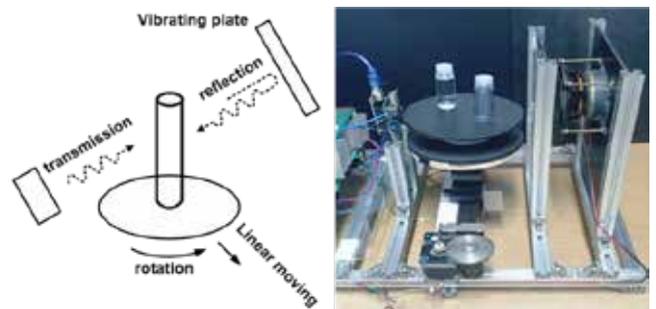


그림 1. 토모그래프의 전체 시스템의 개념도와 구현한 장치

3. 연구 결과

그림 2는 빈 플라스틱 병과 기어오일, 글리세린을 넣은 3가지 종류의 시료에 대하여 직선으로 이동시키면서 투과되는 도플러 신호의 크기를 측정하였다. 시료가 없는 부분에 대하여 시료가 있는 부분에서 신호의 감쇠가 일어나며, 시료마다 각각 다른 감쇠값을 가짐으로써 시료를 구별할 수 있다. 그림 3은 빈 병 하나가 있을 때와 빈 병과 글리세린을 넣은 두개의 시료가 60mm 간격으로 거리를 두고 있을 때의 사이노그램 영상과 토모그램 영상이다. 두 개의 실린더의 신호의 크기 차이로 시료를 구별 할 수 있다. 사이노그램의 노이즈를 줄이기 위하여 1X5 창 크기의 미디언 필터 처리를

하였고 이를 back projection 하여 토모그램을 얻었다.

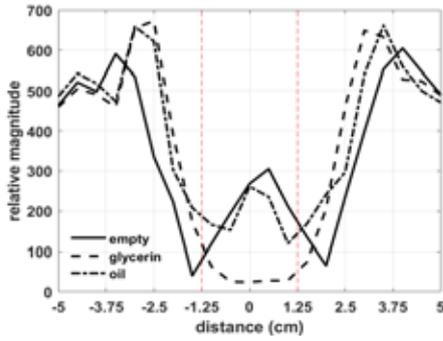


그림 2. 25mm 직경의 플라스틱 병에 빈 병(실선), 글리세린(장점선)과 기어오일(장단점선)을 넣었을 때의 신호의 감쇠율을 나타낸 그래프이다. 직선 운동으로 데이터를 받아 투과된 신호를 검출하여 비교하였다

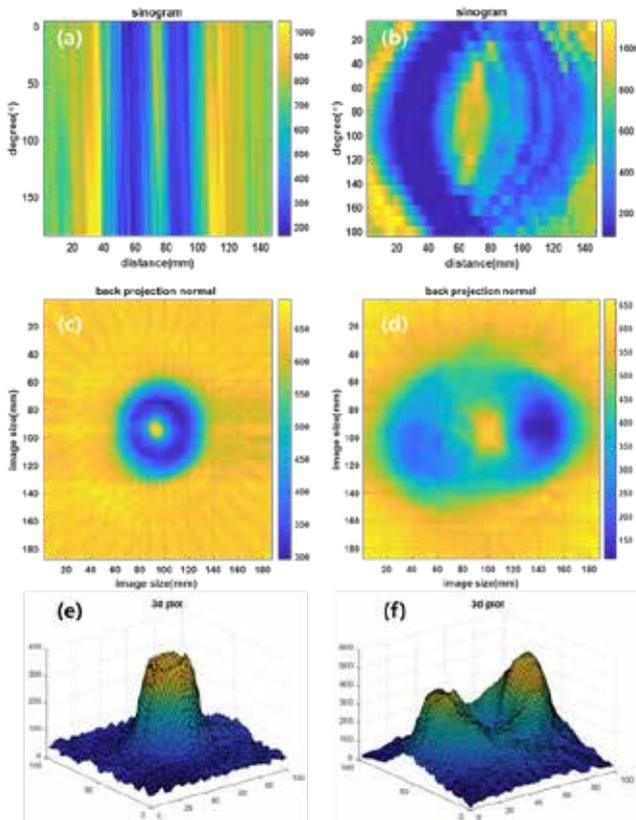


그림 3. (a) 빈 병에 대한 사이노그램, (b) 빈 병과 글리세린에 대한 사이노그램, (c) 빈 병에 대한 2차원 토모그램, (d) 빈 병과 글리세린에 대한 2차원 토모그램, (e) 빈 병에 대한 3차원 토모그램, (f) 빈 병과 글리세린에 대한 3차원 토모그램

4. 토의

마이크로웨이브 도플러 효과를 이용하여 토모그램 영상을 얻었다. 마이크로웨이브 도플러 센서의 안테나 구경은 20mm 직경을 가지며 방출되는 전자파는 진행하면서 회절에 의하여 빔의 폭이 커진다. 시료의 직경은 25mm 이므로

영상의 해상도는 마이크로웨이브가 진행하는 공간 폭과 시료의 직경의 합으로 나타난다. 합성한 빈 플라스틱 시료의 영상의 full-width-half-maximum이 약 60mm 정도로 측정되어 추정된 해상도의 영상이 얻어졌음을 알 수 있다. 제안하는 시스템으로 공간해상도를 올리기 위하여는 공간 상에서 진행하는 전자파의 공간 폭을 줄여야 하며 이는 마이크로웨이브 센서의 안테나의 형상 설계에 반영되어야 한다.

5. 참고 문헌

[1] Bindu, G., Anil, L., Vinu, T., Aanandan, C. K., and Mathew, K. T. "Active microwave imaging for breast cancer detection." 2006
 [2] C. B. Top, "Harmonic motion microwave doppler imaging method," Ph.D. - Doctoral Program, Middle East Technical University, 2013

생체역학 모니터링을 위한회전식 스캐닝 광음향 컴퓨터 단층촬영

최성욱¹, Jinge Yang², 김철홍^{2*}

포항공과대학교 인공지능연구원¹, 포항공과대학교 전자전기공학과²

Rotary-Scanning Photoacoustic Computed Tomography for Monitoring Biodynamics

Seongwook Choi¹, Jinge Yang², Chulhong Kim^{2*}

Institute of Artificial Intelligence, POSTECH, Korea¹, Electrical Engineering, POSTECH, Korea²

*chulhong@postech.edu

Abstract

Comprehending the dynamic interactions within complex biological processes and the development of diseases relies on the accurate and rapid monitoring of pharmacokinetics and oxygen saturation across organs. Nevertheless, existing small-animal imaging techniques suffer from limitations in contrast, sensitivity, and spatial or temporal resolution. To address these challenges, we propose a rotary-scanning approach using photoacoustic imaging. This method enables us to achieve volumetric imaging over a large horizontal volume area, boasting optical contrast and high levels of spatial and temporal resolution. Our implementation involves a rapid rotary-scanning process, utilizing a hemispherical transducer array, to monitor the pharmacokinetics and changes in oxygen saturation in mice. Leveraging the near-infrared light window, our technique empowers us to visualize anatomical structures up to 10 mm deep in multiple horizontal planes within mouse organs. Through our study, we have compellingly demonstrated the remarkable potential of photoacoustic imaging as a valuable tool for investigating pharmacokinetics and oxygen saturation, along with outstanding morphological imaging in preclinical research. The impressive whole-body mouse image quality, rich spectroscopic optical contrast, and high temporal resolution offered by our approach highlight the significance of photoacoustic imaging in advancing preclinical studies.

1. 연구 배경

소동물 의학 영상 기술 중 하나인 광음향 컴퓨터 단층 촬영 (Photoacoustic computed tomography, PACT)은 광학과 초음파 영상 기술의 장점을 결합하여 기존의 영상 모달리티 (예: X-ray CT, MRI, PET 등)의 한계를 극복하는 데 큰 역할을 하고 있습니다. PACT는 광 에너지를 초음파 대역의 음향파로 변환하는 광음향 효과를 활용하며 수백 마이크로미터 규모의 공간 해상도와 깊이 수 센티미터에 이르는 실시간 생체 내 영상 취득을 제공합니다. 또한, 파장에 따라 변하는 조영제 (contrast agent)를 활용하여 분자 정보 (molecular information)를 제공하며, 산소 포화도와 같은 기능적 정보 (functional information)도 얻을 수 있습니다. PACT 기술의 발전으로 인해, 특수한 형태의 초음파 변조기 배열 및 딥러닝 기술과 같은 고성능 하드웨어를 활용하여 작은 동물에서 약동학을 모니터링하고 기능적 영상을 수행하는 능력이 크게 향상되었습니다.

그러나 PACT를 이용한 소동물의 다이내믹 영상 적용은 아직 상대적으로 제한적입니다. PACT에 사용되는 고리 모양 (ring-shaped) 초음파 변조기 배열을 사용한 경우 2D 이미징은 최대 50 Hz의 프레임 속도로 실시간으로 수행되지만, 3D 이미징 취득은 층별 스캐닝과 anisotropic 공간 해상도 등의 문제로 인해 이미지 정확도와 품질에 영향을 미칩니다. 반면, 반구 모양 (hemispherical) 초음파 배열은 빠른 초음파 세로 스캐닝을 통해 거의 등방성 (isotropic) 공간 해상도를 가진 3D 데이터를 얻을 수 있었습니다. 그러나 소동물 전신 이미징에는 여전히 몇 분이 소요됩니다. 따라서 산소 포화도와 같은 빠른 기능적 생체 역학 모니터링 기능을 보여주는 사례가 없습니다.

이전 연구를 기반으로 하여, 저희는 반구형 초음파 변조기 배열을 사용한 연속 회전 스캐닝 방법을 활용하는 접근 방식을 제안합니다. 저희의 목표는 고화질 이미지 품질을 유지하면서 전신 몸통 이미징 속도를 높이기 위한 빠른

스캐닝 전략을 개발하는 것입니다. 또한, 10초 미만의 스캐닝 시간 내에 마우스의 큰 체적 몸통의 약동학을 모니터링하고 산소 포화도를 얻는 것을 목표로 합니다. 이 접근 방식은 높은 시공간 해상도로 큰 체적 몸통 영역의 분자 및 기능적 이미징을 촉진하여 전임상 및 임상 영역 모두에서 PACT의 광범위한 통합 가능성을 촉진할 것으로 기대됩니다.

2. 연구 방법

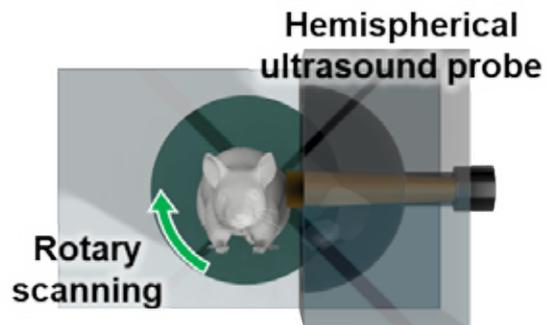


그림 1. 시스템 모식도

회전식 스캐닝 PACT 시스템은 이미징 대상 주위에 반구형 변환기 배열의 360° 회전을 활용합니다(그림 1). 레이저 조명은 Nd:YAG 펌프식 OPO (Optical Parametric Oscillator) 레이저에 의해 제공되며, 20 Hz의 반복 속도에서 680~950nm의 조정 가능한 범위를 제공합니다. 512개 요소로 구성된 반구형 변환기 배열은 PA 신호를 획득하는데 사용됩니다. 각 요소는 4 MHz 중심 주파수와 80%의 -6dB 대역폭을 갖습니다. 광선은 맞춤형 섬유 다발을 통해 전달되고 변환기 배열의 중앙 공동에 삽입되어 직경 ~8mm

크기의 조명을 생성합니다. 수신된 PA 신호는 2:1 다중화(MUX)를 거친 후 256채널 DAQ 시스템(Vantage 256, Verasonics, USA)으로 전송된 후 62.5 MS/s로 디지털화됩니다. 변환기 어레이는 수중 회전 스테이지(RMS-5, Newmark Systems, Inc., USA)에 부착되고 동물은 실험실에서 제작한 홀더로 고정되고 XYZ-갠트리 시스템(Zaber Technologies, Canada)에 의해 배치됩니다.

회전식 스캐닝 PACT 시스템은 고품질 이미지를 유지하면서 이미징 속도를 향상시키도록 설계되었습니다. 회전 스테이지의 최대 속도에서 방위각 방향으로 초음파 변조기 배열은 연속적으로 스캐닝하는 작업이 포함됩니다. 각 스캐닝 주기 후에 어레이는 다음 레이어를 덮기 위해 5mm씩 이동됩니다. 한 레이어에 대한 스캔 시간은 9초이며, 수직 스캔 범위에 따라 총 전신 스캔 시간은 약 1~2분입니다.

공간 분해능 테스트를 위해 아가로스 젤 팬텀에 내장된 직경 약 50 μ m (BKPMs-1.2 45-54 μ m, Cospheric, USA)의 미세구의 체적 이미지를 얻었습니다. 이 시스템은 x, y 및 z 축을 따라 5 mm x 5 mm x 5 mm의 유효 시야 (FOV)를 달성했으며 등방성 공간 분해능은 ~200 μ m입니다.

모든 실험 절차는 포항공과대학교 (POSTECH) 동물실험연구위원회 (IACUC)에서 승인한 규정 및 지침을 준수했습니다.

3. 연구 결과

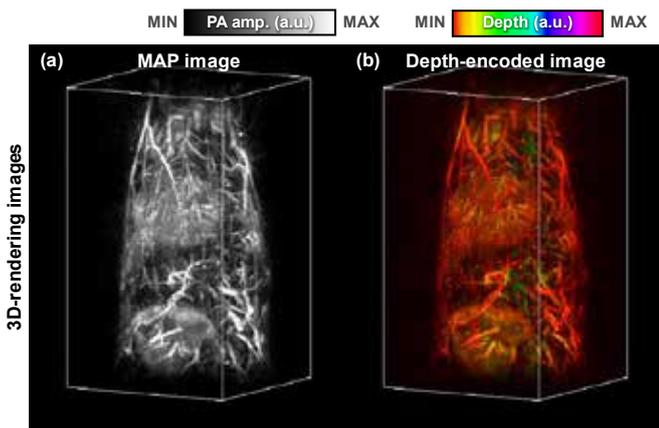


그림 2. 마우스 전신 광음향 영상

스캐닝에서 얻은 900 nm 광 파장의 이미징 결과는 그림 2에서 표시됩니다. 깊이 인코딩된 이미지는 이미징 깊이가 마우스 피부 아래 약 10mm에 도달함을 보여줍니다. 심장, 간, 장, 맹장, 갈색지방조직, 신장, 비장, 척추, 위 등 주요 해부학적 구조 및 혈관 시스템은 높은 공간 해상도와 대비로 명확하게 식별됩니다. 간, 신장 등 장기 내부의 미세한 혈관 구조도 선명하게 보입니다. 폐, 대동맥, 위, 소장 및 맹장과 같은 더 깊은 기관은 더 깊은 영역에서 발견됨을 확인했습니다.

다음으로, 우리는 연속 스캐닝을 활용하여 마우스 신체의 특정 층 내 인도시아닌 그린 (ICG)의 분포를 조사했습니다. FDA 승인 조영제인 ICG는 간 대사를 통해 혈류에서 제거되는 것으로 알려져 있어 간 기능의 중요한 지표가 됩니다. 최적의 스캐닝 레이어를 찾아내기 위해 처음에는 900 nm 광학 파장을 사용하여, 간, 비장 및 피부 혈관의 명확한 구조 정보를 제공하는 레이어를 선택했습니다. 그 후, 우리는 유리체내 ICG 주입 후 800nm 광학 파장에서 이

800-nm ICG imaging

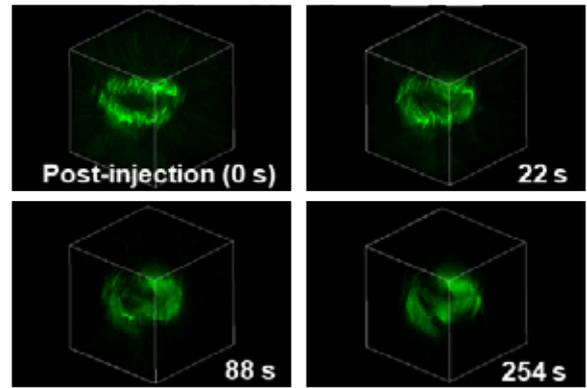


그림 3. ICG 주입 후 마우스의 생체역학 모니터링

선택된 층의 연속 스캐닝을 수행했습니다. 이를 통해 약 9초의 시간적 해상도로 분포를 모니터링할 수 있었습니다. 이 접근 방식은 여러 해부학적 위치에서 세로 응답을 동시에 추적하여 높은 공간적 및 시간적 해상도를 모두 달성했습니다.

동일한 레이어에서 캡처된 여러 프레임의 각 이미지 복셀에 대해 피크 시간 값을 계산하였습니다. 이러한 피크 시간 값은 ICG 섭취에 대한 식별 가능한 반응을 보여 주었으며 다양한 기관과 혈관 간의 변화를 뚜렷하게 강조했습니다. 우리는 ICG 신호가 처음에 혈관층을 통과한 후 장기, 특히 간과 비장에 눈에 띄게 축적되는 것을 관찰했습니다. 이러한 발견은 ICG 관류에 대한 동적 정보를 제공하여 혈관 반응의 지표 역할을 하며 스캐닝 방법의 향상된 모니터링 기능을 보여줍니다. 또한 그림 3은 서로 다른 시점의 ICG 이미지를 표시하여 분포 패턴에 대한 포괄적인 시각화를 제공합니다. 이러한 이미지 결과는 ICG가 초기에 혈관을 통해 순환하고 이후 간 및 비장과 같은 기관에 축적된다는 것을 확인합니다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (2020R1A6A1A03047902, 2023R1A2C3004880, 2021M3C1C3097624); 또한 정부 (과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처) 지원의 의료기기개발기금 (9991007019, KMDF_PR_20200901_0008)와 BK21 FOUR 프로젝트의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] S. Choi, J. Yang, S. Y. Lee, J. Kim, J. Lee, W. J. Kim, S. Lee, C. Kim. "Deep Learning Enhances Multiparametric Dynamic Volumetric Photoacoustic Computed Tomography In Vivo (DL-PACT)." *Advanced Science*, 10(1), 2202089. 2023

[2] S. K. Kalva, X. L. Deán-Ben, M. Reiss, D. Razansky. "Spiral volumetric optoacoustic tomography for imaging whole-body biodynamics in small animals." *Nature Protocols*, 1-19, 2023

자기공명영상에서 금속물질 효과로 인한 자화감수성 인공물의 정량화

박성호¹, 장용민^{1,2,3}

경북대학교 의용생체공학과

경북대학교병원 영상의학과

경북대학교 분자의학

Quantification of susceptibility artifact due to metallic effects in magnetic resonance imaging

Seongho Park¹, Yongmin Chang^{1,2,3}

Department of Medical & Biological Engineering, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Department of Radiology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Republic of Korea

Department of Molecular School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI), which employs non-ionizing radiation, is widely utilized for its superior tissue contrast compared to other diagnostic methods. Because of its high SNR and fast scanning, the most used fast spin echo sequence (FSE) is relatively vulnerable to motion artifacts compared to the PROPELLER sequence (PROPELLER). Therefore, the utilization of PROPELLER is increasing, but for susceptibility artifacts, it is necessary to study which technique is best through quantitative comparative analysis with FSE. We scanned different metallic materials using two sequences and conducted a quantitative comparative analysis of the signal-to-noise ratio and metallic artifact area. Our study found that FSE was less affected by metallic artifacts in both SNR and areas than profiler. Therefore, we recommend considering and choosing the optimal method according to the various environments of the target patient.

1. 연구 배경

금속물질에 대한 자기공명영상(MRI) 연구는 선행되어 왔지만 고속 스핀 에코(FSE)와 PROPELLER 기법의 금속물질로 인해 발생한 자화 감수성 인공물 영향에 대한 결과들은 일관되지 못한 경향이 있다. [1, 2] 이에 본 연구에서는 두 기법에서 자화 감수성 인공물에 대하여 정량적으로 비교분석 하였다.

2. 연구 방법

실제 인체와 비슷한 환경에서 인공물의 영향을 평가하고 정량화 하기 위해 돼지 지방을 굳히고 그 안에 서로 다른 세 가지 금속 물질들을 넣은 후 (그림 1) 고속 스핀 에코기법과 PROPELLER 기법을 각각 촬영하였다.[3] 소실 인공물을 유발하기 위한 세 가지 금속 물질은 각각 스테인리스 스틸과 티타늄, 코발트 크롬으로 되어있는 정형외과적 수술 기구를 선택하였다.[4] 이미지에 대한 두 촬영 조건은 임상에서 판독을 위해 사용되어지는 동일 수준의 촬영 조건을 사용했다. T2강조영상과 T2액체감약반전회복영상을 촬영하였고 인공물 영역에 대한 신호대 잡음비와 인공물 영역을 정량화 하여 두 기법을 비교하였다. 신호대 잡음비의 경우 인공물 영역의 신호 소실 부분을 양의 값으로 평가하기 위해 전체 신호 강도를 반전시킨 후 분석하였다(그림2). 인공물 영역의 정량 분석을 위해 돼지 지방 4군데 모서리의 평균 신호 강도에서 5표준편차를 더해 문턱값을 결정하였다. 문턱값보다 높은 신호의 강도를 신호 소실 인공물 영역으로 결정하였다.



그림1. 돼지 지방을 굳힌 후 금속 나사를 위치시킨 모습

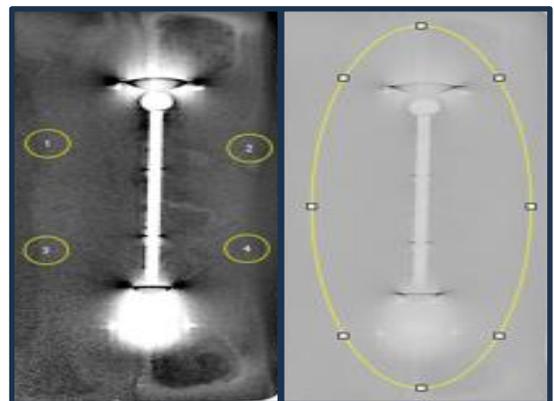


그림2. 금속 물질 주변에 4개의 관심 영역 설정 후 금속 인공물에 대한 영역의 신호 대 잡음비를 계산하였다.

3. 연구 결과

스테인리스 스틸, 티타늄, 코발트 크롬 세 물질 모두 T2강조 및 T2 액체 감약 반전 회복 영상에서 고속 스핀 에코 기법이 PROPELLER에 비해 자화 감수성 인공물에 영향을 덜 받는 것으로 나타났다. 신호 대 잡음비도 고속 스핀 에코 기법에서 더 낮게 나왔으며 이는 신호 강도를 반전하여 얻은 결과이므로 금속물질에 의한 인공물의 정도가 PROPELLER에 비해 작다는 것을 의미한다. [표1] 또한 각 검사 기법별로 동일한 금속 물질을 영상화 하여 금속 인공물 영역을 정량 분석한 결과 [표2] 역시 고속 스핀 에코가 PROPELLER 기법과 비교해 자화 감수성 인공물에 영향을 덜 받는 것으로 나타났다. (그림 3)

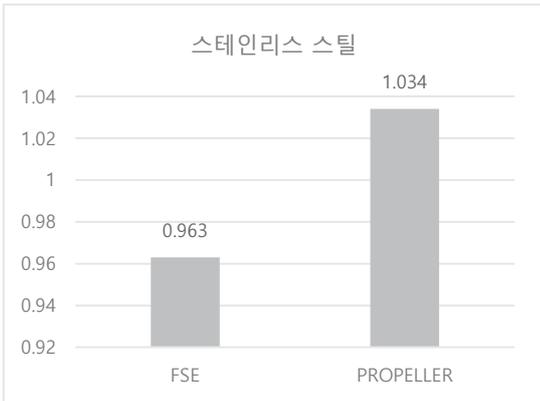


표1. 스테인리스 스틸의 신호 대 잡음비

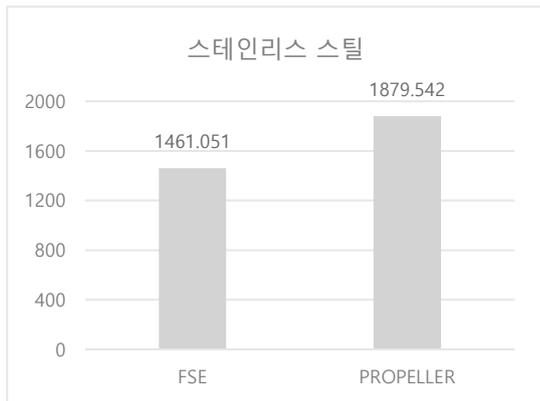


표2. 스테인리스 스틸의 금속 인공물 영역의 면적

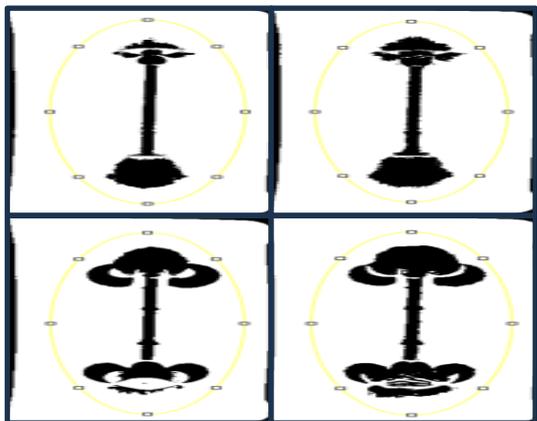


그림3. 스테인리스 스틸의 금속 인공물 영역 (왼쪽) 고속 촬영 기법(FSE) (오른쪽) PROPELLER 기법

4. 연구 결론

금속 물질로 인한 자화 감수성 인공물을 줄이기 위한 검사 기법들은 다양하며, 실제 여러 검사 기법과 함께 사용되고 있다. 이러한 기법들은 기존 기법들에 비해 자화 감수성 인공물을 교정하는 효과는 뛰어나지만 촬영 시간이 늘어난다는 단점이 있다. [5] 긴 촬영시간은 오히려 자화 감수성 인공물 보정에 부정적인 영향을 미친다는 연구결과도 존재한다. [6] 따라서 금속 인공물 교정 기법이 아닌 비교적 검사 시간이 짧은 일반적 검사 기법에 있어서도 자화 감수성 인공물에 대한 영향을 평가하는 것이 의미 있다. 물론 인공물은 자기공명영상기법에서 자화 감수성 차이가 큰 조직들의 경계면에서 자주 나타나기에 [7], 자화 감수성 차이가 많이 나는 부분이 포함된 부위에서는 촬영 기법 선택에 대한 고려가 필요하다. 우리는 자화 감수성 인공물 외 다른 인공물의 영향이 없다고 가정했을 때 본 연구 같이 고속 스핀 에코(FSE)가 PROPELLER 기법보다 자화 감수성 인공물에 대한 영향을 덜 받는다는 결과를 확인했고, 이는 촬영 대상의 상태와 부위를 고려하여 최적의 영상의 질을 획득하는데 도움이 될 것이라 기대한다.

5. 참고 문헌

[1] Dietrich, T. J., Ulbrich, E. J., Zanetti, M., Fucentese, S. F., & Pfirrmann, C. W. (2011). PROPELLER technique to improve image quality of MRI of the shoulder. *American Journal of Roentgenology*, 197(6), W1093-W1100.

[2] Li, W., Shi, J., Bian, W., Li, J., Chen, X., Feng, J., ... & Niu, J. (2022). Performance of PROPELLER FSE T2WI in reducing metal artifacts of material porcelain fused to metal crown: a clinical preliminary study. *Scientific Reports*, 12(1), 8442.

[3] Ganapathi, M., Joseph, G., Savage, R., Jones, A. R., Timms, B., & Lyons, K. (2002). MRI susceptibility artefacts related to scaphoid screws: the effect of screw type, screw orientation and imaging parameters. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*, 27(2), 165-170.

[4] Choo, H. J., Lee, S. J., & Lee, Y. H. (2020). Metallic Artifacts on MR Imaging and Methods for Their Reduction. *Journal of the Korean Society of Radiology*, 81(1), 41-57. G

[5] Jungmann, P. M., Agten, C. A., Pfirrmann, C. W., & Sutter, R. (2017). Advances in MRI around metal. *Journal of magnetic resonance imaging*, 46(4), 972-991.

[6] Dietrich, T. J., Ulbrich, E. J., Zanetti, M., Fucentese, S. F., & Pfirrmann, C. W. (2011). PROPELLER technique to improve image quality of MRI of the shoulder. *American Journal of Roentgenology*, 197(6), W1093-W1100.

[7] Farahani, K., Sinha, U., Sinha, S., Chiu, L. C., & Lufkin, R. B. (1990). Effect of field strength on susceptibility artifacts in magnetic resonance imaging. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 14(6), 409-413. [https://doi.org/10.1016/0895-6111\(90\)90040-i](https://doi.org/10.1016/0895-6111(90)90040-i)

치과 파노라마 영상에서 해부학적 구조 분할 성능 개선을 위한 생성적 적대 신경망 기반 데이터 증강기법

김고은^{1*}, 이원진^{1,2}

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링¹

서울대학교 치과대학 영상치의학 교실²

Improving Anatomical Structure Segmentation Performance in Dental Panoramic Images Using Generative Adversarial Network-Based Data Augmentation Technique

Goeun Kim^{1*}, Won-Jin Yi^{1,2}

¹Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, South Korea,

²Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry,

Seoul National University, Seoul, South Korea

*rdms52@snu.ac.kr

Abstract

Research in the field of medical diagnosis and diagnostic assistance algorithms utilizing deep learning networks has been actively conducted. However, acquiring medical data involves limitations due to the diverse nature of the cases, which can lead to issues such as overfitting and class imbalance. Therefore, in this study, we constructed the training dataset by generating panoramic images corresponding to randomly altered labels, such as tooth defects, through the training of generative adversarial networks (GANs). When trained and compared with unaltered data, we achieved superior tooth segmentation performance using the altered data.

1. 연구 배경

최근, 의료 진단 분야에서 딥러닝 네트워크를 활용한 진단 및 진단 보조 알고리즘에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다[1]. 특히 치과 분야에서는 컴퓨터 단층 촬영(Computed Tomography, CT)영상, 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)과 같은 정형화된 의료 영상을 학습 데이터로 사용하여 치주염과 같은 치과 질병 진단을 위해 딥러닝 네트워크가 활용되어 왔다.

이러한 방법은 의료 영상에서의 해부학적 구조물을 많은 시간과 노동력을 들이지 않고 자동으로 검출할 수 있는 장점이 있지만, 딥러닝 네트워크의 특성 상, 학습 데이터와 양과 품질이 네트워크의 검출 성능에 큰 영향을 미친다.

실제 치주염이나 교정을 위해 정확한 해부학적 구조물을 검출해야 하는 진단에 있어 보다 정확한 성능을 도출하기 위해서는 결손 치아나 치아 보철물 등 다양한 경우를 포함하는 영상을 학습 데이터로 사용해야 한다.

하지만 임상 환경에서는 수집 가능한 데이터 수와 경우에 한계가 있어 의료 데이터 획득 특성 상 다양한 경우를 포함하는 영상을 획득하는 것이 제한적이다. 이는 과적합, 클래스 불균형 문제를 초래할 수 있다.

본 연구에서 사용한 치과 파노라마 영상 데이터의 정답 레이블의 경우 각 치아별 레이블이 특정한 픽셀값을 가지므로, 임의로 픽셀값을 조정하여 레이블을 변형하는 것이 가능하다.

따라서 본 연구에서는 생성적 적대 신경망(GAN) 모델 중 Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks[2] 를 기반으로 치아 결손 생성과 같이 임의로 변형한 레이블 데이터와 실제 치과 엑스레이 파노라마 영상을 학습 데이터로 하여 다양한 경우를 포함하는 치과 엑스레이 파노라마 영상을 증강하였다.

해부학적 구조물 분할을 위한 네트워크로는 의료

영상분야에서 형상의 자동 분할에 보편적으로 사용되는 U-Net[3]을 기반으로 개발하였다. 임의로 변형한 데이터와 변형하지 않은 데이터를 비교하여 학습하였을 때 변형한 데이터에서 더 높은 치아 분할 성능을 얻었다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 총 433 장의 치과 엑스레이 파노라마 영상과 레이블이 사용되었으며 학습, 검증, 예측 데이터 세트는 6:2:2비율로 분류하였다. 비교 실험 모두 학습데이터는 총 433장을 사용하였으며, 변형된 데이터의 학습의 경우, 총 433장의 학습데이터에서 200장을 무작위로 추출하여 레이블을 변형한 후 생성적 적대 신경망의 학습을 통해 변형된 레이블에 대응하는 파노라마 영상을 생성하여 학습데이터를 구성하였다.

학습 데이터 구성을 제외한 학습 조건은 두 실험 모두



그림 1. 정답 레이블과 파노라마 영상 예시. 동일하게 설정하였다.

그림 1의 첫번째 행의 이미지는 쪽부터 변형하지 않은 정답 레이블과 파노라마 영상이고 두번째 행의 이미지는 왼쪽부터 임의로 픽셀값을 조정하여 결손 치아를 생성한

정답 레이블과 생성적 적대 신경망 모델이 변형된 정답 레이블을 학습하여 생성한 파노라마 영상이다.

파노라마 영상의 이미지 사이즈는 Convolution network 학습을 위해 256 x 512로 리사이즈하였다. Optimizer로는 Adam, Batch size는 4, Activation 함수로는 softmax, loss 함수는 Categorical cross entropy, Learning rate는 0.001로 설정하였다. 학습 에폭은 200번으로 설정하였다.

3. 연구 결과

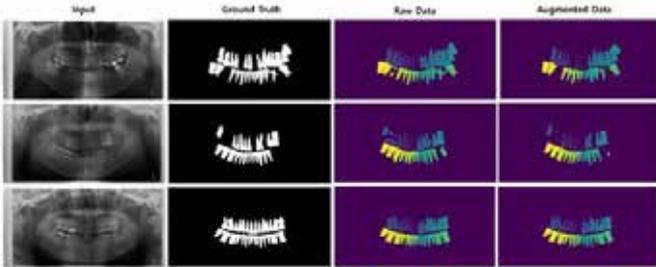


그림 2. 데이터 변형 유무에 따른 치아 자동 분할 결과 비교

그림 2의 첫번째 열의 이미지는 학습 데이터로 사용된 파노라마 영상, 두번째 열의 이미지는 학습 데이터의 정답 레이블, 세번째 열의 이미지는 데이터 변형을 적용하지 않고 기본 U-Net 모델의 치아 분할 예측 결과와 네번째 열의 이미지는 생성적 적대 신경망을 통해 데이터 변형을 적용하여 U-Net 모델로 예측한 치아 분할 예측 결과를 나타낸다.

치아 분할 성능지표로 Dice score coefficient(DSC)를 사용하였다. 데이터 변형을 적용하지 않은 데이터로 U-Net 모델을 학습했을 때, 치아의 DSC가 0.9137, 변형을 적용한 데이터로 U-Net 모델을 학습했을 때, 치아의 DSC가 0.9408로 성능이 향상되었다.

표 1. 데이터 변형 유무에 따른 분할 성능 비교

	DSC
Raw Data	0.9137
Augmented Data	0.9408

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: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711174543, KMDF_PR_20200901_0011). This work was also supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611).

5. 참고 문헌

- [1] Pranav Rajpurkar, Jeremy Irvin. "Deep learning for chest radiograph diagnosis: A retrospective comparison of the CheXNeXt algorithm to practicing radiologists." *PLOS Medicine*, Vol 15, No. 11, p.1-17, 2018
- [2] Phillip Isola, Jun-Yan Zhu, Tinghui Zhou, Alexei A. Efros. "Image-To-Image Translation With Conditional Adversarial Networks." *Computer Vision and Pattern Recognition*, p. 1125-1134, 2017
- [3] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, Thomas Brox. "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation." *The Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Society*, p. 1-5, 2015

HIFU 치료시 적용 가능한 Canny Edge 기반 피부 표면 검출 알고리즘 개발

Muhammad Rafay Mahmood, 문정현, 안세준, 박기주*

경희대학교 생체의공학과

Detecting a skin layer using the Canny Edge algorithm during HIFU treatment

Muhammad Rafay Mahmood, Jeong Hyun Moon, Sejun Ahn, Ki Joo Pahk*

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Republic of Korea

*kjpahk@khu.ac.kr

Abstract

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) is a non-invasive technology for solid tumor ablation, widely used in clinical and cosmetic procedures. However, distinguishing skin from water layers in ultrasound imaging due to their similar acoustic properties poses challenges. This study developed a Python-based algorithm to address this issue, aiming to enhance the precision of HIFU treatments. Our methodology involves conducting Fast Fourier Transform (FFT) for layer detection in ultrasound images obtained through experiments. This method can be a promising tool to improve the effectiveness of HIFU treatments by accurately distinguishing skin and water layers in ultrasound images.

1. 연구 배경

고강도 집속 초음파(HIFU)는 주변 조직을 손상시키지 않고 HIFU 초점에서 고형 종양을 괴사 시키는 데 사용되는 치료 초음파 기술이다. 이는 충분한 음향 에너지를 신체 내의 작은 부위(부피)에 전달하여 열을 발생시키는 기술로, 치료 및 피부미용 등에 활발하게 활용되고 있다. 치료 과정에서 HIFU 트랜스듀서에 내장된 초음파 이미징 프로브를 사용하여 실시간으로 환부를 시각화하고 이를 기반으로 치료를 진행하게 된다. 또한, 초음파 특성상 공기 중에 노출이 되면 매질의 속력 차이로 인해 전달력이 떨어지기 때문에 HIFU 트랜스듀서와 피부 층 사이에 전달력이 높은 매질인 물이나 초음파 젤을 사용하게 된다. 그러나 인간 피부와 물은 음향 임피던스가 유사하여 초음파 이미지에서 피부와 물의 경계를 명확하게 구분하기 어렵다. 본 연구의 주요 목표는 Python을 활용하여 피부와 물의 경계를 구분할 수 있는 알고리즘을 개발하는 것이다. 이러한 연구 결과는 피부 층과 물 층을 구분할 수 있는 지표로 작용하여 HIFU 기술의 치료 효율을 향상시킬 수 있다.

2. 연구 방법

2.1 Algorithm method

본 연구의 목적은 초음파 영상에서 피부와 물의 경계를 구분할 수 있는 알고리즘을 개발하는 것이다. 이를 위해 실험에서 얻은 초음파 영상을 Python과 OpenCV, PIL, Numpy 등의 라이브러리를 활용하여 처리하였다. 우선, 실험 영상을 프레임 단위로 분할하고, 이미지 전처리 과정을 진행하였다. 이후 각 프레임 이미지를 고속 푸리에 변환(FFT)을 통해 주파수 영역으로 변환하였다. 또한 이미지에 불필요한 노이즈 제거를 위해 양방향 필터(Bilateral Filter)를 적용하였다 [1]. 양방향 필터는 고대비의 엣지를 선명하게 유지하고 비슷한 값을 가지는 픽셀에 더 높은 가중치를 둔다. 이미지 주파수에서 급작스러운 색의 변화 및 엣지는 고주파 성분에 해당된다. 따라서 고주파 성분만 남기기 위해 저주파 통과 필터(LPF)를 적용하여 저주파 성분을 추출하고 양방향 필터를 써서 노이즈가

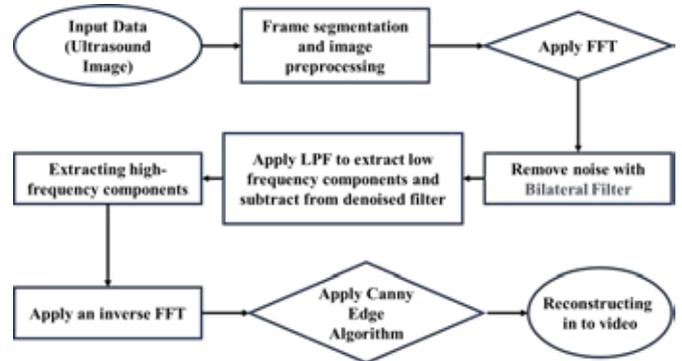


그림 1. 알고리즘 개요도

제거된 이미지에서 빼 주었다. 저주파 통과 필터에서는 중앙에서 차단 주파수 이상의 주파수 성분을 제거함으로써 저주파 성분을 추출하였다. 고주파 성분으로만 이루어진 이미지에 Canny Edge 알고리즘을 적용시켜 각 프레임 이미지에서 엣지를 검출하였고 이를 다시 영상으로 재구성하였다 [2].

2.2 Experimental method

HIFU 치료 과정에서 HIFU 트랜스듀서와 피부 사이에 물은

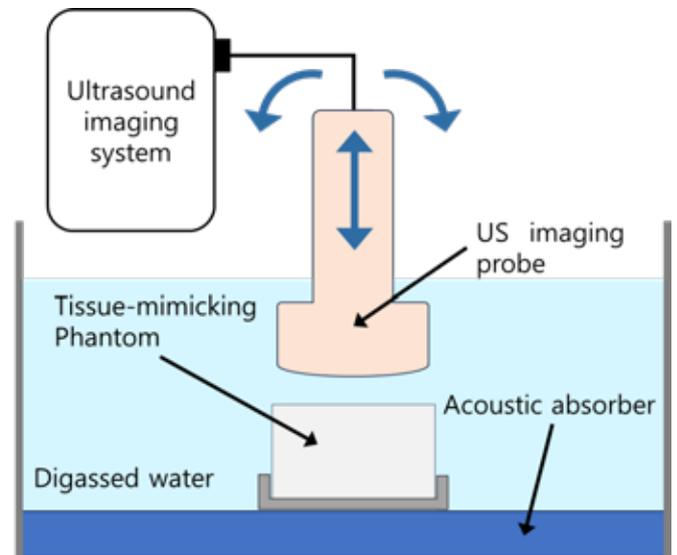


그림 2. Tissue-mimicking Phantom layer scan 실험 모식도

필수적으로 있어야 된다. 따라서 앞서 언급한 치료 환경과 최대한 동일한 조건에서 실험을 진행하였다 (그림 2). 이 실험에서는 사람의 피부를 대신하는 역할을 하는 인체 조직 모사 젤 팬텀을 대상으로 진행되었다. 실험용 사각 수조에는 degassed water를 사용하였으며, 초음파의 반사와 산란을 최소화하기 위해 수조 바닥에 흡음판을 설치하였다. layer detection에 필요한 데이터 확보를 위해 인체 조직 모사 팬텀 바로 위에 초음파 이미징 프로브를 위치하였다. 실험 중에 초음파 이미징 프로브는 연구자가 직접 손으로 잡고 이동시키면서 스캔하였다. 스캔 방향은 위, 아래, 좌, 우로 자유롭게 움직이되 실제 임상 상황을 고려하여 초음파 이미징 프로브를 양 옆으로 약 20도씩 회전시키면서 스캔을 진행하였다.

3. 연구 결과

알고리즘 적용 결과, 원본 초음파 영상과 필터링 된 영상의 이미지를 보면 불필요한 노이즈들이 제거되었음을 확인할 수 있다 (그림 3). 필터링 된 이미지들에 최종적으로 Canny Edge 알고리즘을 적용시킴으로써 인체 조직 모사 팬텀 표면과 물 층이 명확하게 구분되는 걸 볼 수 있다.

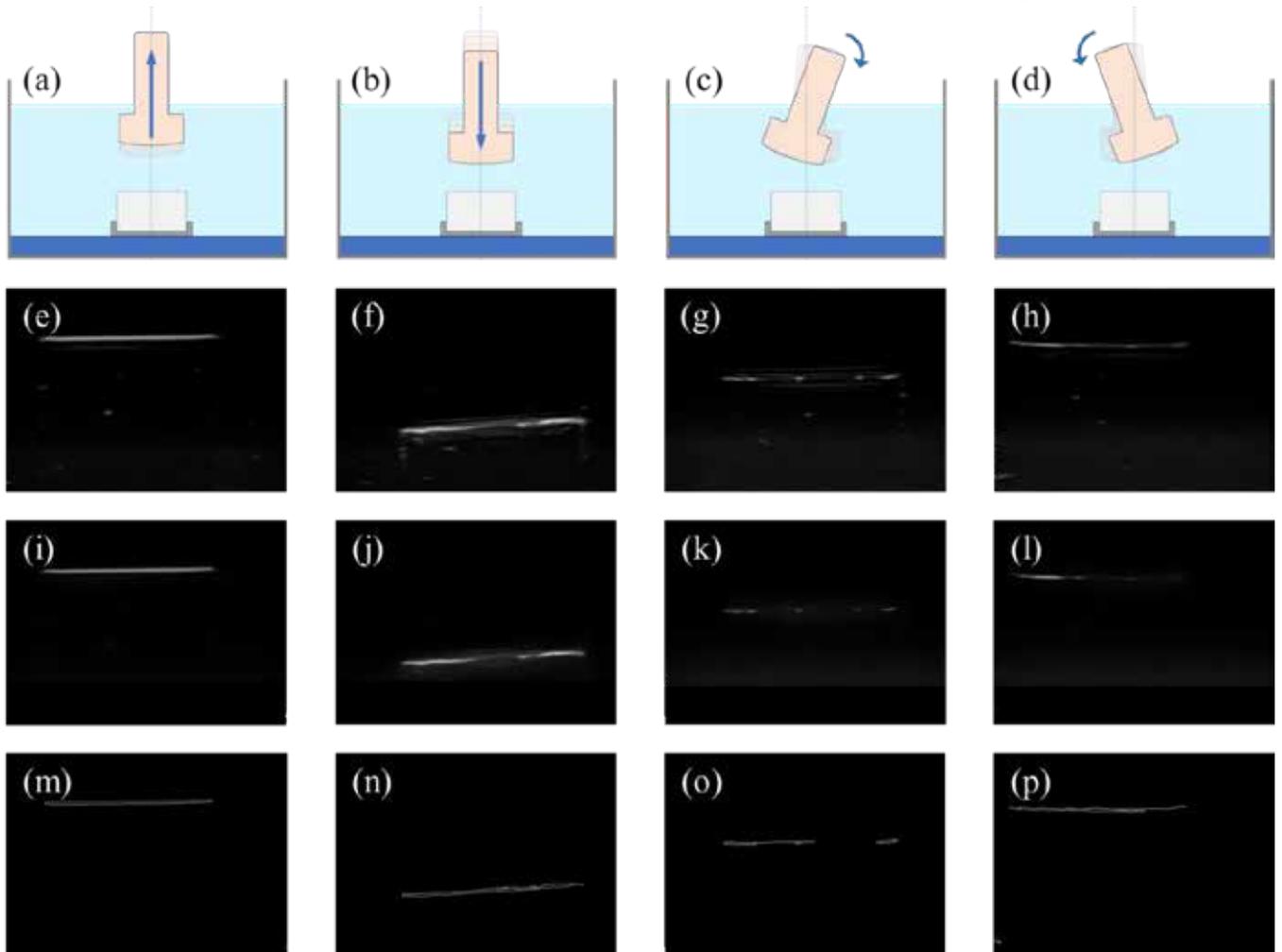


그림 3. 알고리즘 적용 과정을 보여준다. (a, b, c, d) 각 조건 별 이미징 프로브의 움직임 순서대로 위로 움직였을 때, 아래로 움직였을 때, 오른쪽, 왼쪽으로 회전을 주었을 때를 나타낸다. (e, f, g, h) 초음파 이미징 프로브로 찍은 인체 조직 모사 팬텀의 표면 영상. (i, j, k, l) 고주파 성분만 필터링 된 결과. (m, n, o, p) 필터링 된 이미지에 Canny Edge 알고리즘을 적용한 최종 결과.

4. Acknowledgements

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021R1C1C1008240). 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호:RS-2022-00141091).

5.참고 문헌

[1] M. Zhang and B. K. Gunturk, "Multiresolution Bilateral Filtering for Image Denoising," in IEEE Transactions on Image Processing, vol. 17, no. 12, pp. 2324-2333, Dec. 2008.

[2] M. Nikolic, E. Tuba and M. Tuba, "Edge detection in medical ultrasound images using adjusted Canny edge detection algorithm," 2016 24th Telecommunications Forum (TELFOR), Belgrade, Serbia, 2016, pp. 1-4.

거울 치료 적용 리뷰 및 현황

스테파노비치 고란카¹, 정영진^{1,2*}

전남대학교 바이오메니컬공학협동과정¹

전남대학교 헬스케어 메디컬 공학부^{2*}

Mirror Therapy Application Review and Current Trends

Goranka Stefanovic¹, Youngjin Jung^{1,2*}

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea¹

School of Healthcare and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea^{2*}

*yj@jnu.ac.kr

Abstract

Treating phantom limb pain has been a challenge for decades, or even centuries, and it still remains as an unsolved enigma. Limb loss may not only cause painful or less painful sensations, but it directly causes numerous inconveniences in everyday life. Alongside with phantom limb pain, paresis or hemiplegia following stroke is another condition that become a cause for uncomfortable executing of daily life activities. However, many treatment examples and research results demonstrated that the mirror therapy has a significant potential in decreasing or eliminating phantom limb pain, or improving motor activities in stroke affected limbs.

1. Background

Phantom limb pain and limb paresis secondary to stroke are conditions which cause serious disturbance to the activities of daily living. Introduced in 1996, by Dr. Vilayanur Ramachandran and Rogers-Ramachandran mirror therapy was used in treatment of phantom limb pain. Phantom limb pain represents a sensation of pain, movement and/or non-painful sensation in a part of body that is amputated due to the illness or injury [3] [5]. Alongside with the physical therapy, mirror therapy was also applied in treating limb paresis secondary to stroke.

The literature for this review was identified and selected by performing a search in the electronic data bases, such as Google Scholar, KISS, RISS, ResearchGate, PubMed, and Elsevier, which was published prior to October 2023, using keywords: mirror therapy; digital mirror therapy; stroke; phantom limb pain. Quality analysis was performed using PEDro scale.

2. Methodology

To this day, there are three main types of mirror therapy; including original, digital and VR aided mirror therapy. Original mirror therapy, introduced nearly three decades ago, requires the use of ordinary mirror and is a safe and cost-effective way of treatment that can be practiced both in clinical or home conditions [1] [2] [3] [5]. The installment is very simple – ordinary mirror is placed vertically, so that the affected limb is hidden behind it. In case of the upper limb treatment, a patient would sit in a chair and place their upper extremities on the table surface. In the lower limb treatment, patient would either be seated comfortably on a sofa or on the floor, and the mirror would be placed in between their lower extremities. Patients would perform movements or specific exercises with their healthy limb, and observe their reflections in the mirror.

Digital mirror therapy requires more complex setup, because it includes technological equipment, such as screen, camera and necessary software. However it shows better treatment results, owing to new functions, such as showing reciprocal or time-delayed image of the healthy limb movement [2]. Hereto, novel VR mirror therapy showed to have least constraints regarding the representation of the phantom limbs, for instance, since patient's imagination of the same can vary greatly from the actual limb [3]. Using the VR mirror therapy technology it is possible to create a limb image that is closer to the patient's imagination of it, therefore making the reaction to the treatment more positive.

Because of the simplicity and affordability of the equipment, original mirror therapy can be self-practiced at home, even without the constant therapist guidance [1]. Drawback of the original mirror therapy – possible neck tension due to the tilted upper body position when performing the exercises, is not a concern when using digital mirror therapy, however costs of equipment become an obstacle of application in home conditions [1]. Task-oriented VR Mirror Therapy showed to be especially effective, and alongside with the conventional physical therapy can lead to optimal results in rehabilitation [2] [3].

3. Results

As a non-invasive treatment procedure, self-practicing of the mirror therapy can potentially decrease the costs of medication or additional treatments, reducing the cost burden of limb loss, limb paresis or hemiplegia. Many researches have proved its benefits in improving range of motion or the ability to perform fine motor actions in after stroke patients. Moreover, it proved to successfully decrease or eliminate phantom limb pain post amputation [4]. Still, there have been some limitations found such as determining the right target group, optimal time to start and the length of the treatment. Most of the studies focused on

the short-term application, therefore the long-term effects are not confirmed and the results of the studies cannot be generalized for the whole hemiplegic population [2] [4].

Given all the advantages of the treatment, however, the cost of equipment is still a huge obstacle in accessibility of the digital and VR mirror therapy to a wider range of patients. Adding audio elements and elements of gamification recently, showed even more promising results [6]. It is yet a task to discover new ways of increasing patients' focused time and level of motivation, in order to utilize the treatment in its full potential.

In endeavors to ensure that the digital mirror therapy treatment is a considerable treatment option for more patients, our lab team is working on developing a cost-effective digital mirror therapy system for upper limb treatment. The system consists of a table, camera, screen and software. The patient is required to sit in a chair, place their upper limbs on the table surface and perform motor activities with their healthy limb. Screen position is adjustable, so that it ensures comfortable therapy session and in the same time hides the patient's limbs. The limb movement is recorded and with the aid of the software program showed on the screen. The system enables recording, storing and accessing patients' treatment data record. Aside from its low financial burden, it is user-friendly and convenient for inpatient rehabilitation.

The system proves reliable in treating the upper limb, however with little modifications it has a potential to be used in lower extremity treatment, as well.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Education of the Republic of Korea and the National Research Foundation of Korea(NRF-2022S1A5A2A03051993)

5. References

- [1] Lee, Hsin-Min & Li, Ping-Chia & Fan, Shih-Chen. (2015). Delayed mirror visual feedback presented using a novel mirror therapy system enhances cortical activation in healthy adults. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 12. 56. 10.1186/s12984-015-0053-1.
- [2] Lim, Kil-Byung & Lee, Hong-Jae & Yoo, Jeehyun & Yun, Hyun-Ju & Hwang, Hye-Jung. (2016). Efficacy of Mirror Therapy Containing Functional Tasks in Poststroke Patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 40. 629. 10.5535/arm.2016.40.4.629.
- [3] O'Neill, Kieran, Annraoi M. de Paor, Malcom MacLachlan and Gary McDarby. "An Investigation into the performance of a Virtual Mirror Box for the treatment of Phantom Limb Pain in Amputees using Augmented Reality Technology." *Interacción (2003)*.
- [4] Najiha, Aishath & Alagesan, Jagatheesan & Rathod, Vandana & Paranthaman, Poongundran. (2015). MIRROR THERAPY: A REVIEW OF EVIDENCES. *International Journal of Physiotherapy and Research*. 3. 1086-90. 10.16965/ijpr.2015.148.
- [5] Lamont, Kelly & Chin, May & Kogan, Mikhail. (2011). Mirror Box Therapy – Seeing is Believing. *Explore (New York, N.Y.)*. 7. 369-72. 10.1016/j.explore.2011.08.002.
- [6] Chrastina, Jan & Svízlová, Hana. (2019). Mirror therapy

in post amputation patients with phantom limb pain: a mapping study. *Kontakt*. 21. 10.32725/kont.2019.012.

CT영상에서의 부비동 구조물에 대한 다중-레이블 영상분할 연구

송다현^{1*}, 이원진²

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공¹

서울대학교 치의학대학원 치의학과²

Deep learning based Multi-Label Segmentation of Paranasal Sinuses in CT Images

Dahyun Song^{1*}, Wonjin Yi¹

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University¹

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University²

*dada7887@snu.ac.kr

Abstract

Paranasal Sinuses consists of Frontal Sinus, Ethmoid Sinus, Sphenoid Sinus and Maxillary Sinus. When purulent fluid accumulates in the sinuses, sinusitis develops and spreads to the surrounding brain and eye areas. In order to treat sinusitis, inflammation in the sinuses is removed by surgical instruments. Therefore, it is important to identify the location of the sinuses and adjacent structures on CT images for stable surgery. This study proposed a CNN-based U-Net model that simultaneously classifies and segments four sinuses, brain, and eye areas from CT images. We compared the segmentation results with ResNet101, DenseNet169, and EfficientNetB5, with the Dice Coefficient used as an evaluation index. Each Dice coefficient value for the three models was 0.907, 0.908 and 0.911, indicating the highest performance on EfficientNetB5.

1. Introduction

부비동은 전두동, 사골동, 접형동, 상악동으로 구성된다. 두개골 내의 비어 있는 공간이다. 부비동에 감염이나 화학물질 등의 요인으로 화농성 액체가 고이는 염증질환을 부비동염이라 일컫는다[1]. 부비동염은 중이염, 기관지염으로 전이될 수 있고, 중증의 경우 눈이나 뇌로 전이되어 시력장애 및 두통을 야기할 수 있다[1].

중증 부비동염은 CT영상에서 염증의 위치를 확인하고, 수술기구를 비강 내로 삽입하여 염증을 직접 제거해야 한다. 이로 인해, 수술 과정 중 수술기구가 부비동과 직접적으로 인접해 있는 안구, 뇌영역에 침범할 경우 시신경 및 뇌신경에 손상을 야기할 수 있다. 즉, 안정적인 부비동염 수술을 위해, CT영상에서 부비동 및 인접 구조물들에 대한 위치를 정확히 식별하는 것이 중요하다.

최근 Convolutional Neural Network(CNN) 기술이 발전하면서 부비동 영상분할과 관련된 다양한 CNN 기반 연구가 진행되어왔다. 그러나 전두동, 사골동, 접형동, 상악동과 인접 영역인 뇌 및 안구 영역들에 대해서 동시적으로 영상분할을 시도한 연구는 보고되지 않았다[2,3].

따라서 본 연구의 목적은 CT영상으로부터 전두동, 사골동, 접형동, 상악동, 뇌 및 안구영역을 동시에 분류 및 분할하는 CNN 기반 U-Net 모델을 제시하고자 한다.

2. Methods

본 연구에는 부비동염 병변을 가진 196명의 CT영상(38209장)을 활용했다. 데이터의 생성을 위하여, 전문의가 직접 전두동, 사골동, 접형동, 상악동, 뇌 및 안구영역을 레이블링(labeling)하였다. 196명 중 117명은 모델의 학습, 39명은 모델을 검증, 나머지 40명은 모델의 성능을 평가하기 위하여 분리했다.

부비동의 영상분할을 위하여 Unet을 이용하였다. Unet은 그림1과 같이 U자모양의 신경망 구조를 가지며, 입력 데이터의 특징(feature)를 추출하는 인코더(encoder)와 특징으로부터 결과물을 생성하는 디코더(decoder)로

구성된다[4]. 특히, 기존 인코더-디코더 구조 모델 연구들에서 인코더 단계가 깊어짐에 따라 이미지로부터 얻을 수 있는 정보에 한계가 발생하게 되는 점에 기인하여, U-net은 동일한 계층 간 Skip-Connection을 추가함으로써 인코더의 정보를 디코더에도 활용할 수 있도록 구성하였다. 신경망의 최종 레이어는 활성화 함수(sigmoid)로 구성하여 6개의 구조물을 추론하였다.

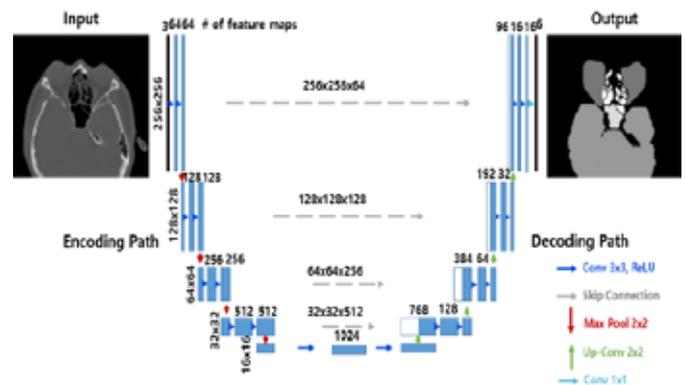


그림 1. 영상분할 신경망 모델의 구조

손실 함수는 Dice계수(Dice-coefficient) 기반의 Dice Loss를 활용하여, 학습 간 신경망의 매개변수를 최적화하였다.

$$\text{Dice Coefficient} = \frac{2 * \sum p_{true} * p_{pred}}{\sum p_{true}^2 + \sum p_{pred}^2 + \epsilon} \quad (1)$$

$$L_{dice} = 1 - \text{Dice Coefficient} \quad (2)$$

신경망은 Python3을 통해 구현되었으며 tensorflow 1.14 라이브러리를 활용하였다. 또한 학습에 있어서는 그래픽 처리 장치(TITAN RTX 3080 24GB, Nvidia)를 이용하였다.

표 1. 부비동 영상분할의 정확도 평가 결과

Encoder (Back bone)	Frontal Sinus	Ethmoid Sinus	Sphenoid Sinus	Maxillary Sinus	Brain	Eye	Total
ResNet(101)	0.851±0.168	0.806±0.071	0.911±0.070	0.949±0.045	0.992±0.003	0.930±0.012	0.907±0.102
EfficientNet(B5)	0.864±0.154	0.809±0.070	0.913±0.081	0.955±0.042	0.992±0.003	0.931±0.012	0.911±0.099
DenseNet(169)	0.857±0.168	0.806±0.076	0.914±0.076	0.949±0.057	0.992±0.003	0.926±0.013	0.908±0.104

신경망의 매개변수는 학습률(0.001)을 따라 Adam 함수를 활용하여 최적화 되었으며, 32의 배치(batch)크기로 200회 반복 학습하였다.

모델의 정확도 평가를 위하여, 예측결과와 정답결과 간의 Dice계수를 성능 평가 지표로 활용하였다. 더 나아가, 인코더 구조에 따른 분할 결과의 차이를 분석하고자 인코더를 ResNet(101), DenseNet(169)과 EfficientNet(B5)로 변경하며 비교평가하였다.

3. Result

표 1은 구조물들에 대한 영상분할 결과의 정확도를 보여준다. ResNet(101), EfficientNet(B5), DenseNet(169)에서 각각 0.911, 0.908, 0.908의 평균 Dice계수 결과가 측정, EfficientNet(B5)에서 가장 높은 성능을 보여주었다. 그림 2는 입력된 CT영상으로부터 ResNet(101), EfficientNet(B5), DenseNet(169) 모델로부터 예측된 분할이며, 그림 3은 EfficientNet(B5) 영상분할의 3차원 가시화 결과이다.

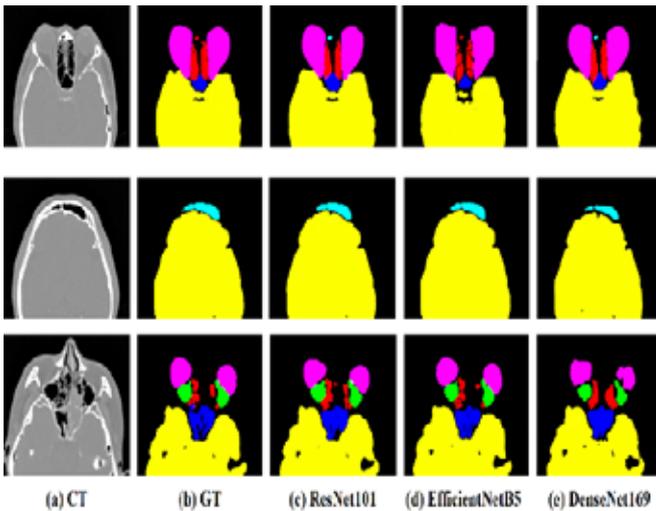


그림 2. 2차원 영상분할 결과

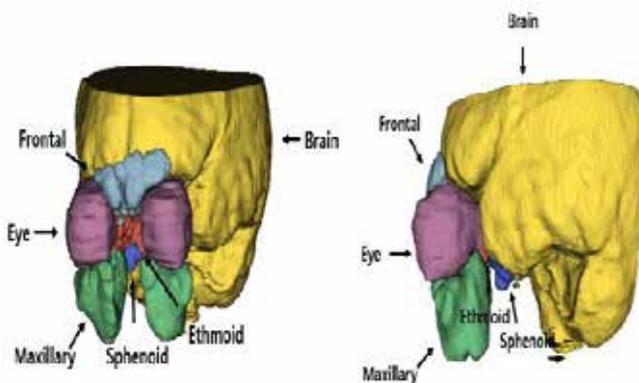


그림 3. 부비동 영상분할의 3차원 결과(EfficientNetB5)

특히, 인코더에 따라 영상분할 정밀도의 차이를 보여주었는데, EfficientNet(B5)가 접형동 및 외곽선 영역을 가장 정확히 분할하였다(그림 4).

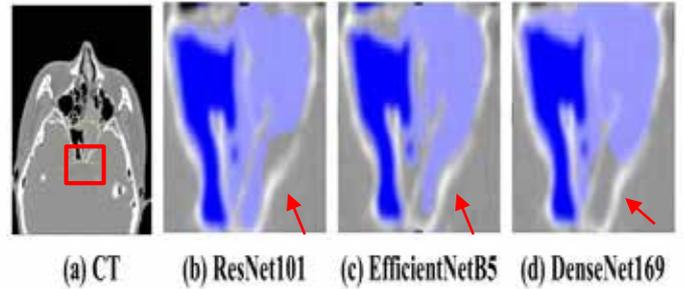


그림 4. 인코더에 따른 영상분할 결과 비교

본 연구에서는 몇가지 한계점이 존재한다. 첫 번째는 단일기관에서 획득된 데이터로만 학습이 진행되었기 때문에, 타기관 영상을 신경망에 적용하면 성능이 낮아질 수 있다. 따라서, 타기관 영상을 이용 시, 영상 간 도메인 특성의 일치화 과정이 필요하다. 두 번째는 3차원 해부학적 구조물을 2차원 단면 정보만을 이용하여 학습하였다. 즉, 신경망은 구조물의 모든 정보를 활용하지 못하고, 제한적인 정보만을 토대로 구조물을 영상분할하게 된다.

본 연구는 CT영상으로부터 전두동, 사골동, 접형동, 상악동, 뇌 및 안구 영역의 동시적 영상분할 딥러닝 모델을 제시하였음에 그 의의를 가진다. 앞으로 우리는 다양한 기관의 구조물 데이터를 확보함으로써, 다기관 데이터 기반 영상분할 연구로 확장하고자 한다.

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. Reference

- [1] Cappello ZI, Minutello K, Dublin AB, "Anatomy, Head and Neck, Nose, Paranasal Sinuses," in StatPearls [Internet], 2023.
- [2] K. Xiong et al., "Semi-Automatic Segmentation of Paranasal Sinus from CT images Using Fully Convolutional Networks," in GCCE, 2018, pp. 268-269.
- [3] N.L.Bui, S.H.Ong, and K. W.C.Foong, "Automatic segmentation of the nasal cavity and paranasal sinuses from cone-beam CT images," Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg., vol. 10, no. 8, pp. 1269-1277, 2015.
- [4] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation," 2015.
- [5] S. Jodon, "A survey of loss functions for semantic segmentation," 2020.

MeshFormer: 치아 교정 치료를 위한 자동 정렬

한지용^{1*}, 이원진^{1,2}

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링 전공¹

서울대학교 치의학대학원 영상치의학교실²

MeshFormer: Automatic Alignment of Teeth for Orthodontic Treatment

JiYong Han^{1*}, WonJin Yi²

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, South Korea¹

Department of Oral and Maxillofacial Radiology School of Dentistry, Seoul National University²

*jiyong@snu.ac.kr

Abstract

Orthodontic treatment is a sought-after dental procedure as it can enhance both aesthetics and oral function, despite its expense and dependence on orthodontic specialists. In recent years, with the development of digital dentistry, mesh data obtained from intraoral scans are often used for treatment and treatment planning. This study introduces a novel network structure that predicts normal occlusion from malocclusion mesh data.

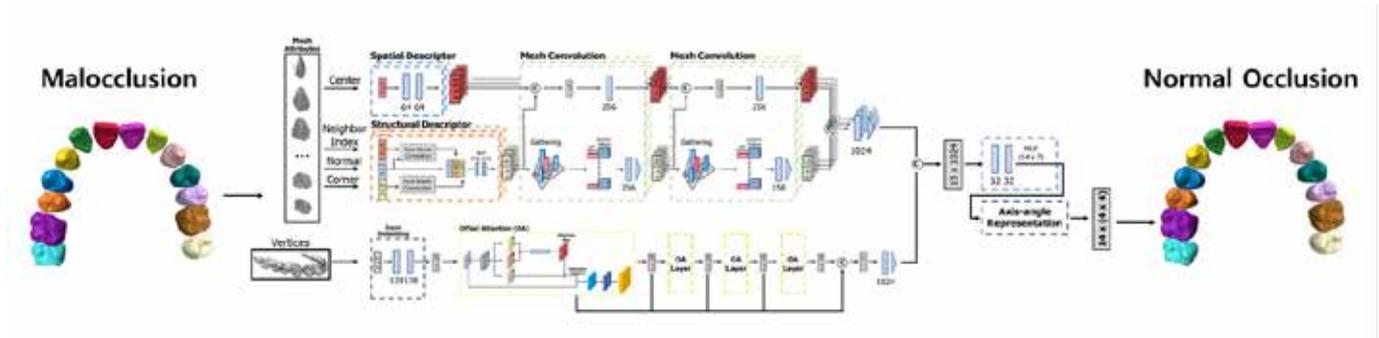


Fig.1 The overall pipeline and the network architecture of our proposed method

1. Introduction

Orthodontic treatment has been used for a long time to deal with dental and oral conditions. Patients with malocclusion might experience problems with functions, such as chewing, speaking, smiling, and also face aesthetic obstacles. It is essential to seek orthodontic treatment, which necessitates specialized planning and can last from a few months to several years. In addition to the financial and temporal requirements, a constraint is the diversity in the dental conditions of individual patients, which complicates the development of a bespoke orthodontic treatment.

Advancements in digital dentistry have transformed patient care in dentistry. Intraoral scans (IOS) are utilized to evaluate patients' oral cavity accurately. This evaluation allows for personalized treatment in various areas, such as implant planning and orthodontic treatment planning. Automated orthodontic treatment using IOS data is also an emerging field, with remarkable initial investigations. Guodong Wei et al. [1] proposed a two-stage framework for labeling tooth regions from 3D dental models using point cloud data. The framework includes four components: feature encoding, feature propagation, transformation regression, and tooth assembler modules. Wang, Chen et al. [2] used point cloud data, defined the landmarks essential for orthodontic treatments, then established a loss functions to process them. They proposed a network with a hierarchical structure of jaw-level, tooth-level, and landmark-level as input data to perform landmark prediction and predict the tooth transform matrix.

In this paper, we utilize mesh data that takes into account not only shape, but also orientation and other features to develop a novel MeshNet[3]-based network for processing mesh data. The Transformer[4] structure used in our network promises good performance in various fields. Moreover, we introduce loss functions that takes into consideration the shape of teeth and the anterior arch to optimize the network.

2. Materials and Method

2.1 Materials

The orthodontists at Seoul National University Dental Hospital collected the mesh data[5] used in this experiment. The data exclusively includes patients with normal occlusion who meet the following specified criteria.

- 1) No dental defects, except for the third molars, and all teeth must be erupted.
- 2) No dysfunction in the oral and maxillofacial region.
- 3) Regular arches with proper occlusion and no visible intra- or extra-oral asymmetries.
- 4) Intact teeth without damage or abnormal shape.
- 5) Koreans between the ages of 15 and 30.

In this study, collected data from 84 patients were used, and malocclusion data was utilized by randomly augmenting each data 10 times. Only teeth 11 to 27 within the maxillary region according to the Federation Dentaire Internationale (FDI) were included.

2.2 MeshFormer

The proposed network structure is presented in Fig.1. The network includes a Mesh attribute encoder, which applies the MeshNet[3] design to independently extract tooth local features from each tooth's mesh in parallel. It takes as input the center point, bary center, neighbor indicies, normal vector, and corner vector. The point cloud encoder, which utilizes a Transformer[4] architecture to extract significant global features from the point cloud of all teeth. It created from the vertices information obtained from the mesh obtained by IOS. The point cloud encoder applies the structure of the encoder area to extract features from the PCT[6]. The features extracted from all teeth globally and each tooth locally are combined and passed to the MLP. The MLP then generates the angle, axis and translation information necessary for the ultimate axis angle representation. Based on the output of network, a rigid transformation matrix is obtained and applied to the input malocclusion dentition to predict the normal dentition.

2.2 Loss Function

To optimize network, we consider the overall shape of the teeth as L_{teeth} , and the shape of anterior arch of the teeth, we used the lowest points of each tooth as L_{low} and the center of mass point L_{center} . The weighted sum of the entire cross, L_{total} was used and it is shown in equation 1. λ_{center} and λ_{low} are hyper parameters to control weights of L_{center} and L_{low} . All loss L were calculated using the distance-based metric MSE loss. Fig.2 shows the total points, center of mass, and lowest points used for loss.

$$L_{total} = L_{teeth} + L_{center} * \lambda_{center} + L_{low} * \lambda_{low} \quad (1)$$



Fig.2 From left to right, it represents all points, center of mass points, and lowest points

2.4 Implementation Detail

Our proposed network is implemented using the Python 3.8.16 and the Pytorch 2.0.1 framework, trained and tested on a server with AMD Ryzen Threadripper PRO 3955WX 16-Cores, 512 RAM with Bcidia GEFORCE RTX 4090. The batch size was 4. It optimized with AdamW optimizer with 1e-3 initial learning rate and reduce with ReduceOnPleate scheduler in the Pytorch. Training was done for a total of 1,000 epochs with early stop applied if validation loss does not decrease for 60 epochs. The final model was selected with the lowest validation loss.

3. Results

The experimental assessment was evaluated with the predicted normal dentition for malocclusions of 9 patients randomly augmented by factor 10, along the suggested loss for the corresponding ground truth. The average of the Euclidian distance difference of all points is 9e-3mm, while the center of mass points and the lowest point to consider anterior arch calculated 4e-3mm and 1e-2mm respectively.

Fig.3 and Fig.4 provide a visual representation of the performance of the optimized network. Fig.3 shows the attention map obtained from the attention layer of MeshFormer's point cloud encoder. The attention map for the key point black spot is visualized and it can be seen that neighboring regions are being attended to for the key point. Fig.4 shows the input malocclusion, predict normal dentition and ground truth for four test samples.



Fig.3 The point-wise attention map for different query points (indicated by •), rainbow color range (blue to red) indicating increasing attention weight

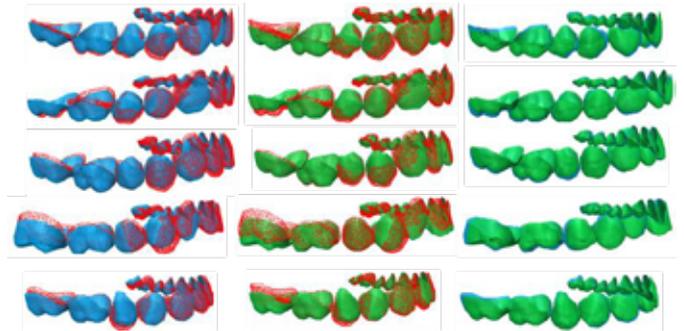


Fig.4 The red wireframe, blue mesh and green mesh represent the input data with malocclusion dentition, the ground truth and the predicted results

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: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711174543, KMDF_PR_20200901_0011). This work was also supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611).

5. Reference

- [1] WEI, Guodong, et al. TANet: towards fully automatic tooth arrangement. In: Computer Vision–ECCV 2020: 16th European Conference, Glasgow, UK, August 23–28, 2020, Proceedings, Part XV 16. Springer International Publishing, 2020. p. 481-497.
- [2] WANG, Chen, et al. Tooth Alignment Network Based on Landmark Constraints and Hierarchical Graph Structure. IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics, 2022.
- [3] FENG, Yutong, et al. Meshnet: Mesh neural network for 3d shape representation. In: Proceedings of the AAAI conference on artificial intelligence. 2019. p. 8279-8286.
- [4] VASWANI, Ashish, et al. Attention is all you need. Advances in neural information processing systems, 2017, 30.
- [5] KIM, Hwee-Ho, et al. Developing a three-dimensional statistical shape model of normal dentition using an automated algorithm and normal samples. Clinical Oral Investigations, 2023, 27.2: 759-772.
- [6] GUO, Meng-Hao, et al. Pct: Point cloud transformer. Computational Visual Media, 2021, 7: 187-199.

1-D 합성곱 신경망을 사용한 PPG 기반 인간행동인식 가능성 탐구

윤수연^{1,2}, 이성한², 류세민^{1,2}, 정인철^{1,2*}

한림대학교 정보과학대학 인공지능융합학과¹

한림대학교 뇌혈관질환선도연구센터²

Exploring the possibility of PPG-based human activity recognition using 1-D CNN

Suyeon Yun^{1,2}, Sunghan Lee², Semin Ryu^{1,2}, In cheol Jeong^{1,2*}

Department of Artificial Intelligence Convergence, Hallym University, Korea¹

Cardiovascular Disease Research Center, Hallym University, Korea²

*incheol.jeong@hallym.ac.kr

Abstract

Most human activity recognition (HAR) studies use inertial measurement units (IMUs), but studies using bio-signals such as electrocardiography (ECG) and photoplethysmography (PPG) have been increasing recently. If HAR can be done only with PPG, removing IMU can be considered from devices that use PPG and IMU in parallel. This study was designed and experimented on six different actions from 40 people. The acquired PPG was classified using the 1-dimensional convolutional neural network (1-D CNN) technique, and as a result, six classes of activities were successfully classified with an accuracy of 88%. This result suggests recognizing real-life actions using only PPG and proposes low-cost wearable devices that can be used for a long time with low power by eliminating the IMU.

1. 연구 배경

인간 행동 인식(Human Activity Recognition, HAR)은 센서와 컴퓨터 시스템을 이용해 인간의 행동을 인식하는 기술이다[1]. HAR 분야에서는 주로 관성 측정 장치(Inertial Measurement Unit, IMU) 센서를 활용한 연구가 지배적이거나 최근에는 심전도(Electrocardiography, ECG)와 광용적맥파(Photoplethysmography, PPG) 같은 생체신호를 사용하여 동작을 인식하는 사례들이 늘고 있다[2].

ECG는 심장 주기에서 발생하는 전기적 변화를 감지한다[2]. 착용형 ECG는 HAR 분야에서 높은 잠재력을 지니고 있지만, 전극이 필요하므로 추가 비용이 발생하고 사용 시마다 전극의 부착이 필요하다는 단점이 있다.

PPG는 심박수와 심혈관 리듬 측정을 위한 대안으로, 심장 주기 혈류 변화시 혈관 조직의 빛 흡수를 변화를 감지한다[3]. ECG와 달리 추가적인 고가의 장치나 도구가 필요하지 않으며 스마트워치 등 많은 웨어러블 장치에 내장된 산소 농도계 센서를 사용하므로 HAR의 접근성에 유리하다[4].

하지만 PPG 센서의 주요 제한 사항 중 하나는 움직임 노이즈 대한 민감도이다. 사용자의 신체 활동 수행 시 움직임에 의한 손상으로 특징을 추출하기 어렵다는 문제가 있다[5]. 때문에 근래 HAR 연구에서는 PPG 신호를 IMU, ECG 신호의 보조로서 사용되는 경우가 많다[6].

만약 PPG만으로도 동작 인식이 가능할 경우 동작 관련 정보만을 지닌 IMU 센서를 제거하여 배터리 지속시간을 늘리고 저전력으로 장시간 사용이 가능한 경제적인 웨어러블 기기를 만들 수 있는 가능성이 있다.

따라서 본 연구에서는 일상생활에서 빈번히 수행되는 6가지 동작 시 PPG 신호를 측정하였고, 1차원 합성곱 신경망(1-Dimensional Convolutional Neural Network, 1-D CNN) 기반 End-to-end 모델을 구현하여 PPG 신호만으로 실생활에 가까운 활동의 동작 인식 가능성을 탐색하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1. 데이터셋

실험은 한림대학교 생명윤리위원회의 승인을 받아 수행되었으며 (HIRB-2022-025), 심폐 장애가 없는 만 19세 이상의 건강한 성인 남녀 각 20명을 대상으로 수행되었다. 실험 전 모든 실험참가자의 동의를 받았다. 측정에는 BIOPAC 사의 MP150 장비를 사용하였고, PPG는 312.5Hz의 샘플링 속도로 기록되었다. 행동 패턴은 총 6가지(수면, 업무, 계단 오르내리기, 보행, 경보, 달리기)를 수집하였다. 수면 패턴은 요가 매트에 10분간 눈 감은 채 누워있는 상태를 기록하였다. 업무 패턴은 5분간 의자에 앉아 자유롭게 행동하도록 하였다. 계단 오르내리기는 동일한 운동 강도를 위해 120BPM으로 스텝 박스를 5분간 오르내릴 것을 요청하였다. 걷기와 경보, h달리기는 230명의 보행 속도를 측정한 연구를 바탕으로[7] 걷기 5km/h, 경보 6km/h, 달리기 8km/h로 러닝머신에서 5분간 측정되었다. 측정 시 실제 보행과 유사한 데이터 취득을 위해 손잡이를 잡지 않을 것을 요청하였다. 측정 종료 후 참가자의 상태에 따라 충분한 휴식 시간을 제공하였다.

2.2. 전처리

전처리는 다운샘플링, 신호 분할, 학습 테스트 데이터 분할, 정규화의 네 단계로 이뤄진다. 획득된 PPG 신호는 64Hz로 다운샘플링되었으며 5초 간격으로 분할되었다. 수면 클래스는 10분 중 5분간의 데이터만 추출하여 사용하였다. 그 후 클래스 별로 학습과 테스트 데이터를 70%, 30%의 비율로 분할하였다. 분할된 학습, 테스트 데이터는 전체 데이터를 기준으로 최소 최대 정규화가 적용되었다. 전처리 후 최종적으로 분할된 신호는 각 클래스별 학습 데이터 1680개, 테스트 데이터 720개로 6개 클래스에 대하여 학습 데이터 10080개, 테스트 데이터가 4320개가 사용되었다.

2.3. 분류 모델

본 논문에서는 PPG 기반 동작 분류를 위해 1-D CNN 구조를 갖는 딥러닝 모델을 제안하였다. 모델의 입력으로는 5초 단위로 분할된 (320, 1) 크기의 PPG신호 벡터가 사용되었다. 제안된 1-D CNN 모델의 구조는 1차원의 합성곱과 풀링이 3번 반복되며 드롭아웃과 두개의 1차원 합성곱, 풀링, 드롭아웃, 완전연결계층과 소프트맥스 활성화 함수로 구성된다. 최종적으로 입력 신호가 6가지 동작 중

어떤 동작에 해당하는지의 결과가 출력되도록 학습된다. 모델의 자세한 구조는 그림 1에 나타내었다.

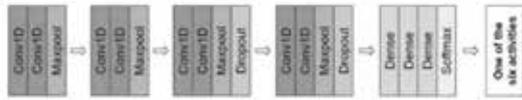


그림 1. 제안된 1-D CNN 구조

3. 연구 결과

표 1은 테스트 데이터에 대한 모델의 성능 비교 결과이다. 모델의 6클래스 분류 정확도는 88%였고, 모든 클래스의 f1-score가 80% 이상을 달성하였다. 그림 2에는 각 클래스에 대한 혼동행렬을 나타내었는데, 달리기의 성능이 95%로 타 클래스에 비하여 높은 성능을 보였다. 보행과 경보 클래스가 서로를 오분류하는 비율이 높은 현상을 보였는데, 두 클래스의 러닝머신에서의 속도, 보행동작 등의 유사성이 다른 클래스에 비하여 높았던 것이 원인으로 추측된다.

Class	Precision	Recall	F1	Support
Sleep(SL)	0.93	0.89	0.91	720
Sit(SI)	0.87	0.91	0.89	720
Stair(ST)	0.84	0.91	0.87	720
Walk(W)	0.84	0.81	0.83	720
Walking Fast(WF)	0.83	0.79	0.81	720
Run(R)	0.96	0.95	0.95	720
Average	0.88	0.88	0.88	4320

표 1. 테스트 데이터에 대한 모델의 성능비교



그림 2. 테스트 데이터셋에 대한 혼동행렬

4. 논의

4.1. 측정장비의 공간적 제약

신호 측정에는 BIOPAC사의 MP150이 사용되었는데, PPG 센서가 장비로부터 멀어질 경우 신호의 측정이 불가하여 계단 오르내리기와 보행동작 수행 시 스텝박스, 러닝머신을 사용해 참가자의 물리적 이동을 최소화하였다. 이러한 제약은 동작 인식에서 실생활 신호와는 다른 특성을 만들어낼 가능성이 있다. 따라서 추후에는 스마트워치 등의 무선 웨어러블 장비를 사용하여 좀 더 실생활과 가까운 데이터의 수집과 분석을 수행할 필요성이 있다.

4.2. 최적 입력신호의 단위

본 연구에서는 입력신호의 단위를 5초로 사용하였으나 최적의 입력 단위에 대해서는 추가 분석의 여지가 있다. 최적의 길이가 1-2초[8]라 보고하는 연구가 있는가 하면, 입력 길이와 성능이 비례한다는 보고[9]도 있어 입력신호 길이에 따른 성능의 최적화에 관한 추가 연구가 필요하다.

4.3. 모델의 일반화

개발된 모델은 학습에 사용된 사용자에게 대해서는 준수한

성능을 보이지만 학습되지 않은 새로운 사용자의 데이터에 대해서는 테스트되지 않았으므로 범용적인 환경에서 성능의 일반화는 보장할 수 없다. 따라서 추후에는 학습환경에서 사용되지 않은 새로운 사용자에게 대한 테스트와 동시에 강건하고 범용적인 모델을 개발할 필요성이 있으며, 이를 위하여 추가적인 데이터 확보와 정교한 모델의 튜닝 등이 필요하다.

5. 결론

PPG는 대부분의 웨어러블 장치에서 측정할 수 있으므로 실용적이지만 움직임 노이즈에 매우 민감하여 제한적으로만 사용되고 있다. PPG만을 사용하여 동작을 인식할 수 있다면, IMU 센서를 제외하고 배터리 수명을 연장시킬 수 있는 경제적인 웨어러블 기기를 개발할 수 있는 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 일상생활과 가까운 6가지(수면, 업무 및 공부, 계단 오르내리기, 보행, 경보, 달리기)의 행동 데이터를 직접 수집하였고, 40명의 PPG 신호를 사용하여 인간의 동작을 분류하는 1-D CNN 모델을 제안하였다. 그 결과 6클래스 동작인식에서 88%의 분류율을 달성하여 PPG 신호만으로도 실생활에 가까운 6가지 종류의 행동 인식이 가능함을 확인하였다. 추후에는 스마트워치 등 웨어러블 디바이스를 통한 실제 생활 데이터의 행동 인식이 가능할 것으로 기대한다.

6. Acknowledgements

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임.(No. 2022R1A5A8019303)

참고 문헌

- [1] Serpush F., Menhaj M.B., Masoumi B., Karasfi B. Wearable sensor-based human activity recognition in the smart healthcare system. *Comput. Intell. Neurosci.*, 2022 (2022)
- [2] S. Mekruksavanich, P. Jantawong, N. Hnoohom and A. Jitpattanakul, Classification of Physical Exercise Activity from ECG, PPG and IMU Sensors using Deep Residual Network, 2022 Research, Invention, and Innovation Congress: Innovative Electricals and Electronics (RI2C) 2022.
- [3] Alian, A.A., Shelley, K.H. Photoplethysmography: Analysis of the Pulse Oximeter Waveform. In *Monitoring Technologies in Acute Care Environments*. Springer, New York, NY.
- [4] Almanifi ORA, Khairuddin IM, Razman MAM, Musa RM, Majeed APA (2022) Human activity recognition based on wrist ppg via the ensemble method. *ICT Express*
- [5] B. Keerthiveena and S. Esakkirajan, "Denoising of PPG signal by wavelet packet transform," 2017 International Conference on Intelligent Computing, Instrumentation and Control Technologies (ICICT), Kerala, India, 2017, pp. 608-612,
- [6] Hnoohom N, Mekruksavanich S, Jitpattanakul A. Physical Activity Recognition Based on Deep Learning Using Photoplethysmography and Wearable Inertial Sensors. *Electronics*. 2023; 12(3):693.
- [7] Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997 Jan;26(1):15-9.
- [8] Banos, O. Galvez, J.-M. Damas, M. Pomares, H. Rojas, I. Window Size Impact in Human Activity Recognition. *Sensors* 2014, 14, 6474-6499.
- [9] Afzali Arani, M.S. Costa, D.E. Shihab, E. Human Activity Recognition: A Comparative Study to Assess the Contribution Level of Accelerometer, ECG, and PPG Signals. *Sensors* 2021, 21, 6997.

머신러닝 기반 NLP를 활용한 흉부 CT에서의 관상동맥 석회화 중증도 분류 연구

백영서¹, 김영재², 김은영³, 김광기^{2*}

가천대학교 바이오헬스의공학과¹

가천대학교 IT 융합대학 의용생체공학과²

가천대학교 의과대학 길병원 영상의학과³

A study of coronary artery calcification severity classification on chest CT using machine learning-based NLP

Young Seo Baik¹, Young Jae Kim^{2,3}, Eun Young Kim⁴, Kwang Gi Kim^{2,3*}

¹Department of Biohealth & Medical Engineering, Gachon University, Republic of Korea

²Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Republic of Korea

³Department of Radiology, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Republic of Korea

*kimkg@gachon.ac.kr

Abstract

Chest CT is crucial for heart disease prediction, with coronary artery calcification as a key marker. To address the challenges of widespread evaluation, this study explored a machine learning model using NLP techniques. The research developed models to predict coronary artery calcification presence and severity using chest CT reports and patient data, with the LR model excelling in presence prediction and the XGB model in severity prediction. Combining NLP and image analysis through machine learning holds promise for patient prognosis and medical research. Furthermore, it contributes to building valuable big data resources for diverse clinical studies.

1. 연구 배경

흉부 CT는 널리 시행되는 영상의학 검사로, ECG 동기화를 하지 않지만 항상 심장이 검사 범위 내에 포함되며 관상동맥 석회화(coronary calcification, CAC) 정도는 향후 심장 질환의 발현 여부를 예측하는 유의미한 인자로 입증되어 있다[1]. 2016년 SCCT/STR 가이드라인에 따르면, 40세 이상 성인에 대한 관상동맥 석회화는 모든 비조영증강 흉부 CT 검사에서 평가 및 보고되는 것이 추천되고 있다[2].

전문 인력 부족 및 제한된 시간 등으로 실제 임상 현상에서는 모든 비조영증강 흉부 CT에서 관상동맥 석회화 여부를 평가하는 것은 제한점이 있다. 또한, 다양한 영상 검사를 통한 인공지능 기술이 개발되고 있지만, 이를 위해서 필수적인 빅데이터에 대한 참조표준 마련을 위한 전문가 레이블링은 현실적으로 어려움이 있다. 본 연구에서는 자연어처리(natural language processing, NLP) 기법을 활용한 관상동맥 석회화 판독문이 Mild, Moderate, Severe 3가지의 중증도 단계 중 어느 단계에 해당하는지 자동으로 예측하는 인공지능 모델을 개발하여 의료진을 보조하는 기술을 제안하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1. 데이터 수집

본 실험에 사용된 데이터는 가천대학교 길병원에서 흉부 CT 및 관상동맥 석회화 CT 촬영한 환자를 대상으로 자유형식 텍스트 형태로 저장된 영상 판독문을 수집하였다.

관상동맥 언급 이진 분류 실험의 학습 데이터셋은 관상동맥 석회화 언급이 없는 데이터 3,958개와 언급이 있는 데이터 1,319개를 수집하였다. 수집된 데이터를 기반으로 8:2 비율로 표 1과 같이 학습 데이터 4,221개, 평가 데이터 1,056개로 나누어 사용되었다. 또한,

관상동맥 석회화 중증도 분류 실험의 학습 데이터셋은 중증도 Mild 524개, Moderate 223개, Severe 168개를 수집하였다. 수집된 데이터를 기반으로 8:2 비율로 표 1과 같이 학습 데이터 731개, 평가 데이터 184개로 나누어 사용되었다.

표 1. 관상동맥 석회화 언급 유무 및 중증도 예측을 위한 데이터셋

	Binary-class		Multi-class		
	No mention	Mention	Mild	Moderate	Severe
Type of image data					
Train data	3,166	1,055	419	178	134
Test data	792	264	105	45	34
Total	5,277		915		

2.2. 데이터 전처리

흉부 CT 임상 데이터(영상 판독문)의 모든 텍스트 데이터를 모두 소문자로 변환하여 대소문자의 구분을 없애 최적의 전처리 방법들을 선택하였다. 구두점, 기호 등을 포함한 특수문자들을 공백으로 바꾼 후, 문장 내 불필요한 공백들을 제거하였다. 또한, 분석의 정확성과 성능을 향상시키기 위해 전치사, 관사, 접속사 등이 포함된 불용어들을 제거하였다. 문장의 길이가 서로 다르기 때문에 병렬 연산을 위해 임의로 동일하게 맞춰주는 패딩 처리를 하였다. 전처리 완료된 데이터들을 모델 입력으로 넣어주기 위해 단어 단위로 분할하여 모델 별 각각의 용어 빈도-역 문서 빈도(TF-IDF) 토큰화 과정을 진행하였다[3]. TF-IDF에서 TF는 특정 단어가 하나의 데이터 안에서 등장하는 횟수를

나타내고, DF는 문서의 빈도 값을 나타낸다. 특정 단어가 해당 문서에 자주 등장하지만, 다른 문서에는 많이 없는 단어일수록 높은 값을 가지게 된다.

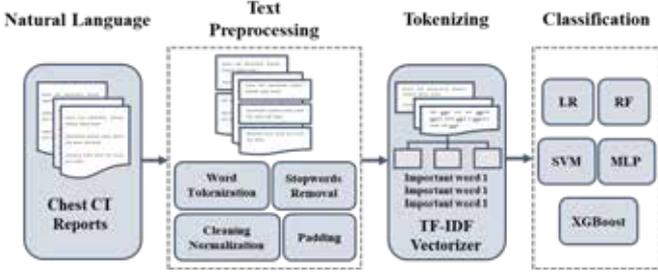


그림 1. NLP를 활용한 관상동맥 석회화 중증도 분류 개요도

2.3. 학습 모델 및 평가 방법

흉부 CT 임상 데이터(영상 판독문)가 관상동맥 석회화 언급 유무에 대한 머신러닝 기반 이진 분류를 1차적으로 진행한 후, 중증도에 대한 다중 분류를 하여 선형 회귀(LR), 랜덤 포레스트(RF), 서포트 벡터 머신(SVM), XG부스트(XGB), 다중 퍼셉트론(MLP)의 5가지 머신러닝 모델을 사용하여 모델의 성능을 비교 진행하였다.

분류 성능을 평가하기 위해 정밀도(precision)과 재현율(recall)의 조화 평균값을 의미하는 f1-score를 통해 이진 분류와 다중 분류 모델의 성능을 검증하였다. 모든 임계값에서 분류 모델의 성능을 보여주는 ROC의 곡선 아래 영역을 나타내는 AUC 분석을 사용하여 5가지 머신러닝 모델의 성능을 비교하였다.

3. 연구 결과

TF-IDF 벡터화를 적용한 흉부 CT의 임상 데이터(영상 판독문)를 5가지 머신러닝 모델에 적용하여 성능을 비교 하였다.

전처리된 흉부 CT의 임상 데이터(영상 판독문)에서 관상동맥 석회화 언급 유무에 대한 머신러닝 기반 이진 분류 성능 결과를 표 2와 같이 나타내었다. 머신러닝 모델 중에서 LR 모델에서 f1-score가 가장 높은 성능을 달성 하였다. 또한, 이진 분류 성능 결과는 머신러닝 모델 전체적으로 예측 분류 성능이 높은 것으로 나타났다.

표 2. 관상동맥 언급 유무 이진분류 성능 결과

Model	Recall	Accuracy	Precision	F1-score
LR	0.99±0.02	0.96±0.04	0.87±0.06	0.99±0.01
RF	0.95±0.02	0.98±0.01	0.98±0.01	0.96±0.01
SVM	0.98±0.02	0.98±0.01	0.95±0.01	0.96±0.01
XGB	0.98±0.02	0.98±0.01	0.96±0.01	0.97±0.01
MLP	0.95±0.02	0.95±0.01	0.88±0.01	0.91±0.01

전처리된 흉부 CT의 임상 데이터(영상 판독문)가 Mild, Moderate, Severe 중 어떤 중증도에 해당하는지 예측한 머신러닝 기반 다중 분류 성능 결과를 표 3과 같이 나타내었다. 머신러닝 모델 중에서 XGB 모델에서 Recall, Accuracy, Precision, F1-score가 가장 높은 성능을 달성하였다.

표 3. 관상동맥 중증도 다중분류 성능 결과

Model	Recall	Accuracy	Precision	F1-score
LR	0.76±0.11	0.87±0.02	0.77±0.08	0.77±0.09
RF	0.78±0.16	0.89±0.02	0.83±0.03	0.80±0.10
SVM	0.72±0.17	0.87±0.02	0.77±0.06	0.74±0.12
XGB	0.93±0.01	0.95±0.01	0.91±0.05	0.92±0.03
MLP	0.56±0.24	0.79±0.05	0.64±0.05	0.58±0.15

그림 2와 같이 관상동맥 언급 유무 이진 분류에서 5가지 머신러닝 모델에 대해 전체적으로 AUC가 1.0에 가까운 것을 확인할 수 있다. 관상동맥 석회화 중증도 다중 분류에서 XGB 모델이 AUC가 가장 높은 것을 알 수 있다.

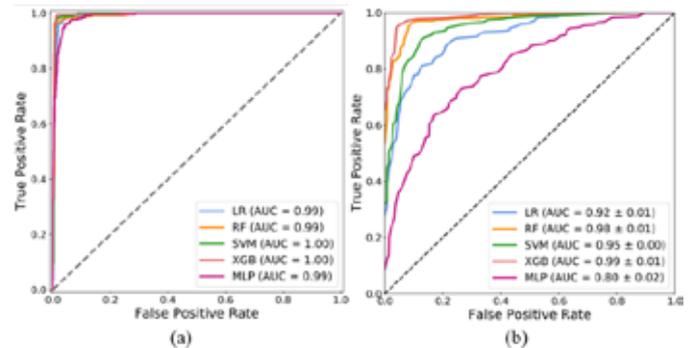


그림 1. 관상동맥 석회화 예측 분류에 대한 ROC curve 결과 (a) 관상동맥 언급 유무에 대한 이진분류, (b) 관상동맥 석회화 중증도에 대한 다중분류

한 가지 벡터화 방법으로만 실험을 진행하여 한계점이 생길 수 있다. 추후 연구 방향으로, 토큰의 벡터 표현인 DFM을 얻은 결과로 유니그램, 유니그램+tf-idf, 바이그램, 바이그램+tf-idf 등 유형 벡터화를 사용하여 비교 분석하는 실험이 필요할 것으로 보인다.

본 연구를 통한 NLP를 활용한 흉부 CT 판독문에서의 관상동맥 석회화 중증도 분류 연구는 환자의 예후예측 및 조기 치료에 도움이 될 것으로 생각된다. 또한, 구축된 빅데이터는 인공지능 자연어처리 연구를 위한 중요한 데이터로 활용되어 다양한 임상 연구를 수행할 수 있는 기반이 될 수 있을 것으로 기대된다.

4. 참고 문헌

[1] C. Chiles, F. Duan, G. W. Gladish., et al. "Association of coronary artery calcification and mortality in the national lung screening trial: a comparison of three scoring methods." *Radiology*, Vol 276, No.1, p.82-90, 2015

[2] H. S. Hecht, P. Cronin, M. J. Blaha., et al. "2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology." *Journal of cardiovascular computed tomography*, Vol 11, No.1, p.74-84, 2017

[3] G. Salton, and C. Buckley. "Term-weighting approaches in automatic text retrieval." *Information processing & management*, Vol 24, No.5, p.513-523, 1988

연령별 학습용 데이터를 이용한 해마 분할 모델의 정확도 평가

김수현¹, 서해석¹, 윤의철^{1*}

대구가톨릭대학교 의공학과¹

Accuracy Assessment of Hippocampus Segmentation Model Using Training Data by Age group

Suhyun Kim^{1*}, Haeseok Seo^{1*}, Uicheul Yoon¹

Department of Biomedical Engineering, Daegu Catholic University

*yoonuc@cu.ac.kr

Abstract

As individuals age, structural changes occur in the human brain, including a reduction in volume, marking the process of aging. These changes can be observed through magnetic resonance imaging of the brain. Brain image segmentation is an active area of research, with a particular emphasis on machine learning methods. Supervised learning, a subset of machine learning, involves training models using labeled input data, and the diversity of the training data can lead to varying results. In this study, deep learning techniques were employed to analyze brain images, with a specific focus on dividing the data by age groups. The model was trained on datasets specific to different age categories, including puberty, adolescence, young adult, middle-aged, old-aged, and an all-age group. Subsequently, the model's performance was validated using ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) data. Among the six models trained for different age groups, the middle-aged model exhibited the highest performance, with a Dice Similarity Coefficient (DSC) of approximately 0.92. When validated with ADNI data, the middle-aged model achieved a DSC of 0.73 ± 0.16 for Alzheimer's Disease (AD) patients and 0.78 ± 0.07 for Mild Cognitive Impairment (MCI) patients. Normal individuals (NL) showed a DSC of 0.78 ± 0.81 , which was similar to the MCI group. In the case of the old-aged model, the DSC for AD patients was 0.79 ± 0.04 , but 13% of the segmentations contained errors. For MCI patients, the DSC was 0.75 ± 0.15 , with 11% of the segmentations showing inaccuracies. Normal individuals (NL) achieved the highest DSC at 0.81 ± 0.03 , but 20% of the segmentations across all groups contained errors.

1. 연구 배경

사람의 뇌는 나이가 증가함에 따라 구조적인 변화가 생기고, 부피가 줄어들면서 노화 과정을 거친다. 이러한 노화 현상은 뇌 자기공명영상을 통해 확인할 수 있다.

뇌 영상 분할은 다양한 방법을 통해 연구되고 있으며, 이 중에서 머신 러닝(Machine Learning)과 관련된 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 머신 러닝의 한 분류인 지도 학습(Supervised Learning)은 정답이 있는 입력 데이터를 활용하여 학습시키는 방법으로, 학습 데이터(Training Data)의 다양성에 따라 결과가 다르게 나타난다. 특히 뇌 자기공명영상 분석에서는 지도 학습 기술이 빈번하게 활용되며, 동일한 모델을 사용하더라도 학습 데이터의 다양성이 결과에 큰 영향을 미친다. 따라서 딥 러닝을 활용하여 뇌 영상을 분석할 때 연령에 따른 차이가 나타날 수 있다.

본 연구에서 뇌 자기공명영상에서 해마(hippocampus) 영역을 분할하는 모델의 성능이 연령대별로 나누어진 학습 데이터로부터 어떤 영향을 미치는지 살펴보고, ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 데이터를 통해 모델의 성능을 검증하고자 한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터 수집

뇌 영역 분할에 사용된 학습 데이터는 공개 데이터로 Human Connectome Project (HCP)의 뇌 자기공명영상 데이터를 이용하였다. (<https://www.humanconnectome.org/>). 총 1700명의 데이터를 5개의 연령대 그룹으로 구성하였으며 13세까지 Puberty, 21세까지 Adolescence, 35세까지 Young-Adult, 60세 이전을 Middle-Aged, 60세

이후를 Old-Aged로 분류하였다[1]. 테스트 데이터는 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 데이터 중 Baseline 데이터를 활용하였다(<https://adni.loni.usc.edu/>). 55세에서 90세 사이로 분포되어 있으며 AD(Alzheimer's Disease) 환자 30명, MCI(Mild Cognitive Impairment) 환자 68명, 정상인(Normal Control) 45명으로 분류하였다.

2.2 데이터 전처리

자기공명영상은 컴퓨터를 이용한 이미지 분할 획득 과정에서 신호 대 잡음 비(SNR)나 밝기, 대비 등 신호의 강도(intensity)가 일정하지 않으므로 정규화 하기 위하여 전처리 과정을 수행했다. 영상의 불균일한 밝기를 보정한 후 표준화된 공간인 정위 공간(Stereotaxic space)에 정합(Registration)하였다. 뇌 분석에 필요하지 않은 뼈, 안구, 소뇌 등을 BET(Brain Extraction Tool)을 통해 제거하였다. 이러한 일련의 과정은 CIVET Processing Pipeline을 이용하여 진행하였다(<https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/CIVET>). 이후 그래프컷 기반 분할 방법으로 해마 영역을 추출하였으며 학습 데이터 및 정확도를 비교하기 위한 기준으로 사용하였다[2].

2.3 모델 학습

U-net 모델은 의공학 분야에서 이미지 분할(Image Segmentation)을 위해 주로 사용되는 전통적인 모델이다. 본 연구에서 사용된 3D 기반 U-net 모델로 의공학 분야에서 이미지 분할(Image Segmentation)을 위해 주로 사용된다. 완전 합성곱 네트워크(Fully Convolutional Network, FCN)을 기반으로 한 End-to-End 방식이다. 기본 구조는 Contracting path와 Expanding path로 이루어져 있다[그림

1]. Contracting path에서는 과적합 방지를 위해 drop out 기술을 활용한다. 또한 그룹 정규화(Group Normalization)와 3X3 3D convolution 연산, 활성 함수 LeakyReLU(Leaky Rectified Linear Unit)를 이용한 계산을 3번 거치고 Down sampling을 한다. 계산된 결과값은 Expanding path로 복사되어 입력 값으로 활용되며, expanding path의 결과값인 up sampling된 이미지를 병합(concatenation)하여 최종 결과를 출력한다. 계산을 수행하며 모델의 가중치를 최적화하기 위한 알고리즘으로 경사 하강법(Gradient Descent)의 한 종류인 Adam(Adaptive Moment

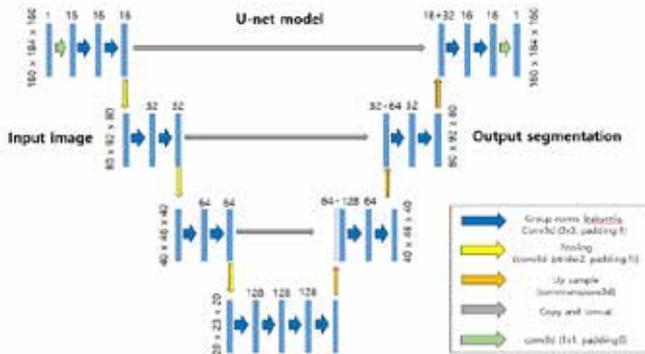


그림 1. U-net model 아키텍처

Estimation)을 활용하였다.

학습 데이터는 연령별로 5개로 나누어진 그룹과 전 연령대 그룹으로 전체 6개의 모델을 학습하였다. 전 연령대 모델은 연령별로 나누어진 그룹에서 무작위로 일부 추출된 데이터로 구성되었다. 이때, K-Fold 교차 검증(K-fold cross-validation)으로 각 그룹별로 약 200개의 데이터를 학습 데이터로, 나머지 데이터는 검증 데이터(validation data)와 테스트 데이터(test data)로 분류하였다. 모든 데이터가 교차 검증에 참여하도록 랜덤으로 나누었으며, 각 모델에서 총 100번의 반복 학습(epoch)을 진행하도록 하였다. 총 6개 모델의 정확도를 딥 러닝 성능 평가 지표인 다이스 유사 계수(Dice Similarity Coefficient, DSC)로 비교하였다. 다이스 유사 계수는 기준 데이터와 모델 예측 데이터가 얼마나 유사한 지 확인하는 지표이다. 이를 통하여 모델의 성능 차이를 살펴 보았으며, ADNI 데이터인 AD 환자 30명, MCI 환자 68명, 정상인 45명 데이터를 Middle-Aged 모델과 Old-Aged 모델에 적용하여 다이스 유사 계수를 비교하였다.

3. 연구 결과

연령별로 나누어진 학습 데이터를 사용한 모델을 평균 다이스 유사 계수로 나타내었다[그림 2]. Puberty 모델에서는 0.91 ± 0.01 로 나타났으며 Adolescence 모델에서는 0.90 ± 0.02 , Young-Adult 모델의 경우 0.95 ± 0.01 로 나타났다. Middle-Aged 모델에서는 0.92 ± 0.01 , Old-Aged 모델에서 0.90 ± 0.00 , 마지막으로 전 연령대(ALL) 모델에서는 0.91 ± 0.00 의 다이스 유사 계수로 나타났다. 결과를 확인했을 때 학습 데이터와 같은 연령대를 테스트 데이터로 사용했을 때 다이스 유사 계수가 높게 나왔으며, 평균적으로 가장 높은 계수를 가진 모델은 Middle-Aged 모델에서 0.92 로 가장 높게 나왔다.

다음으로 Middle-Aged 모델과 Old-Aged 모델에 테스트한 AD 환자, MCI 환자, NL 환자의 다이스 유사 계수를 확인한 결과이다[그림 3]. ADNI 데이터 연령대의 분포도가 본 연구에서 분류한 Middle-Aged, Old-Aged의 연령대와 가장 유사하므로 Middle-Aged 모델과 Old-Aged 모델을 사용하였다. Middle-Age 모델에서 AD 환자는 0.73 ± 0.16 으로,

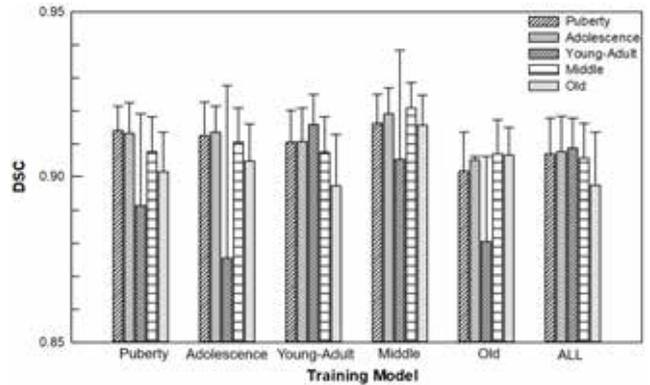


그림 2. 연령별 학습 데이터 모델의 다이스 유사 계수

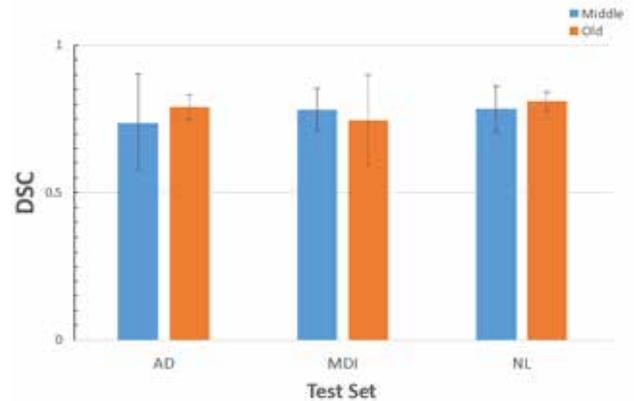


그림 3. Middle-Aged 모델과 Old-Aged 모델에 테스트한 AD 환자, MCI 환자, NL의 다이스 유사 계수

MCI 환자는 0.78 ± 0.07 로 나타났다. 정상인(NL)의 경우 0.78 ± 0.81 로 유사하게 나타났다. Old-Aged 모델에서 AD 환자는 0.79 ± 0.04 였으나 13%가 오류가 나타났다. MCI 환자는 0.75 ± 0.15 로 11%가 분할에 실패했다. 정상인(NL)은 0.81 ± 0.03 으로 가장 높은 결과를 보여줬으나 전체에서 20%의 오류가 나타났다. 본 연구에서는 다이스 유사 계수가 가장 높은 Middle-Aged 모델과 테스트 데이터의 평균 연령대에 맞는 Old-Aged 모델을 서로 비교하였을 때 Old-Aged 모델의 결과가 높게 나온 이유는 학습 데이터의 연령대와 테스트 데이터의 연령대가 유사하기 때문이다. 따라서 연령대 별로 나누어진 학습 데이터를 이용한 영역 분할 모델의 경우 성능에 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

5.참고 문헌

- [1] HS Seo et al. *Journal of Biomedical Engineering Research*, 44(1), p.2-3, 2023
- [2] KC Kwak et al. *Magnetic Resonance Imaging*, 31(7), p.1190-1196, 2013

응급실 중증도 자동 분류를 위한 의료진 환자 대화 내용 기반의 인공지능 자연어처리 모델 연구

서재원¹, 김영재², 김광기^{1,2*}

가천대학교 융합의과학과 의용생체공학전공¹

가천대학교 의용생체공학과²

An artificial intelligence algorithm for automatic classification of severity using conversation in emergency room

Jae Won Seo¹, Young Jae Kim², Kwang Gi Kim^{1,2}

¹Department of Health Sciences and Technology, Gachon Advanced Institute for Health & Sciences and Technology (GAIHST), Gachon University, Incheon, 21565 Republic of Korea

²Department of Biomedical Engineering, College of IT Convergence, Gachon University, Gyeonggi-do, Republic of Korea

*kimkg.gachon.ac.kr

Abstract

In emergency departments, where unpredictable emergencies occur continuously, systematization through prioritization of critical patients through severity classification is essential for rapid and efficient treatment. With the rapid development of artificial intelligence and its performance being steadily demonstrated, various studies on natural language processing on natural language and time series data have been conducted using medical field and emergency department data. Therefore, in this study, we proposed an AI-based severity classification model utilizing real conversational text data collected during emergency care. The term frequency inverse document frequency algorithm was used for word embedding, and AUCs of 0.764 (± 0.018) and 0.759 (± 0.023) were obtained with SVM and MLP classifiers, respectively.

1. Introduction

Emergency departments receive an unpredictable variety of patients, ranging from those with minor symptoms to those in critical condition, and medical staff must perform emergency treatment through rapid and integrated judgment of acute illnesses and physical abnormalities. However, the number of emergency departments in Korea is continuously decreasing compared to the increasing demand for emergency medical care every year, and the overcrowding of emergency departments is causing confusion in the medical system, increasing patient stay time, and decreasing the quality of emergency medical services. This overcrowding is considered one of the most serious problems in emergency medicine because it can lead to situations where severe emergency patients who need urgent emergency treatment cannot be treated in time and can even lead to death. Therefore, in order to apply appropriate treatment to a large number of patients, limited resources must be efficiently deployed, which requires rapid and accurate identification of severity [1].

The rapid development of artificial intelligence and its performance have been steadily demonstrated, and in natural language processing research on natural language and time series data, artificial intelligence models are showing great issues with excellent performance. The application in the medical field is also active, and a number of studies have been conducted using emergency room data and have demonstrated their effectiveness. The related studies aimed at prognosis prediction and severity classification using cohort data or patient information such as vital signs and pain level, and required existing information rather than prediction using only

conversation context. A study conducted severity classification based on voice data that simulated the conversation content of medical staff and patients based on a cohort and obtained a significant result of AUROC of 0.86. However, this study was based on selected data organized through simulation, not actual conversations [2].

Therefore, this study aims to improve the quality of emergency services by automatically classifying the severity of patients visiting the emergency department through artificial intelligence-based natural language processing algorithms using actual conversations between medical staff and patients, and providing them to patients and medical staff to enable fluid and real-time responses to urgent situations, reducing patient waiting times and responding to special situations.

2. Materials and methods

2.1 Materials

The data used in the experiment consisted of 1,048 manually transcribed texts of conversations collected from voice recordings in an emergency room. The severity classification is performed in the pre-interview stage at the first visit to the emergency department to determine whether the patient needs emergency treatment, which is used to determine the treatment ranking and treatment plan. Therefore, in this study, we used conversations that were manually determined to be in the pre-interview stage by the clinician. The severity of the data used was based on the Korean Triage and Acuity Scale (KTAS), which utilizes data corresponding to stages 3, 4, and 5. We performed a binary classification with KTAS stage 3 as severe and KTAS stages 4 and 5 as mild.

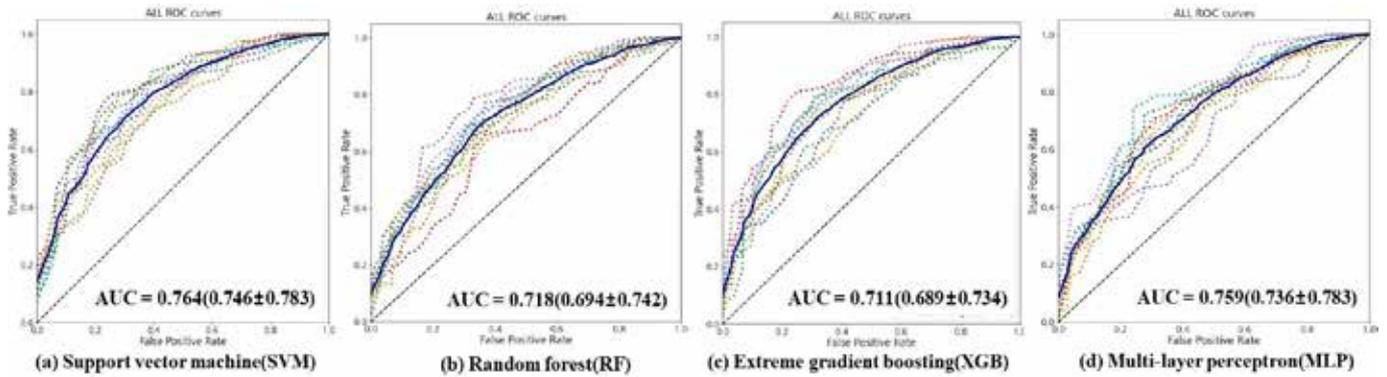


Figure 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves for each model.

For the entire data, the train set was used for training, the validation set was used for validation during the training process to prevent overfitting, and the test set was used for performance evaluation of the final learning model and was separated from the training set in a ratio of 8:1:1. A 10-fold cross-validation was performed to confirm the robustness of the model to the data. The number of training and evaluation data for each class is shown in Table 1 below.

Set	Class	Mild			TOTAL
		Severe KTAS 3	KTAS 4	KTAS 5	
Train		602	177	59	838
Validation		75	22	8	105
Test		76	22	7	105
Total		753	221	74	1,048

Table 1. The number of data for this study

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

TF-IDF quantifies the importance of a particular word in multiple documents based on the frequency of its occurrence in each document. By vectorising the input text using TF-IDF in natural language processing algorithms, it is mainly used as a feature extraction method for document classification and has shown high efficiency. As a preprocessing step, we performed morphological tokenization using the Open Korea Text (Okt) morphological analyzer of KoNLPy, a python open source library.

The extracted features were used to learn a classification model by applying 4 machine learning classifiers: a support vector machine(SVM), a random forest(RF), extreme gradient boosting (XGB) and a multi-layer perceptron (MLP) which is a neural network structure.

3. Results

To verify the robustness of the models, we performed 10-fold cross-validation. Table 2 shows the confusion matrix-based performance indicators which obtained to evaluate and compare the performance of the models. Figure 1 shows the receiver operating characteristic (ROC) curves for each model according to the 10-fold cross-validation. We calculated the AUROC, Recall, Accuracy, and Precision of SVM, RF, XGB, and MLP models using TF-IDF-based feature vector extraction, and found that SVM and MLP performed better than 0.75.

	AUROC (±95% CI)	Recall (±95% CI)	Accuracy (±95% CI)	Precision (±95% CI)
SVM	0.764 (0.746±0.783)	0.916 (0.891±0.941)	0.761 (0.745±0.778)	0.787 (0.779±0.795)
RF	0.718 (0.694±0.742)	0.964 (0.953±0.975)	0.751 (0.741±0.762)	0.757 (0.748±0.766)
XGB	0.711 (0.689±0.734)	0.903 (0.879±0.927)	0.745 (0.736±0.754)	0.778 (0.772±0.785)
MLP	0.759 (0.736±0.783)	0.809 (0.779±0.838)	0.740 (0.721±0.759)	0.826 (0.814±0.837)

Table 2. Results of performance metrics according to the models. Indicates metric-specific values and 95% confidence intervals based on cross-validation.

This result is considered to be significant because the data utilized is based only on conversations between medical staff and patients, and each content contains contents that are not related to severity and meaningless contents in actual conversations. However, it is judged to be somewhat low for actual use, and various technologies need to be applied to compensate for this results.

Recently, there are various transformer-based large language models(LLM) trained to reflect Korean characteristics, and models built on medical data are also being released. In the future, we expect to expand and provide a real-time monitoring service for emergency room work through improved algorithms based on this algorithm by expanding to research using large language models based on Korean and medical data, which will help medical staff handle their work smoothly and provide an environment where they can quickly prepare for exceptional situations.

4. Reference

- [1] Choi, S. K. "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] Tang, K.J.W., Ang, C.K.E., Constantinides, T., Rajinikanth, V., Acharya, U.R. and Cheong, K.H. "Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine." *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, Vol 41, No.1, p.156-172, 2021.

쿼터니언 기반 컨볼루션 신경망을 이용한 얼굴 영상의 심박수 및 SpO2 예측

이정환^{1*}, 남유상², 박철수¹

광운대학교 컴퓨터공학과¹

Prediction of Heart Rate and SpO2 in Facial Videos using Quaternion-based Convolutional Neural Networks

Junghwan Lee^{1*}, Yusang Nam², Cheolsoo Park¹

Department of Computer Engineering, Kwangjuon University, Korea

*hjn040281@gmail.com

Abstract

Remote PPG (Photoplethysmography) technology holds significant advantages for predicting physiological signals, and its integration with deep learning techniques for extracting vital signals from facial videos has been a subject of extensive research. Our study primarily aims at utilizing a Quaternion domain-based Convolutional Neural Network (CNN) for simultaneous extraction of heart rate and SpO2 from facial videos. Leveraging the Quaternion domain allows for the concurrent processing and prediction across multiple channels of data. In our approach, we have harnessed the three color channels, RGB, to simultaneously predict heart rate and SpO2.

1. 연구 배경

최근 원격 건강 모니터링의 중요성이 날이 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[1].

원격 생체 신호 모니터링 기술은 필수적입니다. 이러한 방법으로 얻은 정보는 환자와 의사 모두에게 도움이 될 수 있습니다. 최근 원격 의료 기술의 발전으로, 환자는 개인 모바일 장치를 활용하여 지속적으로 모니터링하며 자신의 건강을 관리하는 모바일 건강(mHeart)이 각광받고 있습니다[2]. 이러한 모니터링 시스템은 환자의 일상을 제한하거나 방해하지 않는 동시에 필요한 도움을 제공할 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[2].

본 논문에서는 심박수와 SpO2를 중심으로 한 모니터링 기술을 탐구합니다. 심박수와 SpO2는 사람의 건강 상태를 판단하는 핵심 지표로, 특히 심장 및 폐와 관련된 질병의 초기 증상으로 변동이 발생할 수 있습니다. 이처럼 중요한 지표를 지속적으로 모니터링하는 것은 질병의 악화를 예방하는 데 결정적입니다[3].

모니터링 방법은 크게 접촉식과 비접촉식으로 나뉩니다. 접촉식 방법은 감지 장치가 환자의 신체에 직접 부착되어 사용되는 반면, 비접촉식 방법은 환자와의 물리적인 접촉 없이 모니터링이 이루어집니다. 환자의 편의성, 위생 문제, 그리고 심박수 및 SpO2 모니터링의 지속성에 대한 고려로 인해 비접촉식 모니터링 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있습니다. 본 연구에서는 딥러닝을 기반으로 한 최신의 비접촉식 심박수와 SpO2 모니터링 기술을 제시합니다[4].

본 연구에서는 얼굴 영상을 활용하여 심박수와 SpO2를 연속적으로 추정하는 방법을 제시합니다. 딥러닝 기반의 인공신경망 모델을 통해 생체 신호의 예측은 이미 여러 연구에서 제안되어 왔습니다. 컴퓨터 비전, 신호 처리, 무선 통신 등의 분야에서는 주로 실수 도메인을 기반으로 한 딥러닝 개발이 이루어지고 있습니다[5]. 그러나 최근에는 quaternion 도메인을 활용한 딥 뉴럴 네트워크(DNN) 구축에 대한 관심이 증가하고 있습니다. 이는 quaternion 기반의 인공신경망(ANN)이 실수 기반 네트워크에 비해 잠재적인 이점을 제공할 수 있기 때문입니다[6]. 이 연구에서는 quaternion 도메인을 기반으로 한 합성곱 신경망(CNN)을 사용하여 심박수와 SpO2의 연속적인 예측 방법을 탐구합니다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 사용자의 얼굴을 비접촉 방식으로 캡처하여 심박수와 SpO2를 측정하는 새로운 방법을 제시합니다. 이 방법은 신호 처리와 컴퓨터 비전 기술을 결합하여 얼굴의 특정 관심 영역에서 심혈관 조직의 미세한 변화를 감지하고, 이를 통해 원격 광학 혈류 신호를 추출합니다.

심혈관파의 주기적인 흐름은 혈관 벽을 확장시켜 혈액량의 변동을 일으키며, 심장박동에 의한 미세한 반복 움직임도 발생합니다. 이러한 패턴은 딥러닝 모델을 통해 학습되어, 심박수와 SpO2를 정확하게 예측할 수 있게 됩니다. 이 연구의 결과는 비접촉식 생체 신호 모니터링 기술의 발전에 중요한 기여를 할 것으로 기대됩니다.

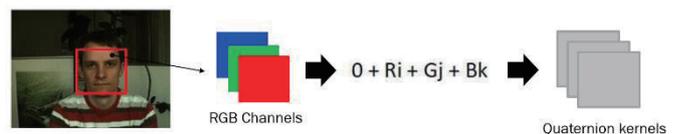


그림 1. ROI 감지, 쿼터니언 도메인으로 변환

우리는 연구 초기 단계에서 PURE 오픈 데이터셋을 활용하여 얼굴 이미지를 비디오 카메라로 캡처하였습니다[7]. Opencv2와 Dlib3 파이썬 라이브러리를 사용하여 각

프레임에서 얼굴 영역과 68개의 얼굴 랜드마크를 성공적으로 추출하였습니다. 이러한 방식은 예기치 않은 상황에서도 유용하게 작동합니다. 예를 들어, 얼굴의 일부가 모자나 머리카락에 가려져 있거나, 안경과 같은 장애물이 있을 때에도 다양한 관심 영역(ROI)에서 충분한 피부 영역을 확보할 수 있습니다. 그림 1에서는 ROI의 감지, 추출 및 쿼터니언 도메인으로의 변환 과정을 보여줍니다. 마지막으로, 추출된 세 개의 RGB채널을 이용하여 쿼터니언 도메인으로 변환하여 딥러닝 모델 학습을 위한 전처리를 수행하였습니다.

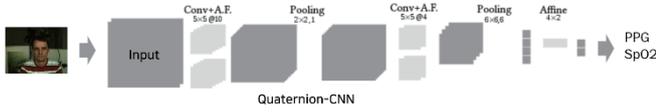


그림 2. Model architecture

우리는 심장박동을 할 때 생기는 혈관에서 미세한 변화를 이용하여 심박수와 SpO2를 추정하려고 노력합니다 [8]. 우리가 제안하는 방법은 얼굴 RGB 비디오에서 추출한 얼굴 영역을 사용하여 호흡수를 추출하는 방법을 제안하는 것입니다. 그림 1과 같이 입력 데이터를 사용하여 쿼터니언 입력을 구성하여 학습합니다. 그림 2와 같이 네트워크를 구성하여서 심박수와 SpO2를 예측했습니다.

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), R^2 Score 를 이용하여 측정되었습니다.

참고하였던 Deepphys 네트워크를 사용하여 학습한 모델과 결과를 비교했습니다[9]. 연구하는 과정에서 모델의 학습이 잘 되지 않았습니다. 우리가 제안한 모델은 일반적인 CNN 모델로 학습하는 것보다 더 좋습니다. 이러한 결과는 우리가 제안한 입력 방법과 쿼터니언 도메인을 이용한 학습이 효과적으로 도움이 되었다는 것을 보여줍니다.

		MAE	RMSE	R^2 Score
Deepphys[9]	Heart rate	2.909	9.045	0.812
	SpO2	0.772	0.917	0.957
Our model	Heart rate	0.969	5.222	0.791
	SpO2	0.849	1.017	0.960

표 1. Heart rate & SpO2 예측 성능 비교 표

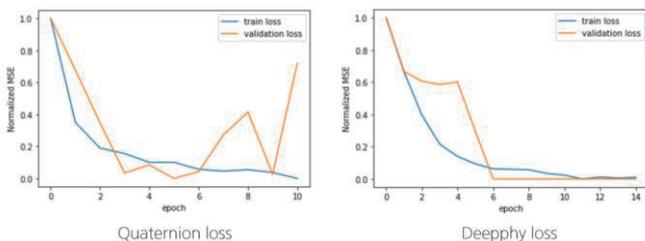


그림 3. Model Train loss

그림 3과 같이 딥러닝 모델이 학습되는 것을 확인할 수 있습니다. 이러한 결과를 통해 심박수와 SpO2의 학습과

예측이 얼굴 이미지를 통해 이루어질 수 있음을 증명했습니다. 쿼터니언의 Loss가 Deepphy의 Loss보다 빠르게 수렴하는 것을 보아 더 빠르게 학습하는 것을 확인했다.

본 연구에서는 얼굴 이미지를 활용하여 심박수와 SpO2를 예측하는 모델을 제시하였습니다. RGB 채널을 기반으로 한 얼굴 영역의 데이터를 활용하여 심박수와 SpO2 신호의 학습이 가능함을 확인하였습니다. 그러나 비디오 데이터는 움직임과 조명 변화에 따른 민감도가 높아 문제가 될 수 있습니다[10]. 이러한 문제점을 극복하기 위한 추가 연구가 필요하며, 현재 연구는 특정 조건 하에서의 비디오 데이터를 기반으로 한 결과만을 제시하고 있습니다. 이로 인해 제안된 모델의 실제 환경에서의 적용에는 한계가 있을 수 있습니다. 앞으로의 연구에서는 움직임과 조명 변화에 대한 노이즈를 최소화하는 방법에 대한 탐구가 필요하다고 판단됩니다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국과학기술인재진흥원의 지원을 받아 "디지털 헬스케어를 위한 블록체인 융합 원격임상시험 서비스 개발" 과제로서 수행된 연구임 (No. 1711179046) 또한 이 성과는 2017년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2017R1A5A1015596). 또한 이 논문은 2023년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술진흥원의 지원을 받아 수행된 연구임 (P0017124, 2023년 산업혁신인재성장지원사업)

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] Cheng, Chun-Hong, Kwan-Long Wong, Jing-Wei Chin, Tsz-Tai Chan, and Richard H. Y. So. 2021. "Deep Learning Methods for Remote Heart Rate Measurement: A Review and Future Research Agenda" Sensors 21, no. 18: 6296
- [3] Kaur, Amandeep, et al. "Heart Rate Assessment in a Pediatric ICU with Non-Contact Infrared Thermography and Machine Learning." medRxiv (2022): 2022-11.
- [4] Chaichulee, Sitthichok, et al. "Cardio-respiratory signal extraction from video camera data for continuous non-contact vital sign monitoring using deep learning." Physiological measurement 40.11 (2019): 115001.
- [5] Chen, Yi-Huan, et al. "Atrial fibrillation risk prediction from electrocardiogram and related health data with deep neural network." ICASSP 2020-2020 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). IEEE, 2020.
- [6] Zhao, Zhidong, et al. "DeepFHR: intelligent prediction of fetal Acidemia using fetal heart rate signals based on convolutional neural network." BMC medical informatics and decision making 19 (2019): 1-15.
- [7] 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.
- [8] A. Challoner, "Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow," Non-invasive physiological measurements, vol. 1, pp. 125– 151, 1979.

[9] Chen, Weixuan, and Daniel McDuff. "Deepphys: Video-based physiological measurement using convolutional attention networks." Proceedings of the european conference on computer vision (ECCV). 2018.

[10] P. D. Mannheim, "The light-tissue interaction of pulse oximetry," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 105, no. 6, pp. S10–S17, 2007.

인공지능을 이용한 갑상선 절제 수술 후 흉터 중증도 평가

추유성^{1*}, 이슬암², 노미령³, 양세정⁴

연세대학교 의공학부¹

원주세브란스기독병원 피부과²

강남세브란스병원 피부과³

원주세브란스기독병원 정밀의학과⁴

Evaluation of scar severity after thyroidectomy surgery using artificial intelligence

Yuseong Chu^{1*}, Solam Lee², Mi Ryung Roh³, Sejung Yang⁴

Yonsei University, Department of Biomedical Engineering, Korea^{1*}

Department of Dermatology, Yonsei University Wonju College of Medicine²

Department of Dermatology, Gangnam Severance Hospital³

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine⁴

*dbtjd9968@yonsei.ac.kr

Abstract

Thyroid cancer is one of the rapidly increasing cancers worldwide. The representative treatment for effectively removing thyroid cancer is thyroidectomy surgery, which removes all or part of the thyroid gland. Even though small horizontal incisions are made, scars, one of the most common complications after thyroid surgery, appear in a prominent location on the front of the neck. Transverse incision scars can also cause significant cosmetic problems, and the severity can vary from patient to patient depending on morphology and various factors. Additionally, because appropriate treatment varies depending on severity, an objective severity assessment method using artificial intelligence is needed. In this study, we introduce an artificial intelligence method for assessing the severity of scars after thyroidectomy surgery.

1. 연구 배경

갑상선암은 목 앞쪽에 위치하며 갑상선 호르몬을 분비하는 나비 모양의 작은 기관인 갑상선에 발생하는 악성 종양이다. 갑상선 암을 제거하기 위한 효과적인 방법 중 하나는 갑상샘 전체 혹은 일부를 제거하는 갑상선 절제술이다. 목 앞쪽 가로 방향으로 작게 절개 하는 갑상선 절제술은 다양한 합병증을 유발 할 수 있다. 그 중 수술 후 흉터는 상당한 미용적 문제를 일으킨다. 한 연구에서는 갑상선 수술 후 흉터가 피부 질환인 건선 및 켈로이드등과 비슷할 정도로 피부 삶의 질 지수가 높다는 것을 보여주었다. 갑상선 절제술 후 흉터를 치료하기 위해 재수술, 스테로이드 주사 등 다양한 치료법이 사용된다. 그러나 치유 기간이 길고 흉터의 성질 및 중증도 등에 따라 적절한 치료가 필요하다. 따라서, 본 연구에서는 갑상선 절제술 후 흉터의 적절한 치료를 위한 흉터 중증도 및 특성 예측 인공지능 방법을 제시한다.

2. 연구 방법

이 연구에서는 2009년에서 2021년 사이에 강남세브란스병원을 방문한 갑상선 수술 후 흉터가 있는 총 5306명 환자들의 25894장의 흉터 이미지를 사용하였다. 실험에 앞서 흉터 이미지 데이터 셋을 구축하기 위해 총 흉터의 형태학적 타입, 흉터 중증도 및 흉터 특성등을 평가 하였으며, 그 중 이미지 퀄리티가 좋지 않은 것들을 제외해 총 24731장의 흉터 이미지를 사용하였다. 흉터 중증도 외에 특성들은 흉터 평가에 사용되는 밴쿠버 흉터 점수에 요소들을 사용하였다. 흉터의 형태학적 타입별 중증도 및 특성에 관한 분석은 표 1에서 확인 할 수 있다. 우리는 인공지능 모델의 학습을 위해 데이터 셋을 훈련, 검증, 테스트 데이터 셋으로 구분하였으며, 각 18530장, 2544장, 3657장의 이미지로 나누었다.

	Hypertrophy(11493)	Linear flat(12602)	Linear bulging(420)	Adhesive(216)
Severity (0-10)	4.056(0.031)	2.807(0.027)	3.707(0.155)	4.051(0.212)
Vascularity (0-3)	1.076(0.011)	0.941(0.012)	0.748(0.086)	1.056(0.106)
Pigmentation (0-3)	0.747(0.023)	1.044(0.024)	1.255(0.142)	1.125(0.192)
Elasticity (0-5)	1.008(0.012)	0.003(0.001)	0.002(0.005)	1.213(0.242)
Height (0-3)	1.218(0.009)	0.001(0.001)	0.029(0.024)	0.181(0.053)

표 1. 흉터 평가 데이터 셋, 평균(표준편차)

또한, 데이터 셋의 중증도 점수 별 데이터 분포는 그림 1에서 확인 할 수 있다.

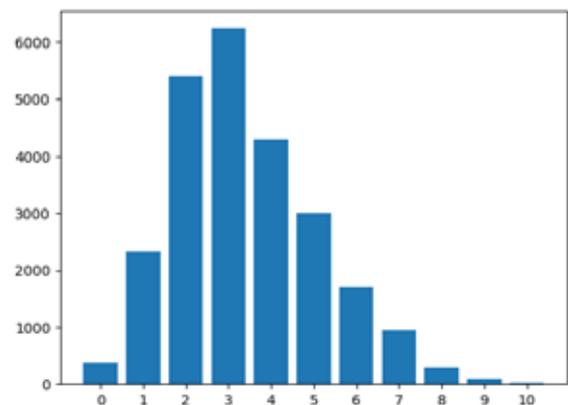


그림 1. 흉터 중증도 점수 별 데이터 분포

실험에 사용된 인공지능 모델은 이미지 분석에 흔히 사용하는 ResNet-50 모델을 사용하였다. 인공지능 모델에 훈련에는 총 100에폭 동안 배치 사이즈 256개를 기준으로 평균제곱오차 로스 함수를 사용하였으며, 최종 결과 노드를 1개로 두어 회귀 문제를 학습하도록 하였다. 또한, 훈련 데이터 셋의 과적합을 막기 위해 10에폭동안 검증 로스가 감소하지 않는다면 학습이 종료되는 조기 종료 알고리즘을 사용하였다. 실험 결과의 분석에는 평균 절대값 오차 (Mean absolute error) 및 피어슨 r 상관계수 (Pearson r)를 사용하여 분석하였다.

3. 연구 결과

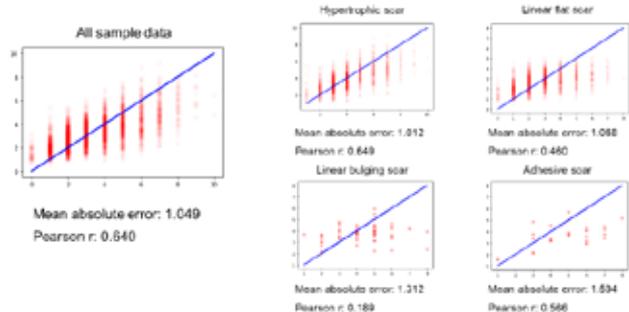


그림 2. 흉터 중증도 예측 인공지능 모델에 결과

그림 2에서는 흉터 중증도 예측 인공지능 모델의 결과가 대해 요약되어 있다. 전체 테스트 데이터에 대해 평균 절대값 오차 1.049 및 피어슨 r 상관계수 0.640을 보여주었다. 형태학적 흉터들에 대해서는 평균 절대값 오차 1.012 및 피어슨 r 상관계수 0.649을 Hypertrophic 흉터에서, 평균 절대값 오차 1.068 및 피어슨 r 상관계수 0.460을 Linear flat 흉터에서, 평균 절대값 오차 1.312 및 피어슨 r 상관계수 0.189을 Linear bulging 흉터에서, 그리고 평균 절대값 오차 1.594 및 피어슨 r 상관계수 0.566을 Adhesive 흉터에서 결과를 보여주었다.

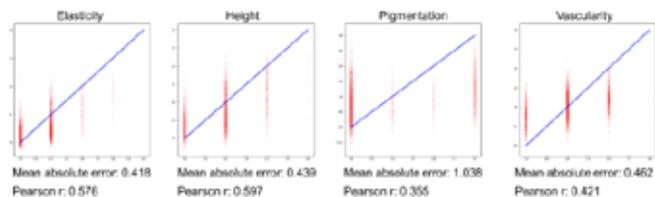


그림 3. 흉터 특성 예측 인공지능 모델에 결과

추가적으로 흉터의 특성 수치를 예측하는 모델의 분석 결과는 그림 3에서 볼 수 있다. 각 흉터의 특성에 대해서는 평균 절대값 오차 0.418 및 피어슨 r 상관계수 0.576을 Elasticity 특성에서, 평균 절대값 오차 0.439 및 피어슨 r 상관계수 0.597을 Height 특성에서, 평균 절대값 오차 1.038 및 피어슨 r 상관계수 0.355을 Pigmentation 특성에서, 그리고 평균 절대값 오차 0.462 및 피어슨 r 상관계수 0.421을 Vascularity 특성에서 결과를 보여주었다.

본 연구에서는 갑상선 절제술 후 흉터 이미지를 활용하여 흉터의 중증도 및 흉터의 특성을 예측하는 인공지능 모델을 제시한다. 특히, 흉터 0~10의 중증도 범위를 예측하는 인공지능 모델에서 평균 절대값 오차 1.049를 나타냈음에도 불구하고 낮은 흉터 중증도 구간에서는 과대 예측을 높은 중증도 구간에서는 과소 예측을 하는 경향을 보여주고 있다.

이에 대해서는 그림 1에서와 같이 흉터 중증도 별 데이터가 상당히 불균형을 이루기 때문임을 알 수 있다. 향후 중증도 예측 모델의 성능을 개선하기 위해 이러한 연속적인 라벨 데이터의 불균형을 해소 하기 위한 기법등을 적용시켜 보며, 피부 데이터에 맞는 여러 방법을 결합해 보도록 하려 한다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2022R1A2C2091160).

5.참고 문헌

[1] Choi, Yuri, et al. "Impact of postthyroidectomy scar on the quality of life of thyroid cancer patients." *Annals of dermatology* 26.6(2014):693-699.Doi:10.5021/ad.2014.26.6.693

[2] Finlay, Andrew Yule, and GK_ Khan. "Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use." *Clinical and experimental dermatology* 19.3 (1994): 210-216. Doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

[3] He, Kaiming, et al. "Deep residual learning for image recognition." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. 2016.Doi: 10.48550/arXiv.1512.03385

심혈관계 압력반사를 이용한 다중 입력 모델 개발을 통한 3축 가속도 센서의 낙상 모델의 분류 정확도 개선

김승희¹, 설재호¹, 김대창², 김성민²

동국대학교 규제과학과¹, 동국대학교 의생명공학과²

Improving the classification accuracy of the fall model of a 3-axis acceleration sensor through the development of a multi-input model using cardiovascular baroreflex

SeungHui Kim^{1*}, JaeHo Seoll^{1*}, Daechang Kim², Sungmin Kim^{2*}

1. Department of Regulatory Science for Medical Deice

2. Biomedical Engineering, Dongguk University, Korea

Sungmin2009@gmail.com*

Abstract

Reduced body movement and weakened musculoskeletal function as a result of aging increases the risk of falls and serious physical injuries that require medical attention. To solve this problem, a fall prevention algorithm using an acceleration sensor is being developed, and research is being conducted to enable continuous monitoring using a holter electrocardiograph. In this study, we implemented a multi-input model that can detect and classify movements, including falls, by utilizing the baroreflex characteristics of the heart's potential energy changes that occur due to movement in the electrocardiogram, which can be measured by a holter electrocardiograph.

1. 연구 배경

국내의 급격한 인구의 고령화는 광범위한 사회적, 경제적 문제를 야기한다. 그 중 복지국가를 구성하는 상당수의 프로그램이 인구의 구조변화에 따라 변화되기에 고령화 시대에 따른 변화를 선제적으로 예방하고자 한다. 가장 최근 이루어진 통계청의 장래인구추계에 의하면 2070년에는 총인구의 46.4%가 고령자에 해당할 것으로 전망하였으며 기대수명의 증가로 고령층의 건강 향상 여부와 관리에 중요한 의미가 부여되고 있다[1].

노화로 인한 신체적 움직임 감소와 근골격계의 기능 약화는 신체적 변화와 더불어 물리적 환경에 의한 크고 작은 외상을 유발하는 원인이 되며 그중, 노령인구의 안전사고 중 62.7%가 낙상으로 인한 사고이며 낙상 사고로 인해 머리 및 뇌, 다리, 둔부, 허리 등 치명적인 육체적 손상을 야기한다. 또한 낙상 후 응급실을 내원한 노인 중 의학적인 처치가 필요한 중증도 이상 손상이 80.9%로 보고되어 국내의 경제적, 사회적 문제로 자리 잡았다[1, 2].

이에 따라, 낙상의 빈도와 영향, 사망 위험, 의료비용, 경제적 손실을 예방하기 위한 낙상 감지 분야의 연구가 주도되었으며 가속도 센서를 기반으로 인체 활동에 대한 움직임 모니터링과 낙상 분류를 위한 다양한 알고리즘이 개발되고 있다[3-6]. 이러한 모니터링 장비 중 노인에게 많이 사용되는 홀터심전계는 심장질환에 원인이 되는 불규칙한 심장 박동을 최소 10초에서 최대 24시간까지 모니터링 할 수 있기 때문에 가속도 센서와 함께 사용되고 있다.

본 연구는 홀터심전계에서 측정할 수 있는 심전도와 가속도 데이터를 이용하여 총 15개의 움직임과 낙상에 대한 분류 정확도를 가진 인공지능 모델을 개발하고자 하며, 심장의 위치에너지에 따라 심장 박동의 변화를 유도하는 심혈관계의 압력 반사 특징을 이용하고자 한다[7]. 가속도 센서의 다양한 움직임 특성을 반영하기 위해 deep model을

사용하여 인공지능의 패턴을 찾고자 하였으며 간단한 심전도 박동 특성을 wide model을 이용하여 낙상의 추가적인 가중치를 제공하고자 하였다[8]. 최종적으로 wide&deep learning을 이용한 다중 입력 모델을 개발하여 낙상 분류 모델의 분류 정확도를 향상시키고자 한다.

2. 연구 방법

데이터는 세브란스 임상 제 1-2023-0006호를 통해 나이 27.17±4.48, 키 169.97±8.23, 몸무게 65.84±13.0인 남자 115명과 여자 95명으로부터 수집되었다. 3축 가속도 및 심전도 데이터는 의료기기 홀터 심전계인 Hicard+를 통해 쇄골 아래 흉골 옆 왼쪽 가슴의 평평한 부분에 부착하여 각각 25Hz, 250Hz의 샘플링 속도로 측정되었다[그림 1]. 낙상 모델을 위한 움직임은 총 15가지로 일상생활, 운동자세, 낙상 모델로 구분되었으며 모든 동작은 5회 반복으로 1회 동작은 10초로 진행되었다.

일상생활 자세는 계단 오르기, 계단 내려가기, 의자 앉기, 의자 일어나기, 침대 눕기, 침대 엎드리기가 포함되며 운동자세는 걷기, 스쿼트, 제자리 뛰기가 포함된다. 낙상 모델은 앞으로 넘어지기, 무릎대고 넘어지기, 뒤로 넘어지기, 좌우 옆으로 넘어지기, 침대에서 떨어지기가 포함되며 각 모델 당 1050개의 데이터가 수집되었으며 총 15750개의 데이터가 분류되었다. 획득된 3축 가속도 데이터는 standardscaler를 사용하여 표준화 전처리를 진행하였으며 15개의 동작은 to_categorical 함수를 통해 원핫인코딩 벡터로 변환시켰다. 최종적으로 랜덤 배치를 통해 11025개의 훈련데이터와 4725개의 테스트 데이터를 구축하였다.

심전도 데이터는 각각의 피크 지점을 확보하여 피크와 피크 사이의 거리의 변화를 나타내는 심박변이도를 계산하였다. 이를 이용하여 심장의 중력에너지에 따른 심박변이도를 분석하였다. 최종적으로 가속도 센서 데이터는

CNN-LSTM로 구성된 Deep model에 사용되었으며 심박변이도 데이터는 wide model에 사용되어 최종적인 다중 입력 모델의 precision, recall, f1_score를 계산하였다.

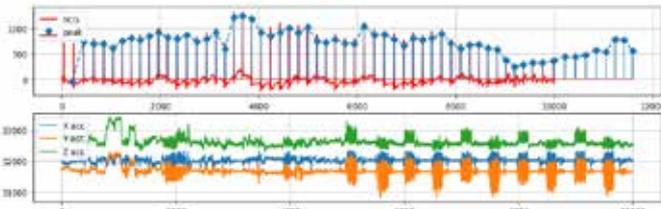


그림 1. 움직임에 따라 측정된 심전도 및 3축 가속도 센서 데이터 예시

3. 연구 결과

움직임에 따라 발생하는 심박변이도의 차이는 심장 위치에 따라 차이가 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 즉 의자 앉기 및 침대에서 떨어지기를 제외한 낙상모델에서 HRV의 증가를 확인할 수 있었으며 의자 일어나기에서 HRV가 감소하여 중력 에너지에 따른 압력반사가 데이터에 적용되었음을 확인하였다.

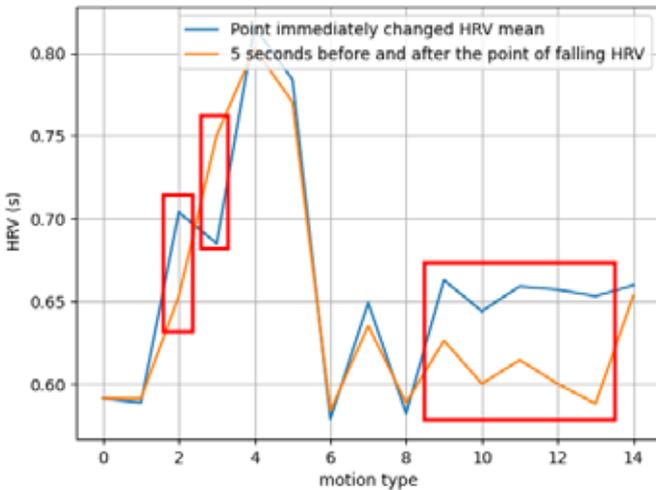


Figure 1 움직임에 따라 변화되는 심장 위치에 따른 심박변이도 비교

단일 가속도 센서를 이용한 분류 정확도 모델에서 precision 0.88, recall 0.88, f1_score 0.88을 기록하였지만 심전도의 압력반사의 특징을 이용한 심박변이도 데이터를 다중 입력 모델을 통해 훈련한 결과 precision 0.9, recall 0.9, f1_score 0.9를 기록했다. 훈련 모델의 자체 성능은 2%의 낮은 상승률을 보여주고 있지만, 움직임 모델에서의 압력반사를 유도하는 자세 변화의 오류를 줄여주는 것으로 확인된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2011-0031866 and NRF-2018M3A9D7079485)

5.참고 문헌

[1] Woo Haebong, Demographic Components of Population Aging in South Korea, 보건사회연구, Vol.43, No.1, pp.50-

68, 31 March 2023

[2] 박정하, 김희주. "국내 노인의 낙상예방 중재의 특성과 효과: 체계적 문헌고찰." 노인간호학회지 제 24.1 (2022).

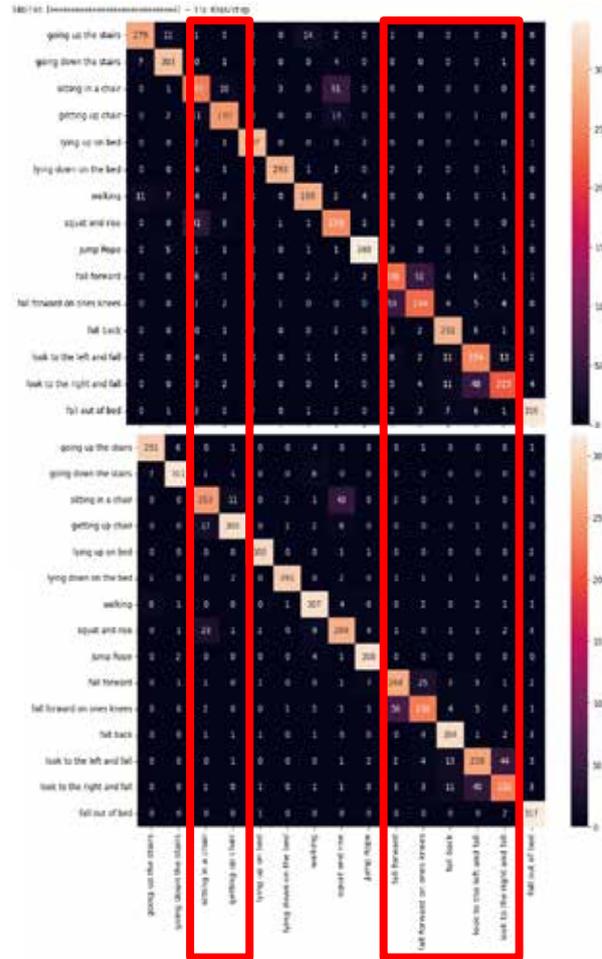


그림 3. 그림2 위치에 따라 변화된 오차 변화

[3] 박현, 박준모, 하연철. "가속도 센서기반의 인체활동 및 낙상 분류를 위한 알고리즘 구현." 융합신호처리학회 논문지 23.2 (2022): 76-83.

[4] Cheng, Juan, Xiang Chen, and Minfen Shen. "A framework for daily activity monitoring and fall detection based on surface electromyography and accelerometer signals." IEEE journal of biomedical and health informatics 17.1 (2012): 38-45.

[5] Santos, Guto Leoni, et al. "Accelerometer-based human fall detection using convolutional neural networks." Sensors 19.7 (2019): 1644.

[6] 민지홍, 배은태, 박준석. "착용형 가속도 센서와 영상 기반 자세 정보를 이용한 하이브리드 낙상 감지 기법." 한국차세대컴퓨팅학회 학술대회 (2021): 314-317.

[7] Kim Daechang, et al. "Sound stimulation using the individual's heart rate to improve the stability and homeostasis of the autonomic nervous system." Physiological Reports 11.18 (2023): e15816.

[8] Sawano, Shinnosuke, et al. "Deep learning model to detect significant aortic regurgitation using electrocardiography." Journal of cardiology 79.3 (2022): 334-341.

Fine-tuning of the Cone-Beam CT Image Enhancement Generative Model using Human Feedback

Sung Ho Kang^{1*}, Hyun-Cheol Park¹, Kiwan Jeon¹, Hyoung Suk Park¹,
Division of Industrial Mathematics, National Institute of Mathematical Science, Daejeon, Korea
*runits@nims.re.kr

Abstract

This paper proposes a method to enhance the quality of CBCT (Cone Beam Computed Tomography) images in dental field by utilizing generative models. Specifically, it addresses image quality issues, by employing human feedback in generative model-based research. This research is particularly significant as it offers a novel alternative within the context of medical data, where ground truth data is unavailable, making it reliant on unsupervised learning approaches. In the first stage, the study involves training a fidelity-embedded GAN (Generative Adversarial Network) model using unpaired CBCT and MDCT (Multi-Detector Computed Tomography) images. While this stage is generally effective for noise reduction, it can introduce unintended artifacts due to the use of weak data fidelity. The second stage incorporates human feedback to minimize the generation of unintended artifacts. This phase incorporates human feedback to minimize the generation of unintended artifacts. This research demonstrates the potential of fine-tuning generative models using human feedback in medical domains where ground truth data is absent. It introduces a promising direction for improving the quality of medical images. Future research endeavors will involve further refinement of the human feedback reward function to expand the scope of this research.

1. 연구 배경

콘빔 컴퓨터 단층 촬영(Cone Beam Computed Tomography, CBCT)은 영상 유도 방사선 치료와 유방 영상 및 치과 영상과 같은 전용 영상 시스템에서 중요한 역할을 담당하고 있다. 특히 저렴한 가격과 방사선 피폭량 등의 감소로 활용도가 높아진 CBCT는 의료산업계에 빠르게 보급되고 있다. 그러나 좁은 시야범위(field of view), 스캐터링 등 여러 요인으로 발생하는 저주파 음영 인공물(shading artifact)은 낮은 조직 대비 및 공간적 불균일성을 포함하여 CBCT 영상 품질을 크게 저하시킨다. 최근 적대적 생성모델(Generative Adversarial Network, GAN)은 여러 분야에서 영상 생성기술로써 비약적인 발전을 보이고 있다[1]. 특히 바이오 의료 분야에서 CBCT의 주요 단점인 영상 품질을 향상시키기 위해 생성모델을 이용한 연구가 각광받고 있다. 충실도 임베디드 생성적 적대 신경망(Fidelity-Embedded Generative Adversarial Network, FE-GAN)을 사용하여 저선량 CBCT와 표준선량 MDCT(Multi Detector Computed Tomography) 영상의 짝이 없는 훈련 데이터로부터 음영 인공물 제거 함수를 학습하여 CBCT 영상 품질을 향상시키는 방법이 소개된 바 있다[1]. FE-GAN[1]에서 제안한 방법은 총 두 단계 학습을 이용하여 영상 품질을 향상시킨다. 첫번째 단계에서는 Cycle-GAN을 이용하여 짝이 없는 CBCT와 MDCT 영상 도메인을 생성하는 GAN모델을 학습한다. 학습된 GAN 모델은 CBCT 영상으로부터 MDCT와 같은 영상으로 만들어내지만, 출력 영상에 뼈와 같은 구조로 보이는 인공물들이 생성될 수 있다. 그림 1은 생성모델로부터 만들어진 영상에 생성된 인공물 예시를 보여준다. 인공물이 없는 영상을 만들기 위해, FE-GAN[1]의 방법에서는 생성된 영상들 중에서 추가적인 인공물들이 생성되지 않은 영상들을 선별하여, CBCT와 생성된 영상 간에 짝을 이루어 화소 기반으로 충실도를 강화하도록 생성모델을 추가 학습하는 방법을 보여주었다. 본 논문에서는 인간 피드백을 이용한 미세조정에 영감을 받아 FE-GAN[1]이 제안한 첫번째 생성모델로부터 인공물 생성을 완화시킬 수 있는 인간 피드백 기반의 모델 미세조정 방법을 제안한다.

2. 연구 방법

본 연구의 전체적인 방법은 인간 피드백을 이용하여

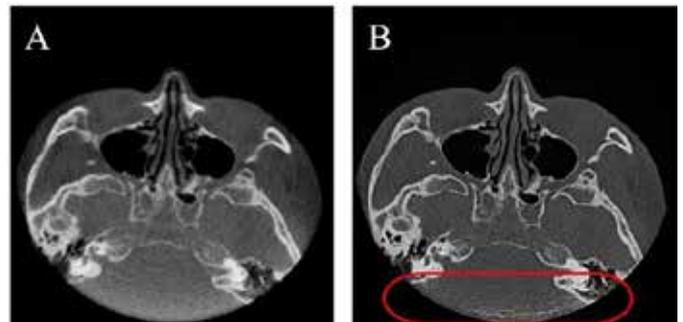


그림 1. 짝이 없는 환경에서 학습된 생성모델을 이용한 입력 CBCT 이미지(A)와 학습된 모델로 생성한 향상된 이미지(B)와 의도되지 않은 인공물(B, 빨간 원)

보상함수를 학습 후, 학습된 보상함수를 이용하여 생성모델을 미세조정을 수행한다.

2. 1. 인간 피드백 보상 함수 훈련:

본 논문에서 보상 함수를 학습하기 위한 기본적인 절차와 방법은 인간 피드백 기반의 도메인 적응 방법에서 소개된 과정과 동일하다[2]. 먼저 FE-GAN의 생성 모델에서 만들어진 MDCT 영상의 품질을 평가한다. 평가 방법에는 생성된 MDCT 영상으로부터 의도되지 않은 인공물이 발생하면 '1'값을, 의도되지 않은 인공물이 없을 경우에는 '0'값으로 이진 레이블링 작업을 수행한다. 평가가 완료된 영상의 품질 데이터를 이용하여 생성 결과물을 판별하는 보상함수 모델을 학습한다. 보상함수 모델의 구성은 5개의 컨볼루션 층으로 이루어진 판별자(discriminator) 네트워크를 구성한다.

2. 2. 인간 피드백 보상 함수를 이용한 미세 조정

사전에 학습된 생성모델은 보상함수에 의해 미세 조정된다. 생성모델의 출력 영상은 보상함수에 의해 평가되며, 보상함수 평가에 의한 생성모델의 손실함수는 다음과 같다

$$\min_{G_t} L_r = \mathbb{E}_{x \sim p_{cbct}} [-\log(1 - r_\theta(G_t(x)))] \quad (1)$$

여기서 x 는 입력 CBCT 영상을 나타낸다. r_θ 는 인간의 피드백 데이터로 학습된 보상함수를 나타내며, 고품질의

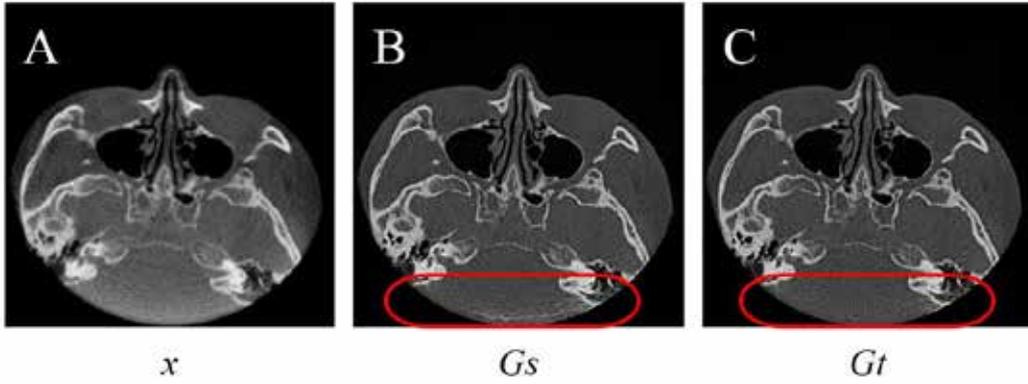


그림 2. 미세조정 완료된 G_t 의 이미지 비교. A: 입력 CBCT이미지 x , B: 짝이 없는 데이터에서 생성된 미세조정 전 생성자 G_s , C: 인간 피드백을 이용한 미세조정 후 의도하지 않은 인공물이 줄어준 모습을 보여주는 생성자 G_t 출력 이미지.

MDCT 영상으로 판단될 경우 0, 인공물이 있는 MDCT 영상으로 판단될 경우 1을 출력하는 함수이다. 미세조정되는 생성모델 G_t 는 깨끗한 영상을 생성하기 위해 수식 (1)의 L_r 이 최소화되도록 매개변수를 학습한다.

생성모델의 미세조정과정에서 보상함수에 의한 손실함수에 의존할 경우 MDCT 영상을 만들어내는 분포에 벗어날 수 있으며, 의도되지 않은 결과물이 생성될 수 있다. 이를 보완하기 위해 화소 기준의 손실함수를 보조 손실함수로 사용하며 다음과 같다.

$$\min_{G_t} L_p = \mathbb{E}_{x \sim p_{cbct}} [\|G_s(x) - G_t(x)\|_1] \quad (2)$$

G_s 는 FE-GAN에서 학습이 완료된 생성모델을 나타내며, CBCT로부터 MDCT 영상을 만들어내는 분포를 추정할 수 있다. G_t 와 G_s 의 생성 결과물 간의 화소 거리를 최소화할 경우 생성된 MDCT의 충실도를 보장하는 효과를 기대할 수 있다.

3. 연구 결과 및 결론

본 논문에서는 CBCT 영상 화질 개선 생성모델이 만들어내는 영상의 인공물을 완화하기 위해 G_t 의 학습방법으로, 인간 피드백을 이용한 보상 함수와 선별적 손실함수를 이용한 미세 조정 방법을 보여준다. 그림 2에서는 그림1에서 예시로 보여준 입력과 미세조정 전 생성자 G_s 의 영상에서 인간 피드백을 이용한 미세조정 후 생성자 G_t 의 출력 영상을 보여주고 있다. 관련해서 보존해야 하는 형상은 보존하면서 의도하지 않은 인공물 생성을 억제하였다. 의도하지 않은 인공물의 정성적인 비교를 통해 어느정도 해소되는 것을 확인 할 수 있었다. 이를 확인하기 위해 볼륨 랜더링(volume rendering)을 통하여 가시화된 영상을 그림 3에 보여준다. 그림 3의 빨간색 화살표를 통하여 인공물이 억제된 것을 확인할 수 있다. 본 연구를 통해서 정답이 없는 바이오 의료 데이터 특성상 인간 피드백을 이용한 생성모델의 미세조정의 잠재력을 확인할 수 있었다. 향후 연구로 인간 피드백 보상 함수의 고도화를 위해 연구를 수행할 계획이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Institute for Mathematical Sciences (NIMS) funded by the Korean Government under Grant NIMS-B23910000. And supported by the Korea Health Technology Research and Development Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea under Grant HI20C0127

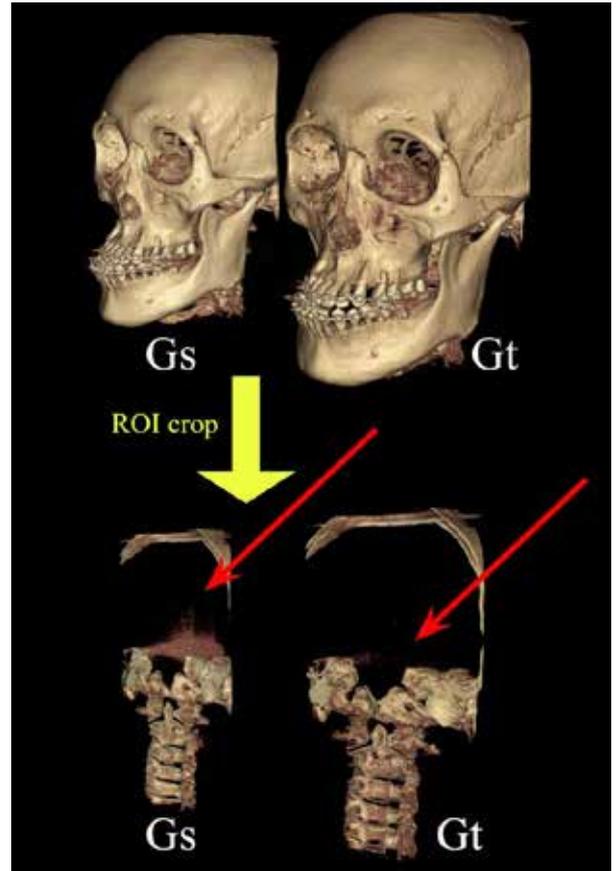


그림 3. 미세조정 전-후 생성자를 통해 생성된 볼륨 데이터의 볼륨 랜더링 가시화. 전체 볼륨 데이터의 빠 속성 랜더링 가시화 화면(위), 의도하지 않은 인공물의 감소를 확인하기 위한 ROI crop를 통한 인공물 감소량 확인(빨간 화살표).

5.참고 문헌

- [1] Park, H. S., Jeon, K., Lee, S. H., & Seo, J. K. (2022). Unpaired-paired learning for shading correction in cone-beam computed tomography. *IEEE Access*, 10, 26140-26148.
- [2] Park, H. C., & Kang, S. H. (2023). Domain Adaptation based on Human Feedback for Enhancing Generative Model Denoising Abilities. *arXiv preprint arXiv:2308.00307*.

딥러닝을 이용한 자기공명영상 기반 뇌하수체 분할

최옥수^{1*}, 우명균², 황동환¹, 정혜진³, 노지형¹, 오성석¹, 성열완⁴

첨단의료기기개발지원센터, 대구경북첨단의료산업진흥재단¹

바이오메디컬공학부, 한국외국어대학교²

녹색생산기술연구소, 뇌과학융합센터, 고려대학교³

Kansei Fukushi Research Institute, Tohoku Fukushi University, Japan⁴

MRI-based pituitary gland segmentation using deep learning

Uk-Su Choi^{1*}, Myung Kyun Woo², Donghwan Hwang¹, Hyejin Jeong³, Ji Hyoung Roh¹, Sung Suk Oh¹, Yul-Wan Sung⁴
 Medical Device Development Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, Daegu 41061, Republic of Korea¹
 Division of Biomedical Engineering, Hankuk University of Foreign Studies, Yongin, Republic of Korea²
 Neuroscience Convergence Center, Institute of Green Manufacturing Technology, Korea University, Republic of Korea³
 Kansei Fukushi Research Institute, Tohoku Fukushi University, Japan⁴

*uschoi@kmedihub.re.kr

Abstract

Pituitary gland segmentation is crucial for clinical research on pituitary disorders, including endocrine dysfunctions and vision impairments. Accurate segmentation of the pituitary gland and its surrounding structures can facilitate diagnosis and treatment planning. In this study, we developed a deep learning model for automated segmentation of the pituitary gland from MRI scans. We collected T1-weighted images from 153 university students and manually segmented the pituitary glands to create a training dataset. Our model, trained using 3D U-Net architecture, demonstrated robust performance with a training accuracy of 92.7%, precision of 87.1%, recall of 91.4%, and an F1 score of 0.89 on an independent test dataset. This model can improve the diagnosis and monitoring of various pituitary disorders, enhancing patient outcomes in neuroendocrinology.

1. 연구 배경

대뇌 기저부에 위치한 뇌하수체는 성장, 대사, 생식, 스트레스 반응, 수분 균형 등 몸의 많은 중요한 기능을 제어하는 중요한 내분비 기관 중에 하나이다. 뇌하수체는 전엽과 후엽의 두개의 주요 엽들의 구조로 구성되어 있으며, 이들은 각각 다른 배아학적 기원과 시상하부와와의 기능적 연결을 가지고 있다[1]. 뇌하수체 장애는 호르몬 결핍이나 과잉의 종류와 심각도, 그리고 뇌하수체 종양이나 병변으로 인한 질량 효과에 따라 다양한 임상 증상을 포함하고 있으며[2] 환자의 신체 건강, 생활의 질 및 심리적 안녕에 중요한 영향을 줄 수 있다[3].

자기공명영상기법(MRI)은 컴퓨터 단층촬영(CT)과 더불어 이러한 뇌하수체 장애를 진단하고 모니터링하는 주요 비침습적인 영상 방법론 중에 하나이다. 자기공명영상기법은 시신경교차부(optic chiasm), 해면정맥굴(cavernous sinus) 및 경동맥(carotid artery)과 같은 뇌하수체와 주변 구조의 고해상도 이미지를 제공할 수 있으며 뇌하수체에 영향을 주는 다양한 병리학적 과정을 반영하는 신호 강도나 강화 패턴의 미묘한 구조적 변화를 감지할 수 있다[4]. 이러한 이미지들을 통해 특정 영역에서의 다양한 형태학적 정보를 얻어 연구를 많이 진행하고 있다.

특히, 자기공명영상기법을 이용한 뇌하수체의 연구 기법 중에 하나인 구조 분할은 특정 뇌 구조물을 의미 있는 해부학적/기능적으로 나누는데 매우 널리 사용되고 있다. 이 분할의 과정을 통해 뇌하수체의 부피, 모양, 길이 등의 다양한 형태학적인 정보를 얻을 수 있고 그 정보들은 뇌하수체 장애를 가지고 있는 환자들의 진단에 필요한 중요한 단서가 될 수 있다.

하지만 연구자가 직접 손으로 그리는 방식의 수동 분할은 시간과 노력이 많이 들어가고 그리는 과정에서 주관적인

요소가 반영될 여지가 많기 때문에 이러한 한계를 극복하고자 최근에는 빅데이터와 인공지능을 기반으로 하는 자동 분할 기법이 각광을 받는 추세이다. 그중 딥러닝을 활용한 기법들은 다양한 모양과 크기를 가지고 있는 뇌 구조물들의 복잡한 형태학적 구성요소를 학습하여 사람이 직접 그리는 결과와 비교하여 월등한 수준으로 그 성능이 높아질 수 있음을 입증해오고 있다[5].

이 연구에서는 자기공명영상 기법을 통해 얻어진 T1 강조 영상 데이터들을 이용하여 뇌하수체를 자동으로 분할하는 딥러닝 기반 모델을 개발하고 그 성능을 평가하였다. 우리는 본 연구 방법이 기존의 노동과 시간이 많이 들어가는 수동 구조 분할의 한계를 극복하고 뇌하수체의 형태학적 분할에 있어 높은 정확도와 재현성의 성능을 보임을 확인하였다. 또한 본 모델을 통해 뇌하수체의 구조적인 특징의 정량적 분석을 가능하게 되었으며 그 정보들은 뇌하수체 관련 내분비계열의 다양한 임상학적 진단에 있어서 중요한 영상학적 바이오마커의 역할을 할 것이라고 기대한다.

2. 연구 방법

인공지능 기반의 뇌하수체 자동 분할 모델을 만들기 위해 153명의 일반인들의 자기공명 영상 데이터를 수집하였고 그 중 10명의 데이터를 최종 모델의 평가를 위한 테스트 데이터 세트로 분리하였다. 먼저 훈련용 데이터의 경우 분할 소프트웨어 ((ITK-SNAP(<http://www.itksnap.org/>)))를 사용하여 연구자가 수동으로 해부학적 영상에서 뇌하수체 영역을 분할하여 라벨링 작업을 진행하였고 라벨링된 데이터는 훈련(training) 및 검증(validation) 데이터세트로 분류하였다. 분류된 데이터는 그림 1. 과 같이 데이터 증강 기법(data augmentation)을 활용하여 샘플 사이즈를 확장하였다. 모델의 학습을 위해 3D U-Net 아키텍처[6]를 채택하였고

배치 크기 16, 에포크(epoch) 50, 학습률(learning rate) 0.001로 변수를 설정하였다.

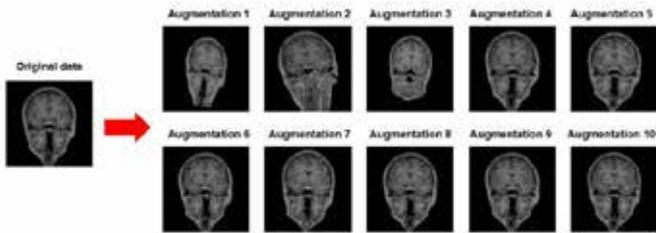


그림 1. 데이터 증강 기법을 통한 샘플 사이즈 확장 또한 그래픽 메모리 요구량을 줄이기 위해 그림 2. 과 같이 해부학 이미지의 사전 정의된 좌표를 기준으로 관심 영역(ROI)을 32x32x32의 사이즈로 제한하였다.



그림 2. 특정 좌표를 기준으로 32 x 32 x 32의 사이즈로 뇌하수체 훈련 영역 제한

훈련 모델의 성능은 다섯 번의 교차 검증 (5-fold cross-validation) 동안 DICE 유사성 계수를 사용하는 주사위 손실 함수로 평가되었다. 훈련을 통해 최종 완성된 모델은 독립적인 10명의 데이터 세트를 이용하여 모델을 통해 예측된 이미지와 수동으로 분할된 이미지를 비교하여 테스트 하였다.

3. 연구 결과

표 1은 뇌하수체 자동 분할 모델을 훈련하면서 얻은 5번의 교차 검증의 결과를 나타내는 표로 횡수를 거듭할수록 모델의 성능이 향상되고 있음을 알 수 있다. 표에 나타난 값들은 각 차수(Fold)별로 훈련 중인 모델을 검증(validation) 데이터 세트에 적용하여 얻은 수치를 나타내고 있다. 특히, 표 1. 차수별 모델의 훈련결과

Fold	Averaged Loss	Averaged IoU	Averaged DICE
1	0.14	0.72	0.83
2	0.07	0.85	0.92
3	0.04	0.9	0.95
4	0.03	0.93	0.96
5	0.02	0.95	0.98

수동으로 분할한 뇌하수체의 영역과 모델의 예측을 통해 얻어진 영역간의 중복 복셀(voxel)의 비율을 나타내는 IoU (intersection on union), DICE 수치들의 경우 최종 모델에서 각각 0.95, 0.98의 높은 성능을 보였으며 이러한 모델의

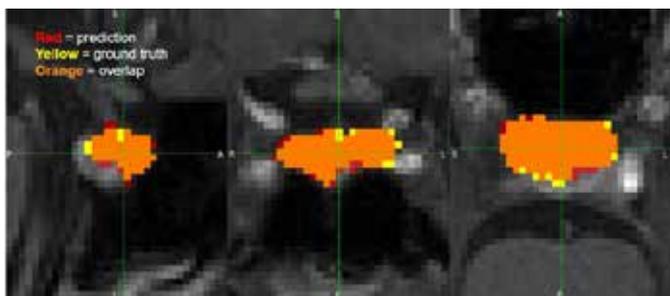


그림 3. 최종 모델을 적용하여 예측한 뇌하수체 영역과 실제 계측된 영역간의 비교

성능은 그림 3. 에서 나타나는 것처럼 자동 분할을 통해 얻어진 영역들이 실제 영역들과 많은 영역들이 중복(중합성 영역)되어 있음을 알 수 있다.

그림 4. 에서 최종 모델을 독립된 10명의 데이터 세트에 적용한 결과 정확도(accuracy)는 92.7%, 정밀도(precision)는 87.1%, 재현율(recall)은 91.4%, F1 점수는 0.89의 유의미한 결과를 확인하였다. 그림 4(b)에 나타나듯이 훈련 데이터에

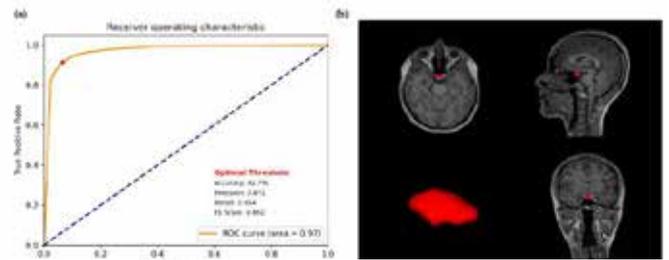


그림 4. 최종 모델의 성능(a) 및 뇌하수체 분할 결과(b) 포함되지 않는 사람의 데이터에서도 뇌하수체의 자동 분할이 매우 정확하게 작동하는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 제안한 인공지능 모델은 뇌하수체 분할에서 뛰어난 성능을 보여주었으며 임상적으로 중요한 의미를 가지고 있다[7,8]. 특히, 다양한 뇌하수체 장애의 진단과 모니터링을 개선하고 치료 전후의 평가에 있어서도 중요한 임상 지표가 될 수 있을 것으로 기대 된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 대구경북첨단의료산업진흥재단(KMED1 hub)의 지원으로 'Creative KMEDI hub' in 2022. [No. B-C-N-22-10] 의 지원과 정부(과학기술정보통신부)의 지원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021R1C1C2003663).

5. 참고 문헌

- [1] Amar, A. P., & Weiss, M. H. (2003). Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurgery Clinics*, 14(1), 11-23.
- [2] Melmed, S. (2020). Pituitary-tumor endocrinopathies. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 937-950.
- [3] Johnson, M. D., Woodburn, C. J., & Vance, M. L. (2003). Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*, 6, 81-87.
- [4] Bonneville, J. F., Potorac, I., Petrossians, P., Tshibanda, L., & Beckers, A. (2022). Pituitary MRI in Cushing's disease-an update. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(8), e13123.
- [5] Akkus, Z., Galimzianova, A., Hoogi, A., Rubin, D. L., & Erickson, B. J. (2017). Deep learning for brain MRI segmentation: state of the art and future directions. *Journal of digital imaging*, 30, 449-459.
- [6] Çiçek, Özgün, et al. "3D U-Net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2016: 19th International Conference, Athens, Greece, October 17-21, 2016, Proceedings, Part II 19*. Springer International Publishing, 2016.
- [7] Ertekin, T., Acer, N., Turgut, A. T., Aycan, K., Özçelik, Ö., & Turgut, M. (2011). Comparison of three methods for the estimation of the pituitary gland volume using magnetic resonance imaging: a stereological study. *Pituitary*, 14, 31-38.
- [8] Chapman, P. R., Singhal, A., Gaddamanugu, S., & Prattipati, V. (2020). Neuroimaging of the pituitary gland: practical anatomy and pathology. *Radiologic Clinics*, 58(6), 1115-1133.

CT영상에서의 노이즈 감소를 위한 2D U-net 네트워크 기반의 다양한 학습 파라미터 적용에 따른 최적화 연구

이민관, 박찬록*

을지대학교 방사선학과

Performance evaluation of U-net deep learning model for noise reduction according to various hyper parameters in lung CT images

Mingwan Lee, Chanrok Park*

Dept. of Radiological Science, Eulji University, Korea

tiegaglepcr@eulji.ac.kr

Abstract

In this study, the performance evaluation of image quality for noise reduction was implemented using the U-net deep learning architecture in computed tomography (CT) images. To generate input data, the Gaussian noise was applied to ground truth (GT) data, and datasets were consisted of 8:1:1 ratio of train, validation, and train sets among 1300 CT images. The Adagrad, Adam, and AdamW were used as optimizer functions, and 10, 50 and 100 times for number of epochs were applied. Learning rates of 0.01, 0.001, and 0.0001 were applied using the U-net deep learning model to compare the output image quality. To analyze the quantitative values, the peak signal to noise ratio (PSNR) and coefficient of variation (COV) were calculated. Based on the results, deep learning model was useful for noise reduction.

1. 연구 배경

디지털 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT)에는 다양한 형식의 노이즈가 발생한다. 디지털 CT 영상에 포함된 노이즈 분포는 X선 조사에 통계적 변동으로 발생하는 랜덤 노이즈, CT 장치의 회전과 전기의 변동으로 발생하는 전기적 노이즈, X선 양자를 검출하는 데 통계적 변동으로 발생하는 통계적 노이즈, 검출기의 낮은 광자 카운트에 통계적 오류로 발생하는 Poisson 노이즈가 있다. 이러한 노이즈 분포들은 영상의 질적 저하를 유발하는 원인이다.^[1] 기존에는 노이즈 분포를 감소하기 위하여 중간값 필터 (median filter), 위너 필터 (Wiener filter), 변형된 중간값 위너 필터 (modified median Wiener filter, MMWF)와 같은 필터링 기법이 적용되었다.^[2]

최근, 컴퓨터 보조 진단 (computed-aided diagnosis, CAD) 기반의 딥러닝 모델을 적용하여 추가적인 피폭 없이 의료영상의 질을 향상하는 딥러닝 기술이 전반적으로 사용되고 있다.^[3] 그림 1과 같이 이미지처리 분야에 주로 사용되는 딥러닝 네트워크는 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN)이다. 그 중 U-net 네트워크는 영상 분류 (image segmentation) 분야에서 우수한 성능을 나타내고 있다.^[4] 또한, 잔차신경망 (residual neural network, ResNet) 기반의 U-net 네트워크를 적용하여 영상에 포함된 노이즈를 감소하는 데 효과가 있음을 입증한 연구가 보고되었다.^[5] 그러나 기존 수행된 연구 결과는 일반 영상을 대상으로 수행하였으며, 폐 CT 영상과 같은 의료영상에 대한 적용 및 평가에 관한 연구 수행은 미비한 시점이다.

그러므로 본 연구는 폐 CT 영상에 포함된 노이즈를 U-net 네트워크를 적용하여 감소하고, U-net 네트워크의 성능 평가 및 유용성을 확인하고자 한다. 또한, 최적화 함수, 학습 횟수, 학습률의 학습 파라미터를 변경하여 결과 영상을 획득함으로써 노이즈 분포 감소에 최적화된 하이퍼 파라미터를 확인하고, 영상의 질 향상의 가능성을 입증하였다.

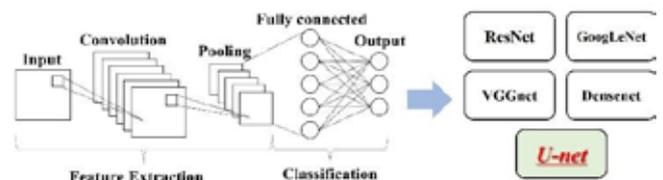


그림1. CNN 모델의 모식도와
CNN을 기반으로 하는 딥러닝 모델

2. 연구 방법

총 1300장의 SPIE-AAPM Lung CT challenge에서 제공하는 오픈 데이터의 CT영상이 학습에 사용되었고, 그림 2는 학습을 위하여 구성된 데이터 셋 비율과 Gaussian 노이즈를 적용한 input 데이터와 ground truth (GT) 영상을 각각 나타냈다.

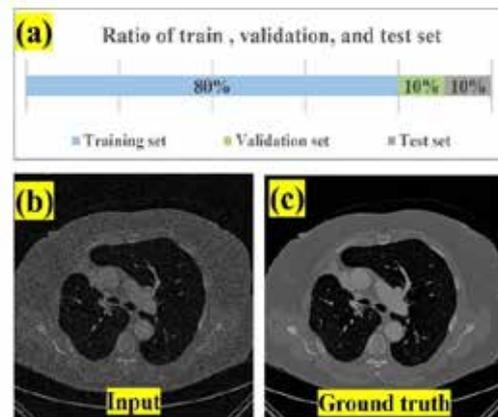


그림2. (a) 훈련, 검증, 테스트데이터 비율, (b) 가우시안 노이즈를 입한 훈련데이터, (c) ground truth (GT)

표 1은 본 연구에 적용한 하이퍼파라미터이다. 딥러닝 모델로는 U-net을 적용하였고 모든 학습에 손실함수는 MSE

Loss를 사용하였다. 최적화 함수는 Adam을 기준으로 Adagrad, AdamW에 따른 영상의 질을 분석하였다. 학습 횟수는 10회, 학습률은 0.001을 기준으로 학습 횟수 10회와 50회, 학습률 0.01과 0.0001을 적용하여 각각 결과 영상을 획득하였다.

표1. 하이퍼 파라미터

Loss function	Optimizer function	Number of epochs	Learning rate
MSE Loss*	Adagrad	10	0.01
	Adam*	50	0.001*
	AdamW	100*	0.0001

*Reference condition

딥러닝 학습을 통하여 획득한 결과를 정량적으로 분석하기 위하여 최대신호대잡음비 (peak signal to noise ratio, PSNR)과 변동 계수 (coefficient of variation, COV)의 파라미터를 적용하였다. PSNR과 COV의 수식은 아래와 같다.

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N [f(i,j) - g(i,j)]^2 \quad (1)$$

$$PSNR = 10 \log \frac{f_{peak}^2}{MSE} \quad (2)$$

$$COV = \frac{\sigma_A}{S_A} \quad (3)$$

Eq. (1)은 평균제곱오차(mean square error, MSE)로 $f(i,j)$ 는 원본 영상의 픽셀값을 나타내고, $g(i,j)$ 는 딥러닝 학습 후 결과영상의 픽셀값을 나타낸다. Eq. (2)에서 f_{peak} 는 CT영상 픽셀의 최대값을 의미하고 Eq. (3)에서 σ_A 는 관심영역내의 표준편차, S_A 는 관심영역내의 평균 픽셀값을 나타낸다.

3. 연구 결과

그림 3은 각각의 하이퍼파라미터에 따른 PSNR 결과 그래프이다. 최적화 함수에 따른 결과는 68.5, 79.1, 79.4로 Adagrad, Adam, AdamW 순서로 GT 영상과의 유사도를 나타냈으며 AdamW 함수를 사용하였을 때 가장 우수한 성능을 보였다. 10회, 50회, 100회의 학습 횟수에 따른 결과는 76.6, 78.5, 79.1로 학습 횟수가 증가함에 따라 GT 영상과의 유사도가 향상됨을 확인할 수 있다. 또한, 0.01, 0.001, 0.0001의 학습률은 79.0, 79.0, 79.1로 학습률이 점점 작아질수록 GT 영상과의 유사도가 향상됨을 확인하였다.

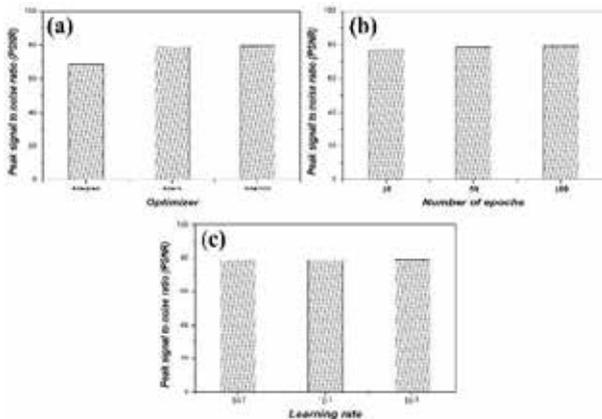


그림 3. (a) 최적화 함수에 따른 PSNR, (b) 반복 횟수에 따른 PSNR, (c) 학습률에 따른 PSNR

그림 4는 설정한 하이퍼파라미터에 따른 COV 결과값 그래프이다. 최적화 함수에 따른 COV 결과값은 Adagrad, Adam, AdamW 순서로 0.08, 0.02, 0.02의 결과값을 나타냈다. 10회, 50회, 100회의 학습 횟수에 따른 COV 결과값은 0.06, 0.02, 0.02이다. 학습률에 따른 COV 결과값은 0.01, 0.001, 0.0001의 순서로 0.03, 0.02, 0.02이다.

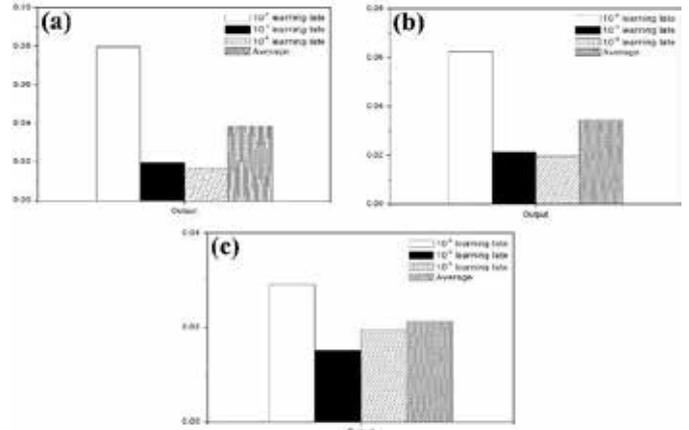


그림4. (a) 최적화 함수에 따른 COV, (b) 반복 횟수에 따른 COV, (c) 학습률에 따른 COV

획득한 결과를 바탕으로 U-net 네트워크는 폐 CT 영상에서의 노이즈 감소 측면에서는 효과적임을 증명하였다. 특히, 최적화 함수는 AdamW, 학습 횟수 100회, 학습률은 0.001의 조건에서 PSNR 결과에 따라 노이즈 분포도 감소함을 확인하였다. 본 연구에서 평가한 결과를 바탕으로 폐 CT 영상에 포함된 노이즈 감소함으로써 정확한 진단이 가능할 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2023학년도 을지대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

5.참고 문헌

- [1] M. Diwakar, M. Kumar. "A review on CT image noise and its denoising." *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol 42, p.73-88, 2018
- [2] W.A. Kalender, E. Klotz, L. Kostaridou, "An algorithm for noise suppression in dual energy CT material density images." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol 7, No.3, p.218-224, 1988
- [3] Y. Yoon, J. Heo, Y. Kim, H. Jo, Y. Yoon, "Enhancing CT Image Quality Using Conditional Generative Adversarial Networks for Applying Post-mortem Computed Tomography in Forensic Pathology: A Phantom Study.", *Journal of Radiological Science and Technology*, Vol 46, No.4, p.315-323, 2023
- [4] O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox, "U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation.", *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, p.234-241, 2015
- [5] GR. Javier, O. Dalmau, TE. Alarcón, "A residual dense u-net neural network for image denoising.", *IEEE Access*, Vol.9, p.31742-31754, 2021

Deep Attention Spiking Neural Network를 이용한 건선 중증도 분류

문초이¹, 백유상², 김주현¹, 길태연¹, 이연석^{1,3*}

순천향대학교 일반대학원 소프트웨어융합학과¹, 고려대학교 의과대학 피부과학교실², 순천향대학교 의료IT공학과³

Psoriasis severity classification using Deep Attention Spiking Neural Network

Cho-I Moon¹, Yoo Sang Baek², Juhyun Kim¹, Taeyeon Gil¹, Onseok Lee^{1,3*}

¹Department of Software Convergence, Graduate School, Soonchunhyang University, Republic of Korea

²Department of Dermatology, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Republic of Korea

³Department of Medical IT Engineering, College of Medical Sciences, Soonchunhyang University, Republic of Korea

*lecos@sch.ac.kr

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that appears throughout the body. In clinical studies, psoriasis area severity index(PASI) score is used to evaluate the severity of psoriasis disease before and after treatment. However, PASI score is time-consuming and has high inter- and intra- observer variabilities. Recently, spiking neural networks are attractive in power-efficient environment such as medical IoT. We proposed deep spiking neural network with self-attention module. The proposed attention module can be possible to accurately detect complex and difficult disease patterns by combining local and global features, and features through a deformable convolution network. We achieved an accuracy of 0.82 and an F1-score of 0.85 using the proposed ResNet 18-Attention SNN model. Therefore, the proposed method is effective as psoriasis severity evaluation.

1. 연구 배경

건선은 피부 표면에 홍반성 구진과 은백색의 인설이 동시에 발병되는 만성, 염증성 피부질환이다[1]. 현재 임상에서는 건선의 중증도 평가 및 치료 전후 평가를 위해 대표적인 임상지표로 Psoriasis area severity index(PASI)를 사용하고 있다. PASI 점수는 전신을 머리, 상지, 하지, 몸통으로 나눈 후, 각 부위에 나타나는 건선의 홍반, 인설, 두께, 병변 면적에 대해 각 중증 점수를 0~4점으로 부여한다. 최종적으로 모든 점수를 합한 값을 기준으로 5가지의 중증도를 나눈다[2]. 하지만, 이러한 평가 과정은 복잡하고 시간이 많이 소요되며, 임상과의 숙련도와 경험에 의존해 평가 편차가 발생한다.

최근 건선 평가의 객관화 연구로 심층 컨볼루션 신경망을 이용한 연구들이 제안되고 있다. 제안된 기술들은 질환 진단의 컴퓨터 보조 진단 방법으로 질환 분류, 분할과 같은 과제를 수행한다. 하지만, 질환이 갖는 색, 크기, 형태, 텍스처와 같은 다양한 요소는 질환 평가 단계 수행을 복잡하게 만든다. 컨볼루션 신경망은 질환 분석에 우수한 성능을 보이지만, 데이터의 크기나 딥러닝 모델의 복잡도에 따라 많은 전력이 요구된다. 의료분야에서는 서버의 방대한 양의 의료데이터 분석 뿐 아니라 개인환경의 medical Internet of Things(IoT) 기술 개발에 있어 저전력의 지능형 컴퓨팅 기술에 대한 필요성이 계속해서 증가되고 있다. 인공지능 기술 중 하나인 spiking neural network(SNN)는 서로 다른 시점에서 발생한 일련의 스파이크를 이용해 정보를 처리하고 전송함으로써 뇌의 생물학적 뉴런과 유사하게 동작하는 모델이다[3, 4]. 스파이크라는 이산정보를 전송하기 때문에 기존 deep neural network(DNN)보다 낮은 전력이 소비된다. 본 연구에서는 스파이킹 뉴런 모델 중 계산량이 적은 Leaky Integrate-and Fire(LIF) 모델을 사용하였다. 또한, 질환의 복잡한 패턴을 정확하게 검출하기 위해 컨볼루션 층과 SNN을 함께 사용하는 Convolutional Spiking Neural Network를 이용해 건선 중증도 분류를 수행하였다. 제안하는 모델을 이용해 제한된 컴퓨팅 환경에서도 효과적으로 건선 질환의 중증도를 분류할 수 있는 방법을 제안한다.

2. 연구 방법

2.1 데이터셋

본 연구에서는 한국인 건선 환자 44명에 대해 질환 영상을 획득하였다. 피부과 임상 의사는 PASI score를 이용해 각 영상의 질환 중증도를 평가하였다. 평가 점수를 기준으로 건선에 대해 5가지 중증도(Healthy, Mild, Moderate, Severe, and Very Severe)를 라벨링하였다. 또한, 질환 분할을 위해 건선 질환 영역에 대한 ground truth(GT)를 제작하였다. 실험에 사용된 훈련 데이터셋은 640장 테스트 데이터셋은 152장을 사용하였다[7]. 우리는 데이터 증강기법으로 crop와 기하학적 변환으로 Rotate [-15, 15], vertical & horizontal flip을 훈련 데이터셋에 적용하였다.

2.2 Proposed model

SNN 방법 중 LIF 뉴런은 시냅스 전 뉴런에서 발화되는 스파이크 시간과 시냅스 후 뉴런에서 발화되는 스파이크 시간의 관계로 시냅스 가중치가 업데이트되는 과정에서 시간에 따라 스파이크의 누전을 모델링한 것이다. 또한, 시간 독립적인 문제에 있어 LIF 뉴런이 적합하다. LIF 뉴런의 동작을 아래의 식으로 표현할 수 있다. $U[t+1]$ 은 이전(t) 뉴런들의 스파이크를 종합한 값을 의미하며, 지속적으로 누전되는 과정은 $\beta U[t]$ 로, $WX[t+1]$ 는 현재 입력 값, $R[t]$ 는 스파이크가 임계 값을 넘어 초기화되는 뉴런의 상태를 만들어주는 역할이다.

$$U[t+1] = \beta U[t] + WX[t+1] - R[t] \quad (1)$$

본 연구에서는 LIF 뉴런과 함께 ResNet-18 모델[5]을 사용하였다. 또한, 우리는 보다 질환 특징을 효과적으로 학습하기 위해 질환의 색 및 공간적 특징이 추출된 self-attention features를 사용하였다. 제안하는 전체적인 모델 구조는 그림 1과 같다. 그림과 같이 컨볼루션 블록 다음에 attention 특징, LIF 뉴런 순으로 구성하여 최종적으로 중증도 분류를 수행하였다.

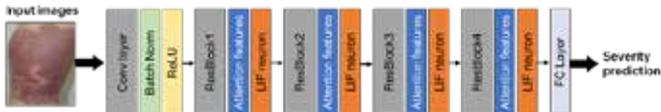


그림 1. 제안하는 Convolutional SNN 모델의 전체 구조

그림 2는 제안하는 self-attention module 구조를 보여준다. 구조를 보면, 전역적, 지역적 특징을 추출하고 deformable convolutional layer [6]를 거친 특징과 융합해 효과적인 질환 검출을 수행하였다. LIF 뉴런의 입력으로 질환 특징이 강조된 attention 특징을 사용함으로써 질환 인식 성능을 향상시켰다.

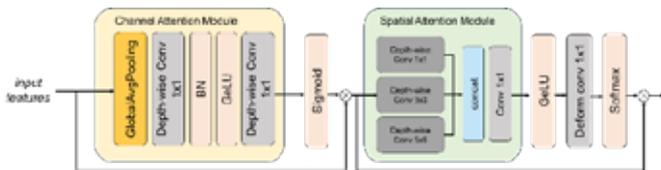


그림 2. 제안하는 self-attention module 구조

2.3 Training strategy

모든 훈련과 테스트는 pytorch를 이용하였고, GeForce RTX 2080 Ti 11GB 2개를 이용하여 수행하였다. 모델 학습의 효율성 및 정확도 향상을 위해 warm-up cosine learning rate decay를 이용하였고, 손실함수로 분류과제 수행에는 label smoothing loss로 스무딩 파라미터는 0.1로 설정하였다. 최적화 함수는 AdamW를 사용하였고, 모멘텀 값은 $\beta_1, \beta_2 = 0.9, 0.95$ 로 설정하였다. 데이터 셋의 배치 크기는 8, 훈련 횟수는 50으로 설정하였다. 분류 성능은 정확도(accuracy), 재현율(recall), 재현율(precision), F1-score를 이용하여 평가하였다.

3. 연구 결과

표 1은 CNN 모델인 ResNet-18, ResNet-18과 함께 LIF 뉴런을 함께 사용한 ResNet18-SNN, 마지막으로 attention 특징과 함께 사용한 제안하는 모델의 분류 결과를 보여준다. 결과를 보면, 먼저 ResNet18 모델보다 ResNet18-SNN 모델 성능이 다소 저하되었다. 하지만, self-attention 모듈을 함께 사용하는 제안하는 모델에서는 성능이 대폭 향상되었다. 이러한 결과를 통해, 질환 특징이 강조된 convolutional 특징 패턴이 LIF 뉴런 동작에 효과적으로 동작함을 확인할 수 있다.

표 1. 세 가지 모델에 대한 건선 중증도 분류 결과

Method	Accuracy	Precision	Recall	F1-score
ResNet 18	0.74	0.79	0.74	0.74
ResNet 18-SNN	0.74	0.77	0.70	0.72
ResNet 18-Attention SNN	0.82	0.84	0.86	0.85

그림 3은 ResNet 18-SNN과 ResNet 18-Attention SNN 모델의 중증도 분류 결과인 혼동행렬을 나타낸다. ResNet 18-SNN 모델보다 제안하는 방법은 특히 healthy, mild 그룹 영상을 잘 감지하였다. ResNet 18-SNN에서는 healthy, mild 그룹 영상에서 나타나는 환경적 노이즈, 털 등이 하나의 spike 신호로 감지되어 오분류가 나타나는 반면, 제안하는

방법은 질환 자체에 집중된 attention 특징을 이용함으로써 영상 노이즈에 대한 오분류 결과가 줄어들었음을 확인할 수 있다. SNN은 DNN과 달리 아직까지 효과적인 학습이 부재하다. 본 연구 결과를 통해 attention 특징과 함께 SNN 모델의 성능을 향상됨을 확인할 수 있다.

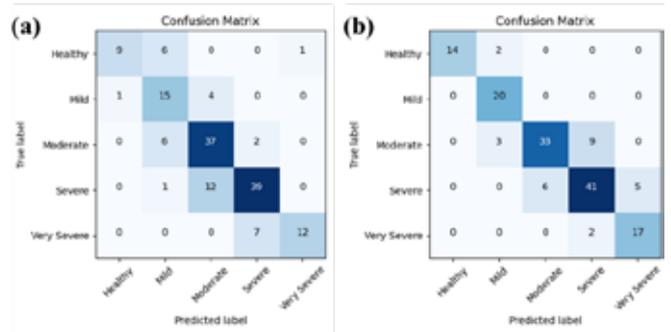


그림 3. 중증도 분류의 혼동행렬 결과, (a) ResNet 18-SNN 모델, (b) ResNet 18-Attention SNN 모델.

4.참고 문헌

[1] Zill, J. M., Dirmaier, J., Augustin, M., Dwinger, S., Christalle, E., Härter, M., & Mrowietz, U. (2018). Psychosocial distress of patients with psoriasis: protocol for an assessment of care needs and the development of a supportive intervention. *JMIR Research Protocols*.

[2] Goon, P. K. C., Farooqui, U. A., Koopmans, I., Skellett, A. M., & Levell, N. J. (2017). Assessment of a 3-Dimensional Computerised PASI Tool for calculating and documenting psoriasis area and severity index scores. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.

[3] Ponulak, F., & Kasinski, A. (2011). Introduction to spiking neural networks: Information processing, learning and applications. *Acta neurobiologicae experimentalis*, 71(4), 409-433.

[4] Qasim Gilani, S., Syed, T., Umair, M., & Marques, O. (2023). Skin Cancer Classification Using Deep Spiking Neural Network. *Journal of Digital Imaging*, 1-11.

[5] 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*. 770-778.

[6] Chen, F., Wu, F., Xu, J., Gao, G., Ge, Q., & Jing, X. Y. (2021). Adaptive deformable convolutional network. *Neurocomputing*.

경량 인공지능 모델을 활용한 욕창 진단

장유지, 김준형, 신현우, 고태식*

전북대학교 바이오메디컬공학부

Diagnosing pressure ulcer using light-weight AI model

Yujee Chang, JunHyung Kim, HyunWoo Shin, Taesik Go*

Division of Biomedical Engineering, College of Engineering, Jeonbuk National University, Korea

*tsgo@jbnu.ac.kr

Abstract

Pressure ulcer is a health problem that occurs in millions of people worldwide, especially in patients with limited mobility. However, the severity of the pressure ulcer is determined by various factors and subjective opinions of doctors, so an accurate diagnosis is not possible. In the present study, we proposed a pressure ulcer diagnosis technique using YOLO model, an object detection light-weight deep learning model. The trained model can successfully detect six types of pressure ulcers with accuracy ranging from 82% to 98%. In addition, we developed a smartphone application that detects the area where the pressure ulcer occurred and provides treatment solutions.

1. 연구 배경

욕창은 지속적으로 압박 받은 부위의 혈액순환 장애로 인해 산소와 영양 공급이 부족해져 피부, 피하지방, 근육의 하부 조직에 손상이 발생하는 현상이다[1]. 이 질환은 병원치료나 장기간 침대에 누워있는 환자들 사이에서 흔히 발생하며, 다양한 연령층에서 나타난다. 장기간 움직임이 없는 상태로 천골, 미골, 좌골 결절, 골반 전체 등 특정 부위에서 욕창이 자주 발생한다[2]. 고령 환자들에게서 발생하는 욕창은 통증을 동반하여 수면 장애, 보행 장애, 사회적 고립 등을 유발하며, 심한 경우 사망에 이를 수 있다[3].

욕창은 환자, 보호자 및 의료 시스템에 상당한 부담을 주기도 하는데, 미국의 경우 욕창으로 인한 환자는 약 300만명으로 연간 약 180억 달러의 비용이 발생하고 있다[4]. 유럽에서는 욕창 발병률이 8.3%에서 23%로 나타나고 있다[5]. 최근 몇 년간 욕창에 대한 관심은 증가했음에도 불구하고 욕창 발병률은 큰 변화가 없으며 욕창 치료 비용은 증가하고 있다[6]. 한국의 경우 출산율 감소와 더불어 인구 노령화가 진행되어 앞으로 욕창 환자들의 수가 증가할 것으로 예상된다[7].

기존의 욕창 진단은 의료 전문가들이 주로 시각적 검사와 수동 촉진을 통해 욕창을 분류하고, 감염 또는 조직 손상 상태를 확인하는 방식으로 이루어졌다[8]. 환자의 나이, 상처의 크기, 모습, 피부 상태와 같은 다양한 요인은 욕창을 진단하는데 영향을 미치고, 이러한 요소를 종합적으로 고려하여 포괄적이고 정확한 욕창 상태 분류 및 진단이 필요하다. 그러나 의료진의 경험 부족, 제한적인 정보 등으로 욕창 상태가 잘못 진단될 수 있다. 이에 따라, 욕창 상태를 파악할 수 있는 다양한 연구들이 진행되었다. 최근 인공지능 기술 연구의 가속화와 함께 딥러닝 기반 의료 영상 및 의료 이미지 처리 연구가 활발하게 진행되면서 욕창 진단 연구에도 딥러닝과 기계학습 기술이 적용되었다. 욕창 감지, 식별 및 분류, 세분화를 위한 자동화된 이미지 분석 등의 연구는 욕창 분류 및 분할을 위한 신경망 네트워크 사용과 더불어 생체 이미지들의 복잡한 구조를 높은 정확도로 인식할 수 있음을 증명하였다. 그러나 기존의 욕창 진단 기법들에 적용된 딥러닝 기술들은 욕창 유형이 세분화되어 있지 않다는 한계가 있었다.

본 연구에서는 Medetec의 욕창 데이터를 활용하여 욕창 진단 보조 애플리케이션을 개발하였다. 이를 위해, YOLOv8 모델을 기반으로 6가지 유형별 Stage1, Stage2, Stage3, Stage4, DTPI, Unstageable에 대한 객체탐지 모델을 구축하였다. 훈련된 모델을 기반으로 욕창의 상태를 진단할 수 있을 뿐만 아니라 그에 따른 treatment solution을 사용자에게 제시하는 애플리케이션을 제작하였다.

2. 연구 방법

학습에 사용된 욕창 이미지 데이터는 Medetec의 public dataset과 google scrapped 욕창 이미지를 사용하였다. 해당 욕창 이미지 데이터는 피부가 지면에 오랫동안 접촉되어 있는 장기간 입원 환자와 노인들을 대상으로 수집되었다. 해당 욕창 이미지 데이터는 피부 조직의 중증도에 따라 Stage1에서 Stage4로 나누고, Deep Tissue Pressure Injury(DTPI) 상태와 Unstageable 상태까지 총 6개의 유형의 이미지로 구성되어 있다. 총 2,800장의 이미지를 활용하여 학습용 데이터(Training data), 검증용 데이터(Validation data), 평가용 데이터(Test data)를 각각 7:2:1의 비율로 나누어서 모델을 구축하고 평가하였다.

준비된 이미지 데이터의 양이 유형별로 상이하여 Data augmentation을 진행하였다. Flip(Horizontal, Vertical), Clockwise, counter-Clockwise rotation, Upside Down의 방식을 통해 상대적으로 수가 부족한 유형의 이미지 데이터 양을 증강하였다.

Segmentation한 욕창 이미지를 효과적으로 검출하고 이에 기반하여 정확도가 높은 욕창 상태 탐지 모델을 구축하기 위해 Object Detection 모델인 YOLO 모델을 적용하였다. 그 중에서도 가장 최신 모델인 YOLOv8을 사용하였고, 모델을 학습하기 위한 이미지는 640x640 pixels 해상도의 욕창 이미지를 사용하였으며 6가지 욕창 상태(Stage1, Stage2, Stage3, Stage4, DTPI, Unstageable)를 다중 탐지하는 모델을 구축하였다.

학습 및 검증을 위한 주요 하드웨어 환경은 Geforce GTX 3090Ti GPU, AMD Ryzen 9 5950X CPU, 128GB RAM이며, 딥러닝 라이브러리인 Pytorch를 이용하였다.

3. 연구 결과

그림 1은 학습된 인공지능 모델 YOLOv8(n, s, m, l, x) 중 파라미터 값이 가장 작고, 가장 빠른 학습 속도를 보였던 YOLOv8n 모델의 욕창 유형별 진단 정확도를 나타낸 것이다. Stage1, Stage2, Stage3, Stage4, DTPI, Unstageable 진단 정확도가 각각 87%, 82%, 82%, 98%, 89, 87% 로 나타났다. 이러한 진단 정확도는 다른 Yolov8 모델과 비교하였을 때에도 큰 차이가 나지 않았다.

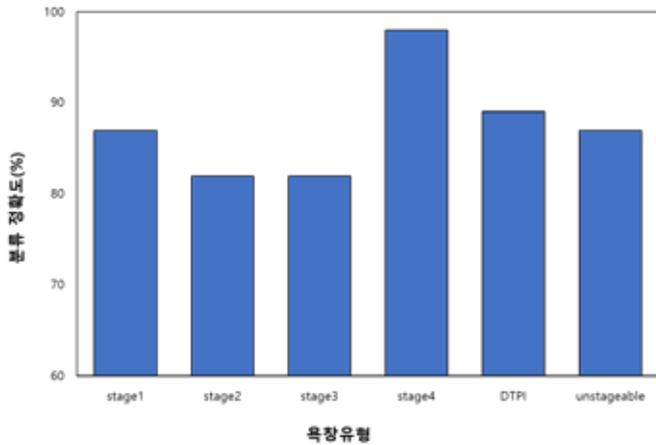


그림 1. 욕창 유형 진단 정확도

학습된 Yolov8n을 활용하여 test image data의 욕창 부위 검출 및 stage 분류에 적용하였다. 그 결과, 한 영상 안에 단일 욕창 stage가 있는 영상[그림2], 2개 이상의 욕창 stage가 함께 있는 영상[그림3] 모두 성공적으로 검출함을 알 수 있었다. 이로써 인공지능 모델이 욕창의 유형을 진단하기 위한 합리적인 판단을 하고 있음을 확인할 수 있었으며, 판단한 욕창의 진단결과에 따라 필요한 치료 방법을 제공할 수 있었다.



그림 2. 욕창 부위 검출 및 stage 분류 결과(1)

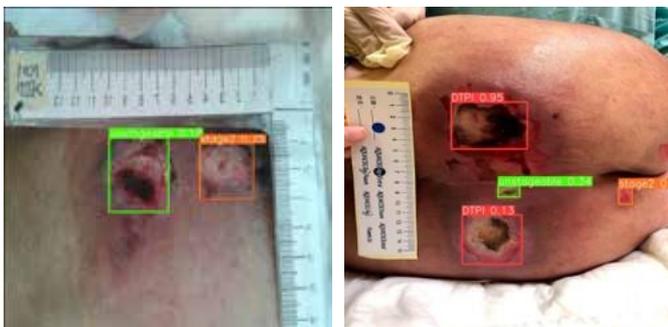


그림 3. 욕창 부위 검출 및 stage 분류 결과(2)

본 연구에서는 YOLOv8 모델을 사용하여 욕창 진단 모델을 구축하였고, 이를 스마트폰에 탑재하여 보다 쉽게 욕창 유형 및 부위를 진단할 수 있게 하였다. 이를 통해, 사용자가 욕창 질환을 자가 진단하고, 조기에 치료받을 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2021R1C1C1010063).

5. 참고 문헌

- [1] Edsberg, Laura E., et al. "Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: revised pressure injury staging system." *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing* 43.6 (2016): 585.
- [2] Rasero, Laura, et al. "Pressure ulcers in older adults: a prevalence study." *Advances in Skin & Wound Care* 28.10 (2015): 461-464.
- [3] Gorecki, Claudia, et al. "Impact of pressure ulcers on quality of life in older patients: a systematic review." *Journal of the American Geriatrics Society* 57.7 (2009): 1175-1183.
- [4] B. Hajhosseini, M. T. Longaker, and G. C. Gurtner, "Pressure injury," *Annals of Surgery*, vol. 271, no. 4, pp. 671-679, 2020.
- [5] Vanderwee K, Clark M, Dealey C, Gunningberg L, Defloor T. Pressure ulcer prevalence in Europe: a pilot study. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2007;13(2):227-35. pmid:17378869.
- [6] Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Pathophysiology, epidemiology, risk factors, and presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(4):881-90. pmid:30664905.
- [7] Yun, Jung-ha, et al. "Birth rate transition in the Republic of Korea: trends and prospects." *Journal of Korean Medical Science* 37.42 (2022).
- [8] Nixon, Jane, et al. "Reliability of pressure ulcer classification and diagnosis." *Journal of advanced nursing* 50.6 (2005): 613-623.

한국인 구음장애 환자의 발화데이터를 활용한 질병 예측 및 발음 교정을 위한 모바일

일 애플리케이션 개발

하창진¹, 고태식^{2*}

전북대학교 소프트웨어공학과¹

전북대학교 바이오메디컬공학부²

Development of a mobile application for disease prediction and pronunciation correction using speech data of Korean patients with dysarthria

Changjin Ha¹, Taesik Go^{2*}

Department of Software Engineering, Jeonbuk National University, Korea¹

Division of Biomedical Engineering, Jeonbuk National University, Korea²

*tsgo@jbnu.ac.kr

Abstract

Dysarthria is a disorder that affect breathing, vocalization, resonance, joints, and cadence, and are diseases that can produce too loud or small sound due to abnormalities in the central and peripheral nervous system, resulting in a lack of choking voice and tone changes. Providing accurate and effective diagnostic and corrective services to patients with dysarthria is an important task in promoting their communication and social integration. However, there is no deep learning model for the diagnosis of dysarthria using speech data of Korean patients with dysarthria. Therefore, in this paper, a deep learning model was established based on the speech data of Korean patients with dysarthria to develop a mobile application that provides a dysarthria rehabilitation exercise function using a Korean dysarthria diagnosis model and augmented reality technology.

1. 연구 배경

언어는 인간의 핵심적인 소통 수단 중 하나로, 그 품질은 많은 측면에서 개인의 사회적, 직업적 성공과 직결되어 있다. 그러나 일부 개인들은 구음장애로 인해 언어의 사용에 어려움을 겪고 있다. 구음장애는 주로 호흡, 발성, 공명, 관절 및 운율에 영향을 미치는 장애로[1], 뇌성마비와 같은 신경학적 손상 또는 파킨슨병 및 신경퇴행성 질환의 증상으로 발생하는 운동 언어 장애이다[2]. 중추 및 말초 신경계 손상으로 소리가 너무 크거나 작게 나올 수 있고, 톤 변화가 부족한 현상이 발생할 수 있다[2]. 따라서, 구음장애 환자는 비정상적인 언어 특성을 가질 가능성이 높으며[3], 구음장애 환자에게 정확하고 효과적인 진단과 교정 서비스를 제공하는 것은 그들의 의사소통 향상 및 사회적 통합을 촉진하는 데 있어 중요한 과제이다.

전형적인 구음장애를 진단하는 방법은 병원을 방문하는 것으로 이러한 방법은 기관 방문을 위한 시간 소모가 필요하고, 검사자의 주관에 따라 진단 결과가 변경될 수 있다는 한계가 있다. 이에 따라, 최근 의료분야에서 널리 사용되고 있는 딥러닝 기술을 이용해 구음장애를 진단하는 방법들이 제안되고 있다[4-6]. 하지만 한국어 발화데이터를 기반으로 한 질병 진단 모델은 전무한 상황이다.

따라서, 본 연구에서는 한국인 구음장애 환자의 발화 데이터와 딥러닝을 활용하여 구음장애의 근본적인 원인이 되는 질병(뇌신경장애, 언어청각장애, 후두장애)으로 분류하고, 이를 교정할 수 있는 모바일 애플리케이션을 개발하였다.

2. 연구 방법

가. 한국인 구음장애 환자의 발화 데이터

학습에 사용된 한국인 구음장애 환자의 발화 데이터는 각각의 질병을 가진 구음장애 환자 10대 미만~90대

한국인을 대상으로 수집되었으며, 뇌신경장애, 언어청각장애, 후두장애 크게 3개의 유형과 9개의 세부 질환, 6,486개의 음성 데이터로 구성되어 있다. 음성데이터의 raw data를 사용하면 데이터의 크기가 과도하게 증가하기 때문에 각 음성 데이터마다 log-mel spectrogram을 추출하여 이를 입력 데이터로 사용하였다. 인공지능 모델은 학습 데이터(Training data), 평가 데이터(Test data)를 8:2의 비율로 나누어서 구축하고 평가하였다.

나. 딥러닝 구조와 환경

본 연구에서는 3차원의 28 × 28 크기의 log-mel spectrogram 이미지를 input으로 제공하면 3개의 convolutional layer를 거친 후 이를 flatten하여 최종적으로 1 × 512 크기의 feature를 추출하는 CNN 구조의 feature extraction model과 위에서 추출한 feature를 input으로 제공하면 각 질환을 가지고 있을 확률을 반환하는 ANN 구조의 classification model을 하나의 end-to-end model로 개발하였다. 학습 및 검증을 위한 주요 하드웨어 환경은 Intel® Core™ i7-12700K CPU, 32GB RAM, NVIDIA GeForce RTX™ 3060 GPU이며, Librosa 라이브러리를 활용해 log-mel spectrogram을 추출하고, PyTorch를 활용하여 본 연구에서 제안한 모델을 구현하였다.

다. 모바일 애플리케이션 개발 환경

위에서 개발한 모델을 기반으로 사용자 친화적인 NUI 환경의 모바일 애플리케이션을 개발하였다. 'Dysarthria Checker' 모바일 애플리케이션 개발을 위해 Swift 언어를 활용하였고, SwiftUI 프레임워크를 활용해 주요 UX를 개발하였다.

3. 연구 결과

본 연구에서 개발한 딥러닝 모델 기반 각 질환 진단 정확도는 뇌신경장애 97.6%, 언어척각장애 98.8%, 후두장애 90%로 나타났다.

구축한 딥러닝 모델을 기반으로 'Dysarthria Checker' 모바일 애플리케이션을 개발하였다. 애플리케이션은 로그인 화면, 사용자의 최근 검사 기록을 보여주는 Home, 일자별 검사기록을 확인하는 History, 검사를 수행하는 Inspection, 증강현실(Augmented Reality; AR) 기술을 이용해 사용자의 얼굴에서 입의 위치, 모양을 이용해 구음장애 재활 운동을 할 수 있는 교정 화면으로 구성된다 [그림1].



그림 1. 증강현실 기술을 이용한 구음장애 재활운동 UI

개발한 모바일 앱을 활용한 검사 방법은 사용자가 주어진 스크립트(단어, 문장, 문단)를 읽거나, 주어진 질문에 대답(준자유발화) 또는 사전에 녹음된 음성 파일(.wav)을 불러와 진행할 수 있다 [그림2].



그림 2. 개발한 모바일 앱을 활용한 검사 방법

검사 결과 화면에서는 각 질환별 해당 질환의 증상을 가지고 있을 확률, log-mel spectrogram, 검사 결과를 의료기관에서 참고 자료로 확인할 수 있도록 PDF로

내보내기 기능을 제공한다 [그림3].

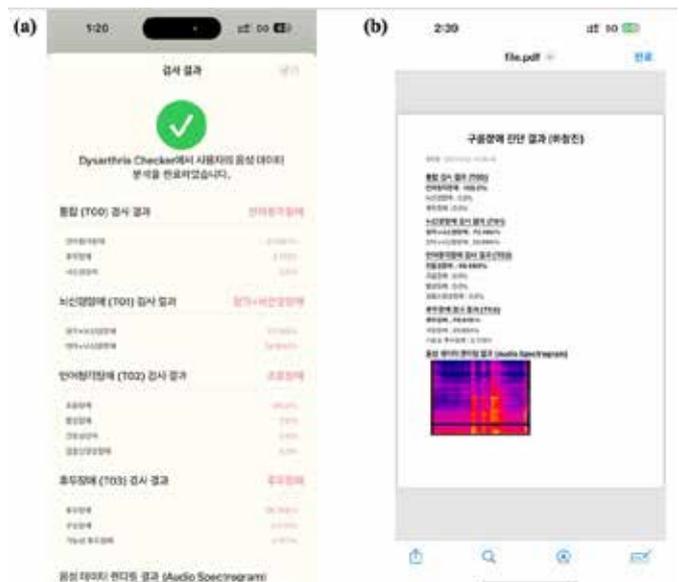


그림 3. 검사 결과 화면

iOS 17이 설치된 iPhone 14 Pro Max에서 본 애플리케이션을 사용하여 하나의 음성 데이터를 분석하는데 Idle, Throttling 상태 모두 약 40초 (GPU+Neural Engine)정도 소요되었다.

본 연구에서는 딥러닝 기술을 활용한 구음장애 진단, 증강현실 기술을 활용한 구음장애 교정을 제공하는 모바일 애플리케이션을 고안하였다. 이를 통해, 사용자가 쉽게 구음장애를 진단하고, 나아가 구음장애의 원인이 되는 질환의 발병 여부까지 손쉽게 확인해 조기에 치료받을 수 있을 것으로 기대된다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음 (NRF-2021R1C1C1010063).

5. 참고 문헌

- [1] M. Gentil et al., "Parkinsonian dysarthria." *Revue neurologique*, Vol.151, No. 2, p.105-112, 1995
- [2] A.A. Joshy et al., "Dysarthria severity classification using multi-head attention and multi-task learning." *Speech Communication*, Vol.147, p.1-11, 2023
- [3] L. Rampello et al., "When the word doesn't come out: A synthetic overview of dysarthria." *Journal of the neurological sciences*, Vol.369, p.354-360, 2016
- [4] D.H. Shih et al., "Dysarthria speech detection using convolutional neural networks with gated recurrent unit." *Healthcare*, Vol.10, No. 10, p.1956, 2022
- [5] M. Vashkevich et al., "Classification of ALS patients based on acoustic analysis of sustained vowel phonations." *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol.65, p.102350, 2021
- [6] B. Karan et al., "Parkinson disease prediction using intrinsic mode function based features from speech signal." *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, Vol.40, No.1, p.249-264, 2020

ForensicNet: 파노라마 영상에서 멀티-테스크 딥러닝 네트워크를 이용한 환자의 나이와 성별 자동예측 방법

양수^{1*}, 박세진^{2*}, 이원진²

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과¹

서울대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실²

ForensicNet: Automatic estimation of sex and chronological age in panoramic radiographs using multi-task deep learning network

Su Yang^{1*}, Sejin Park^{2*}, Won-Jin Yi²

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea¹

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea²

*These authors contributed equally

wjyi@snu.ac.kr

Abstract

Sex and chronological age estimation are important in forensic investigations and research on individual identification. Although manual methods for sex and age estimation have been proposed, these processes are labor-intensive, time-consuming, and error-prone. The purpose of this study was to estimate sex and chronological age from panoramic radiographs automatically and robustly using a multi-task deep learning network (ForensicNet). ForensicNet consists of a backbone and both sex and age attention branches to learn anatomical context features of sex and chronological age from panoramic radiographs and enables the multi-task estimation of sex and chronological age in an end-to-end manner. To mitigate bias in the data distribution, our dataset was built using 13,200 images with 100 images for each sex and age range of 15–80 years. The ForensicNet with EfficientNet-B3 exhibited superior estimation performance with mean absolute errors of 2.93 ± 2.61 years old and a coefficient of determination of 0.957 for chronological age, and achieved accuracy, specificity, and sensitivity values of 0.992, 0.993, and 0.990, respectively, for sex estimation. The network demonstrated that the proposed sex and age attention branches with a convolutional block attention module significantly improved the estimation performance for both sex and chronological age from panoramic radiographs of elderly patients.

1. Introduction

Sex and chronological age estimation are essential in forensic investigations and research for individual identification, which can help narrow down potential suspects and identify unknown individuals in mass disasters and accidents. Various conventional methods have been employed for sex and chronological age estimation, including forensic deoxyribonucleic acid (DNA) analysis and morphological measurements of hard tissues such as teeth and bones. Most dental age estimation methods involve radiographic assessment of teeth, which can provide information on skeletal maturity and is less affected by environmental factors.

Several studies have reported differences in tooth and bone size between males and females. These differences in the skeletal structure may serve as a preliminary reference for estimating sex estimation. Recently, anatomical information on the mandibular angle; area of the mandibular foramen; the height of the symphysis in the mandible; a volume of the maxillary, frontal, and paranasal sinuses; crown dimension, and pulp chamber volume, has been widely used for sex estimation. Although the aforementioned manual methods have been applied successfully to diverse populations, low reproducibility, and measurement bias remain limitations for clinical application. These manual methods include several steps, such as image preprocessing, manual segmentation, feature extraction, classification, and regression, and

each step is labor-intensive, time-consuming, and error-prone. Therefore, an automatic and accurate method for simultaneously estimating sex and chronological age using radiographs is required.

The purpose of this study was to estimate sex and chronological age from panoramic radiographs automatically and robustly using a multi-task deep learning network (ForensicNet). To mitigate bias in the data distribution, our dataset was built using 13,200 images with 100 images for each sex and the age range from 15–80.

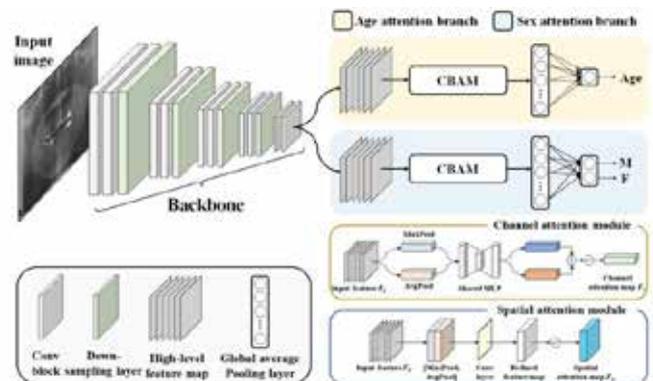


Figure 1. Overview of the proposed multi-task deep learning network (ForensicNet).

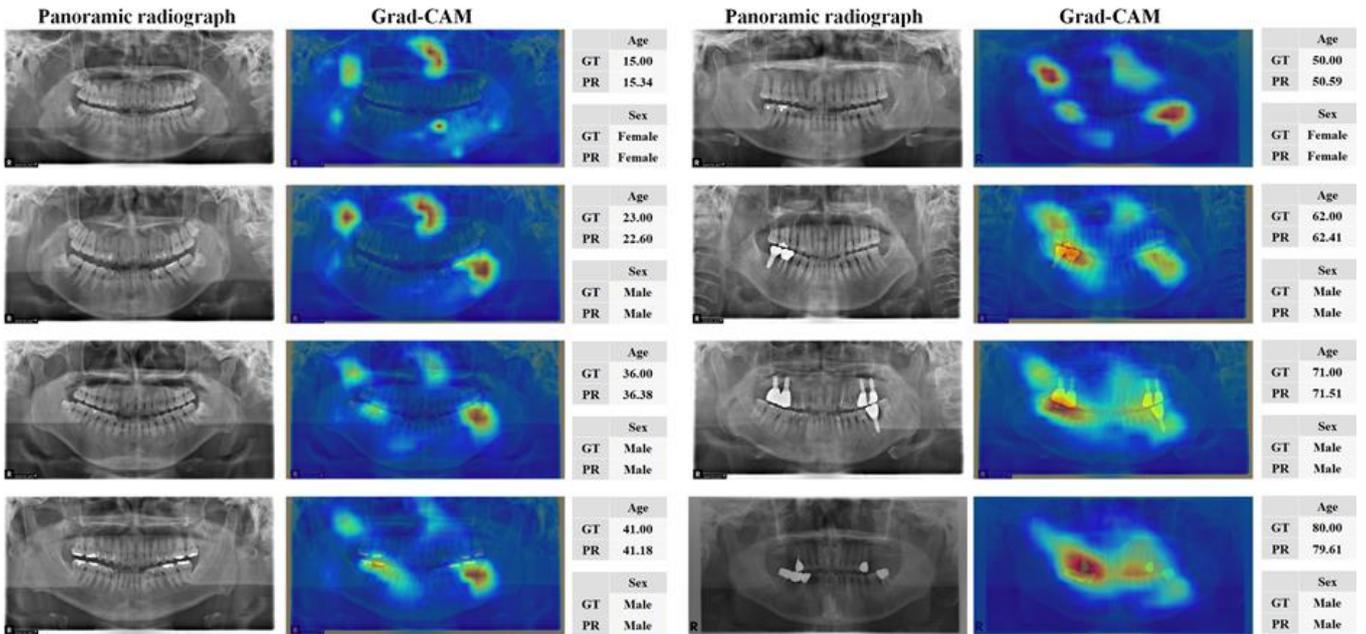


Figure 2. Representative estimation results and corresponding Grad-CAM generated by EfficientNet-B3. GT and PR are the ground truth and estimation results, respectively.

2. Methods

The architecture of the proposed network, ForensicNet, consisted of a backbone, sex, and age attention branches (Figure 1). Popular networks such as VGG16, MobileNet v2, ResNet101, DenseNet121, and EfficientNet-B3 were used as backbones in ForensicNet.

On panoramic radiographs, anatomical structures are typically observed in different sizes and shape variations according to the sex and chronological age of the patients. To learn these features, a deep network must cover different scales of receptive fields to capture long-range relationships between anatomical structures. In this study, a convolutional block attention module (CBAM) [1] was embedded before each output layer in the sex and age attention branches of the proposed ForensicNet. The CBAM contained two submodules for channel and spatial attention. To output multi-task classes for both sex and chronological age estimation in an end-to-end manner, sex and age attention branches were designed, where each branch comprised a CBAM, a global average pooling layer, and an output layer.

For network training, a weighted multi-task loss function combined with mean absolute error and binary cross-entropy was proposed. The deep networks were trained for 200 epochs with a mini-batch size of 16. Adam optimizer was used, and a learning rate was initially set to 10^{-3} , which was reduced by half up to 10^{-6} when the validation loss saturated for 25 epochs. To evaluate the estimation performance for sex and chronological age, the MAE, coefficient of determination (R^2), successful estimation rate (SER), sensitivity (SEN), specificity (SPE), and accuracy (ACC) were used.

Our dataset was built using 13,200 panoramic radiographs acquired from patients who underwent dental imaging at the Seoul National University Dental Hospital between 2017 and 2021 in South Korea. This study was approved by the Institutional Review Board of Seoul National University Dental Hospital (ERI23025).

3. Results

The performances of backbones such as VGG16, MobileNet v2, ResNet101, DenseNet121, and EfficientNet-B3 used in ForensicNet were compared. As shown in Table 1, all deep networks achieved high

estimation performance for sex and chronological age from the panoramic radiographs. In estimating sex and chronological age, EfficientNet-B3 outperformed the other backbones for most evaluation metrics, particularly in the estimation performance of chronological age. From the quantitative results of the sex estimation, EfficientNet-B3 achieved ACC, SPE, and SEN values of 0.992, 0.993, and 0.990, respectively. In chronological age estimation, EfficientNet-B3 achieved better results with MAE of 2.93 ± 2.61 , and R^2 of 0.957 than those of the other backbones. Figure 2 illustrates the confusion matrices for the sex estimation performance of all backbones.

Table 1. Performance comparison of sex and chronological age estimation by changing backbones in ForensicNet.

Backbones	Chronological age			Sex	
	MAE	R^2	ACC	SPE	SEN
VGG16	3.43 ± 3.07	0.941	0.977	0.975	0.978
MobileNet v2	3.07 ± 2.70	0.953	0.987	0.982	0.993
ResNet101	3.03 ± 2.67	0.954	0.985	0.996	0.975
DenseNet121	3.00 ± 2.68	0.955	0.988	0.981	0.995
EfficientNet-B3	2.93 ± 2.61	0.957	0.992	0.993	0.990

4. Conclusion

In this study, an automatic and robust network (ForensicNet) was proposed for both sex and chronological age estimation from panoramic radiographs. This method is expected to enable the automatic and robust estimation of sex and chronological age and improve the workflow of forensic investigation and research for individual identification.

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: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147, 1711174543, KMDF_PR_20200901_0011). This work was also supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611).

6. Reference

[1] Woo, Sanghyun, et al. "Cbam: Convolutional block attention module." Proceedings of the European conference on computer vision (ECCV). 2018.

확산 모델 기반 치과용 파노라마 영상에서의 하악관 분할

임상현¹, 양수², 유지용², 이원진^{3*}

¹서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공

²서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과

³서울대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실

Diffusion Model-based Mandibular Canal Segmentation on Panoramic Dental Radiographs

Sang-Heon Lim¹, Su Yang², Jiyong Yoo², Won-Jin Yi^{3*}

¹Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, South Korea

²Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea

³Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea

wjyi@snu.ac.kr

Abstract

Accurate mandibular canal segmentation methods can be used to assist dental practitioners in planning appropriate treatment for dental implants as well as diagnosing oral and maxillofacial diseases. In recent years, several studies have been reported on generative artificial intelligence, and they achieved remarkable performance in the field of image generation. However, the diffusion probabilistic model-based anatomy segmentation approach on panoramic dental radiographs is scarce. In this study, therefore, we introduce the diffusion model-based mandibular canal segmentation on panoramic dental radiographs. The network achieved mean precision, recall, and dice similarity coefficient of 85.09%, 78.98%, and 81.74%, respectively.

1. 서론

하악관은 하악골을 관통하는 신경을 둘러싸고 있는 관이다. 치과 치료 및 수술에서 하악신경의 손상을 예방하기 위해서는 수술 전 치료 계획과 시뮬레이션이 필수적이며, 이 과정은 하악관 분할이 선행되어야 한다. 해부학 구조물의 분할은 전문인의 수동 분할이 가장 정확하나, 최근 인공지능의 발달로 딥러닝 기반의 분할 방법이 효율적인 측면에서 주목받고 있다. 그중에서 확산(diffusion) 모델은 기존에 보고된 분할 모델과 다르게 가우시안(gaussian) 노이즈를 점진적으로 추가 및 제거하여 목표 이미지를 생성하는 방법으로 특히 주목받고 있다. 본 연구에서는 해당 확산 모델을 이용하여 파노라마 방사선 영상에서 하악관 분할 결과를 생성하는 방법을 제안한다.

2. 본 론

2.1 재료 및 방법

본 연구에서는 2021년 1월부터 2023년 2월까지 서울대학교 치과병원을 방문하여 치과용 파노라마 방사선 영상을 촬영한 2,100명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하였다(IRB No. ERI23015). 확산 모델 학습에 사용하기 위한 하악관 분할 어노테이션은 1명의 치과 전문가가 3D slicer (Ver. 4.10.2; MIT Massachusetts, USA) 소프트웨어를 이용하여 수행하였다.

2.1.1 데이터 준비 및 전처리

연구에 사용된 방사선 영상은 512×512 해상도로 조정하였으며, 최소-최대값을 기반으로 강도 값을 조정하였다; 강도 값: 0-1. 네트워크 학습을 위해 전체 2,100장의 치과용 파노라마 방사선 영상을 학습세트 및 테스트세트로 각각 1,800장과 300장으로 분배하였다. 본 연구에서는 세 가지의 방사선 촬영 기기로부터 얻은 영상을 사용하였으며, 학습 세트 및 테스트 세트에 일정한 비율로 기기별 영상이 포함되도록 설계하였다.

2.1.2 확산 모델의 구조

본 연구에서는 확산 모델을 기반으로 의료용 데이터에서 해부학적 구조물 분할을 위해 제안된 MedSegDiff를 사용하였다[1]. 해당 네트워크는 하악관 분할 어노테이션에 노이즈를 추가한 영상을 입력받아 학습하며, 노이즈로부터 하악관 분할 결과를 다시 추론하는 디노이징(denoising)을 통해 해부학적 구조물을 분할한다. 학습 과정에서 치과용 파노라마 방사선 영상은 네트워크에 컨디션(condition)으로 사용되며, 해부학적 정보를 임베딩(embedding)하는 용도로 사용된다.

2.1.2 학습환경

네트워크 학습은 2개의 48GB NVIDIA RTX A6000 GPU(graphics

processing unit)에서 수행하였으며, 파이토치(Pytorch, Ver. 2.0.1)를 기용하였다. 학습 과정에서 배치사이즈는 8, 초기 학습률(learning rate)은 5×10^{-5} , 확산 단계(diffusion step)는 1,000으로 설정하였다. 최적화를 위해 mean square error(MSE) loss와 kullback leibler divergence loss를 사용하였다. 딥러닝 네트워크의 분할 결과를 분석하기 위해 정밀도(precision), 재현율(recall), 다이스 유사도(dice similarity coefficient, DSC)를 기용하였다. 노이즈가 코사인(cosine) 형태의 계수로 확산하도록 noise scheduler를 설계하였다[2].

2.2 결과

하악관 분할 결과의 평가는 300장의 테스트 세트에서 수행하였다. MedSegDiff를 이용하여 평균 85.09%의 precision, 78.98%의 recall, 81.74%의 DSC를 얻었다.

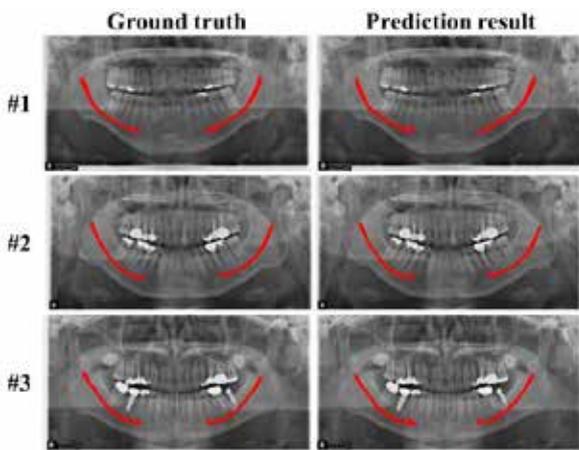


그림 1. MedSegDiff를 이용한 파노라마 방사선 영상에서의 하악관 분할 결과.

그림 1에서 세 가지 영상에 대한 MedSegDiff의 하악관 분할 결과를 제시하였다. 그림에서 첫 번째 열은 치과 전문의의 하악관 어노테이션 결과를 보여주며, 두 번째 열은 네트워크의 하악관 분할 결과를 보여준다.

3. 결론

본 연구에서는 최신 인공지능 네트워크 중 하나인 확산 모델을 이용하여 치과용 파노라마에서 하악관 분할 결과를 생성하였다. 확산 모델은 기존 딥러닝 구조와 비교하여 비디오 메모리의 소모가 크기 때문에 입력 영상의 해상도를 조정해야 한다는 단점이 있다. 그러나, 확산 과정 이전에 특징(feature)를 추출하여 latent space에서 해당 네트워크를 사용한다면, 비디오 메모리의 소모를 감소할 수 있을 것으로 기대한다[3].

4. 감사의 글

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: 1711194231, RS-2023-KD000011), (Project Number: 1711174552, KMDF_PR_20200901_0147). This work also supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government(MSIT) (No.2023R1A2C200532611).

5. 참고 문헌

[1] Wu, Junde, et al. "Medsegdiff: Medical image segmentation with diffusion probabilistic model." arXiv preprint arXiv:2211.00611 (2022).
 [2] Ho, Jonathan, Ajay Jain, and Pieter Abbeel. "Denoising diffusion probabilistic models." Advances in neural information processing systems 33 (2020): 6840-6851.
 [3] Müller-Franzes, Gustav, et al. "Diffusion probabilistic models beat gans on medical images." arXiv preprint arXiv:2212.07501 (2022).

유전자 조작 초파리 동영상을 이용한 딥러닝 기반 마약 분류 모델

김현진¹, 심유진², 정상빈¹, 김안모³, 이종민^{3*}

한양대학교 인공지능학과¹, 한양대학교 융합전자공학과², 한양대학교 바이오메디컬공학과³

Deep Learning-Based Drug Classification Model Using Video of Genetically Engineered Drosophila

Hyunjin Kim^{1*}, Yujin Shim², Sangbin Jeong¹, Anmo J Kim³, Jong-Min Lee^{3*}

Department of Artificial Intelligence, Hanyang University, Korea¹

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea²

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea³

*ljm@hanyang.ac.kr

Abstract

Drosophila's olfactory receptors, with their simple structure, have potential for new applications. Recent research has produced strains specifically reactive to benzaldehyde, a main component of methamphetamine. In this study, by utilizing the reactions of genetically engineered drosophila, we developed a new drug detection system. We employed the C3D model, a 3D convolutional neural network designed for spatial-temporal data processing. Using video data capturing the Drosophila's olfactory reactions as an input to this model, we aimed to classify the three classes: Dipropylene glycol, which is odorless, isoamyl acetate, the main component of vinegar, and benzaldehyde. Our C3D-based approach achieved an accuracy rate of 0.9855, outperforming the machine learning model, KNN, and even Transformer-based models.

1. 연구 배경

전세계적으로 마약 문제는 지속적으로 주목받고 있으며, 특히 국내의 경우 올해 마약 적발중량이 사상 최대치를 기록하였다. 그러나, 이와 같이 가중되는 마약 문제와 대비하여, 마약 탐지 수단은 여전히 제한적이다. 공항에서 주로 활용되는 탐지견은 높은 냄새 구별 능력을 가지고 있지만, 훈련 및 유지에 상당한 비용이 소모되며, 일일 작업 시간이 1시간으로 제한된다는 문제점이 있다.

초파리의 후각수용체는 단순한 구조를 가지며, 그에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 그 중 한 연구의 결과물로, 초파리 후각수용체를 개조하여 마약의 한 종류인 필로폰에 특이 반응을 보이는 초파리가 개발되었다[1]. 이 초파리는 식초 냄새를 감지하는 OR42b 후각수용체의 시작코돈 뒤에 OR7a 유전자를 삽입하여 필로폰에 특이 반응을 보이도록 한 것이다. 유전자 변형되지 않은 야생 초파리(Control 초파리)는 필로폰의 성분인 벤즈알데하이드(Benzaldehyde, BA) 냄새가 들어왔을 때 크게 원을 그리며 도는 행동을 보이나, 유전자 변형된 초파리(OR7a 초파리)는 그림 1과 같이 냄새의 원천 방향으로 직진하는 독특한 반응을 보인다.

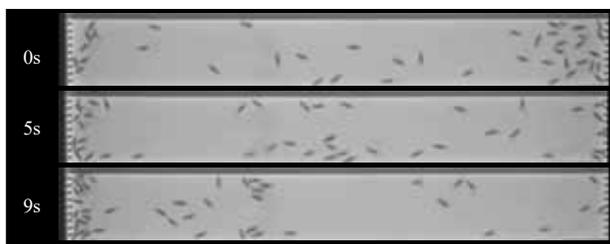


그림 1. 왼쪽으로 벤즈알데하이드 냄새가 들어왔을 때 유전자 조작 초파리의 군집행동반응

본 연구에서는 유전자 조작된 초파리의 냄새 반응 동영상을 이용하여 마약을 탐지하는 모델을 제안한다. 모델로는 3D Convolutional Networks(C3D)[2]를 사용하였으며, 초파리의 군집 행동을 분석하여 해당 행동이 어떤 냄새에 기인하는지 분류하는 역할을 수행한다. 분류하고자 하는 냄새는 무색 및 무취의 특성을 가진

디프로필렌글리콜(Dipropylene Glycol, DPG), 식초의 주성분 아이소아밀 아세테이트(Isoamyl acetate, IAA), 그리고 필로폰의 주 성분 BA로 3가지이다. 초파리가 IAA 냄새에 대하여 활발한 움직임을 나타내므로, IAA와 BA를 구분하는 것이 필요하다고 판단하여 이를 class로 추가하였다.

2. 연구 방법

2.1 데이터셋

본 연구에서는 학습 데이터로 총 28개의 동영상을 활용하였다. 각 동영상은 약 27분의 길이를 가지며, 프레임 속도는 10 fps, 그리고 각 프레임의 해상도는 (1024, 1384)로 구성되어 있다. 모든 동영상은 6개의 lane으로 구성되어 있으며, 각 lane에는 Control 초파리 또는 OR7a 초파리가 한 종류만 포함되어 있다. 마약 냄새에 대한 OR7a 초파리와 Control 초파리의 반응이 다르므로, 이 차이를 활용하여 냄새를 분류하고자 하였다. 이를 위해, 각 lane 별로 동영상을 분할하여, 초파리 종류마다 동영상 데이터를 획득하였다. 또한 주입되는 냄새 종류가 10초마다 변경되기 때문에, 냄새가 바뀌는 순간부터 1초 뒤의 9초 동안의 영상을 추출하였다. 최종적으로 추출된 동영상 클립은 각각 90 프레임의 길이를 가지며, 해상도는 (150, 1384)이다. 각 동영상 클립은 DPG, IAA, BA 중 한가지 냄새가 주입될 때의 초파리 군집 행동을 반영한다.

본 연구에서 사용된 모든 동영상은 grayscale로 인코딩되어 있기 때문에 동영상 클립 1개의 차원은 (90, 1, 150,

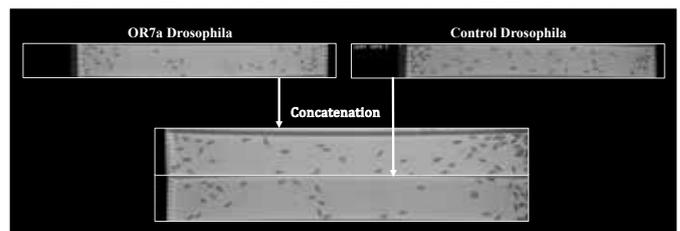


그림 2. 모델에 입력되는 초파리 동영상



그림 3. C3D의 구조

1384)로 정의된다. 모델의 입력으로 사용하기 위해 각 프레임은 (32,288) 크기로 리사이징 한 후, Center crop으로 224x224 크기의 중앙 영역을 추출하여, 프레임의 크기를 (32, 224)로 조정하였다. 또한, OR7a 초파리 동영상과 Control 초파리 동영상을 모델에 동시에 입력하기 위해, 두 동영상을 그림 2에서와 같이 세로 방향으로 concatenation 하였다. 이러한 전처리 후 최종적으로 모델에 입력되는 동영상의 차원은 (30, 1, 64, 224) 이다.

본 연구에서 활용된 동영상 데이터는 OR7a 초파리 와 Control 초파리 동영상을 조합하여 48,375쌍을 구성하였다. 각 class당 16,125쌍으로 동일한 수의 데이터가 있으며, Training과 Validation, 그리고 Test에 각각 34,425쌍, 4,500쌍, 6,450쌍의 데이터를 사용하였다.

2.2 모델 설명

본 연구에서 사용한 C3D는 CNN의 원리를 시간 차원에 확장하여 동영상 분석에 적용한 구조이다. 구조는 그림 3에 나타나며, 8개의 Convolution layers, 5개의 Max pooling, 2개의 Fully connected layers로 구성된다.

성능 비교를 위해서는 두가지 모델을 사용하였다. 첫번째 모델은 초파리 객체 추적 모델인 ODFT[1]를 사용해 뽑아낸 객체 추적 정보를 특징으로 하여 KNN으로 학습하였다. 두번째 모델은 Transformer[3] 구조를 기반으로 하는 비디오 인식 모델인 TimeSformer-base[4]를 사용하였다.

3. 연구 결과

3.1. C3D 3-class classification 성능

3개의 class인 DPG, IAA, BA를 분류를 위해 실험한 C3D의 Validation 결과 및 Test 결과는 그림 4에서 확인할 수 있다.

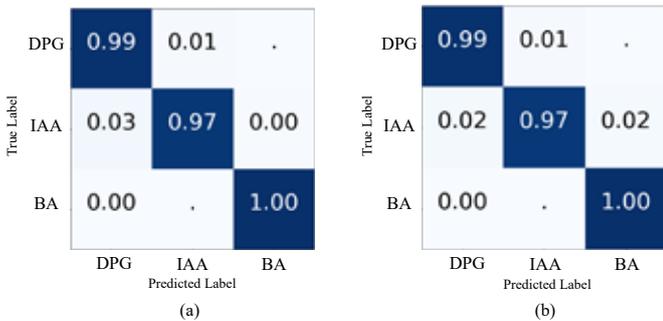


그림 4. C3D 3-class classification confusion matrix. (a)는 Validation 결과, (b)는 Test 결과

해당 모델은 표 1에서 확인할 수 있듯이 Test에서 0.9855의 정확도를 보였으며, 이는 ODFT와 KNN을 함께 사용하여 실험한 결과나, TimeSformer로 실험한 것보다 높은 성능을 보였다.

표 1. 다른 Video recognition 모델과의 성능 비교

Method	Accuracy
ODFT + KNN	0.6440
TimeSformer	0.7018
C3D	0.9855

3.2. Ablation study

본 연구에서는 추가적으로 모델에 입력되는 동영상을 다양한 샘플링 레이트로 실험하였다. 실험 결과는 표 2에서 확인할 수 있으며, 가장 작은 샘플링 레이트인 1을 사용하여 90 프레임을 모두 활용하였을 때 최상의 성능을 보였다. 반면, 샘플링 레이트를 높여 프레임 수를 줄였을 때 성능이 저하되었다. 이로써 초파리의 빠른 움직임을 더 많은 프레임으로 포착하는 것이 냄새 분류의 정확도를 높이는 데 기여한다고 유추할 수 있다.

표 2. Sampling rate에 따른 모델의 성능 비교

Sampling rate	Accuracy
3	0.9710
2	0.9819
1	0.9855

또한, 모델의 입력 데이터로 OR7a 초파리와 Control 초파리를 동시에 사용하는 것의 효과를 확인하기 위해 OR7a 초파리와 Control 초파리 각각만을 활용한 결과와 비교 실험을 진행하였다. 주의할 점은, 한 종류의 초파리만을 사용하였을 때 짝을 지어서 사용했을 때보다 데이터의 양이 적어지므로, OR7a 초파리와 Control 초파리의 조합된 데이터에서도 Control 초파리만을 활용한 데이터와 동일하게 샘플링하여 비교하였다. 비교 실험 결과는 표 3에서 확인할 수 있으며, OR7a 초파리와 Control 초파리를 동시에 사용한 경우에 가장 높은 성능을 나타냈다.

표 3. 사용한 Fly Type에 따른 모델의 성능 비교

Fly Type	Accuracy
OR7a	0.6370
Control	0.5630
OR7a + Control	0.8667

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임 (No.2020-0-01373,인공지능대학원지원(한양대학교))

5.참고 문헌

- [1] 심유진. "Illicit drug detection system using genetically engineered Drosophila." 국내석사학위논문 한양대학교, 2023. 서울
- [2] Tran, Du, et al. "Learning spatiotemporal features with 3d convolutional networks." Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. 2015.
- [3] Vaswani, Ashish, et al. "Attention is all you need." Advances in neural information processing systems 30 (2017).
- [4] Bertasius, Gedas, Heng Wang, and Lorenzo Torresani. "Is space-time attention all you need for video understanding?." ICML. Vol. 2. No. 3. 2021.

딥러닝을 통한 가속도 3축 센서 기반 자동 수면 단계 분류 기술

박범준¹, 김인영², 이제연^{2*}

한양대학교 생체의공학과¹

한양대학교 의과대학 의공학교실²

3-Axis Accelerometer Sensor-Based Automatic Sleep Staging with Deep Learning

Beomjun Bark^{1*}, In Young Kim², Jeyeon Lee²

Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Seoul, 04763 Korea¹

Department of Biomedical Engineering, College of Medicine Hanyang University, Seoul, 04763 Korea²

*jeyonlee@hanyang.ac.kr

Abstract

PSG is an important technique for assessing sleep stages, but it comes with high costs, labor-intensive processes, and is not practical for everyday use. In our study, we have developed a simple automatic sleep staging algorithm based on deep learning that can be applied to a wrist-worn wearable device with a 3-axis accelerometer sensor. This system is based on a Temporal convolutional network (TCN) and designed to classify three key sleep stages: Wake, REM sleep, and non-REM sleep. We evaluated the performance of the model through 7-fold cross-validation, resulting in an average accuracy of 83.26%. The recall scores for each sleep stage were 0.77 for Wake, 0.79 for REM sleep, and 0.66 for non-REM sleep. The precision scores were 0.86 for Wake, 0.70 for REM sleep, and 0.70 for non-REM sleep. These research findings are expected to facilitate the assessment of the necessity of polysomnography and offer a more convenient method for sleep diagnosis based on the algorithm

1. 연구 배경

수면은 인간의 삶에서 매우 필수적인 요소 중 하나이다. 수면을 통해 인간은 자신의 신체와 정신의 회복을 도와주는 핵심적인 역할을 수행하며, 신경계를 휴식 상태로 전환하고, 인체에 필요한 단백질의 생성과 합성을 더 활발하게 할 뿐만 아니라, 스트레스 및 우울증을 완화시키는 등 중요한 역할을 수행한다[1, 2]. 수면 단계는 수면의 질을 나타내는 중요한 지표이기 때문에 이를 추정하는 것은 수면 연구 분야에서 매우 중요한 부분 중 하나이다. 수면 단계를 판단하는 방법은 수면다원검사가 있다. 수면다원검사란, 수면을 진단하고 이해하기 위해 사용되는 의학적인 검사 방법 중 하나로[3], 환자의 수면 패턴, 호흡, 뇌파, 눈 운동 등을 모니터링 하여 미국수면학회 기준인 AASM(American Academy of Sleep Medicine)의 기준이거나 Rechtschaffen and Kales (R&K)의 매뉴얼에 따라 수면단계를 평가한다[4]. AASM을 기준 시, 깨어남 (Wake), REM, N1, N2, N3 (Non-REM: N1, N2, N3)로 총 5개의 단계로 구성이 되며, 깨어남에서 N3로 가면 갈수록 수면을 깊게 취하고 있다고 해석되어진다. 수면다원검사를 담당하는 전문가는 위 매뉴얼에 따라 환자의 수면 상태 및 질을 효과적으로 파악하게 된다. 그러나 이러한 수면다원검사의 경우 한계점이 존재한다. 수면다원검사의 경우 1~3일가량의 짧은 기간 동안만 측정하기 때문에 평상 시 수면의 상태를 판단하기에는 어려움이 있다[5]. 또한 다양한 생체신호를 측정해야 하기 때문에, 많은 설비와 비용이 요구되며, 수면의 장애, 수면점수, 상태 등을 기록하기 위해서는 전문가가 직접 수행을 해야 한다[6]. 이러한 이유 때문에 검사자의 수면이 평소와 다르게 영향을 받을 수 있다는 한계점을 가지고 있다[7]. 이에 따라 본 연구에서는 액티그래피나 웨어러블 디바이스와 같이 손목에 착용하여 측정하기 용이하다는 장점을 이용하여 수면다원검사 없이 보다 편리하게 평가를 할 수 있는 수단으로서 사용되거나 검사의 필요성을 제시할 수 있는 수단을 제공하고자 하였다. 즉, 본 연구는 손목형 웨어러블 디바이스에서 획득한 3축

가속도 센서 데이터만을 이용하여 자동화된 수면 단계를 판단할 수 있는 딥러닝 기반 알고리즘을 개발하고자 하였다.

2. 연구 방법

알고리즘 개발을 위해 본 연구에서는 강동성심병원에서 피험자를 모집 후, 수면다원검사 데이터와 3축 가속도 센서 데이터를 동시에 수집했다. 데이터 수집은 3개월간 수집하였으며, 모든 검사 인원은 연구에 참여하는데 동의하고, 임상연구 대상자 동의서와 개인정보 이용 동의서를 작성하였다. 본 연구는 강동성심병원 임상연구심의위원회의 승인 (IRB: 2021-07-018)을 받아 데이터를 수집하였다. 사용된 손목형 웨어러블 디바이스는 상용 디바이스인 ActiGraph wGT3X-BT (그림 1)로 100HZ에 해당하는 3축 가속도 센서 값을 최대 25일간 측정할 수 있는 디바이스를 사용하였다. 취득한 피험자는 남성 12명 여성 9명으로 이루어졌으며, 평균 수면 시간은 6.7시간으로 나타났다. 전문가가 주석을 30초에 한 번씩 기록하였으며, 총 5가지의 타입 (깨어남, REM, N1, N2, N3)으로 기록하였다. 본 알고리즘은 3가지의 타입으로 분류하는 것이 목적이기 때문에, 이에 대한 전처리과정을 거쳤다: 깨어남, REM 수면, non-REM 수면 (N1, N2, N3).

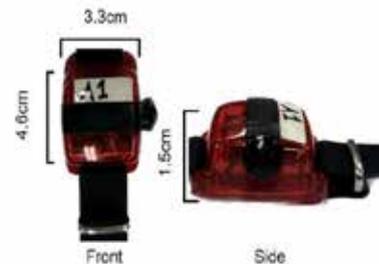


그림 1. 상용 웨어러블 디바이스: ActiGraph wGT3X-BT

또한 IMU 3축 데이터를 고려하기 위해 각 축 (X, Y, Z 축)을 모두 활용하여 딥러닝 네트워크의 입력단으로서 사용하였다.

전처리 후, Temporal Convolutional Network (TCN)을 기반으로 한 딥러닝 네트워크 구조를 설계하였다[8]. TCN은 Dilation convolution 기반의 연산을 통해 동일 계산량으로 더 넓은 수용장을 보는 딥러닝 모델이다. 본 연구에서는 커널 크기 4와 Dilation 계수를 1, 2, 4, 8, 16, 32로 설정한 총 6층의 모델을 설계하였다. 전반적인 모델 모식도는 그림 2와 같다.

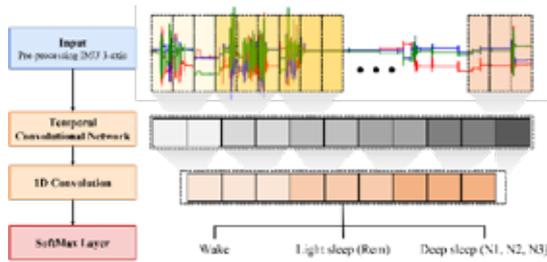


그림 2 모델 모식도

본 모델은 Adam optimization을 통해 최적화하였으며, Grid search 기법을 기반으로 최적의 딥러닝 파라미터에 대해 결정하였다. 평가의 경우 21명에 대해서 7 fold validation의 결과 (19명의 학습 데이터, 3명의 검증 데이터)에 대한 평균값을 제시하였으며, 배치 크기 32, 학습률 0.001으로 총 150번의 Epoch으로 학습을 수행하였다.

설계한 모델은 아래 지표를 통해 성능이 평가되었다. 아래의 TP는 True Positive, TN은 True Negative, FN은 False Negative, FP는 False Positive를 의미한다.

$$Accuracy: (TP + TN)/(TP + FP + FN + TN)$$

$$Recall: TP/(TP + FN)$$

$$Precision: TP/(TP + FP)$$

위 평가지표를 통해 수면 상황에서의 감지능력을 복합적으로 평가하고자 하였다.

3. 연구 결과

본 알고리즘을 통한 자동화 수면 단계 분류 결과는 다음과 같다. 해당 결과는 7 fold validation을 통한 결과에 대한 평균치를 제시했다. 그림 3은 본 연구에서 사용한 모델에 대한 Confusion matrix와 그에 따른 평가 지표에 대한 결과를 나타낸다. 결과적으로 각 클래스, Wake (깨어남), REM 수면, non-REM 수면에 대해서 Recall 값의 경우 0.77, 0.79, 0.66의 성능을 나타내는 것을 확인할 수 있었으며, Precision의 경우 각각 0.86, 0.70, 0.70의 값을 확인하였다. 전반적인 Accuracy의 경우 83.26%의 결과를 지니는 것을 확인하였다.

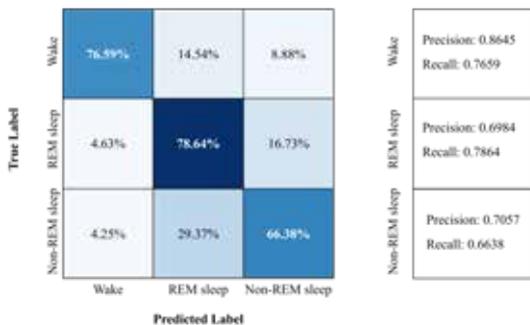


그림 3. Confusion matrix 및 모델 성능

본 알고리즘은 성능을 확인하였을 때, 상대적으로 수면 중인 상태인 REM 수면과 non-REM 수면상태에 비해 깨어남의 상태에 대해 더 나은 변별력을 보이는 것을 확인하였다. 본 알고리즘을 통해 수면다원검사 보다 편리하게 수면 질을 평가하거나, 검사의 필요성을 제시할 수 있는 수단으로서 사용할 수 있을 것이라고 시사한다. 뿐만 아니라, 3축 가속도 센서 값 뿐만 아니라, PPG나 ECG 등, 상대적으로 취득하기 쉬운 신호를 추가하여 Multi-Modal로 학습을 한다면, 보다 정확한 수면 단계 분류 결과를 제시할 수 있을 것으로 기대한다.

4. Acknowledgements

이 연구는 (1) 'Smart HealthCare Program' funded by the Korean National Police Agency (KNPA, Korea). [Project Name: Development of wearable system for acquiring lifelog data and customized healthcare service for police officers/ Project Number: 220222M04] (2) the Bio & Medical Technology Development Program of the NRF funded by the Korean government, MSIT (2021M3E5D2A01022397)의 지원을 받아 연구되었음

5.참고 문헌

- [1] M. R. Fox, "The importance of sleep," *Nursing Standard* (through 2013), vol. 13, no. 24, pp. 44, 1999. DOI: 10.7748/ns1999.03.13.24.44.c7485
- [2] C. Baglioni, G. Battagliese, B. Feige, K. Spiegelhalter, C. Nissen, U. Voderholzer, C. Lombardo, and D. Riemann, "Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies," *Journal of affective disorders*, vol. 135, no. 1-3, pp. 10-19, 2011. DOI: 10.1016/j.jad.2011.01.011.
- [3] V. Rundo and R. Downey III, "Polysomnography," *Handbook of clinical neurology*, vol. 160, pp. 381-392, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00025-4.
- [4] D. Moser, P. Anderer, G. Gruber, S. Parapatics, E. Loretz, M. Boeck, G. Kloesch, E. Heller, and G. Dorffner, "Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters," *Sleep*, vol. 32, no. 2, pp. 139-149, 2009. DOI: 10.1093/sleep/32.2.139.
- [5] M. Partinen, A. Jamieson, and C. Guilleminault, "Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality," *Chest*, vol. 94, no. 6, pp. 1200-1204, 1988. DOI: 10.1378/chest.94.6.1200.
- [6] H. Loewen, L. Korngut, K. Rimmer, O. Damji, T. C. Turin, and P. J. Hanly, "Limitations of split-night polysomnography for the diagnosis of nocturnal hypoventilation and titration of non-invasive positive pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis," *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, vol. 15, no. 7-8, pp. 494-498, 2014. DOI: 10.3109/21678421.2014.942866.
- [7] L. C. Markun and A. Sampat, "Clinician-focused overview and developments in polysomnography," *Current sleep medicine reports*, vol. 6, pp. 309-321, 2020. DOI: 10.1007/s40675-020-00197-5.
- [8] C. Lea, M. D. Flynn, R. Vidal, A. Reiter, and G. D. Hager, "Temporal convolutional networks for action segmentation and detection," in *proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Honolulu: Hawaii, pp. 156-165, 2017. DOI: 10.1190/CVPR.2017.113

수면 단계 분류를 위한 PPG-EEG 상관 관계 특징점 추출 기술 개발

남보름¹, 김인영², 이제연^{2*}

한양대학교 융합전자공학부¹, 한양대학교 의과대학 의공학교실²

Development of PPG-EEG Correlation Feature Extraction Technique for Sleep Stage Classification

Borum Nam¹, In Young Kim², Jeyeon Lee^{2*}

Department of Electronic Engineering, Hanyang University, Korea¹,

Department of Biomedical Engineering College of Medicine, Hanyang University, Korea²

*jeyeonlee@hanyang.ac.kr

Abstract

To enable interpretable sleep staging, our study introduces a model that utilizes PPG-EEG correlation features. This model is developed with the aim of continuous sleep monitoring and leverages signals measurable by wearable devices, such as photoplethysmography (PPG). In essence, our study introduces a model enabling interpretable sleep staging through the utilization of PPG-EEG correlation features.

1. 연구 배경

수면이란 American Academy of Sleep Medicine (AASM)에서 정의한 바에 따르면 깨어 있는 상태, N1, N2, N3 및 REM (rapid eye movement)과 같은 여러 단계가 반복되는 복잡한 과정을 따릅니다. 그러나 수면 모니터링을 위해서 가장 많이 사용되는 방법인 다중 센서를 활용하여 수면 중 다양한 생체신호를 측정하고 분석하는 polysomnography (PSG)는 측정을 위해 익숙하지 않은 임상 환경에서 하루 밤 동안의 수면을 취해야 하기 때문에 수면 효율성이 감소할 수 있는 'First night effect'와 같은 불편함이 발생할 수 있다. 또한 PSG 데이터를 분석하는 데에는 많은 비용과 시간이 필요하다. 이러한 한계를 극복하기 위해 본 연구는 Photoplethysmography (PPG) 신호를 기반으로 한 수면 모니터링 시스템을 위한 특징점 추출 기술을 개발하고자 했다. 특히, electroencephalography (EEG)가 수면 단계 분류를 위한 분석에 사용되는 주된 신호이기 때문에 본 연구에서는 수면 단계 분류를 위한 PPG와 EEG의 correlation feature를 추출하는 딥러닝 기반의 알고리즘을 개발했다.

2. 연구 방법

우리 연구의 주요 목표는 수면 단계를 분류를 위한 PPG와 EEG 신호의 상관 관계 특징을 추출하는 것이었다. 개발된 모델의 구조는 그림 1과 같다. 데이터 획득을 위해 EEG 및 PPG 데이터는 128Hz의 샘플링 주파수로 샘플링되었으며, 전처리하는 이전 연구 [1]에서 제시된 방법으로 진행하였다. PPG와 EEG 신호의 상관관계가 존재하는 특징점을 추출하기 위해 트랜스포머 기반의 모델을 구성하였다. 개발된 모델은 PPG를 입력으로 사용하며 EEG를 출력으로 생성하는 트랜스포머 모델을 설계했다. PPG-EEG correlation feature가 제대로 추출되었는지 확인하기 위해 전체 모델은 PPG-EEG correlation feature를 추출하는 트랜스포머 부분과 수면 단계 분류를 담당하는 fully-connected layer를 쌓은 분류단으로 구성하였다. 전체 모델에서 수면 단계 분류를 진행하는 분류단은 입력 PPG 신호에서 수면 단계 분류의 시간 단위인 1 epoch (30초) 별로 분류 클래스를 예측하였다. 모델의 훈련 중에는 트랜스포머 내부의 인코더 부분이 PPG

및 EEG 상관 관계 특징을 예측하는 역할을 담당했다. 수면 단계 분류가 가능한 PPG-EEG correlation feature를 추출하여야 했기 때문에, 트랜스포머로 구성된 feature 추출단과 분류단을 동시에 최적화 해야했다. 따라서 그림 2와 같이 ℓ_T 및 ℓ_C 라는 두 가지 다른 손실 함수를 사용하여 전체 모델을 최적화하였다. ℓ_C 손실 함수는 분류 성능을 최적화하기 위해 사용되었고, ℓ_T 는 수면 단계 분류에 적합한 PPG-EEG correlation feature를 추출하는 성능을 최적화 하기 위해 사용되었다. 이 두 가지 손실 함수인 ℓ_T 및 ℓ_C 는 alpha라는 convex combination 매개변수를 사용하여 동시에 최적화할 수 있다. 트랜스포머의 인코더 내부에서 압축된 PPG 특징은 flatten 하여 각 샘플의 클래스를 예측하기 위해 네 개의 fully-connected layer가 사용되었다.

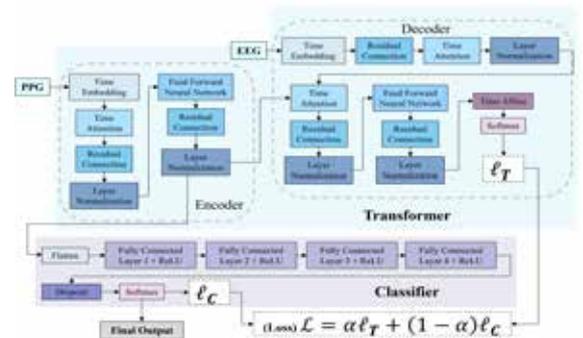


그림 1 전체 모델 구성도

$$\mathcal{L} = \alpha \ell_T + (1 - \alpha) \ell_C$$

$$\ell_T = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Mean Squared Error (MSE)

$$\ell_C = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \cdot \log(f(\hat{y}_i))$$

Cross-entropy Loss (CE)

n : the number of samples
 y_i : label
 \hat{y}_i : prediction
 $f(x)$: softmax \rightarrow probability
 α : hyperparameter for convex optimization
 optimize empirically

그림 2 모델 최적화를 위한 손실함수

3. 연구 결과

본 연구에서 개발된 모델의 성능 검증을 위해 Cyclic Alternating Pattern (CAP) 데이터셋 [2]을 사용하였다. 모델 학습 시간을 고려하여 데이터셋 내의 3명의 피험자를 임의로 선택하여 사용하였다. 트랜스포머 모델은 8개의 헤드를 가지고 있으며, 드롭아웃 비율은 0.2로 설정되었다. 미니 배치 크기는 1이며, 학습률은 0.0002로 설정하였다. 2명의 피험자 데이터로 모델을 학습하고 1명의 피험자 데이터로 테스트하여 67.33%의 검증 정확도를 달성하였다. 트랜스포머 내부의 self-attention mechanism은 다른 구조에 비해 상대적으로 계산량이 많기 때문에, 30초 동안의 128Hz EEG와 PPG 데이터는 매우 큰 데이터이므로 배치 크기를 1보다 크게 설정할 수 없었고 그로 인해 학습 시간이 매우 길어졌다. 이러한 문제를 해결하기 위해 향후에는, 다중 GPU를 활용한 데이터 병렬 모델을 구축할 계획이다. 결론적으로 우리가 개발한 모델은 (1) PPG 데이터를 기반으로 한 자동 수면 단계 분류, (2) PPG-EEG 상관 관계 분석, (3) 모델 예측 결과의 해석 능력을 가지고 있는 알고리즘을 구현할 가능성이 있다는 것을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 (1) 'Smart HealthCare Program' funded by the Korean National Police Agency (KNPA, Korea). [Project Name: Development of wearable system for acquiring lifelog data and customized healthcare service for police officers/ Project Number: 220222M04] (2) the Bio & Medical Technology Development Program of the NRF funded by the Korean government, MSIT (2021M3E5D2A01022397)의 지원을 받아 연구되었음

5.참고 문헌

- [1] Kotzen, Kevin, et al. "SleepPPG-Net: a deep learning algorithm for robust sleep staging from continuous photoplethysmography." IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics (2022).
- [2] Terzano, Mario Giovanni, et al. "Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep." Sleep medicine 3.2 (2002): 187-199.

합성 CT 생성을 위한 Swin transformer 기반 CycleGAN 개발 및 평가

최용은¹, 이승완^{1,2*}, 장준용², 임에서²

건양대학교 의과학과¹

건양대학교 방사선학과²

Development and evaluation of Swin transformer-based CycleGAN for synthetic CT generation

Youngeun Choi¹, Seungwan Lee^{1,2*}, Junyong Chang², Yeseo Lim²

¹Dept. of Medical Science, Konyang University., Korea

²Dept. of Radiological Science, Konyang University., Korea

*slee1@konyang.ac.kr

Abstract

Magnetic resonance imaging guided radiotherapy (MRIgRT) is used for precise tumor localization with superior soft tissue contrast. However, the MR images are limited to allow a direct conversion to the electron density information, which is necessary for dose calculation in treatment planning. Currently, technologies for generating synthetic computed tomography (sCT) images have been developed by using machine learning-based methods. Despite of the advancement in the technologies, the accuracy of the sCT images remains insufficient. This study proposed a Swin transformer-based CycleGAN for accurately synthesizing CT images, and the performance of the developed model was compared with conventional sCT techniques.

1. 연구 배경

자기공명영상화(magnetic resonance image; MRI)와 전산화단층촬영(computed tomography; CT)은 질병 진단 및 방사선 치료를 위한 영상유도를 위해 널리 사용된다. 특히, MR 영상은 CT 영상에 비해 대조도분해능이 우수하여 종양 추적에 효과적이다. 자기공명 영상유도 방사선치료(Magnetic resonance image guided radiation therapy, MRIgRT)는 영상유도 과정에서 방사선 피폭이 없고, 고해상도 영상 제공을 통해 치료의 정밀도를 향상시킬 수 있는 장점이 있다[1]. 그러나 MR 영상은 전자밀도로의 직접 변환이 불가능하기 때문에 방사선치료 계획 시 추가적인 CT 영상이 반드시 필요하다. 기존 MR 영상으로부터 CT 영상을 추정하는 방법은 다음과 같은 세 가지 범주로 나눌 수 있다[2].

- 부피밀도할당 방법(Bulk segmentation): MR 영상을 여러 조직으로 대량 분할한 후 분할된 영역에 미리 정의된 균일한 밀도를 설정하여 합성 CT 영상을 얻는다. 그러나 이 방법의 정확도는 분할 정밀도에 의존하고, 시간이 오래 걸리며 분할 조직내 불균일성 대한 고려가 부족하다.
- 아틀라스 기반 방법(Atlas-based methods): 입력 MR 영상을 기 저장된 atlas MR 영상에 정합한 후, atlas MR 영상에 대응되는 atlas CT 영상을 이용하여 입력 영상에 대응되는 CT 영상을 생성하는 방법이다. 하지만 atlas 데이터베이스의 정확도 및 고정밀 정합기술이 요구된다.
- 학습 기반 방법(Machine learning): MR 영상과 CT 영상 간의 상호관계를 학습하여 MR 영상 강도를 전자밀도로 직접 변환하는 방법이다.

학습 기반 방법은 현재 가장 활발하게 개발 중인 기술로써 합성 CT 영상 생성의 시간적 문제와 기술 숙련도 요구 문제를 해결할 수 있는 방법이다. 특히, generative adversarial network (GAN)는 의료영상 생성 및 변환을 위해 많이 사용되고 있는 방법이다. GAN은 판별자 및 생성자 2개의 신경망이 동시에 경쟁적으로 훈련하여 영상 생성 및 변환이 이루어진다. 하지만 GAN은 입력영상의 특징을 소실하여

다수의 입력 영상에 대해 동일한 출력을 생성하는 모드붕괴 현상이 발생할 수 있다. 이를 해결하기 위해 본 연구에서는 출력영상이 입력영상으로 되돌아갈 수 있게 하는 순환 일관성(cycle consistent)을 사용한 CycleGAN을 이용하였다[3]. 딥러닝 네트워크 내 순환일관성을 도입함으로써 MR 및 CT 영상의 도메인 특징 및 상호연관성을 정확하게 학습할 수 있게 된다.

또한 본 연구에서는 컴퓨터 비전 분야 적용을 위해 개발된 vision transformer (ViT)의 한 종류인 Swin transformer (ST)를 CycleGAN과 결합하여 합성 CT 생성 네트워크(STCGAN)를 개발하였다[4,5]. ST는 ViT와 달리 입력데이터의 크기 및 스케일에 대한 의존성을 줄일 수 있으며, 입력데이터 특정 위치 및 주변 정보의 특징을 종합적으로 추출하여 학습할 수 있기 때문에 합성 CT 영상 생성에 적합하다. 뿐만 아니라 ST는 ViT에 비해 적은 계산량으로 높은 성능을 달성할 수 있는 장점이 있다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 쌍으로 이루어진 머리 MR 및 CT 영상 734장을 Kaggle 데이터베이스로부터 수집하였다[6]. 이 중 네트워크 훈련에 사용하는 영상과 생성 모델 테스트에 사용하는 영상의 비율을 각각 80%와 20%로 설정하였다. 훈련 영상 600장은 데이터 증강 기술을 활용하여 총 2,400장의 이미지로 증가시켰다.

본 연구에서 사용한 ST layer는 입력 영상을 소규모 패치로 분할하여 다수의 윈도우를 생성한다. 그 후 각 윈도우 내 패치는 window multi-head self-attention (W-MSA), shift window multi-head self-attention (SW-MSA) 및 패치 병합을 통해 계층적 구조를 갖는 feature map을 생성한다. ST layer 내 self-attention은 식(1) 과 같이 사용되었다.

$$\text{Attention}(Q, K, V) = \text{SoftMax}(QK^T/\sqrt{d} + B)V \quad (1)$$

QK^T 는 attention-score으로 추출된 패치에 대한 Q 행렬과 전치된 K^T 행렬의 내적으로 계산할 수 있다. d 와 B 는 각각

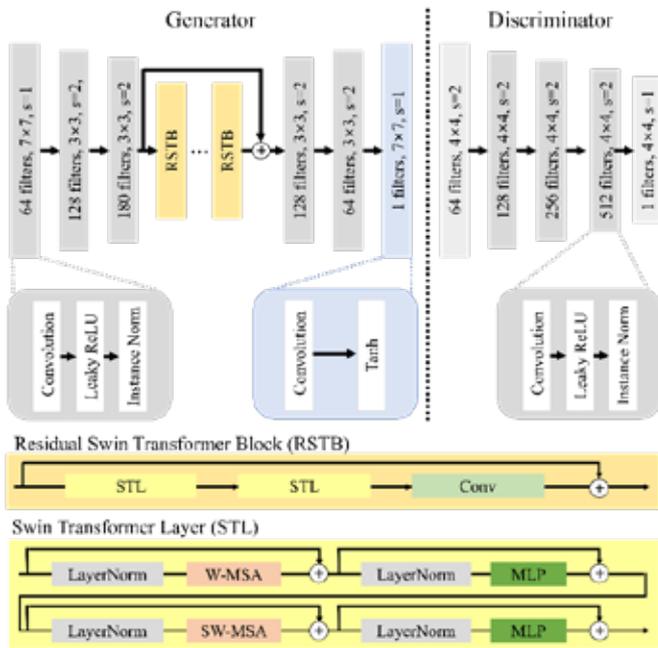


그림 1. 본 연구에서 제안된 STCGAN 구조

K 행렬의 차원과 윈도우의 위치 편향 정도를 나타낸다.

본 연구에서 개발한 CycleGAN은 3개의 convolution layer를 통해 입력영상의 공간해상도 감소 및 embedding이 될 수 있도록 구성하였다. 그리고 기존의 생성자의 residual block을 그림 1과 같이 residual Swin transformer block (RSTB) 형태로 변경하였다. RSTB는 2개의 ST layer와 1개의 convolution layer로 구성하였으며, 총 6개의 RSTB를 사용하였다. 6개 RSTB의 출력값은 RSTB의 입력값과 skip connection을 통해 연결되도록 하였다. 이후 3개의 convolution layer를 이용하여 공간해상도를 최초 입력영상 크기로 복원하였다.

개발한 모델의 판별자는 16x16 크기의 패치를 사용하여 생성영상을 분석하고, 이를 위해 5개의 convolution layer를 사용하였다. 모델 훈련을 위한 손실함수는 mean squared error (MSE)와 L1을 사용하였고, 생성자와 판별자의 활성화함수로 각각 tanh과 sigmoid 함수 및 Leaky ReLU를 공통으로 사용하였다. 또한 모델 학습 횟수 200회, Adam 최적화함수, 2×10^{-4} 학습률을 이용하여 모델의 학습을 진행하였다.

개발한 모델의 성능을 비교하기 위해 Pix2Pix, CycleGAN 및 ViT CycleGAN (VTCGAN)을 사용하였다[7]. 모델의 성능을 평가하기 위해서 테스트 영상을 이용하여 합성 CT 영상에 대한 PSNR 및 SSIM을 측정하였다. 또한 네트워크 학습 파라미터 갯수를 평가하였다.

3. 연구 결과

그림 2는 Pix2Pix, CycleGAN, VTCGAN 및 STCGAN 사용하여 얻은 합성 CT 영상을 보여준다. 육안 평가 결과, STCGAN에 의해 합성된 CT 영상은 Pix2Pix, CycleGAN 및 VTCGAN에 의해 합성된 CT 영상에 비해 실제 CT 영상에 가까웠다. PSNR 및 SSIM 측정 결과, 표 1과 같이 타 모델에 비해 STCGAN에 의해 합성된 CT 영상의 SSIM은 평균 14.85% 높은 결과를 확인하였고, PSNR은 평균 0.11% 작은 결과를 확인하였다. 또한, STCGAN 모델 생성에 사용된 생성자의 학습 파라미터는 각각 Pix2Pix, CycleGAN 및 VTCGAN보다 89.44%, 49.44% 및 75.69% 작은 것을 확인

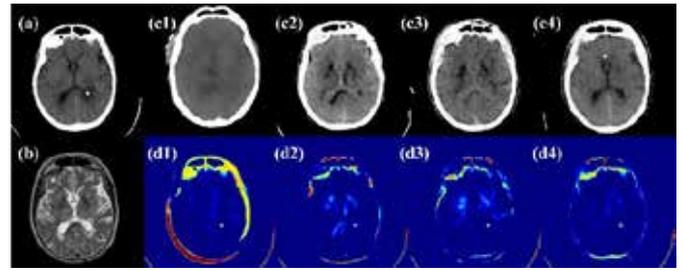


그림 1. (a) 입력 MR 영상에 대응하는 CT 영상, (b) 입력 MR 영상, (c1)-(c4) Pix2Pix, CycleGAN, VTCGAN 및 STCGAN 모델을 사용하여 생성된 합성 CT 영상, (d1)-(d4) 대응 CT 영상과 (c1)-(c4) 영상 간의 차이

표 1. 합성 CT 영상의 PSNR 및 SSIM

	Pix2Pix	CycleGAN	VTCGAN	STCGAN
PSNR	31.6993	32.0911	32.0877	31.9233
SSIM	0.5055	0.5619	0.5490	0.6188

하였다. 따라서 본 연구에서 개발한 STCGAN은 정확한 합성 CT 영상을 생성할 수 있으며, 학습 파라미터를 감소시킬 수 있기 때문에 효율적인 학습을 가능하게 한다.

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구 사업입니다. (과제번호: RS-2023-00211810).

5. 참고 문헌

- [1] O. Ricardo, et al., "MRI-guided radiation therapy: an emerging paradigm in adaptive radiation oncology." *Radiology*, Vol. 298, No. 2, p.248-260, 2021
- [2] A. Hossein, et al., "Comparative study of algorithms for synthetic CT generation from MRI: consequences for MRI-guided radiation planning in the pelvic region." *Medical physics*, Vol 45. No. 11, p.5218-5233, 2018
- [3] Z. Jun-Yan, et al., "Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks." *Proc. IEEE Int. Conf. Comput. Vis.*, p.2223-2232, 2017
- [4] D. Alexey, et al., "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale." *arXiv:2010.11929*, 2020
- [5] L. Ze, et al., "Swin transformer: Hierarchical vision transformer using shifted windows." *Proc. IEEE/CVF Int. Conf. Comput. Vis.*, p. 10012-10022, 2021
- [6] D. Della, "mri2ct," Kaggle, <https://www.kaggle.com/datasets/delladominic/mri2ct> (9 June 2023).
- [7] I. Phillip, et al., "Image-to-image translation with conditional adversarial networks." *Proc. IEEE/CVF Int. Conf. Comput. Vis.*, p. 1125-1134, 2017

A Pilot Research on a Mobile Application Utilizing Machine Learning for Vestibular Disorder Assessment

Cecilia A. Callejas Pastor¹, Hyun Tae Ryu², Jung Sook Joo², Myung-Wan Suh² 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

Diagnosing vestibular disorders is essential for effective intervention but can be costly and time-intensive due to in-depth interviews and medical tests. To counter this, we introduce a groundbreaking mobile application designed to streamline the screening process for five of the most prevalent vestibular disorders. This innovative tool employs a comprehensive 47-question survey, with the collected data subjected to a machine learning model analysis. The results are displayed on a tablet, presenting the top two most probable diagnoses. In our recent study involving 84 participants, the application exhibited an accuracy rate of 89%. This novel screening tool shows great potential as a valuable adjunct for healthcare professionals, significantly augmenting the speed and precision of vestibular disorder diagnosis.

1. Introduction

Dizziness affects approximately 15% to over 20% of adults annually in extensive population-based studies, with vestibular vertigo comprising about a quarter of these complaints, boasting a 12-month prevalence of 5% and an annual incidence of 1.4%. Notably, its prevalence escalates with age, disproportionately affecting women, with a prevalence two to three times higher than that in men. [1] In South Korea, dizziness has emerged as a significant public health concern. Data from the Health Insurance Review and Assessment Service reveals that diagnoses of vestibular dysfunction stemming from dizziness surged from 550,000 in 2008 to 950,000 in 2016, marking a 53% increase over four years. Concurrently, medical costs associated with vestibular dysfunction rose by 45.1%, transitioning from 78.9 billion won in 2012 to 114.5 billion won in 2016. [2]

In light of this, our research is geared towards crafting a mobile app designed to evaluate six pivotal vestibular disorders, namely Meniere's disease (MD), benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), unilateral/bilateral vestibulopathy (VEST), orthostatic dizziness (OH), and vestibular migraine (VM) This assessment is facilitated through a 47-question survey, rooted in the International Classification of Vestibular Disorders (ICVD) as recognized by The International Society for Neuro-otology. [3-4]

2. Materials and Methods

The research underwent a review and received approval from the Institutional Review Board of Seoul National University Hospital (IRB NO 2206-008-1328). We gathered data from September 2022 to June 2023, obtaining a total of 84 participants, comprising 21 males and 63 females, with an average age of 60 ± 16 years. The data was collected using our specially designed application that featured a 47-question survey, targeting symptoms related to five vestibular disorders. Subsequently, an expert otologist conducted a comprehensive examination of each participant to establish a clinical diagnosis,

determining the two most probable types of dizziness, which served as the study's gold standard.

The methodology of our research, depicted in Figure 1, incorporated a multi-step process. Initially, we acquired responses from participants through our app. The data was sent to our private database, and we conducted statistical analysis to evaluate the results. We then employed a machine learning based algorithm for data analysis and result generation. Finally, the results were displayed on the tablet screen for the participant to review. This process allowed us to efficiently

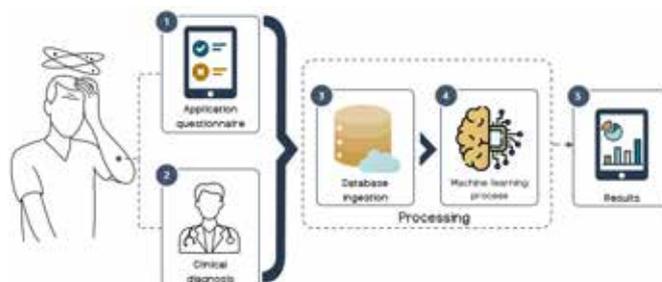


Figure 1. Research overall process.

gather and analyze large amounts of data while maintaining the confidentiality of our participants' information.

Our study utilized a questionnaire composed of various questions that evaluate each diagnosis based on the base documentation and manuals of ICVD [3-4]. To enhance the diagnostic tool's precision, we created a CatBoost machine learning model for classifying different diagnoses. Our algorithm predicts both the first and second most probable diagnoses. The algorithm was developed using Python (Python Software Foundation, DE), Android Studio 2022 and Google Firebase (Google LLC, Mountain View, CA).

To evaluate the effectiveness of our application as a supportive screening tool, we categorized the results into three groups: 'Correct,' 'Partially Correct,' and 'Incorrect.' The 'Correct' category indicates that the initial result from our system aligns with the doctors' first impression. The 'Partially Correct' category denotes instances where the second result

from our system corresponds to the doctors' first impression, or the doctors' second impression coincides with either the first or second prediction from our system. Lastly, the 'Incorrect' category denotes instances where the algorithm misclassifies the diagnosis.

Furthermore, our system assesses vascular risk through a set of questions. If the algorithm detects a high vascular risk based on the answers, it displays a message strongly recommending immediate hospital visits. This feature enhances the application's utility as a screening tool for potential stroke patients requiring prompt medical attention.

3. Results

Figure 2 illustrates screen captures from our system, including English translations, showcasing a sample question and result screen. Our questions are designed for clarity, featuring concise text and helpful images. Given that most users are elderly, it's vital to present questions in a straightforward manner to aid their application usage.



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, the accuracy of correctly matched diagnoses was found to be 76.8% (63 cases), for 'Partially Correct' an accuracy of 12.2% (10 cases). The rate of misclassified cases ('Incorrect') was relatively low at 11.0% (9 cases). Our developed application showed an overall accuracy of 89.0% (73 cases).

In Figure 3, we present the confusion matrix results, comparing the doctors' initial impressions with the initial predictions generated by our developed system.

In cases related to vascular vertigo, an accuracy rate of 82%, a sensitivity of 100%, and a specificity of 82% were achieved.

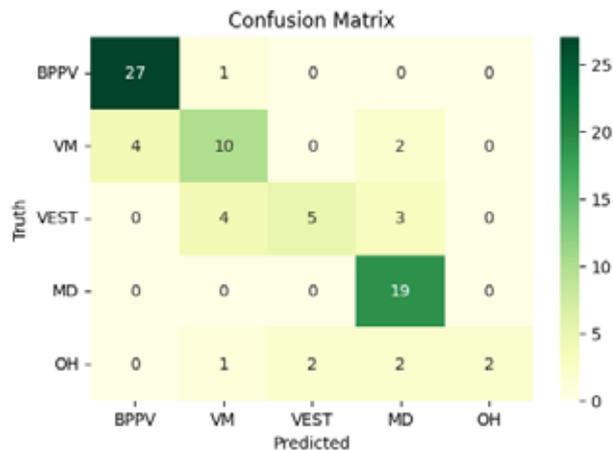


Figure 3: Confusion matrix for the first doctors' impression and the first prediction from our developed system

4. Discussion

The proposed screening app for six vestibular disorders demonstrated a remarkable 89% 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. Additionally, our system correctly identified all subjects labeled with vascular risk.

In future studies, the app's accuracy can be enhanced by incorporating a broader range of data and expanding its diagnostic scope to include additional related disorders. These enhancements have the potential to significantly improve the diagnostic precision of our tool, enabling healthcare professionals to deliver more effective care to patients with vestibular disorders.

5. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (NRF-2022M3J6A1084843) and by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2021R1A2C1094147).

6. References

- [1] Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67-82. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4. PMID: 27638063.
- [2] Korea Disease Control and Prevention Agency. "General Health Information - Vestibular Disorders." Online: <https://health.kdca.go.kr>
- [3] 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.
- [4] 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.

군집화 알고리즘을 이용한 다양한 성격을 지닌 정상인의 아형 식별

박민성¹, 원지혜^{1*}

부경대학교 컴퓨터·인공지능공학부¹

Subtype identification of normal person with various personality using clustering algorithm

Minseong Park, Ji Hye Won*

Department of Computer and Artificial Intelligence, Pukyong National University

*jhwon@pknu.ac.kr

Abstract

The intricate nature of human personalities has long been a subject of interest. Drawing inspiration from the identification of various human behavior patterns, such as morning and evening types, left-brained and right-brained individuals based on creativity, and different classifications in Sasang medicine, this study aims to identify subtypes within the general population using the clustering algorithm. Leveraging the well-accepted Five-Factor Model, which describes personalities through neuroticism, extroversion, agreeableness, conscientiousness, and openness to experience, we clustered typical individuals into distinct subtypes. Utilizing data from the Human Connectome Project and T1-weighted magnetic resonance imaging from 576 individuals, we employed k-means clustering to group participants into four distinct clusters. Our findings, validated using ANOVA tests, revealed significant differences in various clinical scores and brain thickness across these subtypes. This research not only provides a neuroscientific basis for understanding personality subtypes but also has implications for diagnosing and treating personality and mental disorders. Further studies incorporating a broader demographic and leveraging advanced brain imaging techniques could enhance the generalizability of our findings and pave the way for personalized therapeutic strategies.

1. 연구 배경

사람의 행동패턴에 따라 아침형 인간과 저녁형 인간, 그리고 창의력 문답에 따라 좌뇌형 인간과 우뇌형 인간, 사상의학에선 체질에 따라 태양인, 태음인, 소양인, 소음인으로 사람을 분류한다. 일반적인 사람에게도 아형(subtype)이 존재하는지를 확인하고 검증하기 위해 본 연구를 계획하였다. 성격은 환경에 대하여 특정한 행동 형태를 나타내고 그것을 유지하고 발전시킨 개인의 독특한 심리적 체계를 의미한다. 성격의 다양한 양상과 특성을 설명하기 위해 수많은 모델들이 제안되고 연구되어 왔다 [1]. 그 중 Five-Factor Model은 심리학 분야에서 광범위한 경험적 조사와 연구를 통해 정립된 모델로 신경성, 외향성, 친화성, 성실성, 경험에 대한 개방성으로 성격을 나타낸다. [2]

Five-Facotr Model을 이용하여 정상인의 아형을 군집화하고, 나뉜 아형 (군집)의 특성과 뇌의 구조적인 변화를 연구함으로써 성격의 신경과학적 기초에 대한 근거를 제공할 수 있고 [3] 이는 성격 장애나 정신 질환의 진단 및 치료에 중요한 시사점을 제공할 수 있을 것이다 [4].

2. 연구 방법

2.1. 데이터 수집

본 연구는 오픈 데이터 소스인 Human Connectome Project (HCP)의 1200명의 성격을 나타내는 점수 값, 각종 정신병과 연관된 점수들의 값을 이용하여 진행하였다. 추가적으로 576명의 환자의 T1 강조 자기공명영상을 이용하였다.

데이터를 이용하여 수행되었다.

2.2. 군집화

신경성, 외향성, 개방성, 우호성, 성실성 점수로 이루어진 5개의 NEOFAC feature (Five-Factor Model NEO-FFI)를 사용하여 k-means clustering을 통해 4개의 그룹으로 나누었고 이 때, 최적의 cluster 개수를 찾기 위해 실루엣 계수를 사용했다. K-means clustering을 통해 나눈 아형이

실제로 유의미한 차이가 있는지를 확인하기 위해 ANOVA검정을 사용하였다.

2.3. 아형의 특성 연구

나누어진 아형은 정신 질환에 관련된 다양한 임상 점수와 T1 강조 자기공명영상 등을 사용하여 통계적 차이를 확인을 해 봄으로써 효용성을 입증하고자 하였다.

T1 강조 자기공명영상 데이터의 경우, 뇌 조직에 따른 영상 신호 강도의 차이에 대한 영역별 신호 분포 조절, 신호 잡음 제거, 불균일한 영상 밝기 조절, 뇌 표준판으로의 공간 정규화 및 영역별 조직 분류화 등을 완료하였다. 추가적으로 Freesurfer라는 소프트웨어를 사용하여 360개의 영역(HCPMMP atlas)으로의 분할 및 체적 분석을 실시했다. thickness (뇌 표면 꼭지점에서의 굵기)를 계산하였고, 360개 영역에서의 thickness 값을 이용하였다.

3. 연구 결과

5가지 성격요인을 나타내는 NEOFAC_O, NEOFAC_C, NEOFAC_E, NEOFAC_A, NEOFAC_N feature들과 k-means

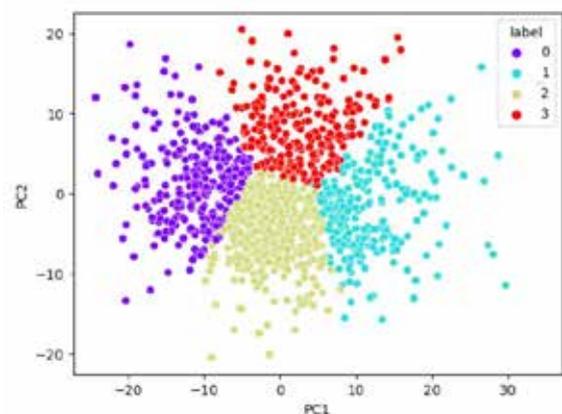


그림 1. 두개의 잠재 변수를 사용한 군집 분석 결과

clustering 모델을 사용하여 군집화를 진행하였다 이때 cluster의 개수는 실루엣 계수를 통해 최적의 개수인 4로 결정하였다 (아형 0, 1, 2, 3).

이후 Principal Component Analysis (PCA)를 사용하여 군집화의 결과를 시각화 하였다. 그림 1은 PCA를 이용하여 4개로 나눈 아형 데이터를 시각화한 결과를 보인다.

k-means clustering을 통해 확인된 그룹 간 다양한 임상 점수들의 유의미한 차이를 ANOVA 검정을 통해 확인하였다. 그 결과 아형 사이에 PSQI-score(Pittsburgh Sleep Questionnaire Total Score), ASR_Extn_T(Restricted Instrument : Life Function Achenbach Adult Self-Report, Externalizing Gender and Age Adjusted T-score), ReadENG_AGEAdj(NIH Toolbox Oral Reading Recognition Test Adjusted Scale Score)에서 유의미한 차이를 보였다 (p-value<0.05, 표 1) 또한 360개로 나눈 뇌 영역의 thickness 값 중 아형 사이에 유의미한 차이를 보이는 영역을 찾아보았다.

	F-statistic	P-value
PSQI-score	20.89829199289405	<10 ⁻¹³
ASR_Extn_T	24.443238637763116	<10 ⁻¹⁵
ReadENG_AGEAdj	64.09699435581187	<10 ⁻³⁸

표 1. 아형 간 ANOVA 검정 결과

아형 3이 다른 아형과 분포의 차이를 보인다.

이 연구를 통해 Five-Factor model을 기반으로 군집화 된 아형들이 행동 특성과 같은 뇌의 영역에서 thickness 차이를 보인다는 사실을 찾았다. 이후 더 다양한 연령대, 문화적 인구를 포함하여 샘플 사이즈를 확장한다면 연구의 일반화 가능성을 더욱 높일 수 있을 것이다. 또한 thickness 외에도 다른 뇌 이미징 기법을 활용하여 성격과 뇌 활동 간의 연관성을 추가적으로 조사하고 각 개인의 뇌 구조를 바탕으로 개인화된 치료 전략을 개발하여 효과적인 치료를 제공할 수 있을 것으로 보인다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(2022R111A1A01067865)임과 동시에, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2023-00242528).

5.참고 문헌

[1] Cattell, R. B., & Kline, P. (1977). The scientific analysis of personality and motivation. Academic Press.
 [2] McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1997). Personality trait structure as a human universal. *American Psychologist*, 52(5), 509.
 [3] DeYoung, C. G., Hirsh, J. B., Shane, M. S., Papademetris, X., Rajeevan, N., & Gray, J. R. (2010). Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the big five. *Psychological Science*, 21(6), 820-828.
 [4] Tackett, J. L., Lahey, B. B., van Hulle, C., Waldman, I., Krueger, R. F., & Rathouz, P. J. (2013). Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(4), 1142-1153.

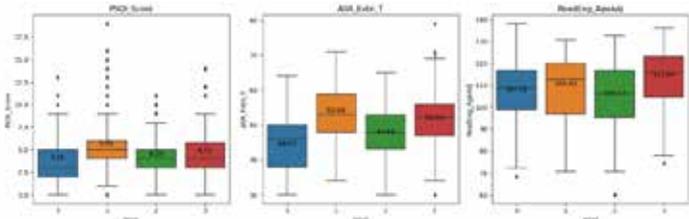


그림 2. 아형 간 feature 분포

그림 2.에서 아형 간 feature의 분포를 시각화 하였다. PSQI_Score와 ASR_Extn_T는 아형 0과 아형 1이 다른 아형과 분포의 차이를 ReadENG_AGEAdj는 아형 2와 아형 3에서 분포의 차이를 보인다.

	F-statistic	P-value
L_9m_ROI	6.519389	0.000243
L_d32_ROI	4.255879	0.005489
R_TPOJ1_ROI	3.389921	0.017824

표 2. 아형 간 ANOVA 검정 결과

표 2.는 ANOVA 검정을 통해 P-value가 5% 미만임을 보여 그룹 간에 뇌 볼륨들이 유의미한 차이가 있음을 보인다.

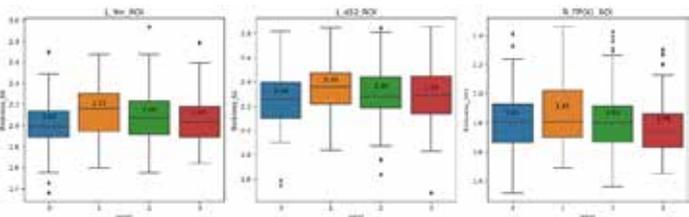


그림 3. 아형 간 thickness 값 분포

그림 3.에서 아형 간 뇌 영역의 thickness 값의 분포를 시각화 하였다. L_9m_ROI, L_d32_ROI은 아형 0과 아형 1이 다른 아형과 분포의 차이를 보이고 있고 R_TPOJ1_ROI는

딥러닝 기반 사랑니와 하악관 접근도 자동 진단

전국진¹⁺, 최한승¹⁺, 이채나¹, 한상선¹

연세대학교 치과대학 영상치의학과¹

Automated proximity diagnosis of the third molars and mandibular canal using deep learning

Kug Jin Jeon¹⁺, Hanseung Choi¹⁺, Chena Lee¹, Sang-Sun Han¹

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Yonsei University College of Dentistry, Seoul, Korea

⁺These authors contributed equally

*sshah@yuhs.ac

Abstract

Evaluating the proximity of the mandibular canal is important for planning the extraction of mandibular third molars. Panoramic radiography is commonly used for this purpose, but it is difficult to accurately evaluate the contact between the third molars and the mandibular canal due to the limitations of two-dimensional imaging. The mandibular canal's upper and lower borders may be partially visible or not visible at all, and molars on the buccal or lingual side of the canal may appear to be in contact, so accurate evaluation through additional cone-beam computed tomography imaging is required. This study aims to develop an automatic diagnosis method based on a deep learning model that can determine the true proximity between the mandibular canal and third molars using only panoramic radiographs.

1. 연구 배경

제3대구치 발치는 치과에서 가장 많이 시행하는 술식 중 하나로, 발치 후 부종, 감염, 신경 손상 등과 같은 합병증이 발생할 수 있다. 특히 하악 제3대구치는 하악관과 인접하여 신경손상의 가능성이 더 높아진다[1]. 실제로 제3대구치 발치로 인한 하악관 손상 비율은 0.4%에서 8.4%로 보고되었으며, 영구적인 신경 손상도 1% 정도로 보고되었다[2-3]. 신경 손상은 의료, 법적 분쟁으로 이어질 수 있으며 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있다. 따라서 수술 전 제3대구치와 하악관 사이의 접근도를 정확하게 평가하는 것이 중요하다.

파노라마 방사선 영상은 구강 및 악안면 영역에 대한 포괄적인 영상을 제공하고 제3대구치 발치 시 일반적으로 사용되는 영상이다. 영상에서 하악관의 위, 아래 경계는 방사선 불투과상으로 나타나나 실제로는 경계가 불분명하거나 위치 파악이 어려운 경우가 많다. 또한 하악관의 정확한 위치가 파악되어도 2차원 영상의 한계로 인해 하악관의 협측 또는 설측에 떨어져서 위치한 제3대구치가 하악관과 겹쳐져 보일 수 있다. 따라서 정확한 실제 접촉 관계는 3차원 영상인 cone-beam computed tomography (CBCT)를 사용하여 평가해야 한다. 그러나 CBCT는 더 많은 방사선량과 고비용 및 숙련된 영상 판독능을 필요로 한다. 파노라마 방사선 영상을 이용하여 제3대구치와 하악관의 접촉 관계를 평가한 선행 연구에서 구강악안면외과 전문의들의 정확도도 52.68%에서 69.64%로 높지 않았으며, 경험이 적은 치과 의사의 경우 정확도가 더 낮을 수 있다[4].

따라서 본 연구에서는 임상이가 CBCT 영상 없이 파노라마 방사선 영상만을 사용하여 제3대구치와 하악관 사이의 실제 접촉 관계를 확인할 수 있는 세 가지 딥러닝 모델을 개발하는 것을 목표로 하였다. 개발된 모델을 임상이가 진단 보조 도구로 이용하여 파노라마 방사선 영상만으로 실제 접촉 관계를 자동으로 진단할 수 있다면 신경 손상 위험을 줄일 수 있을 것이다.

2. 연구 방법

알고리즘 개발을 위해 파노라마 방사선 영상과 CBCT 영상을 모두 촬영한 518명의 환자로부터 총 901개의 제3대구치 데이터를 수집하였다. 데이터는 연세대학교 치과대학병원 외 3개의 의료 기관에서 RAYSCAN Alpha (Ray Co. Ltd., Hwaseong-si, Korea) 외 5대의 장비를 통해 획득되었다. 모든 데이터는 CBCT 영상을 기반으로 제3대구치와 하악관의 실제 접촉 관계 유무를 2명의 영상치의학 전문의가 두 그룹으로 분류하였다. Group A는 실제 비접촉인 경우로, 파노라마 방사선 영상에서 제3대구치와 하악관이 떨어져 있는 경우와 접촉한 경우를 모두 포함하였다. 총 451개의 제 3대구치가 Group A에 포함되었다. Group B는 실제 접촉인 경우로 450개의 제3대구치가 포함되었다(그림 1). 수집된 데이터 세트는 훈련, 검증 및 테스트를 위해 6:2:2 비율로 분할되었다. 영상치의학 전문의는 labelImg 소프트웨어(ver 1.8.4, available at <https://github.com/tzutalin/labelImg>)를 사용하여 전체 제3대구치 및 인접한 하악관 일부가 포함되도록 라벨링을 진행하여 정답 데이터를 생성하였다.

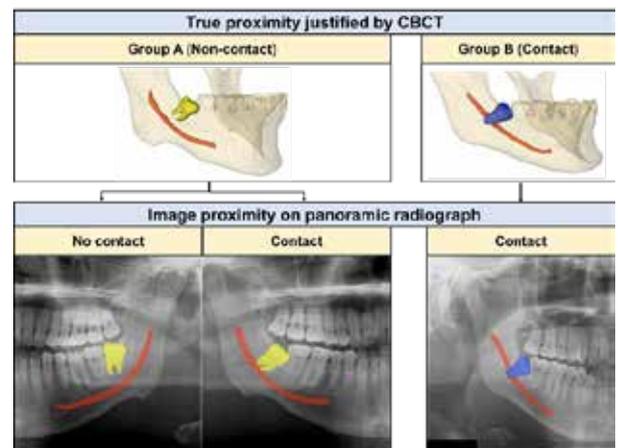


그림 1. 딥러닝 모델 훈련에 이용된 파노라마 방사선 영상의 Group A와 Group B의 예

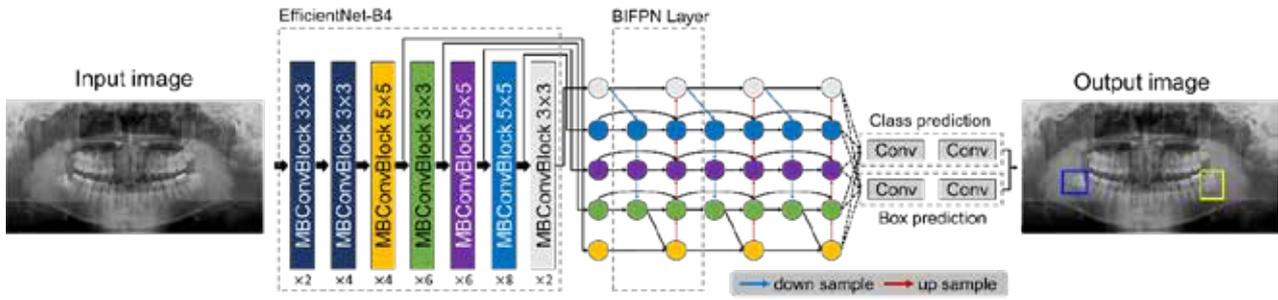


그림 2. 파노라마 방사선 영상에서 사랑니와 하악관 접근도 자동 평가를 위한 EfficientDet 모델 모식도. 노란색 사각형은 Group A(실제 비접촉), 파란색 사각형은 Group B(실제 접촉)로 모델로부터 예측된 결과 영역을 표현

본 연구에서는 파노라마 방사선 영상에서 세 가지 딥러닝 알고리즘(RetinaNet, YOLOv3, EfficientDet)을 사용하여 제3대구치와 하악관 접근도를 자동 진단하였다. 딥러닝 모델 학습을 위해 사용된 파노라마 방사선 영상은 Bitmap (BMP) 형식이며, 모든 데이터의 크기는 1024 × 1024로 조정하여 사용하였다. 모델은 COCO 데이터 세트에 대해 사전 훈련된 가중치를 초기 가중치로 사용하여 300 epoch으로 훈련되었다. 학습 중에 검출된 영역과 정답 영역 간의 Intersection over Union (IoU) 값이 0.5 이상인 경우 모델이 올바르게 탐지한 것으로 간주하였다. 테스트 영상에 대해 딥러닝 모델이 제3대구치와 하악관의 접촉 관계를 분류하여, Group A는 노란색 상자로, Group B는 파란색 상자로 검출 영역이 표시되었다(그림 2). 제3대구치가 감지되지 않으면 입력 영상인 원본 파노라마 방사선 영상이 반환되었다. 딥러닝 모델은 Keras 라이브러리에서 Python 3 기반의 Tensorflow에서 구현되었으며 NVIDIA TITAN RTX graphic card를 사용하여 학습을 진행하였다.

본 연구에서는 개발된 세 가지 딥러닝 모델의 자동 분류 성능을 평가하기 위해 정확도(Accuracy), 민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity)를 사용하였다.

3. 연구 결과

표 1과 그림 3은 제3대구치와 하악관 접근도 자동 분류를 위하여 구현된 세 가지 딥러닝 모델의 진단 성능을 보여준다. 개발된 세 가지 딥러닝 모델은 모든 테스트 영상에 대해 사랑니와 하악관의 영역을 올바르게 탐지하였다. EfficientDet 모델은 정확도 78.65%, 민감도 75.28%, 특이도 82.02%로 가장 높은 진단 성능을 보였다. RetinaNet 모델은 민감도 88.76%로 Group A를 가장 잘 검출하였다.

본 연구에서 개발된 딥러닝 모델을 활용하면 CBCT 영상 없이 파노라마 방사선 영상만으로 제3대구치와 하악관의 접촉 관계를 파악하는 것이 가능하며, 이는 경험이 적은 치과 의사에게 진단 보조 역할을 제공할 수 있을 것이다.

	Accuracy	Sensitivity	Specificity
RetinaNet	59.55%	88.76%	30.34%
YOLOv3	73.03%	64.04%	82.02%
EfficientDet	78.65%	75.28%	82.02%

표 1. 모델의 성능 결과

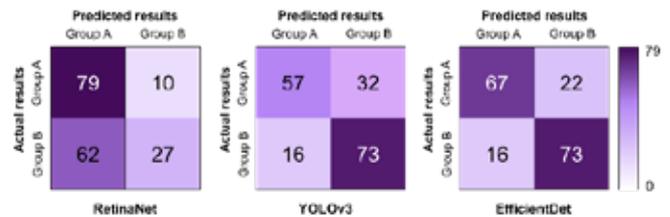


그림 3. Confusion Matrix

4. Acknowledgements

본 연구는 2023년 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국산업기술진흥원의 지원을 받아 수행하였음. (P0019248)

5. 참고 문헌

- [1] Sukegawa, S. *et al.* What are the risk factors for postoperative infections of third molar extraction surgery: a retrospective clinical study-?. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* **24**, e123 (2019).
- [2] Alling III, C. C. Dyesthesia of the lingual and inferior alveolar nerves following third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **44**, 454-457 (1986).
- [3] Lopes, V., Mumenya, R., Feinmann, C. & Harris, M. Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **33**, 33-35 (1995).
- [4] Choi, E. *et al.* Artificial intelligence in positioning between mandibular third molar and inferior alveolar nerve on panoramic radiography. *Sci. Rep.* **12**, 2456 (2022).

주요 우울 장애 환자의 성별 및 약물 복용 이력에 따른 뇌파 특성 차이를 고려한 딥러닝 기반 컴퓨터 보조 진단 시스템

이은경¹, 노동한¹, 조해리², 박소정², 심미선³, 이승환⁴, 황한정^{1*}

¹ 전자및정보공학과, 고려대학교

² 컴퓨터융합소프트웨어학과, 고려대학교

³ 인공지능학과, 한국공학대학교

⁴ 일산백병원 정신건강의학과, 인제대학교

Deep Learning-Based Computer-Aided Diagnosis (CAD) System Considering Gender and Medication-Related EEG Features in Major Depressive Disorder

Eun-Gyoung Yi¹, DongHan Roh¹, Haeri Jo², Sojeong Park², Miseon Shim³, Seung-Hwan Lee⁴, and Han-Jeong Hwang^{1*}

¹ Department of Electronics and Information Engineering, Korea University

² Department of Computer Convergence Software, Korea University

³ Artificial Intelligence, Tech University of Korea

⁴ Psychiatry Department, Ilsan Paik Hospital, Inje University

*hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

Deep learning-based computer-aided diagnostic (CAD) systems that utilize neurophysiological data could serve as a valuable addition to conventional machine learning-based CAD systems for major depressive disorder (MDD). In particular, gender-specific and medication-controlled electroencephalography (EEG)-features can improve the diagnostic performance of a CAD system because the EEG features of MDD patients are influenced by both factors. The aim of this study was to develop a deep-learning-based CAD system using resting-state EEG for accurate diagnosis of drug-naïve, gender-specific MDD patients. Two separate studies were conducted, one for male MDD patients and another for female MDD patients. The male study involved 40 drug-naïve male MDD patients and 41 healthy controls, while the female study included 49 drug-naïve female MDD patients and 49 healthy controls. Two types of classifiers, linear discriminant analysis (LDA) for machine learning and shallow convolutional neural network (Shallow ConvNet) for deep learning, were used to evaluate diagnostic accuracy, respectively. In both gender-based CAD systems, the deep learning model-based CAD system using the Shallow ConvNet model showed considerably higher diagnostic performance compared to the machine learning-based CAD system using LDA (male MDD CAD system study- 100.00% vs. 63.41%, female MDD CAD system – 80.61% vs. 72.45%). In future studies, we will attempt to apply explainable AI algorithms to interpret the output of deep learning models in terms of neurophysiological traits for MDD patients.

1. 연구 배경

최근, 주요 우울 장애(major depressive disorder, MDD) 환자의 정확한 진단을 돕기 위해 객관적인 생체 데이터인 뇌파를 활용한 기계학습 기반 컴퓨터 보조 진단(computer-aided diagnosis, CAD) 시스템 개발 연구가 활발히 진행되고 있다. 하지만, 기 개발된 기계학습 기반 CAD 시스템은 진단에 사용할 특징을 직접 추출해야 하기 때문에 비전문가가 활용하기 어렵다. 또한, MDD 환자의 뇌파 특성은 성별과 약물 복용 여부에 영향을 받기 때문에 두 가지 요소 모두 제어가 되어야 하는데 이러한 요소에 의해 변화된 뇌파 특성을 고려하지 않았다[1]. 따라서 정확하고 정밀한 진단을 위해서는 성별과 약물 복용 이력을 고려하고, 특징 추출과 같은 인적 자원이 필요한 단계를 최소화함으로써 전통적인 기계학습 기반의 CAD 시스템의 한계점을 극복할 수 있는 딥러닝 기반 CAD 시스템 개발이 필요하다.

본 연구에서는 성별과 약물 복용 이력을 고려한 딥러닝 기반의 CAD 시스템을 개발하고자 한다. 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 성능을 전통적인 기계학습 기반의 CAD 시스템의 분류 성능과의 비교를 통해 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 개발 필요성을 타진해보고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 성별에 따른 MDD 환자 진단을 위한 CAD 시스템 개발을 위하여 성별에 따라 데이터셋을 나누어서 진단 성능을 각각 확인하였다. 본 연구를 위하여 40 명의 약물 복용 이력이 없는 남성 MDD 환자와 나이 및 교육 연한에 차이가 없는 41 명의 남성 정상 대조군, 49 명의 약물 복용 이력이 없는 여성 MDD 환자와 나이 및 교육 연한에 차이가 없는 49 명의 여성 정상 대조군을 모집하였다. MDD 환자의 우울 및 불안증상을 확인하기 위하여 Hamilton 우울 및 불안평가 척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D; Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)가 각각 평가되었다. 해당 연구는 인제대학교 일산 백병원의 생명윤리위원회 심의를 받아 진행되었다[2015-04-316/2016-08-017], [2016-08-017/2015-04-316].

본 연구에서는 확장된 국제 10-20 전극 시스템 기반의 64 채널 시스템을 이용하여 5 분 동안 눈을 감은 상태에서 측정된 안정상태 뇌파 데이터를 사용하였다(레퍼런스 채널: M1 및 M2; 분석에 사용된 전극 개수: 총 62 개). 측정된 안정상태 뇌파 데이터는 1-55 Hz 주파수 대역으로 대역 통과 필터링 후, 독립 성분 분석(independent component analysis, ICA)을 수행하여 뇌파 측정 시 유입된 다양한 외부 잡음(예 - 눈 깜빡임, 심전도 및 근전도 등)을 제거하고 공통 평균 참조(common average

reference, CAR) 방법을 적용했다. 이후, 계산량을 줄이기 위해 필터링 한 데이터를 200 Hz 로 다운 샘플링 하였고, 성별에 따른 피험자가 동일한 길이를 갖도록 약 3 분 길이로 분할하였다(최종 데이터 크기- 남성 데이터: 62 x 35,945, 여성 데이터: 62 x 34,398).

기계학습을 사용하여 두 그룹을 분류하기 위하여, 단시간 푸리에 변환(short-time Fourier Transform, STFT)을 사용하여 일곱 개 주파수 대역의 전력 스펙트럼 밀도(power spectral density, PSD)를 추출하였다[delta: 1-4 Hz; theta: 4-8 Hz; low-alpha: 8-10 Hz; high-alpha: 10-12 Hz; low-beta: 12-22 Hz; high-beta: 22-30 Hz; gamma: 30-55 Hz]. 독립표본 t 검정(independent t-test)을 이용하여 중요도에 따라 1개부터 50개까지 특징을 사용했을 때의 분류 정확도를 각각 도출하였으며, 이 때 분류를 위해서는 선형 판별 분석(Linear Discriminant Analysis, LDA) 알고리즘이 사용되었다. 또한, 과적합(overfitting) 문제를 피하기 위해 leave-one-out cross validation (LOOCV)를 수행하였다.

딥러닝 기반의 분류에는 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN)을 기반으로 뇌파 데이터 분류에 적합하게 개발된 Shallow ConvNet 이 사용되었다[2]. 기계학습 분류와 다르게, 딥러닝 기반의 분류에는 외부 잡음이 제거된 시계열 상태의 안정상태 뇌파 데이터가 입력 데이터로 사용되었다. 기계학습 기반의 분류와 마찬가지로 LOOCV 방법을 사용하여 진단 성능을 평가하였다.

3. 연구 결과

3.1. 남성 MDD 환자 진단

표 3은 머신러닝과 딥러닝 알고리즘을 사용하여 남성 MDD 환자를 진단할 때의 성능(정확도, 민감도, 정밀도)을 나타낸다. Shallow ConvNet 을 사용하였을 때, LDA 분류기를 사용하였을 때 보다 분류 정확도가 상승된 100%의 분류 정확도가 도출되었다.

표 3. 알고리즘 별 분류 성능(단위: %)

	Accuracy	Sensitivity	Specificity
LDA	63.41	56.10	70.73
Shallow ConvNet	100.00	100.00	100.00

그림 1은 남성 MDD 환자와 남성 정상 대조군의 각 주파수 밴드 별 PSD 값을 나타낸다. MDD 환자와 정상 대조군의 서로 다른 신경생리학적 특성을 확인하기 위해, independent t-test 를 사용하여 두 그룹 사이의 PSD 값 차이를 확인했다. MDD 환자의 경우 정상 대조군에 비해 theta 와 alpha 대역을 제외한 4 개의 주파수 대역, 특히 beta 대역의 후두엽과 우반구 전두엽 영역에서 PSD 값이 유의미하게 경향을 확인할 수 있었다($p < 0.05$).

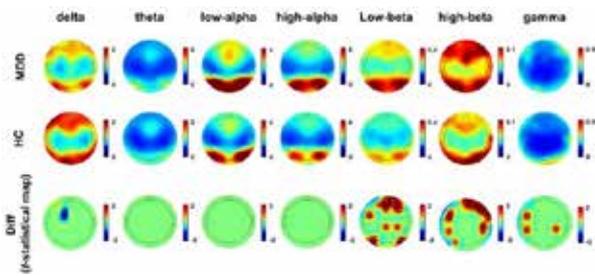


그림 1. 남성 MDD 환자와 정상 대조군의 전력 스펙트럼 밀도 차이

3.2. 여성 MDD 환자 진단

표 4는 머신러닝과 딥러닝 알고리즘을 사용하여 여성 MDD 환자를 진단할 때의 각 분류 성능(정확도, 민감도, 정밀도)을 나타낸다. Shallow ConvNet 을 사용하였을 때, LDA 분류기를 사용할 때보다 분류 정확도가 8.16% 증가한 80.61%의 진단 정확도가 도출되었다.

표 4. 알고리즘 별 분류 성능(단위: %)

	Accuracy	Sensitivity	Specificity
LDA	72.45	61.22	83.67
Shallow ConvNet	80.61	83.67	77.55

그림 2는 여성 MDD 환자와 정상 대조군의 주파수 밴드 별 PSD 값을 나타낸다. 남성 MDD 환자와 남성 정상 대조군의 PSD 값 비교 결과와는 다르게, 여성 MDD 환자는 여성 정상 대조군에 비해 특히 delta 와 gamma 주파수 대역에서 PSD 값의 차이가 크다는 것을 확인할 수 있었다($p < 0.05$).

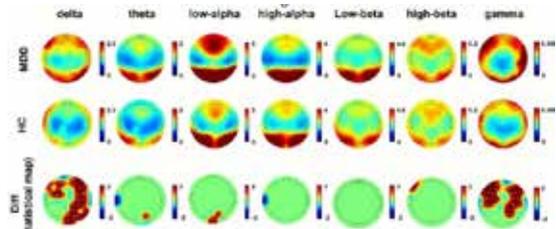


그림 2. 여성 MDD 환자와 정상 대조군의 전력 스펙트럼 밀도 차이

본 연구에서는 성별에 따른 MDD 환자를 위한 딥러닝 기반 CAD 시스템을 각각 개발했다. 남성 MDD 환자를 위한 CAD 시스템의 경우, 특징 추출과 같은 번거로운 작업 없이도 높은 분류 성능인 100%가 도출되었다. 마찬가지로 본 연구에서 개발한 여성 MDD 환자 진단 시스템의 경우, Shallow ConvNet 모델을 사용하였을 때 LDA 알고리즘을 사용하였을 때보다 8.16% 증가한 80.61%의 진단 성능을 도출할 수 있었다. 하지만, 딥러닝 기반의 CAD 시스템의 경우, MDD 환자들의 임상적 특성에 대한 이해를 도울 수 있는 신경생리학적 해석이 불가능하다. 따라서, 설명 가능한 인공지능(explainable artificial intelligence, XAI) 기술을 적용하여 환자들의 특이적 특성의 이해를 도울 수 있는 시스템 개발과 같은 추가 연구가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 논문은 2023년도 정부재원(과학기술정보통신부 여대학원생공학연구팀제 지원사업)으로 과학기술정보통신부와 한국여성과학 기술인육성재단의 지원을 받아 연구되었습니다.

5. 참고 문헌

[1] M. Arns, G. Bruder, U. Hegerl, C. Spooner, D. M. Palmer, A. Ethkin, K. Fallahpour, J. M. Gatt, L. Hirshberg, and E. Gordan. "EEG alpha asymmetry as a gender-specific of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study." *Clinical Neurophysiology*, Vol. 127, No. 1, p. 509-519, 2016.

[2] Schirmermeister RT, Springenberg JT, Fiederer LDJ, Glasstetter M, Eggenberger K, Tangemann M, Hutter F, Burgard W, Ball T. "Deep learning with convolutional neural networks for EEG decoding and visualization." *Human Brain Mapping*, Vol. 38, No.11, p.5391, 2017.

인코더-디코더 구조를 활용한 RRU-NetAttn 모델을 활용한 뇌종양 분할

송윤구¹, Onila N M D Rasanjala¹, 이보름^{1*}

광주과학기술원 의생명공학과 ¹

An Encoder-Decoder based RRU-NetAttn architecture for Automatic Brain Tumor Segmentation

Yoonguu Song¹, Onila N M D Rasanjala¹, Boreom Lee^{1*}

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea
yoonguusong@gm.gist.ac.kr

Abstract

Abnormality in the shape of brain regions needs to be detected as early as possible to reduce the mortality rate. To identify abnormalities, time-lasting manual segmentation of abnormal tissue is done by medical experts. In this work, we propose "Encoder Decoder based RRU-Net architecture," a learning-based strategy for brain tumor segmentation using a convolutional neural network applying attention mechanisms. Learning-based tumor segmentation methods leverage training data to generate correspondences between each multi-parametric MRI scan of glioma with pathologically confirmed diagnosis using encoder-decoder-based RRU-NetAttn. Here, by using the Recurrent-Residual module with the attention module, which is used to allocate predetermined resources to rely on specific task, we utilize this RRU-NetAttn module to prune lower-level feature responses from encoders in a contracting path, and this module proved that this model shows significant results.

1. 연구 배경

뇌종양의 가장 흔한 유형 중의 하나인 신경교종(Glioma)은 일반적으로 T1 weighted (T1) 조영강조 T1 (contrast - enhanced T1, T1ce), T2-weighted (T2), 반전회복 (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR)와 같은 여러 MRI 시퀀스를 사용하여 영상화한다. 또한 다중 모드 MRI는 신경교종의 하위 영역을 강조하여 보완적인 종양 분석 정보를 제공하고, 이를 통해 T1ce에서 강화된 종양 (enhanced tumor)의 라벨링을 구할 수 있다.

이런 다양한 MRI 영상을 통해 강화종양(enhancing tumor, ET)는 T1ce에서 관찰되며, 괴사와 증강되지 않은 종양인 종양코어(tumor core)는 T2에서 관찰되고, 부종과 TC는 T2와 FLAIR에서 관찰된다. WT, TC, ET로 나누는 정확한 종양 분할 방식은 진단과 치료 계획에 쓰이는 필수 불가결한 요건이지만 수동적인 종양 분할은 많은 시간이 사용되며, 정확한 분할을 하는 것이 어렵다는 단점을 지니고 있다. 따라서 뇌 종양 자동 분할 방식은 진단의 효율성을 높여주어 환자들에게 적절한 치료를 받을 수 있도록 도움을 준다.

최근에는 Alexnet[2], VGGNet[3], ResNet[4], DensNet[5] 등으로 대표되는 FCN(Fully Convolutional Network)이 다양한 컴퓨터 비전 작업에 성공적으로 사용되고 있다. 이러한 심층 신경망이 보여주는 높은 자동 특징 추출 능력은 의료 영상 처리 및 분석 분야에 빠르게 적용되고 있다. 한편 딥러닝을 기반으로 한 MRI 뇌종양을 컴퓨터 진단도 많은 주목을 받고 있으며, 국제 Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) 학회에서는 뇌종양 분할 챌린지(Brain Tumor Segmentation challenge ,BraTS)를 진행하여 딥러닝 기반 뇌종양 분할 방법 개발을 크게 촉진하고 있다.

이러한 FCN 구조를 기반으로하여 대칭형 인코더-디코더 구조에 스킵 연결을 사용한 U-Net[6]은 영상 분할 성능을 크게 향상시켰다. 이는 이미지 상의 비슷한 문맥(context)를 포함하는 인코더와 각 부분의 세분화하는 역할을 구현하는 디코더를 구성으로 하여 적은 수의 훈련데이터로 더 나은 결과값을 보여준다는 것이 입증되었다. U-net에서 영감을

받은 받은 모델도 여러 MRI 데이터를 입력으로 연결해서 도입하였다[7]. 이러한 모델은 U-net 구조를 적절히 변경해가면서 영상 이미지의 다중 구조의 의미 및 위치 정보를 통합하여 분할 정확도를 효과적으로 향상시켰다.

최근 어텐션 메커니즘은 기계 번역을 위한 자연어 처리[8], 자연 이미지 분류[9], 객체 탐지(object detection)[10], 이미지 분할(image segmentation)[11]등에 사용되었으며, 이를 통해 이미지 분석, 분류 및 분할 성능을 향상시키기 위해 심층 신경망 구조에 어텐션 모듈을 포함하여 구현시켰다.

2. 연구 방법

CNN 기반 Unet 구조는 여러 다운 샘플링을 거친 깊은 단계에서 네트워크는 상당한 문맥(context) 정보를 학습하여 풍부하게 특징(feature)을 학습한다. 하지만 다운 샘플링이 지나가기 전의 초기단계에서의 공간정보나 위치 세부정보가 컨볼루션 및 비 선형 변환과정에서 손실되는 문제점이 발생된다.

따라서 본 연구에서는 세부정보 손실을 향상시키기 위한 local 의존성보다 긴 의존성을 얻을 수 있는 어텐션 모듈을 적용하여 심층 레이어의 특징을 어텐션 블록에 공급하여 높은 수준의 카테고리 정보를 제공할 수 있도록 하여 성능 향상을 도모하였다.

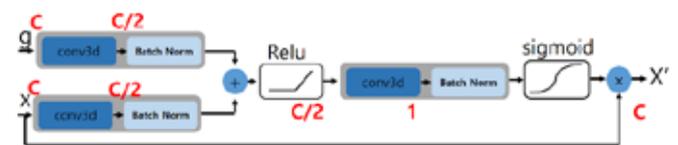


그림 1. Attention module의 구조

또한 기존에 알려진 깊은 모델에서 정확도를 얻는 경험적인 증거를 제공하는 잔차방식(residual)과 학습된 특징들을 한방향으로 편향시키는 방식이 아닌 다시 다시 사용함으로써 특징을 더욱 향상시키는 순환(recurrent) 방식을 함께 도입하여 다운 샘플링에서 보다 정확한 밀집된

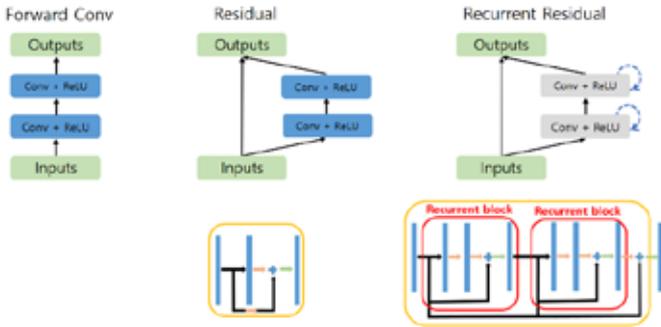


그림 2. 순환-잔차(recurrent-residual) 모델의 구조
특징 정보를 추출하고 잘 복원할 수 있도록 하였으며, 업샘플링과정에서 공간정보와 위치 세부 정보를 수집할 수 있도록 구현하였다.

아래 그림3에서는 RRU-NetAttn의 전반적인 구조를 보여주며, 구조에서 볼 수 있듯이 RRU-NetAttn은 왼쪽에 구현된 인코더를 사용하여 축소 경로(contraction path)와 오른쪽 디코더로 구성된 확장경로(expanding path)로 구현되어있다. 또한 네트워크에 대한 입력의 크기는 $128 \times 128 \times 128$ 이며 초기 채널의 수는 4로 구현된다. 이 모델에서 다운샘플링을 위해 Maxpooling을 사용하며 각 축소경로와 확장경로에는 2개의 순환모델이 잔차모델로 구성되어있으며, 각 순환모델은 $3 \times 3 \times 3$ 필터를 사용한 컨볼루션 레이어를 사용하였다. 확장경로에서는 아래 단계에서의 upsampling한 특징값과 수축 경로의 잔차연결값을 어텐션 모델을 활용하여 계산하게 된다.

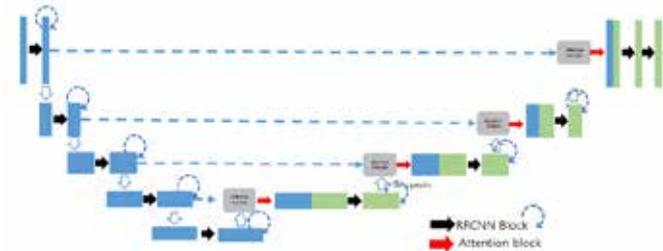


그림 3. 어텐션 구조와 순환-잔차구조를 활용한 U-Net기반의 모델 구조

손실 함수는 다이스 계수(Dice coefficient)와 정규화 방식을 사용하여 구현하였으며, 아래에 나타난 식을 사용하여

$$L = L_{Dice} + L_{reg}$$

$$L_{Dice} = 1 - 2 \frac{\sum_i^N w_i \sum_k g_{ik} p_{ik}}{\sum_i^N w_i \sum_k g_{ik} + p_{ik}}$$

$$L_{reg} = - \sum_k \sum_t w_i g_{ik} \log(p_{ik})$$

모델을 학습시켰다.

평가방법은 주로 사용하는 다이스 계수 와 Hausdorff distance를 사용하여 결과를 비교하였다.

3. 연구 결과

우리는 BraTS의 뇌종양 벤치마크에 대한 여러 모델들을 평가했다. 실험 결과는 순환-잔차모델과 dxjstusdfm 활용한 RRU-NetAttn이 타 모델들에 비해서 상당한 결과값을 낸다는 것을 보여준다. 또한 RRU-NetAttn은 일반적인

	Dice			Hausdorff Distance		
	wt	tc	et	wt	tc	et
UNet	0.9233	0.8140	0.7722	88.7356	106.2356	100.5634
UNetAttn	0.9369	0.5269	0.5270	90.2940	108.8990	109.7862
ResUNet	0.8858	0.4218	0.4191	91.1427	110.1544	110.1544
ResUNetAttn	0.9354	0.8159	0.8082	89.5433	109.0596	109.2932
RRUNet	0.9267	0.7278	0.7822	90.1721	108.6048	30.2985
RRUNetAttn	0.9384	0.5965	0.2549	76.5637	31.0483	109.0596

표 2. 다양한 모델에서의 Dice, Hausdorff Distance의 결과

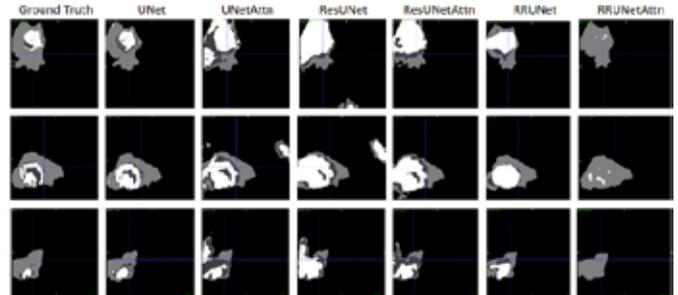


그림 4. 각 모델에서의 예측 결과 이미지
뇌종양 분할 방법으로 경쟁력 있는 성능을 달성하였다.

제안된 모델의 효율성을 입증하기 위해 BraTS2018에 대한 실험을 수행하였고, 전체 285개 MRI 데이터를 사용하고 검증 데이터셋에서 모델을 평가하였을 때 결과는 표1과 같이 나타났다. 표를 보면 WT에서 제안된 모델의 다이스 계수가 좋게 나왔음을 알 수 있으며, 대부분의 결과에서 Hausdorff distance가 더 나은 결과를 얻을 수 있음을 볼 수 있었다.

4. 결론

본 연구를 통해서 뇌종양 분할 작업을 위한 어텐션 구조의 효율성을 탐색하고, 순환-잔차 모델과 어텐션을 기존의 Unet 구조와 통합하는 RRU-NetAttn 모델을 제안한다. 이 모델은 주요 특징 정보를 강조하기 위해 skip connection에 어텐션을 추가하여 뇌종양의 WT 분할에 도움이 되는 것을 확인하였고, BraTS 2018의 데이터를 활용하여 뇌종양 데이터에 대한 효율성을 판단하였다. 이 모델은 wt에서는 기존의 결과보다 좋은 효율성을 나타내었으나 tc, et부분에서는 여전히 한계를 나타내었다. 향후 연구에서는 RRU-NetAttn모델을 개선하여 소규모 뇌종양의 분할에 효율적인 결과를 도출하고자 한다.

5. Acknowledgements

본 연구는 정부 (과학기술정보통신부 , 산업통상자원부 , 보건복지부 , 식품의약품안전처) 의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임 (과제고유번호 9991006823 :Korea Medical Device Development: 202012E12)

6.참고 문헌

[1] U.Baid, et al., "The RSNA-ASNR-MICCAI BraTS 2021 Benchmark on Brain Tumor Segmentation and Radiogenomic Classification", arXiv:2107.02314, 2021
[2]A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton, "ImageNet classification with deep convolutional neural networks," in

- Proc. Adv. Neural Inf. Process. Syst., 2012, pp. 1097–1105.
- [3] K. Simonyan and A. Zisserman, “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition,” 2014, arXiv:1409.1556. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1409.1556>
- [4] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, “Deep residual learning for image recognition,” in Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), Jun. 2016, pp. 770–778.
- [5] G. Huang, Z. Liu, L. V. D. Maaten, and K. Q. Weinberger, “Densely connected convolutional networks,” in Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), Jul. 2017, pp. 4700–4708.
- [6] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” in Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Assisted Intervention, 2015, pp. 234–241.
- [7] J. Wang, J. Gao, J. Ren, Z. Luan, Z. Yu, Y. Zhao, and Y. Zhao, “Dfp-resunet: Convolutional neural network with a dilated convolutional feature pyramid for multimodal brain tumor segmentation,” Computer Methods and Programs in Biomedicine, p. 106208, 2021.
- [8] A. Vaswani, N. Shazeer, N. Parmar, J. Uszkoreit, L. Jones, A. N. Gomez, L. Kaiser, and I. Polosukhin, “Attention is all you need,” in Proc. Adv. Neural Inf. Process. Syst., 2017, pp. 5998–6008.
- [9] P. Veličković, G. Cucurull, A. Casanova, A. Romero, P. Liò, and Y. Bengio, “Graph attention networks,” 2017, arXiv:1710.10903. [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1710.10903>
- [10] W. Wang, S. Zhao, J. Shen, S. C. H. Hoi, and A. Borji, “Salient object detection with pyramid attention and salient edges,” in Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), Jun. 2019, pp. 1448–1457
- [11] W. Wang, H. Song, S. Zhao, J. Shen, S. Zhao, S. C. H. Hoi, and H. Ling, “Learning unsupervised video object segmentation through visual attention,” in Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR), Jun. 2019, pp. 3064–3074.

Transformer 모델을 사용한 fNIRS 데이터 기반 다중 의식상태 분류

이현민¹, 김태훈¹, 안진웅^{1,2*}

대구경북과학기술원 학제학과 융합전공¹

대구경북과학기술원 지능형로봇연구부²

Multi class conscious state classification based on fNIRS data using Transformer model

Hyunmin Lee¹, Taehun Kim¹, Jinung An^{1,2*}

Interdisciplinary Studies, Graduate School, DGIST, Daegu, Republic of Korea¹

Division of Intelligent Robot, DGIST, Daegu, Republic of Korea²

{chaos7ds, t.kim, robot*}@dgist.ac.kr

Abstract

This study aims to classify fNIRS signals into three classes of consciousness: awake, drowsy, and sleep. During the experiment, the subject fell asleep equipped with an fNIRS meter. In the process, the subject was instructed to press the button according to auditory stimulus given at random time intervals. If they respond to auditory stimulus three times in a row, they are labeled as awake, if they do not respond three times in a row, they are labeled as sleep, and the section that transitions from awake to sleep is labeled as drowsy. Two models were used for classification, the base model and a model that adds spatial information of the optodes through input embedding. The base model yielded an accuracy of $97.48 \pm 0.84\%$ with 16 second window by performing k-fold cross-validation (CV) and $65.27 \pm 18.26\%$ with 8 second window by performing leave-one-subject-out (LOSO) CV. The model with input embeddings resulted in average accuracy of $97.29 \pm 0.81\%$ with 4 second window for k-fold CV and $62.00 \pm 13.49\%$ with 4 second window for LOSO CV.

1. 연구 배경

졸음은 여러 사고의 원인이 된다. 산업 재해를 분석한 연구에서 야간 근무는 오전 근무보다 부상 위험이 1.23배 더 높다고 보고했다 [1]. 교통사고 발생 위험을 분석한 연구에서는 운전자의 주관적인 졸음 여부에 관계없이 수면시간이 부족할 경우 교통사고 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다 [2].

fNIRS는 뇌 혈류의 산화/탈산화 헤모글로빈 농도를 측정할 수 있는 장치이다. 기존의 연구에서는 fNIRS와 기계학습 기법을 사용하여 각성 상태와 졸음 상태를 83% 이상의 정확도로 분류하였다 [3].

fNIRS 기반 신경 디코딩 분야에서 fNIRS는 특정 영역의 혈액학적 변화를 측정하기 때문에 시공간적 측면을 포괄하는 입력 공간을 만드는 것은 중요하다. 인지 작업을 실행하는 동안 특정 신경 영역의 활성화는 대뇌 혈액학의 변화를 유발하여 산소 대사의 수준에 영향을 미친다. 대뇌 혈액학의 이러한 변화는 옥시 헤모글로빈 농도(HbO)와 디옥시 헤모글로빈 농도(HbR)를 측정하는 fNIRS 기술을 사용하여 정량화할 수 있다 [4]. 따라서, fNIRS 채널의 공간적 위치 정보는 각 영역 내 뇌 활동의 구조적 속성을 반영하는 역할을 하므로 신경 디코딩에서 중요한 정보이다.

뇌 신호의 공간 정보를 딥러닝 모델에 통합하려는 노력이 이루어졌다. Wang의 연구[5]에서 채널별 및 공간별 구성 모두에서 다중 채널 fNIRS 신호를 활용하는 Transformer 모델을 제안하였기에 우리는 이 모델을 기반 모델로 사용하였다.

그러나 이 연구의 공간적 접근 방식에서는 연속적인 채널 번호가 뇌 내 구조적 배치에 관계없이 CNN을 사용하여 단일 채널로 통합된다. 이를 보완하기 위해 우리는 fNIRS 데이터에 내재된 공간적, 시간적 특성을 충실하게 반영하는 입력 임베딩을 갖춘 새로운 신경 디코딩 모델을 고안하였다. 우리의 광극 임베딩 모델은 광극 레이아웃을 고려하면서 공간 임베딩 기술과 함께 Transformer 인코더를 활용한다.

Transformer 기반 아키텍처는 고유한 multi-head self-attention 메커니즘으로 인해 인접하지 않은 채널과 먼 채널 간의 상관성을 평가하는 데 탁월하다. 또한, 각 fNIRS 채널이 송신기와 수신기로 알려진 광극 쌍으로 구성되므로, 광극 레이아웃을 반영하는 입력 임베딩을 통합하면 모델 성능을 실질적으로 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

의식상태 데이터셋은 총 19명의 피험자로 구성되어 있다. 피험자들은 38개의 채널로 구성된 fNIRS 장치와 이어폰을 장비한 채로 의자에 앉아 잠든다. 잠드는 과정에서 피험자는 12-22초마다 이어폰에서 소리가 들리는 방향의 버튼을 손가락으로 누른다. 버튼을 누른 기록은 fNIRS와 같은 샘플링 속도로 기록된다. 3회 연속으로 버튼을 누른 구간은 각성 상태, 3회 연속으로 누르지 않은 구간은 수면 상태, 3회 연속으로 버튼을 누르다가 3회 연속으로 버튼을 누르지 않은 경우에 중간에 반응이 바뀌는 두 시점을 졸림 상태로 레이블하였다.

데이터 전처리는 필터링, 데이터 분할, 기준선 수정의 단계로 이루어졌다. 필터링은 원시 신호에 4차 버터워스 저역 통과 필터 (0.09Hz)를 적용하였다. 데이터 분할은 4초, 8초, 14초, 16초 윈도우를 1초씩 이동하여 분할하였다. 기반 모델이 공개 데이터셋에 사용한 윈도우 크기가 14초였기에 14초 윈도우를 사용하였고, 기반 모델의 구조에서 최소로 필요한 윈도우 크기가 3초였기 때문에 4초 윈도우부터 2배씩 윈도우 크기를 늘려서 8초와 16초를 사용하였다. 기준선 수정은 각 윈도우에 Z-Score Standardization을 적용하였다. 모델 입력으로는 HbO, HbR, Both (HbO와 HbR 데이터를 모두 사용한 것) 세 종류를 사용하여 각각의 결과를 확인하였다.

기반 모델인 Wang의 모델은 (channel=5, time=30) 커널을 사용하는 Spatial convolution과 (channel=1, time=30) 커널을 사용하는 Channel convolution 이후에 linear layer를

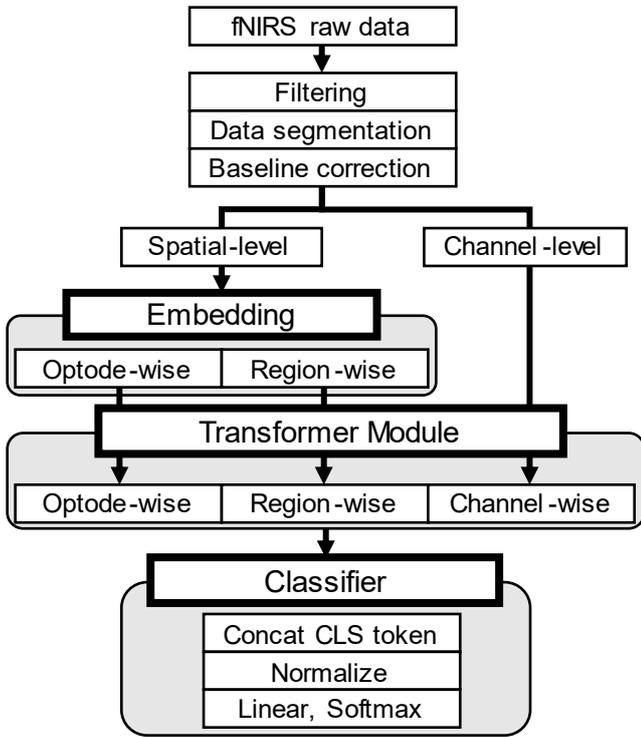


그림 1. 광극 임베딩 모델 전체 구조

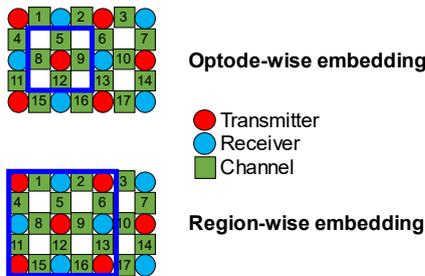


그림 2. 광극 배치도

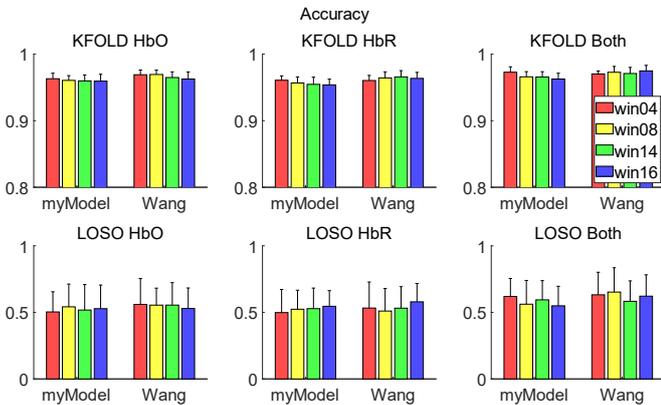


그림 3. 분류 정확도

사용하여 spatial-level, channel-level 임베딩을 수행한다. 그 후에 Transformer encoder를 거친 후, classifier에서 CLS token만 사용하여 분류를 진행한다.

그림 1은 광극 임베딩 모델의 전체 구조이다. 광극 임베딩 모델은 기반 모델의 classifier 이전 레이어를 Transformer module로 사용하여, channel-level 임베딩 과정은 기반 모델과 동일하게 진행된다. Spatial-level 임베딩은 Transformer module 이전에 추가적인 임베딩이 진행된다. 그림 2는 사용한 데이터셋의 광극 배치도이다. Optode-wise 임베딩은 각 광극을 기준으로 3x3 칸에 해당하는 채널을,

region-wise 임베딩은 5x5 칸에 해당하는 채널을 하나의 채널로 임베딩한다. 기반 모델의 convolution과 달리 depth-wise convolution을 사용하여 각 optode를 기준으로 하는 채널들마다 다른 kernel을 사용하는 효과를 얻을 수 있다. Classifier는 기반 모델과 동일한 구조로 그림 1에 나타난 대로 구성하였다.

3. 연구 결과

k-fold CV와 LOSO CV를 사용하여 모델을 평가하였다. k-fold CV는 Wang의 연구와 동일하게 5-fold CV를 5회 반복하여 25개 결과의 평균값을 사용하였다. LOSO는 총 19명의 데이터 중 3 class가 다 있는 13명의 데이터로만 진행하였다.

그림 3은 모델의 분류 정확도를 나타낸 그래프이다. k-fold CV에서 최고 정확도는 기반 모델에서 $97.48 \pm 0.84\%$ (16초 window, Both), 광극 임베딩 모델에서 $97.29 \pm 0.81\%$ (4초 window, Both)를 달성했다. LOSO CV에서 최고 정확도는 기반 모델에서 $65.27 \pm 18.26\%$ (8초 window, Both), 광극 임베딩 모델에서 $62.00 \pm 13.49\%$ (4초 window, Both)를 달성했다.

각 모델은 window 크기에 따라 성능이 거의 변하지 않았다. 모델 입력은 Both가 가장 좋은 성능을 보여주었으나, HbO/HbR 단독으로 사용했을 때와 비교하여 비슷한 수준의 성능이었다.

광극 임베딩 모델은 기반 모델과 비슷한 성능을 보여주었다. 우리는 채널 수가 충분히 많아 기존의 채널 임베딩으로 채널의 공간적 정보를 반영할 수 있기 때문에 두 모델이 비슷한 성능을 보였다고 생각한다. 두 모델의 성능 차이를 확인하기 위한 다음 연구 과정으로 채널 수를 12채널까지 줄이는 것을 고려하고 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea(NRF) (No. NRF-2023R1A2C2006752), Institute for Information & Communications Technology Planning & Evaluation (IITP) (No. 2017-0-00451; Development of BCI based Brain and Cognitive Computing Technology for Recognizing User's Intentions using Deep Learning), DGIST R&D Program of the Ministry of Science and ICT of Korea (23-IT-03) 과제의 지원을 받아 수행하였음.

5.참고 문헌

[1] Smith, L., Folkard, S., & Poole, C. J. M. (1994). Increased injuries on night shift. *The Lancet*, 344(8930), 1137-1139.
 [2] Gottlieb, D. J., Ellenbogen, J. M., Bianchi, M. T., & Czeisler, C. A. (2018). Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: a prospective cohort study. *BMC medicine*, 16(1), 1-10.
 [3] Khan, M. J., & Hong, K. S. (2015). Passive BCI based on drowsiness detection: an fNIRS study. *Biomedical optics express*, 6(10), 4063-4078.
 [4] Kwak, Y., Song, W. J., & Kim, S. E. (2022). FGANet: fNIRS-guided attention network for hybrid EEG-fNIRS brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 30, 329-339.
 [5] Wang, Z., Zhang, J., Zhang, X., Chen, P., & Wang, B. (2022). Transformer model for functional near-infrared spectroscopy classification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 26(6), 2559-2569.

DNN을 이용한 긍정-부정적 인간형 분류

박연수¹, 원지혜^{1*}

부경대학교 컴퓨터·인공지능공학부¹

Classification of positive-negative people types using deep neural networks

Yeon Su Park, Ji Hye Won^{1*}

Department of Computer and Artificial Intelligence, Pukyong National University¹

*jhwon@pknu.ac.kr

Abstract

Positive emotions enhance positive outlook, improve problem-solving and social skills, improve the quality of activities and planning, and play an important role in dynamic functioning. Therefore, in this study, we studied various classification models that distinguishes people with positive emotions using only personality indicators (NEO-FFI). We construct a classification model using deep neural networks, and additionally created a classification model using XGBoost and LightGBM to compare performance. We identified that DNN showed the best performance with an accuracy of 75.63%.

1. 연구 배경

최근 몇 년간 의료 분야에서 딥 러닝 활용에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그중에서도 Deep neural network (DNN)을 이용한 연구도 활발하게 이루어지고 있다[1-3]. DNN이란 입력층과 출력층 사이에 여러 개의 은닉층으로 이뤄진 인공 신경망을 의미한다.

긍정적인 정서는 사회적 지지에 직접적인 영향을 미치며 [4], 직무 성과에도 직접적인 영향을 미친다 [5]. 긍정적 정서는 긍정적인 관점을 향상시키고 문제 해결 기술 및 사회 기술을 향상시키고, 활동과 계획의 질을 개선시키며, 동적 기능에 있어 중요한 역할을 한다 [6-7]. 따라서 본 연구에서는 성격 검사 지표만을 이용해 긍정적 정서를 가진 사람을 구분하는 분류 모델을 연구해 보려 한다. DNN 모델을 사용하였으며, 추가적으로 전 모델의 오차를 보완하며 학습하는 부스팅 모델인 XGBoost(Extreme Gradient Boosting), LightGBM(Light Gradient Boosting Machine)와 비교하려 한다.

긍정적인 인간형과 부정적인 인간형은 NIH Toolbox Emotion Battery란 점수를 이용하여 나누었다. NIH Toolbox Emotion Battery는 National Institutes of Health (NIH)가 제작한 NIH Toolbox Battery 중 하나이다. 부정적 영향, 심리적 안녕, 사회적 관계, 스트레스와 자기 효능감의 4가지 주요 영역으로 나누어진 감정 평가 지표이다.

본 연구에서 사용한 NEO-FFI는 개인 성격 검사인 NEO-PI-R의 검사 시간을 단축한 검사로 신경성, 외향성, 개방성, 친화성, 성실성의 5가지의 주요 영역으로 나누어져 있으며 영역별로 12개의 문항으로 구성되어 있다.

2. 연구 방법

A. 데이터 수집

HCP 1200 데이터 세트에서 NIH Toolbox Emotion Battery와 NEO-FFI를 모두 수행한 1,196명을 대상으로 연구를 진행했다.

B. 긍정-부정적 인간형 분류

종속 변수는 긍정-부정 유형이다. 긍정-부정 유형은 NIH Toolbox Emotion Battery의 각 문항을 긍정성(문항: General Life Satisfaction, Meaning and Purpose, Positive Affect, Friendship, Emotional Support, Instrumental Support, Self-Efficacy)과 부정성(문항: Anger-Affect, Anger-Hostility, Anger-Physical Aggression, Fear-Affect, Fear-Somatic Arousal, Sadness, Loneliness, Rejection, Perceived Hostility, Perceived Stress) 문항으로 구분 지었다. 긍정성 문항과 부정성 문항 점수들의 평균 차이를 이용하여 긍정-부정형을 나누기 위해, 정규화를 진행하고, 하위 25% 구간을 부정형으로 구분하고 상위 25% 구간을 긍정형으로, 그 사이 구간인 50% 구간에 존재하는 사람은 일반형으로 분류했다. 그림 1.은 유형별 사람의 분포를 나타낸다. (긍정형 인간 299명, 일반형 인간: 599명, 부정형 인간 298명)

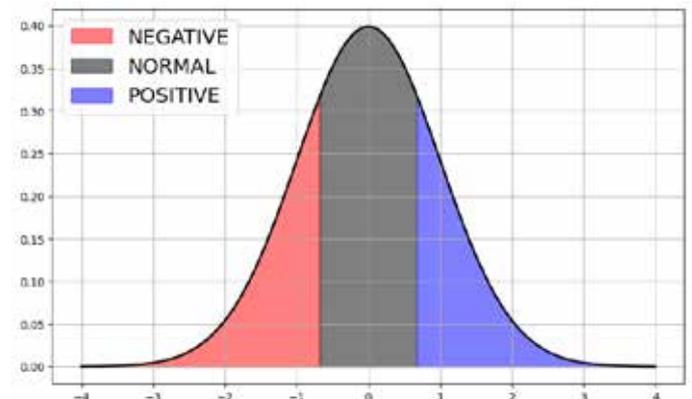


그림 1. 긍정,부정성 문항 점수들의 평균차 정규 분포 그래프

C. 전처리

분류 모델에 사용하기 위한 NEO-FFI의 각 유형별 원점수와 문항별 응답을 Strongly Agree를 2, Agree를 1, Neither Agree or Disagree를 0, Disagree를 -1, Strongly Disagree를 -2로 원-화트 인코딩하여 학습에 사용하였다.

D. DNN 분류 모델 생성

본 논문에서 구현한 딥러닝 모델의 구조는 입력층과 노드 수가 각 30개 10개인 은닉층 2개, 0.3의 드롭아웃 층과 출력층으로 구성했다.

10-folds cross validation을 사용하여 데이터를 나누고 각 fold에 대한 알고리즘별 성능을 비교하였다.

E. 비교

DNN 모델의 성능을 확인하기 위하여 추가로 XGboost와 LightGBM를 이용하여 실험을 동일하게 진행하였다.

3. 연구 결과

Ten splits	XGboost	LightGBM	DNN
1	55.00	66.67	70.83
2	63.33	66.67	69.17
3	70.83	65.00	61.67
4	52.50	64.17	66.67
5	66.67	61.67	65.83
6	66.67	54.17	62.50
7	63.87	68.07	62.18
8	64.71	65.55	56.30
9	68.91	67.23	63.87
10	60.50	66.39	75.63
평균	63.30	64.56	65.46

표 1. 실험 결과의 정확도

표 1. 는 각 알고리즘의 다중 분류 정확도를 나타낸다. (단위: %) 평균 정확도와 최고 정확도는 모두 심층 신경망을 사용한 모델에서 각 65.46%와 75.63%로 나타났다.

본 논문에서는 긍정적인 사람과 부정적인 사람을 분류하였다. 부정적인 사람은 긍정적인 사람보다 우울증, 불안이 일어날 확률이 높다[8]. 추후 연구에서는 긍정적인 사람과 부정적인 사람의 차이를 분석하여 무엇이 사람을 부정적으로 만드는지, 나아가 부정적이었던 사람이 긍정적으로 바뀌는 사례를 분석하여 긍정성을 높이는 방향으로 나아가야 할 것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(2022R111A1A01067865) 임과 동시에, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구

재단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2023-00242528).

5.참고 문헌

[1] 박원준, 박진혁, and 이영호. "간질 환자 분류를 위한 DNN 기반 간질 뇌파 검출 시스템." *정보과학회논문지* 46.12 (2019): 1291-1295.

[2] Karthik, S., R. Srinivasa Perumal, and P. V. S. S. R. Chandra Mouli. "Breast cancer classification using deep neural networks." *Knowledge Computing and Its Applications: Knowledge Manipulation and Processing Techniques: Volume 1* (2018): 227-241.

[3] Gadekallu, Thippa Reddy, et al. "Deep neural networks to predict diabetic retinopathy." *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing* (2020): 1-14.

[4] 주영주, 고경이, and 정유진. "대학생의 긍정적 정서, 사회적지지, 진로결정자기효능감, 결과기대가 진로준비행동 및 진로만족에 미치는 영향." *진로교육연구* 28.3 (2015): 65-83.

[5] 김공수. "긍정적 정서성이 직무성과에 미치는 영향에 관한 연구." *인적자원개발연구* 3.2 (2001): 25-57.

[6] Ashby, F. G.; Isen, A. M.; Turken, A. U. (1999). "A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition". *Psychological Review* **106** (3): 529–550.

[7] Schenk, H.M.; 외. (2017). "Associations of Positive Affect and Negative Affect With Allostatic Load: A Lifelines Cohort Study". *Psychosomatic Medicine* **80** (2): 160–166.

[8] Watson, D., Clark, L. A., & Carey, G. (1988). Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *97*(3), 346–353. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.3.346>

Multi-scale residual nested attention 3D UNet for medical image registration

Seunghyeon Han¹, Boreom Lee^{1*}

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

In this paper, we proposed deformable image registration to effectively extract features of moving images and fixed images to increase performance. Our model was based on unsupervised learning method. In our method, we proposed image registration model with a multi-scale residual block, Nested 3D UNet, and attention module. Compared to other models, our model shows the better results in dice score and accuracy. We visualized the image comparing the results of the fixed label and the moved label using the GUI we created.

1. Introduction

Medical image registration methods were widely used in patient disease diagnosis, monitoring, and prognosis. Through registration of two images, the presence or absence of disease or changes in disease status are confirmed. However, analyzing disease using 3D medical images is inefficient in terms of time, and there is a possibility of misdiagnosis due to human error. Also, due to the problem of lack of label data, registration based on unsupervised learning was developed. Because of these problems, unsupervised learning based deformable registration methods to automate registration using deep learning have been developed.

VoxelMorph[1], which uses a spatial transformer as a deformable image registration method, was proposed. In the recent registration study, VoxelMorph-based models have been proposed to develop registration networks.

We proposed a registration model based on deformable image registration. The performance of the proposed model has improved due to advancements in registration networks. We developed the overall learning of the network structure by adding Nested UNet[2] and attention modules[3], and improved learning at each convolution block within the network with multi-scale residual blocks[4].

The main contributions of our study can be summarized as follows:

- We proposed multi-scale residual nested attention 3D UNet to improve registration performance.
- We introduced a learning method based on unsupervised learning that preserves the spatial features of 3D images and can train with images without labels.
- We visualized the performance of registration by visualizing the error between two labels using the GUI we created.

The remainder of this paper is structured as follows. Section 2 describes the structure of the proposed model. Section 3 shows the evaluation results of our registration model and visualize registration result images. Section 4 summarizes the conclusions.

2. Methods

We use the Mindboggle-101 dataverse to evaluate our registration model[5]. Unsupervised learning was performed for each item of the brain image, and in the test stage, the model's performance was evaluated using brain surface labels. We conducted research on four categories of Mindboggle101 data for which had sufficient data.

For accurate medical image registration, we proposed multi-scale residual nested attention 3D UNet model. Nested UNet is a structure in which more convolution blocks are added compared to UNet. Capture richer features by performing multiple skip connections at the same depth. We added an attention module to capture spatial features in 3D images. In this network, the attention module uses the output of

the previous block at the same depth as the up-sampling block as input. The architecture of the registration network is shown in Fig 1.

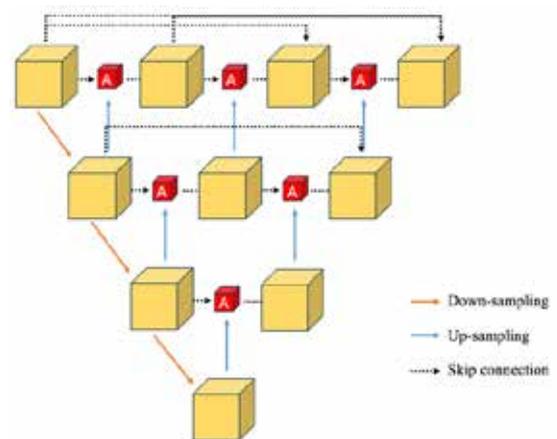


Fig 1. The registration network of our model. Our model consists of Nested UNet structure with an attention module.



Fig 2. The convolution block of registration network in our model. Each block consists of three 3x3 convolution blocks for multi-scale and two 1x1 convolution blocks to reduce number of channels.

In the registration network, each convolution block consists of a multi-scale residual structure. The structure of the block is shown in Fig 2. Each block has three 3x3 convolution blocks and two 1x1 convolution blocks. Three 3x3 convolution blocks are structured in series, and outputs are extracted between the convolution blocks. The outputs extracted from the three multi-scales are concatenated, and the number of channels is adjusted by 1x1 convolution block. The other 1x1 convolution block has been added to the residual structure, which prevents overfitting and gradient vanishing problems. So, the final output is extracted into two outputs.

After going through the registration network, a deformation field is created. The generated deformation field is applied to the moving image to create a warp image. In the train stage, the loss between warp

image and fixed image is learned.

3. Results

To evaluate our registration model, we adopted the Dice Score (DS) and Hausdorff Distance (HD) by using Medpy and Accuracy (Acc), Precision (Pre), Recall (Rec), and Specificity (Spe) by comparing each voxel. In the test stage, we applied deformation field to brain surface label and measured the metrics.

Table 1. Registration results of Mindboggle-101 dataverse.

Dataverse	Dice	HD	Acc	Pre	Rec	Spe
OASIS-TRT-20	0.893	0.110	0.957	0.849	0.942	0.960
NKI-TRT-20	0.864	0.130	0.946	0.830	0.903	0.957
NKI-RS-22	0.833	0.130	0.937	0.823	0.846	0.958
MMRR-21	0.860	0.128	0.942	0.802	0.932	0.945

The registration results of our proposed model are shown in Table 1. We evaluated four categories from Mindboggle 101 dataverse by using six metrics. Train and test were conducted for each data. Among the four dataverses, the OASIS-TRT-20 dataverse had the best results in the six metrics.

Table 2. Comparison registration results of different model.

Model	Dice	HD	Acc	Pre	Rec	Spe
VoxelMorph	0.893	0.110	0.957	0.849	0.942	0.960
Proposed	0.876	0.119	0.949	0.817	0.945	0.950

Table 2 shows the results of 6 metrics on OASIS-TRT-20 which had the best results from both models. The results of the proposed model were compared with VoxelMorph. Our model performed better than the existing deformable image registration model, VoxelMorph, in 5 out of 6 metrics.

Through the results of dice score and hausdorff distance, our model showed that the registered warp image was more accurate than the existing brain surface label and the target registration error was more reduced. Also, through comparison between each voxel, our proposed method shows that the accuracy of voxel between warp images and fixed images was higher. Our model proves that adding modules to the registration network improves the performance of the registration model.

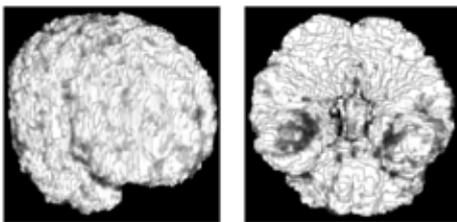


Fig 3. Visualize errors in fixed labels and warp labels. The white area means that the two labels matched, and the gray area means that the two labels did not match.

In Fig 3, We created a GUI that can render 3D images to visualize areas where two labels do not match. Using the GUI, we checked which areas of the brain had difficulty in registration in the brain image of the Mindboggle-101 dataverse.

Fig 4 shows the registration results for images and labels. It shows which areas of the original image have errors in the area where the label exists. Through this, we checked the accuracy of each brain area.

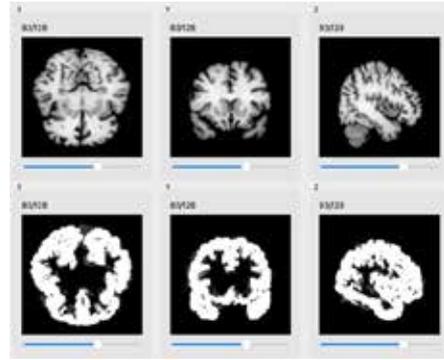


Fig 4. Comparison of registration results (image/label) through cross-section of 3D image.

4. Conclusion

Recently, unsupervised learning methods have been developed in the image registration field. We proposed an unsupervised learning-based model using Nested UNet, attention Module, and multi-scale residual block to improve performance over the existing unsupervised method model. Our proposed model has proven to improve performance when compared to the existing models. The performance was improved by adding multiple modules to the registration network without changing the overall structure of the model. For more accurate evaluation, our study needs to evaluate registration performance between medical images taken from different organs or other medical devices.

We performed rendering of 3D images using our own developed GUI. Through this, we were able to visualize the registered brain image in 3D. Also, we were able to check the registration error of voxel through the brain label. Therefore, by comparing two registration images, it is possible to analyze the patient's condition considering errors in the images.

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: 9991006823, RS-2020-KD000150)

6. References

- [1] G. Balakrishnan, A. Zhao, M. R. Sabuncu, J. Guttag, A. V. Dalca. "VoxelMorph : A Learning Framework for Deformable Medical Image Registration." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol 38, No. 8, p.1788-1800, 2019
- [2] Z. Zhou, M. M. R. Siddiquee, N. Tajbakhsh and J. Liang. "UNet++: Redesigning Skip Connections to Exploit Multiscale Features in Image Segmentation." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol 39, No. 6, p.1856-1867, 2020
- [3] Z. Xue, X. Yu, B. Liu, X. Tan, X. Wei. "HResNetAM: Hierarchical Residual Network With Attention Mechanism for Hyperspectral Image Classification." *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, Vol 14, p.3566-3580, 2021
- [4] Z. Bai, H. Jiang, S. Li and Y. -D. Yao. "Liver Tumor Segmentation Based on Multi-Scale Candidate Generation and Fractal Residual Network." *IEEE Access*, Vol 7, p.82122-82133, 2019
- [5] A. Klein, and J. Tourville. "101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol." *Frontiers in Brain Imaging Methods*, Vol 6, No. 171, 2012

XAI를 활용한 효율적인 인공 시각 포스핀 이미지 생성 기술

심하민^{1,2*}, 김세인^{1,2}, 임매순^{1,3,4}

¹한국과학기술연구원(KIST) 뇌과학연구소, ²고려대학교 전기전자공학부,

³과학기술연합대학원대학교(UST) 바이오-메디컬융합전공, ⁴경희대학교 KHU-KIST 융합과학기술학과

An Efficient Way to Create Artificial Vision Phosphene Images using XAI

Hamin Shim^{1,2}, Sein Kim^{1,2}, and Maesoon Im^{1,3,4*}

¹Brain Science Institute, Korea Institute of Science and Technology (KIST), ²School of Electrical Engineering, Korea University,

³Division of Bio-Medical Science & Technology, KIST School, University of Science and Technology (UST),

⁴KHU-KIST Department of Converging Science and Technology, Kyung Hee University

*maesoon.im@kist.re.kr

Abstract

Advancements in ophthalmology have led to the successful treatment of various eye conditions, but vision loss due to conditions like retinitis pigmentosa and age-related macular degeneration remains a challenge. To address these issues, artificial vision devices that electrically stimulate the remaining retinal neurons have been introduced. However, these devices have limitations such as low resolution and monochromatic vision, making perception of light (*i.e.*, phosphene) difficult. Recent developments in artificial intelligence (AI) have raised a possibility of the use of AI in the optimization of electrical stimulation parameters that may make phosphene images more recognizable. This study proposes a three-part image processing system that involves 1) image classification, 2) retroactive tracing of object identification using Grad-CAM, and 3) generation of optimized phosphene images. Our results show that our XAI-based method makes little difference in terms of accuracy compared to traditional method while activating only half the electrodes, indicating the potential of AI in enhancing artificial vision research.

1. 연구 배경

현대 의학 발달은 백내장, 녹내장과 같은 다양한 안질환을 겪는 환자들에게 실명의 위험을 크게 감소시켜왔지만, 망막 색소 변성 혹은 노인성 황반 변성 등 다른 망막 질환에 대해서는 의학적 해결책이 아직까지 나타나지 않아, 시력을 완전히 잃게 될 위험이 있다. 치료되지 않는 해당 질환으로 실명한 사람들을 대상으로 여러 인공 시각 장치들이 개발되었는데, 이러한 장치들은 마이크로 전극 어레이를 삽입하여 망막이 손상된 후에도 남아 있는 망막 신경 세포들을 전기적으로 자극함으로써 환자에게 인공 시각을 형성하여 물체를 인지하는 등 일부 시력 회복에 기여하였다. 대표적 인공 시각 장치인 미국 Second Sight사의 Argus II는 국내 6명을 포함하여 전세계 각국에서 약 350명 정도에게 이식되었다. 비슷한 장치로 독일 Retina Implant사의 Alpha-IMS/AMS, 프랑스 Pixium Vision사의 PRIMA 등이 환자에게 이식된 바 있고 국내외로 다양한 연구가 진행 중이다.

몇몇 인공 시각 장치 제품들이 상용화된 이후 현재까지도 많은 한계점이 존재한다. 높은 비용, 수술의 복잡성, 장기간 안전성에 관한 문제도 있지만, 전기 자극으로 형성한 인공 시각 이미지의 해상도가 낮아 시력을 효과적으로 회복시키기 어렵다는 문제가 있다. 인공 시각 장치를 통해 형성된 이미지의 픽셀 단위를 포스핀 (phosphene)이라 일컫는데, 사용자가 느끼게 되는 이미지의 품질은 포스핀의 크기와 표현할 수 있는 명암 단계에 따라 달라진다. 인공 시각 연구에서는 포스핀 인지 실험을 진행하는 경우가 많은데, 사람을 대상으로 하는 인지 실험은 실험 조건의 자유도가 낮고 시간 및 공간적인 제약이 있다.

최근, 인공지능이 빠르게 발전하고 다양한 분야에 적용되고 있는 만큼, 인공 시각 연구에서도 인공지능을 접목한 연구가 늘어나고 있다 [1], [2]. 본 연구에서는 제한된 조건 하에서 최적화된 포스핀 이미지를 생성하는 데에 인공지능을

적용한 시스템을 제안하고, 이 시스템을 이용해서 인공 시각 장치 관련 연구에서의 인지 실험을 대체할 수 있는지를 확인하고자 한다.

2. 연구 방법

연구에서 제시하는 이미지 처리 시스템은 세 부분으로 이루어진다. 첫번째는 입력 이미지를 분류 (Image Classification)하는 부분으로, 총 10개의 클래스로 구성된 STL10 [3] 데이터셋을 이용하며, 분류 모델로는 STL10의 최신 모델인 ViT (Vision Transformer)[4]를 이용하였다.

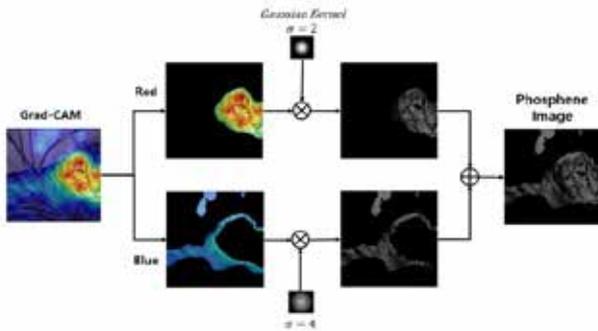
두번째는 XAI (Explainable Artificial Intelligence)를 이용하여 모델의 추론 과정을 역추적하는 부분이다. XAI의 일종인 Grad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping)을 사용하여 모델이 물체를 판단하는 데에 기여를 많이 한 지점은 붉게, 그렇지 않은 부분은 푸른색으로 이미지에 Gradient 정보를 나타내었다.

마지막은 Gradient 정보에 따라서 최적화된 포스핀 이미지를 생성하는 과정이다. 그림 1-(A)에서와 같이 붉은 부분은 높은 전류를 인가하는 경우를 가정하여 더욱 뚜렷하게 표현하고, 푸른 부분은 낮은 전류를 가정하여 보다 희미하게 포스핀 이미지를 만들었다. 이 외의 지역들은 검은색으로 처리하여 전극들이 활성화 되지 않게 하였다. 전극 개수로 결정되어지는 포스핀 이미지의 해상도는 8×8, 16×16, 32×32, 48×48, 64×64, 96×96으로 설정하여 연구를 진행하였으며, 명암 수준은 2단계에서 10단계까지 2단계씩 증가하도록 설정하여 다양한 전기 자극의 조건에 따라 포스핀 이미지를 생성했다.

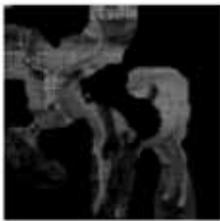
세 과정을 모두 지나고 나면 XAI (Grad-CAM) 기반의 포스핀 이미지가 만들어진다 (그림 1-(B)). 이 이미지를 전체 시스템에서 사용한 이미지 분류 모델에 입력하여 정확도를 다시 측정하는 과정을 거쳤다. 기존의 이미지 처리 방식은

모든 전극에 비슷한 전류가 인가되었다는 가정하에 모든 픽셀을 뚜렷한 포스핀으로 표현하였는데, 본 연구에서는 기존 방식을 통해 만들어진 포스핀 이미지 (그림 1-(C))로도 정확도를 측정하였다. 두 가지 이미지 처리 방식의 전극 활성화 정도와 정확도 차이를 비교 분석하여 전체 시스템의 성능을 측정하였다. 또한, 해상도와 명암 단계가 증가함에 따라 모델 성능이 어떻게 변화하는지 연구하여 전체 시스템이 얼마나 인간의 물체 인지 시스템과 유사한지를 확인하고자 하였다.

(A) Phosphene Image Process System



(B) Optimized Phosphene



(C) Original Phosphene



그림 1. 포스핀 이미지 처리 과정 및 생성 결과 비교

3. 연구 결과

표 1은 본 연구에서 새롭게 제시된 포스핀 이미지 생성 방식에 따른 전극 활성화 비율을 나타낸다. ROI (Region Of Interest) Ratio는 전체 이미지의 픽셀 중 물체를 판단하는데 기여한 픽셀의 비율을 나타낸 것으로, 기여도가 크면 Red로, 기여도가 작으면 Blue로 구분한다. Activation Ratio는 각 해상도별 활성화된 전극의 비율을 나타낸다. 모든 전극이 활성화되는 기존의 포스핀 이미지 생성 방식에 비해 약 50%의 전극만을 활성화시키는 (표 1, Activation Ratio) 포스핀 이미지가 생성되었음을 확인할 수 있다.

표 1. 제시된 포스핀 방식에 따른 전극 활성화 비율

ROI Ratio (%)	Red			Blue		
	59.2±15.6 / 17.9±10.1					
Activation Ratio (%)	8×8	16×16	32×32	48×48	64×64	96×96
	52.2	47.7	50.9	50.1	50.7	50.5

그림 2는 Grad-CAM을 활용하여 최적화된 포스핀 이미지에 대한 해상도, 명암 단계별 측정 결과로, 해상도와 명암 단계가 증가할수록 정확도가 올라가는 경향성을 볼 수 있으며 이는 우리가 사용한 모델(ViT)이 인간의 시각 인지 능력과 유사한 양상을 보이는 것으로 판단할 수 있다.

그림 3에서는 최적화된 포스핀 이미지와 기존 방식으로 생성된 비행기 포스핀 이미지에 대한 정확도 비교 결과이다. 최적화 방식에서는 기존 방식에 비해 모든 해상도에 대해서 전극 활성화 정도가 크게 감소하였으나 (표 1, Activation

Ratio) 정확도 측면에서 해상도 8×8부터 32×32까지는 기존 방식과 크게 다르지 않았으며 해상도 48×48부터 96×96까지는 정확도가 기존 대비 약 28%만 감소함을 확인하였다 (그림 3). 이를 통해 XAI를 활용하여 전력 효율 대비 성능이 높은 포스핀 이미지 생성이 가능함을 확인할 수 있으며 앞으로 강화 학습을 적용하면 추가적인 성능 향상도 기대된다 [5].

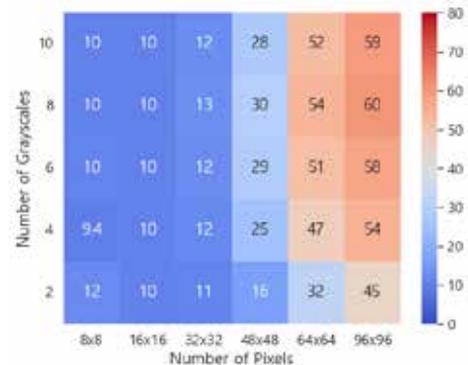


그림 2. 시스템의 해상도별, 명암 단계별 정확도

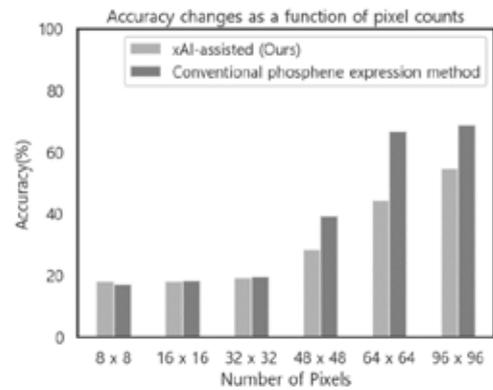


그림 3. 포스핀 이미지 처리 방식과 해상도에 따른 정확도 비교

4. Acknowledgements

본 연구는 한국과학기술연구원의 기관고유사업(2E32551)과 한국연구재단(과학기술정보통신부)의 우수신진연구지원사업 (2020R1C1C1006065), 차세대지능형반도체기술개발(소자)사업 (2021M3F3A2A01037366), 및 뇌기능규명조절기술개발사업 (2022M3E5E8017395) 지원을 받아 수행된 연구이다.

5. 참고 문헌

- [1] Z. Hu, and M. Beyeler, "Explainable ai for retinal prostheses: Predicting electrode deactivation from routine clinical measures," *10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, pp.792-796, 2021.
- [2] M. Sanchez-Garcia, R. Martinez-Cantin, and J. J. Gurrerero, "Semantic and structural image segmentation for prosthetic vision," *Plos one*, vol.15, no.1, Art. no. e0227677, 2020.
- [3] A. Coates, A. Ng, and H. Lee, "An analysis of single-layer networks in unsupervised feature learning," *Proceedings of the fourteenth international conference on artificial intelligence and statistics. JMLR Workshop and Conference Proceedings*, pp.215-223, 2011.
- [4] A. Dosovitskiy, L. Beyer, A. Kolsenikov, D. Weissenborn, X. Zhai, T.Unterthiner, et al., "An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale," *arXiv preprint*, arXiv:2010.11929., 2020.
- [5] N. M. An, H. Roh, S. Kim, J. H. Kim, and M. Im, "Reinforcement learning-based feedback framework to simulate human psychophysical experiment of prosthetic vision," *International Joint Conference on Neural Network 2023 (IJCNN'23)*, Gold Coast, Queensland, Australia, Jun. 18-23, 2023.

다계통 위축증 환자의 자기공명영상을 활용한 질병 중증도 분류를 위한

딥러닝 인공지능 알고리즘 연구

서준석¹, 문치웅¹

인제대학교 의용공학과¹

Deep Learning Artificial Intelligence Algorithm Research for Disease Severity Classification of Multiple System Atrophy Patients Using Magnetic Resonance Imaging

J.S. Seo¹, C.W. Mun^{1*}

School of Biomedical Engineering, Inje University, Gimhae, South Korea¹,

*mcw@inje.ac.kr

Abstract

The focus of this research is on the crucial need for accurately classifying the severity of Multiple System Atrophy (MSA), a neurodegenerative disorder. Precise diagnosis in the initial stages significantly impacts patient treatment and quality of life. Given the limited standardized methods available for accurate assessment of MSA severity, the potential of deep learning technologies has been explored.

In this study, we employed a range of deep learning architectures: LeNet5, VGG, ResNet, Inception, EfficientNet, and MobileNet, aiming for an automated classification of MSA severity. Model complexity was minimized considering the size of the input tensor and dataset characteristics.

After training with various batch sizes to determine optimal conditions for each model, we used the best-performing batch size to conduct k-fold cross validation to evaluate the overfitting tendencies of each model. From this evaluation, overfitting was observed in all models except LeNet5 and EfficientNet.

Through this research, the validity and limitations of a deep learning-based MSA severity classification method were ascertained, paving the way for the development of enhanced diagnostic techniques.

1. 연구 배경

MSA는 퇴행성 신경계 질환으로, 중추신경계, 말초신경계, 근육계, 심혈관계, 호흡계, 소화계 등 다양한 신경 계통에서 질병의 증상이 발생한다. 이로 인해 다양한 증상의 복합성 때문에 파킨슨병과 같은 다른 질병으로 오진되기 쉽다. 이러한 복잡성은 MSA의 정확한 진단을 어렵게 만든다[1,2,3]. 최근 연구에서는 뇌의 SWI 영상을 통해 피각의 화소 강도를 분석하여 MSA를 정확하게 진단하는 방법이 제안되었다[4].

이러한 배경 속에서, 본 연구는 딥러닝 기술의 발전을 활용하여 MSA 환자의 SWI 영상을 기반으로 중증도를 자동으로 분류하는 새로운 접근법을 탐구하였다. 특히, 딥러닝 모델의 다양한 아키텍처를 적용하여 MSA 진단의 정확성과 객관성을 향상시키는 것을 목표로 하였다. 이 연구의 궁극적인 목표는 초기 단계에서의 정확한 진단을 통해 MSA의 진행을 늦추고, 질병 악화를 예방하는 것이다.

2. 연구 방법

2.1 데이터 수집

본 연구의 데이터는 양산 부산대학병원 신경과에서 내원한 MSA 환자 41명으로부터 획득되었다. 진단은 3.0T MRI 장비를 사용하여 SWI 데이터를 확보하였다. 환자 그룹을 더욱 세분화하면, 23명은 파킨슨 증상이 우월한 MSA-P 유형이고, 18명은 소뇌 증상이 우월한 MSA-C 유형이었다.

MSA 환자 중에서도 17명의 환자는 후속 영상을 제공하였으므로, 전체적으로 58개의 SWI 영상 데이터를

활용할 수 있었다.

2.2 데이터 전처리

SWI 영상 중 axial 방향의 뇌척수액 영역을 중심으로 ± 40 픽셀 범위의 관심영역(ROI)을 추출하였다. J.H Lee와 S.K Baik 임상치의 판단에 따라 ROI 영상에 Grade 0에서 Grade 3까지의 등급을 부여받았다. 추출된 ROI 영상은 정규화하여 인공지능 학습에 활용하였으며, 이는 학습 효율성 향상을 위함이다.

2.3 데이터 증대

본 연구에서는 고품질의 딥러닝 모델 학습을 위해 데이터의 다양성을 증가시키는 방향으로 데이터 증대 기법을 적극 활용하였다. 특히, 의료 영상 데이터의 한계와 특성을 고려하여 좌우 반전, 히스토그램 평활화, 이미지 회전을 통해 이미지를 데이터 증대를 하였다.

이들 방법론은 딥러닝 모델의 일반화 능력을 향상시키는 데 중요한 역할을 수행하였다. 특히, 제한된 양의 의료 영상 데이터에서 모델의 과적합을 방지하며, 모델이 다양한 변화와 조건에서의 패턴을 학습할 수 있도록 도와주었다.

2.4 데이터 라벨링

본 연구에서 활용된 데이터의 라벨링 작업은 양산 부산대학병원 소속의 J.H Lee와 S.K Baik 임상치의 전문적인 진단에 기반하였다. MSA의 중증도를 나타내는 Grade에 따라 원-핫 인코딩(one-hot encoding) 방식으로 라벨링을

진행하였다.

MSA Grade에 따른 원-핫 인코딩 방식은 다음과 같다:

- Grade 0: [1, 0, 0, 0]
- Grade 1: [0, 1, 0, 0]
- Grade 2: [0, 0, 1, 0]
- Grade 3: [0, 0, 0, 1]

이와 같은 라벨링 방식은 딥러닝 모델 학습시 다중 클래스 분류 문제에 적합하며, 각 Grade별로 명확하게 데이터를 구분하여 모델이 효율적으로 학습할 수 있도록 하였다.

2.5 모델 구성

본 연구에서는 다양한 딥러닝 아키텍처들을 사용하여 실험을 진행하였다. 주요 아키텍처 및 각 모델의 특징은 다음과 같다.

- LeNet5: 초기 합성곱 신경망으로, 손글씨 인식에 사용[5].
- VGG: 간단한 구조로 연속적인 합성곱 및 풀링 레이어를 사용[6].
- ResNet: 잔차 연결을 통해 깊은 네트워크 학습 문제 해결[7].
- Inception: 다양한 크기의 합성곱 필터로 다양한 특성 학습[8].
- EfficientNet: 네트워크의 깊이, 너비, 해상도를 조절하여 효율성 극대화[9].
- MobileNet: 빠른 계산과 적은 매개변수를 위해 깊이별 분리 합성곱 사용[10].

Inception을 제외한 모든 모델들의 파라미터는 가능한 비슷한 스케일로 아키텍처를 구성했다. Inception 모델은 그 복잡한 구조로 인해 가장 많은 수의 파라미터를 가지고 있으며, 나머지 모델들은 대체로 20만에서 24만 사이의 파라미터로 구성되어 있다. 이러한 파라미터의 차이는 각 모델의 아키텍처 특성과 최적화 전략에 기인한다.

2.6 학습 하이퍼 파라미터

본 연구에서는 다양한 딥러닝 모델의 학습을 위해 'he_normal' 방법으로 초기 가중치를 설정하고, 과적합 방지를 위해 0.2의 드랍아웃 비율을 적용하였다. 100 epochs 동안 다양한 배치 크기로 학습을 수행하며, 최적 배치 크기 결정 후 5개의 폴드로 Multi-Fold Cross Validation을 진행하여 모델 성능을 평가하였다. 손실 함수로는 F1 score의 역수를 사용하였다. F1 score는 정밀도와 재현율의 조화 평균으로, 특히 클래스 불균형이 있는 데이터셋에서 모델 성능을 평가하는 데 효과적이다[13].

마지막으로, 가중치 최적화를 위한 옵티마이저로 Adam을 선택하였으며, 학습률은 0.0002로 설정하였다.

3. 연구 결과

다양한 딥러닝 아키텍처를 평가한 결과, 모델마다 학습 및 검증의 안정성에 차이가 있었다. ResNet은 학습에서 높은 성능을 보였으나 검증에서 불안정함을 나타냄으로써

과적합 가능성을 보였다. EfficientNet과 Lenet은 안정적인 성능을 보였으며, Inception, MobileNet, VGG는 각기 다른 성능 특성을 보였다. 이 결과는 모델 선택 시 학습 데이터 성능 뿐만 아니라 검증 데이터 성능도 고려해야 함을 강조한다.

4. 결론

다양한 딥러닝 아키텍처의 성능을 평가한 결과, 각 모델의 성능 차이가 명확히 드러났다. 특히, ResNet은 과적합 위험을, EfficientNet과 Lenet은 안정적인 성능을 보였다. 이러한 결과는 MSA 진단에 사용될 딥러닝 모델 선택의 중요한 기준이 될 것이다. 본 연구는 MSA 진단을 위한 딥러닝 아키텍처 성능 평가를 통해, 의료 분야에서의 모델 선택 방향성을 제시한다.

5. 참고 문헌

- [1] Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- [2] Fanciulli A, et al. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:137-192. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.004.
- [3] Ozawa T, et al. The spectrum of pathological involvement in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 2004 Dec;127(Pt 12):2657-71. doi: 10.1093/brain/awh303.
- [4] Gilman S, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- [5] Y. Lecun, L. Bottou, Y. Bengio and P. Haffner, "Gradient-based learning applied to document recognition," in *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2278-2324, Nov. 1998, doi: 10.1109/5.726791.
- [6] Simonyan, K., & Zisserman, A. (2015). *Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition*.
- [7] K. He, X. Zhang, S. Ren and J. Sun, "Deep Residual Learning for Image Recognition," 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Las Vegas, NV, USA, 2016, pp. 770-778, doi: 10.1109/CVPR.2016.90.
- [8] Szegedy C, et al. "Going deeper with convolutions." 2015 IEEE Conference on CVPR, 2015. doi: 10.1109/CVPR.2015.7298594.
- [9] Tan, M., & Le, Q. V. (2020). *EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks*.
- [10] Howard, A. G., Zhu, M., Chen, B., Kalenichenko, D., Wang, W., Weyand, T., Andreetto, M., & Adam, H. (2017). *MobileNets: Efficient Convolutional Neural Networks for Mobile Vision Application*

발달성 고관절 이형성증 초음파 영상에 기반한 딥러닝 모델 비교 연구

김성현¹, 이경수², 이시욱³, 장진호², 황재윤², 김지훈^{1*}

강남대학교 ICT융합공학부 전자공학전공¹, 대구경북과학기술원 전기전자컴퓨터공학과², 계명대학교 동산의료원 정형외과³

Comparative Study of Deep Learning Models Based on Ultrasound Images of Developmental Hip Dysplasia

Sung-Hyun Kim¹, Kyungsu Lee², Si-Wook Lee³, Jin Ho Chang², Jae Youn Hwang², Jihun Kim^{1*}

Division of ICT Convergence Engineering, Major in Electronic Engineering, Kangnam University¹,
Daegu Gyeongbuk Institute of Science & Technology², Keimyung University Dongsan Medical Center³
*jihunk@kangnam.ac.kr

Abstract

Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) is a pathological condition that often manifests during early stages of infant growth. It represents a significant concern as it can impede an infant's development and potentially lead to complications. Therefore, the timely detection and treatment of DDH are crucial. The traditional diagnostic methods for DDH involve palpation techniques and the utilization of X-ray or ultrasound imaging to examine the hip joint. However, these conventional methods have limitations in terms of objectivity and efficiency. This study proposes a approach based on deep learning model for detection of keypoints and semantic segmentation using ultrasound imaging. Additionally, it evaluates the performance of various deep learning backbone models for keypoints and semantic segmentation tasks. Furthermore, the research introduces and assesses various data augmentation techniques to address the scarcity of medical data available for training. The results of this research achieved the highest performance when utilizing the residual network 152 (ResNet152) backbone model, combined with simple & complex augmentation techniques. The average object keypoint similarity (OKS) and intersection over union (IoU) scores for keypoints and semantic segmentation were approximately 81.21 % and 87.06 %, respectively. These findings strongly suggest that the applying deep learning models to ultrasound images for keypoints and semantic segmentation tasks in the hip joint can enhance the objectivity and efficiency in DDH diagnosis.

1. 연구 배경

고관절은 하지의 대퇴골두와 골반의 비구 사이에 있는 관절로, 몸을 세우거나 뒤틀 때 하지의 움직임을 조절하는 역할을 하는 주요 관절이다. 그러나 고관절에 이상 변형이 생기면, 대퇴골두와 비구 사이의 접촉 면적이 줄어들어 관절에 가해지는 압력이 증가하게 된다. 이로 인해 관절 연골의 퇴행을 촉진시키는 주요 원인이 된다. 이러한 이상 변형은 관절면의 불일치를 일으켜 일상생활에서 통증을 유발하거나 원활한 관절 운동을 방해한다. 또한, 관절 주변 조직에 과도한 충격을 주어서 관절 손상을 유발하기도 한다. 이로 인해 추후에 보행 이상, 근력 감소, 무릎 관절 또는 퇴행성 고관절과 같은 만성 질환을 유발할 수 있다[1]. 따라서 영유아기에 발달성 고관절 이형성증 (Developmental Dysplasia of the Hip, DDH)을 조기 진단하는 것은 이를 효과적인 치료를 위해 매우 중요하다[2].

발달성 고관절 이형성증을 진단하기 위해 현재 관절 촉진 검진과 영상을 통한 검진이 있다. 관절 촉진 검진에는 오토라니 검진과 발로 검진 등이 있다. 이 검진 방법은 경험이 부족한 검사자일 경우, 13 %에서 24 %의 진단률을 보여주었으며[3,4], 경험이 풍부한 검사자일 경우 53 %에서 60 %의 진단률을 보였다[3,5].

다음으로, 영상을 통한 검진으로는 주로 고관절 X-ray 또는 초음파[6] 영상을 활용한다. 고관절 X-ray 영상을 활용할 경우 진단률이 약 78 % [7]이며, 본 연구에서 활용하는 초음파 영상을 활용할 경우 진단률이 86 %에서 97 % [7,8]에 이릅니다. 여기서 관절 촉진 검진에 비해 영상을 통한 검진이 더 높은 정확도를 가진다. 그러나 영상을 통한 검진 방법 또한 검사자의 상태나 내·외부 환경 요소에 따라 진단

결과에 대한 오차가 발생할 수 있다. 이러한 이유로 기존의 고관절 이형성증 진단 방법은 객관성과 생산성 면에서 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 본 연구는 딥러닝 기술을 활용하여 영유아 고관절 초음파 영상을 분석하는 연구를 진행하였다. 고관절 초음파 영상을 분석하기 위해 Graf의 기법으로 하며[9], 이 방법은 그림 1. 에서와 같이 비구 상의 두 특징점으로부터 생성되는 선 (Baseline)과 비구의 끝에 위치한 특징점과 대퇴골두와의 외접하는 선들 (Labrum and Acetabular roof line) 사이의 α 와 β 각도가 측정한다. 따라서 본 연구는 비구 상의 두 특징점을 검출 및 대퇴골두에 대한 영상 분할을 수행하는 딥러닝 알고리즘을 이용하여 각도를 자동으로 측정하는 고관절 이형성증 컴퓨터 보조 진단 알고리즘을 제안하였다.

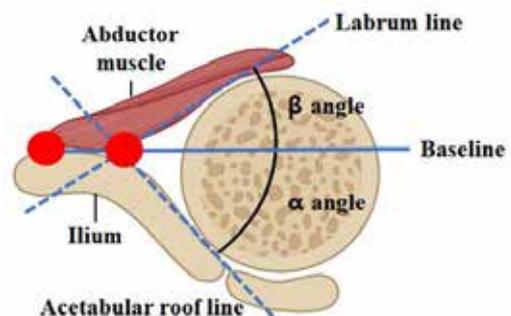


그림 1. 초음파 영상에 내안 영유아 고관절 이형성증 진단 방법

2. 연구 방법

본 연구는 그림 2. 에서와 같이 고관절 초음파 영상에서

영유아 고관절의 각도를 판독하기 위한 알고리즘을 개발하였다. 이 알고리즘은 비구 상의 두 특징점과 대퇴골두에 대한 시맨틱 세그멘테이션을 자동으로 측정하고, 이 결과를 기반으로 각도를 계산한다. 본 연구는 데이터 부족으로 인한 과대적합 (Overfitting)을 줄이기 위해 증강기법(Augmentation)을 도입하였다. 증강 기법을 활용하여 훈련 데이터 양을 증가시키고, 어떤 증강 기법이 모델의 성능 향상에 기여하는지 비교 분석하여 적절한 증강 기법을 선정하였다. 또한, 특징맵을 추출에 대한 최적의 인코더 모델을 선정하기 위해 다양한 모델의 성능을 비교하였다. 이 과정에서 총 2,100개의 영유아 고관절 초음파 영상을 활용하였다.

본 연구는 학습 과정에서 특정 데이터에 대한 편향을 방지하기 위해 10-fold 교차 검증 (10-fold Cross Validation)을 이용하여 신뢰성을 향상시켰다. 이때 초음파 영상 데이터를 학습, 검증 및 테스트 데이터로 나누는 비율은 8:1:1로 설정하였다.

실험에서 공통적으로 사용된 파라미터로는 주기는 100으로 설정하였으며, 배치 크기는 32로 설정하였다. Adam Optimizer를 사용하였으며, 특징점 및 시맨틱 세그멘테이션에 대한 손실함수는 각각 SmoothL1Loss와 Binary Cross-entropy Loss 함수를 사용하여 모델을 최적화하였다. 초기 학습률은 0.001로 설정하고 10주기 동안 검증 손실이 개선되지 않을 경우 ReduceLRonPlateau 함수를 사용하여 학습률을 현재 학습률의 0.1로 조정하고 재학습을 수행하였다. 추가적으로, 모든 비교 평가할 때 디코더의 모델은 U-Net 모델을 활용하였다.

마지막으로 특징점 및 시맨틱 세그멘테이션의 평가 지표로 각각 Object Keypoint Detection (OKS)와 Intersection over Union (IoU)를 선정하여 모델의 성능을 평가하였다. 또한, 각 케이스에 대한 테스트 데이터의 평가에서 95% 신뢰 구간을 계산하여 연구의 신뢰성을 향상시켰다.

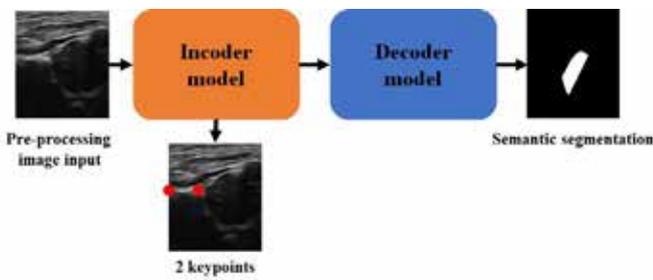


그림 1. 제안된 모델 요약도

3. 연구 결과

초음파 영상을 기반으로 발달성 고관절 이형성증 진단을 위한 Residual Network 152 (ResNet152)와 Simple (Zero-padding, Rotation) & Complex (Random brightness contrast, Elastic transform)의 증강기법을 활용하였을 경우 가장 좋은 성능을 보였다. 위 모델과 증강기법을 이용하여 특징점 검출에 대한 평균 OKS와 시맨틱 세그멘테이션에 대한 IoU를 평가하였다. 영유아 고관절 초음파 영상에 관한 평균 OKS는 81.21 ± 6.07 로 측정되었으며, 평균 IoU는 87.06 ± 0.73 로 측정되었다.

또한, 그림 3. 에서와 같이 고관절 초음파 영상에서 측정된 결과값을 이용하여 각도를 측정하는 알고리즘을 구현하고 이를 Ground Truth와 비교 분석하였다. 그림 3. 에서 보듯이, Ground Truth와 결과값의 각도 차이는 α 각도의 경우 0.54 %, β 각도의 차이는 0.2 %로 측정되었다. 이러한

결과는 본 연구에서 제안한 딥러닝 모델이 영유아 고관절 이형성증 진단을 위한 객관성과 생산성을 향상시킬 수 있음을 시사한다.

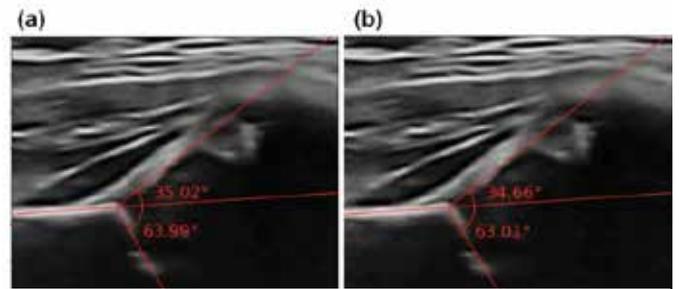


그림 3. 고관절 초음파 영상에서 (a) Ground Truth의 각도, (b) 제안된 모델이 측정한 각도 시각화

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처) 범부처전주기의료기기연구개발사업(1711179383)과 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(1711195546).

5.참고 문헌

- [1] P. Kotlarsky, R. Haber, V. Bialik, and M. Eidelman, "Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years?," *World J. Orthop.* 6, 886-901, 2015
- [2] M. G. Vitale and D. L. Skaggs, "Developmental dysplasia of the hip from six months to four years of age," *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 9, 401-411, 2001
- [3] J. E. Andersson and P. O. Funnemark, "Neonatal hip instability: screening with anterior-dynamic ultrasound method," *J. Pediatr. Orthop.* 15, 322-324, 1995
- [4] H. Dogruel, H. Atalar, O. Y. Yavuz, and U. Sayli, "Clinical examination versus ultrasonography in detecting developmental dysplasia of the hip," *Int. Orthop.* 32, 415-419, 2008
- [5] R. W. Paton, K. Hinduja, and C. D. Thomas, "The significance of at-risk factors in ultrasound surveillance of developmental dysplasia of the hip. A ten-year prospective study," *J. Bone Joint Surg. Br.* 87, 1264-1266, 2005
- [6] C. Geng, H. Xu, Xi. Zhan, L. Li, Q. Song, L. Zhang, and L. Ge, "Using 3-dimensional ultrasound islice technology for the diagnosis of developmental dysplasia of the hip," *J Ultrasound Med.* 39, 1117-1123, 2020
- [7] J. Li, B. Zhao, H. Ji, and W. Ding, "Application value of combined diagnosis of ultrasound, MRI, and X-Ray in developmental dysplasia of the hip in children," *Contrast Media Mol. Imaging*, 2022, 1-6, 2022
- [8] D. Williams, E. Protopapa, K. Stohr, J. B. Hunter, and A. Roposch, "The most relevant diagnostic criteria for developmental dysplasia of the hip: a study of British specialists," *BMC Musculoskelet Disord.* 17, 1-5, 2016
- [9] Jacobino B de CP, Galvão MD, da Silva AF, de Castro CC. Using the Graf method of ultrasound examination to classify hip dysplasia in neonates. *Autops Case Rep*, 2012

폐섬유증에 대한 줄기세포 기반 오가노이드의 딥러닝에 의한 분류

김승현¹, 이주연², 박진석³, 김양우¹, 서상혁¹, 양세란^{2*}, 전희재^{1,3*}

강원대학교 기계의용공학과¹

강원대학교 흉부외과²

강원대학교 스마트헬스과학기술 융합학과³

Precise Classification of Alveolar Organoids Derived from Pluripotent Stem Cells in Pulmonary Fibrosis

Seung Hyeon Kim¹, Jooyeon Lee², Jin Seok Park³,

Yang Woo Kim¹, Sanghyuk Suh¹, Se-Ran Yang^{2*}, Hee-Jae Jeon^{1,3*}

¹Mechanical & Biomedical Engineering, Kangwon National University, Korea

²Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kangwon National University, Korea

³Department of Smart Health Science and Technology, Kangwon National University, Korea

*seran@kangwon.ac.kr, *jeon22@kangwon.ac.kr

Abstract

Pulmonary fibrosis is a lethal respiratory disease damaging lung tissues, with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) being a particularly fatal chronic condition. During hospitalization, acute exacerbation of IPF can lead to high mortality rates. To understand and combat this disease, active research is being conducted using stem cell-derived organoids. Recently, significant breakthroughs have been achieved in developing lung cell organoids through the differentiation of stem cells. However, evaluating these organoids presents challenges. Though necessary, the post-staining measurement of cell viability isn't amenable to real-time monitoring, leading to extended experimental durations and increased reagent costs. This study presents an innovative AI algorithm designed for real-time viability assessment of lung cell organoids simulating pulmonary fibrosis, developed to address the challenges of traditional staining methods. The algorithm, based on YOLOv2, was trained through iterations samples, achieving a diagnostic accuracy of 78.57%. This approach not only offers significant improvements in cost, time, and manpower efficiency but also contributes to advancing research in the field of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a chronic, life-threatening lung disease.

1. 연구 배경

폐섬유증은 세포 외 기질(ECM)의 과도한 축적, 독성 손상, 자가면역 손상, 약물 유발 손상, 감염성 손상 또는 외상성 손상에서 기인한 치명적인 만성 질환으로, 폐 조직이 굳어 장기 기능의 손상으로 호흡 장애가 발생하게 된다 [1]. 특히 폐섬유증 질환 중, 특발성 폐섬유증은 원인을 알 수 없는 치명적인 만성 질환으로, 병원 입원 중 급성 악화가 진행될 경우 사망률이 60%를 초과하며, 심지어 생존하더라도, 퇴원 후 6개월 이내에 사망률이 90%를 초과한다[2]. 폐섬유증으로 인해 섬유화가 진행된 폐 조직은 복구할 방법이 없으며, 더 나아가 폐고혈압, 위식도 역류질환, 폐쇄성 수면 무호흡증 등 다양한 질병으로 이어질 수 있다[3].

위 질환의 치료 및 연구를 위해 실제 줄기세포를 이용한 3차원 세포 배양 기술인 Organoid 기술이 활발하게 연구되고 있다[4]. 이 기술은 줄기세포가 복잡한 세포 구조를 형성할 수 있는 능력을 이용해 인체 내 조직 및 장기를 모방할 수 있으며, 인체에서 발생하는 세포 간 상호작용하는 생리적 기능을 모사할 수 있다. 이를 통해, Organoid에 실제 폐섬유화증을 유발하여 실제 진행 과정 및 변화를 관찰 및 치료에 대한 연구가 진행 중에 있다. 하지만, 이를 관찰하기 위하여 MTT 등의 시약을 통한 염색 과정, 형광염색 즉 Staining을 통하여 Cell viability를 파악해야 하며, 이 과정에서 높은 시약 비용과 실험 소요

시간 그리고 실시간 모니터링이 불가능하다는 문제점이 있다.

본 연구에서는 앞의 문제를 극복하기 위해서, 위상차 현미경을 통하여 폐포 Organoid를 관찰과 동시에, 실시간으로 폐포의 비정상 여부를 판단할 수 있는 인공지능 알고리즘을 구축하였다. 이를 통해 폐섬유화 폐포 그리고 정상 폐포의 구분을 실시간으로 확인할 수 있는 기술을 개발하였다.

2. 연구 방법

본 실험에서 사용된 알고리즘의 신경망은 YOLOv2로, 컨볼루션 레이어 7개, Batch Normalization 레이어 6개, ReLU 레이어 6개, Max Pooling 레이어 3개, YOLOv2 변환 계층 1개, YOLOv2 출력 계층 1개로 구성되어 있다. 또한 그림 1. 와 같이 폐포의 정상, 비정상 샘플 데이터를 통해 Training을 진행하였다.



그림 1. 실제 오가노이드에서 정상 폐포와 비정상 폐포의 이미지. (a) 정상 폐포, (b) 비정상 폐포

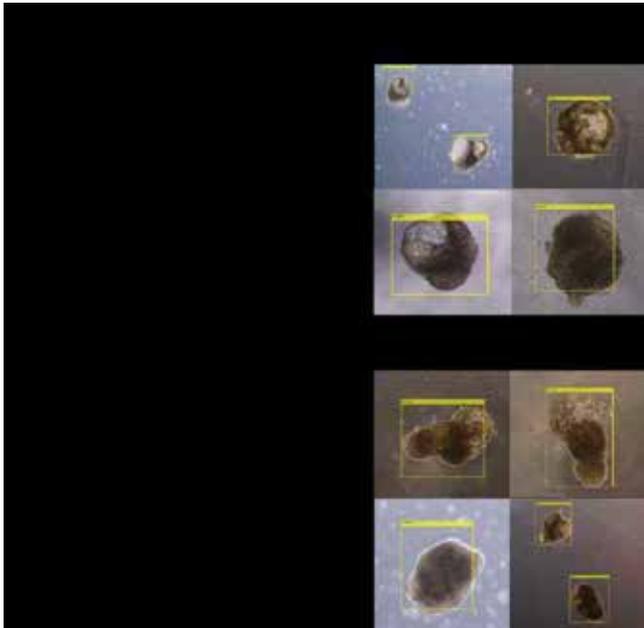


그림 2. 실제 이미지에서 정상 (CTL) 및 비정상 폐포 (TGF)의 구분을 위한 신경망 훈련 순서도 및 실제 분류 이미지.

그림 2와 같이 훈련은 총 6단계로 구성되어 있다. 신경망에 훈련시키기 전에, 폐포의 모습만을 데이터화 하여 폐포 데이터를 추출한다. 그다음으로, Leave one out cross validation 기법을 진행하기 위해 훈련을 위한 Training data와 검증을 위한 Validation data로 데이터를 2가지로 나누어 분류한다. 두 가지로 나눈 데이터 중 Training data만을 신경망에 투입하여 훈련을 진행한다. 훈련 과정에서, Training Loss가 1보다 작도록 진행한다. 만약 Training Loss가 1보다 크다면, 다시 Training data를 신경망에 투입하여 재시작한다. 이는 데이터의 손실을 최대한으로 막고자 함을 통해 훈련의 정확도를 높이기 위함이다. 훈련이 종료된 이후, Validation data를 통해 검증을 진행한다. 그 이후, 검증된 결과를 표시하는 것으로 신경망의 역할은 종료된다.

3. 연구 결과

훈련 결과, 실제 유도된 폐포 Organoids에서, 총 폐포 구분을 75.0%를 보였다. 그림 3 a,b 는 각각 정상 폐포와 비정상 폐포에 대한 정확도로, 정상 폐포와 비정상 폐포가 뒤섞여 있을 때에 대한 구분 정확도이다.

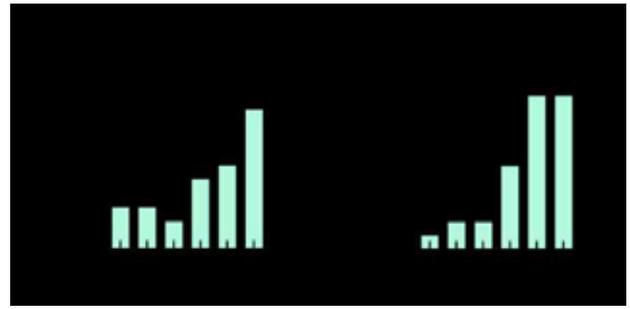


그림 3. (a) 정상 폐포에 대한 구분 정확도 및 (b) 비정상 폐포에 대한 구분 정확도

훈련을 진행하면서, 정상 폐포와 비정상 폐포의 분류 기준은, 폐포의 density의 차이에 있다. 정상 폐포의 density와 비정상 폐포의 density를 비교하면, 정상 폐포에 비해 비정상 폐포의 density가 훨씬 높은 것을 확인할 수 있다. 이에 대한 정보를 신경망의 훈련 조건에 적용시킴으로, 신경망이 정상 폐포와 비정상 폐포를 구분할 수 있게 되는 것이다. 본 이러한 성과는 앞으로 폐섬유화증의 유발 및 실제 환자에서 이러한 변화를 실시간으로 관찰하여 진단 및 치료에 기여할 수 있다.

4. Acknowledgements

본 과제(결과물)는 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성사업(Linc 3.0)의 연구결과이며, 2023년도 강원대학교 학술연구조성비로 연구하였음. 또한, 본 연구는 과학기술정보통신부 및 정보통신기획평가원의 지역지능화혁신인재양성사업의 연구결과로 수행(RS-2023-00260267) 되었으며, 2023년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원 (RS-2023-00213379)을 받아 수행된 연구이며, 중소벤처기업부의 기술개발사업 [RS-2023-00257240]과 과학기술정보통신부의 ICT 기술개발사업의 지원에 의한 연구임.

5.참고 문헌

- [1]Thannickal, V. J., et al. (2004). "Mechanisms of Pulmonary Fibrosis." *Annual Review of Medicine* 55(1): 395-417.
- [2]King, T. E., et al. (2011). "Idiopathic pulmonary fibrosis." *The Lancet* 378(9807): 1950-1951.
- [3]Richeldi, L., Collard, H.R., Jones, M.G., 2017. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet* 389, 1944–1955.
- [4]Lee, J., Baek, H., Hong, S.-H., Lee, J.-H., Wang, S.-J., Lee, J. Y., Song, M. H., & Yang, S.-R. (2022). Alveolar organoids: development of an in vitro assay to facilitate pulmonary toxicity assessments. *Organoid*, 1-2.

SVM을 이용한 심전도 기반의 개인식별 시스템

허효영^{1*}, 백현재¹

순천향대학교 바이오메디컬공학과¹

An Electrocardiogram-Based Personal Identification System Using SVM

Biomedical Engineering, Suncheonhyang University Department

*7tpwpgka9@sch.ac.kr

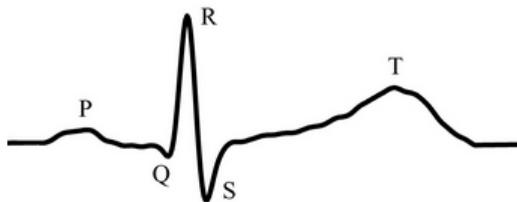
Abstract

This study explores the feasibility of individual identification based on the electrocardiogram (ECG), one of the human physiological signals. The ECG represents the electrical signals of the heart with each heartbeat, and these signals exhibit unique characteristics in each individual, making them potentially suitable for personal identification.

While various methods such as fingerprint recognition and iris recognition exist, concerns have arisen about their susceptibility to imitation and potential security vulnerabilities. However, in the case of ECG, it is challenging to replicate, and each individual possesses distinct ECG features, making it a suitable candidate for personal classification. The experiments conducted in this study utilized open data from PhysioNet and demonstrated a high level of accuracy in personal identification. This suggests that ECG could be employed for future personal identification through biometric recognition.

1. 연구 배경

현재 많은 곳에서 다양한 방법을 통한 개인식별을 사용하고 있다. 특히, 지문인식은 개인마다 미세한 패턴을 지니고 있고 많이 보편화되어 있는 인식 방법 중 하나입니다. 또한, 홍채인식은 안구의 고유한 특징을 활용하여 개인을 식별하고 안면인식은 편의성이 높아 스마트폰에 많이 사용되고 있다. 그러나 이 방법들은 타인이 모방하기 쉬워 보안이 취약해질 수 있다는 단점이 있다. 하지만 생체신호인 ECG를 통한 개인식별은 심장의 전기적 활동을 반영하고 개인별로 고유한 패턴을 형성해 생애동안 거의 변하지 않는 고유성이 존재합니다. 또한, 다른 식별과는 다르게 모방하기 어렵다는 장점이 있고 비침습적으로 측정이 가능하며, 손쉽게 건강상태 모니터링 활용에도 이점이 될 수 있다.



[그림 1]. 심전도 신호

[그림 1]을 보면 심전도 신호는 각각 PQRST 신호가 있는데 이 신호는 사람 개인마다 파형이나 특성이 다르게 존재하며 각 고유의 특징을 지니고 있다. 이를 활용해 각 개인의 특징점을 추출하고 데이터를 생성하여 인공지능 모델에 적용시켜 개인 식별을 진행할 수 있도록 한다.

데이터의 특징점을 추출하기 위해서는 QRS복합체를 사용하는 경우가 있고 R-peak를 중심으로 추출하는 방법과 어느 한 지점이 아닌 특정한 시간대를 무작위로 선정해 특징을 직접 추출하여 식별하는 경우가 있다.[1]

ECG를 통한 개인식별은 계속 연구되어 왔다.[2] R피크를 중심으로 한 세그먼트와 특정 시간대를 추출하여 식별을 진행하는 블라인드 세그먼트 방법이 있다.

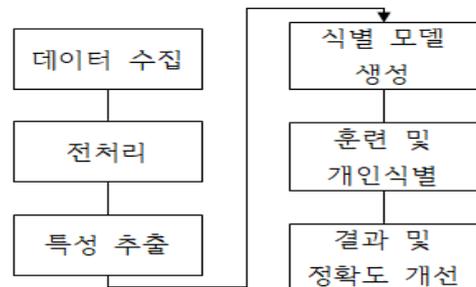
또한, ECG만을 사용하지 않고 다중 생체신호를 사용하기

위해 손등이나 손가락에 있는 정맥[3]을 사용하여 함께 식별을 진행해 정확도를 높인 연구도 진행되었다.

2. 연구 방법

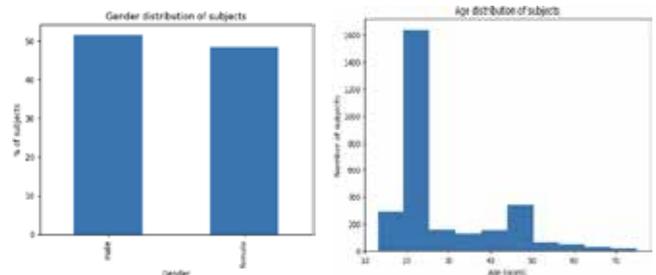
T. Lugovaya가 2005년 발표한 알고리즘을 검증해 보았다.[4]

가장 기본적인 ECG를 통한 개인식별 방법은 다음과 같다.



[그림 2]. 개인 식별 방법

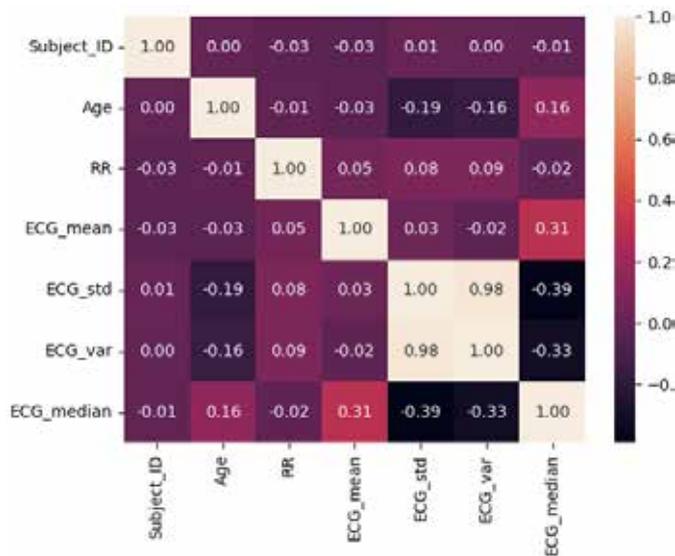
실험에 사용된 데이터는 Physionet의 ECG-ID 데이터를 사용하였습니다. 데이터는 90명의 심전도 신호를 가지고 있고 각 측정된 기록은 1일 수집부터 6개월에 걸쳐 주기적으로 수집된 데이터까지 다양하게 존재한다.



[그림 3]. 피험자들 정보

성별과 나이에 대한 정보는 각각 다음과 같다.[그림3]

[그림4]는 상관 행렬이며 각 데이터 간의 상관 관계를 계량적으로 표시한 그래프다. 밝을수록 강한 상관성을 나타내고 어두운 색은 상관성이 낮거나 없음을 나타낸다.



[그림 4]. 상관행렬에 대한 정보

이를 통해 Support Vector Machine (SVM) 모델을 사용하였습니다. SVM이란 지도학습 알고리즘 하나로 분류 및 회귀문제에 주로 사용된다. 각 데이터를 구분하는 경계선을 직선으로 분리하려는 방법이다. 위의 모델을 사용하기 위해 훈련데이터를 학습시킨 후 테스트 데이터에 대한 예측을 수행해 모델의 성능을 평가하였다. 각각의 훈련 및 테스트셋은 흔하게 사용되는 70%와 30%로 할당되었다.

model_accuracy	float64	0.8764705882352941
model_f1score	float64	0.8532361302606912
model_precision	float64	0.870867160722166
model_recall	float64	0.8542781858355711

[그림 5]. 정확도

실험에 대한 결과는 [그림5]와 같다.

모델 정확도 (Model Accuracy)에 대한 정확도는 약 87%로 높은 정확도를 보였고 모델 F1 점수 (Model F1 Score)는 모델이 얼마나 정확하게 긍정 및 부정을 분류했는지 종합적으로 판단하는 부분이며, 85%인 것으로 보아 높은 분류율을 보였으며, 모델 재현율 (Model Recall)은 긍정 식별 중 모델이 정확하게 식별한 비율을 나타내며 이는 모델이 긍정분류를 놓치지 않고 FN(거짓)을 최소화하기 위함이다. 마지막으로, 모델 정밀도 (Model Precision)는 긍정으로 예측한 데이터 중 실제 긍정인 결과의 비율을 나타낸다. 이는 모델이 올바르게 분류하는 것에 대해 중점을 둔다.

3. 연구 결과

실험에서 얻은 결과에 따르면 모델이 정확하게 분류하고 놓치지 않으며, 모델이 올바르게 분류하는 비율도 높다는 것을 확인할 수 있습니다. 이러한 모델 성능 평가 메트릭을 사용하여 모델이 데이터를 얼마나 효과적으로 분류하고

예측하는지 평가할 수 있다.

이러한 결과를 통해 모델의 성능이 어떻게 실제 응용 프로그램이나 비즈니스에 도움을 줄 수 있는지에 대한 논의를 추가적으로 진행하고 분류하는 과정에서 다른 데이터를 중점적인 연구 및 다른 모델을 사용한 연구에 대해서도 살펴볼 예정입니다. 또한, 실험 결과를 바탕으로 모델을 향상시키거나 실제 환경에 적용시키고자 하는 방향을 검토할 예정입니다.

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] ALDUWAILE, Dalal A.; ISLAM, Md Saiful. Using convolutional neural network and a single heartbeat for ECG biometric recognition. *Entropy*, 2021, 23.6: 733.
- [2]KO, Hoon, et al. ECG-based advanced personal identification study with adjusted (Q i* S i). *IEEE Access*, 2019, 7: 40078-40084.
- [3] SU, Kun, et al. Human identification using finger vein and ECG signals. *Neurocomputing*, 2019, 332: 111-118.
- [4]Немирко А.П., Луговая Т.С. Биометрическая идентификация личности по электрокардиограмме. Математические методы распознавания образов: 12-я Всероссийская конференция: Сборник докладов. - М.:МАКС Пресс, 2005. - с. 387-390. ISBN 5-317-01445-X.

삼차원 구강 스캔 포인트 클라우드의 누락 부분 자동 생성

김수정¹, 이원진²

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공¹

서울대학교 치과대학 구강악안면방사선학 교실²

Automated Generation of Missing Regions in 3D Point Cloud of Intra-Oral Scans

Su Yang¹, Won-Jin Yi²

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Seoul, South Korea¹

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Seoul, South Korea²

wjyi@snu.ac.kr

Abstract

Accurately reproducing tooth morphology and occlusion is a crucial aspect of orthodontic diagnostics and treatment assessment. The advent of oral scanners has significantly popularized digital tooth modeling through oral scan images, making dental casts unnecessary. However, there may be holes in the scans when the penetration of scanner light is restricted. This research introduces a point completion network designed to automatically fill gaps in oral scan images, even in cases of minor gaps. The network was trained by cropping the surrounding areas, including holes, at regular intervals. The network achieved an F-score of 0.9765. We expect that this proposed approach shows potential in producing comprehensive oral scan images even from scans with multiple gaps.

1. Introduction

Replicating precise shape and dentition of teeth is crucial for devising a comprehensive dental treatment plan and assessing the treatment outcome. Various methods are utilized to evaluate tooth shape and dentition, including the use of dental casts and digitizing scan images using oral scanners. Despite the progress facilitated by oral scanners in digital tooth modeling, challenges still exist due to possible data loss during the digitization process. This is especially prominent in poorly illuminated regions such as molars or areas prone to significant reflections. Addressing this data loss has remained an unresolved issue. To address this issue, the Point Completion Network was employed to fill in these holes and generate a complete set of teeth.

2. Methods

2.1 Data Preprocessing

In this study, research was conducted using dental casts obtained from 19 patients who visited Seoul National University Dental Hospital. We prepared the data by conducting two scans using dental casts. The first scan deliberately had insufficient lighting, resulting in several holes where the light didn't reach adequately. Subsequently, we conducted a meticulous second scan on the same dental cast to minimize the occurrence of holes. However, even with this careful approach, some extremely small holes that appeared were filled using image processing with the Python library.

For the model training, the first scan was utilized as the input data, while the second scan served as the ground truth. During training, instead of using the entire dental cast, only the regions with holes were detected using image processing. Each hole was then utilized as

an individual input for training. The input and ground truth were structured as follows.

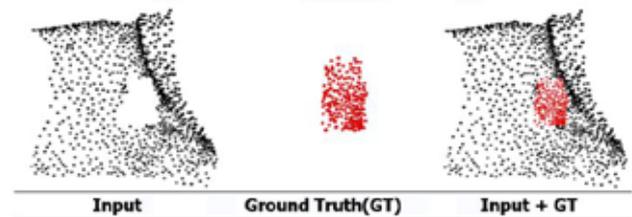


Figure 1. Examples of input data and ground truth

A total of 19 oral scans, constituting 38 scans for the maxilla and mandible, were included. The dataset had a total of 538 holes. For the training and testing sets, a ratio of 430 : 108 was maintained. To train with deep learning network, We aligned the input and output points at a ratio of 1900 : 200. Subsequently, we conducted sampling, ensuring that the number of points around each hole and within the hole aligned accordingly.

2.2 Point Completion Network

The Point Completion Network (PCN)[1] utilizes an encoder-decoder architecture. The encoder, based on PointNet++[2], extracts features from the input point cloud. The decoder employs fully connected layers to generate completed point clouds, with an integrated attention mechanism enhancing crucial points. During training, the network uses a supervised approach, with the first scan as input and the second scan as ground truth.

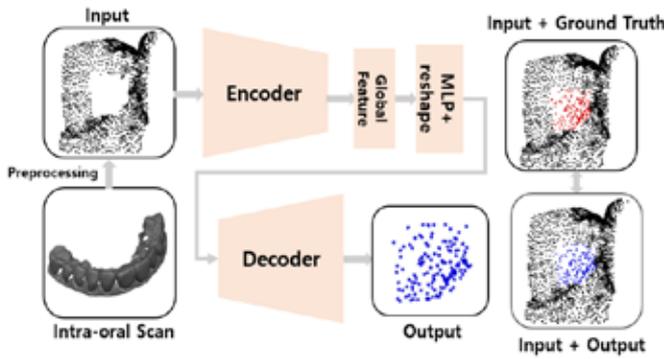


Figure 2. Point Completion Network in this study

2.3 Implementation

To train the Point Completion Network (PCN), a composite loss function comprising the Chamfer Distance (CD) and Earth Mover's Distance was utilized. These loss functions were defined as follows:

$$CD(S_1, S_2) = \frac{1}{|S_1|} \sum_{x \in S_1} \min_{y \in S_2} \|x - y\|_2^2 + \frac{1}{|S_2|} \sum_{y \in S_2} \min_{x \in S_1} \|x - y\|_2^2$$

$$EMD(P, Q) = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n f_{i,j} d_{i,j}}{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n f_{i,j}}$$

By combining the Chamfer Distance and Earth Mover's Distance within the loss function, the PCN was effectively trained to minimize the dissimilarity between predicted and ground truth point clouds, promoting accurate hole completion in dental cast data.

To optimize the network, Adam optimizer[3] with an initial learning rate of 0.0001 was used, and a batch size of 16 was chosen for training over 5000 epochs. The performance of the network was evaluated by calculating the F-score between the output point cloud generated by the network and the ground truth point cloud. We observed an F-score of 0.9765 on a test dataset.

3. Conclusion

In this study, we generated complete scan images by filling holes created during intra-oral scan using a deep learning network called the Point Completion Network (PCN) applied to point cloud data. We anticipate that by utilizing the proposed technique, we can automatically generate complete 3D scan images by filling the holes that occur during intra-oral scan.

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: 1711174552, KMDF PR 20200901-0147, 1711174543, KMDF PR 20200901-001T). This work was also supported by a National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (MSIT) (No.2023R1A2C200532611).

6. Reference

- [1] Yuan, Wentao, et al. "Pcn: Point completion network." 2018 international conference on 3D vision (3DV). IEEE, 2018.
- [2] Qi, Charles Ruizhongtai, et al. "Pointnet++: Deep hierarchical feature learning on point sets in a metric space." Advances in neural information processing systems 30 (2017).
- [3] Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. "Adam: A method for stochastic optimization." arXiv preprint arXiv:1412.6980 (2014).

음주운전 방지를 위한 PPG 기반 호흡 중 알코올 농도 분류 모델

김윤철¹, 김상혁¹, 한준희¹, 백현재^{1*}

순천향대학교 의공학과¹

PPG-based BrAC classification model for preventing drunk driving

Yoon Chul Kim¹, Sang Hyuk Kim¹, Jun Hee Han¹, Hyun Jae Baek^{1*}

Department of Biomedical Engineering, Soonchunhyang University, Korea

*hjbaek@sch.ac.kr

Abstract

Recent statistics indicate a growing problem of driving under the influence (DUI), which has become a social issue. However, the current method predominantly used for measuring alcohol impairment in domestic settings has limitations in detecting all intoxicated drivers on the road. In order to overcome the limitation, this study proposes a method for classifying alcohol consumption on photoplethysmogram (PPG). In this research, we classified individuals as either non-drinkers or drinkers by analyzing changes in heart activity using PPG. We collected PPG signal data measured under the standard of Breath Alcohol Concentration (BrAC), which is the basis for DUI penalties in South Korea. By extracting signal characteristics and training various machine learning algorithms, we developed models for classifying alcohol consumption status and degree.

1. 연구 배경

최근 통계에 따르면 국내외 음주 운전 사고가 증가하고 있으며[1][2], 국내에서는 주로 운전자의 호흡 중 알코올 농도(BrAC)를 직접 측정하여 음주 여부를 확인하고 있다. 그러나 이러한 방법은 도로상의 모든 음주 운전자를 검출하는데 한계가 있어, 새로운 음주 운전 방지 기술의 필요성이 부각되고 있다. 이에 따라 차량 내에서 무구속적으로 음주 정도를 측정할 수 있는 다양한 방법들이 활발히 연구되고 있다[3]. 최근 기계학습을 이용한 운전자 촬영 영상 기반의 음주 운전을 감지 방법이 다수 연구되고 있으나 이는 운전자의 모습과 동작의 데이터를 사용하므로 민감한 개인 정보에 접근해야 한다는 문제가 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 문제를 극복하고자 심장활동의 변이를 기반으로 음주 여부 및 상태 분류 방식을 제안한다.

음주는 심박변이도, 심박수, 심박출량 및 혈압 등의 심장 활동과 근육 교감 신경활동에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[4]. 이에 따라 본 연구에서는 음주에 의한 심장활동 변화를 측정하여 음주 여부와 상태를 판단할 수 있다고 가정하였다. 이를 위해 PPG 센서를 활용하였는데, 이 센서는 비교적 저렴하여 스마트워치, 스마트링과 같은 다양한 웨어러블 디바이스에 사용되고 있다. 이 센서는 손목과 손가락 등의 지체에 가볍게 접촉함으로써 혈관의 부피 변화를 간편하게 측정할 수 있다. 이러한 PPG 신호는 심장 활동에서 비롯된 신호이므로 심장 활동을 간접적으로 측정하는 용도로 매우 유용하다.

따라서 본 연구에서는 PPG 신호를 기반으로 대한민국 음주운전 처벌 기준인 BrAC 0.00, 0.03, 0.08 에 해당하는 피험자의 음주 상태를 분류하는 기계학습 모델을 개발하고 성능을 검증하였다.

2. 연구 방법

2.1 데이터

본 연구에서는 순천향대학교 생명윤리심의위원회 (IRB No. 1040875-202211-SB-122)의 승인 후 수집된 데이터를 사용하였다. 해당 데이터셋은 호흡 중 알코올 농도 측정기인 Sentechkorea 사의 AL9000 을 사용하여 피험자의 음주 상태를

측정하였고, 피험자는 각각 비음주(BrAC 0.00)와 음주운전 면허정지 기준(BrAC 0.03), 면허취소 기준(BrAC 0.08)이 되도록 호흡 중 알코올 농도를 조절하며 PPG 신호를 측정하였다. 또한, PPG신호는 레퍼런스 장비인 Biopac사의 MP160으로 피험자의 손가락에서 2000Hz의 샘플링 주파수로 측정하였다.

2.2 PPG 신호 전처리와 신호 특성

측정한 PPG 신호의 전처리로 통과대역이 0.5Hz 부터 10Hz 인 chevyshev 대역통과 필터를 적용하여 동잡음과 전원잡음을 제거하였고, 주파수 필터로 제거되지 않는 손상된 신호나 주기성이 낮은 신호는 자기상관 필터를 적용하여 제외하였다.

신호의 특성은 기존의 PPG 신호 관련 연구[5]에서 사용한 특성을 참고하여 전처리 과정을 거친 신호로부터 추출하였다.

특성 이름	특성 설명
AmVP	단일 펄스 내에서 V와 P의 크기 차이
AmPD	단일 펄스 내에서 P와 D의 크기 차이
AmVD	단일 펄스 내에서 V와 D의 크기 차이
RtVD_VP	단일 펄스 내에서 AmVD와 AmVP의 비율
RtVD_PD	단일 펄스 내에서 AmVD와 AmPD의 비율
TmVD	단일 펄스 내에서 V와 D의 시간 차이
TmDV	D와 다음 펄스 V와의 시간 차이
RSD	단일 펄스 내에서 TmVD와 TmDV의 비율
TmPP	P와 다음 펄스 P와의 시간 차이
RtArea	단일 펄스 내의 Area1과 Area2의 비율

표 1. PPG신호에서 추출한 신호특성의 종류

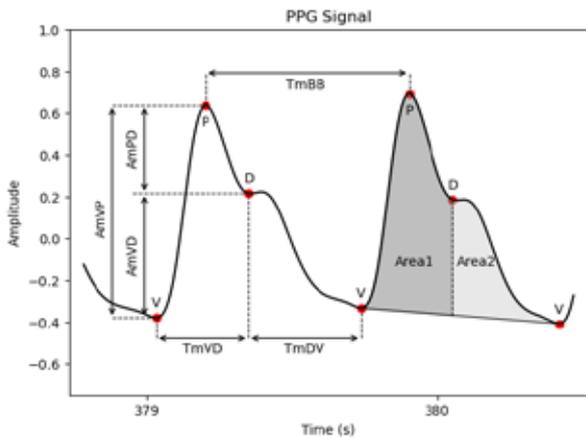


그림 1. PPG신호에서 추출한 신호특성

특성을 확보하기 위해 PPG 신호의 각 펄스에서 밸리(Valley, V), 피크(Peak, P) 및 노치(Dicrotic Notch, D)를 검출하였고, 이 특징점을 기반으로 신호의 크기성분(Amxx), 시간성분(Tmxx), 비율성분(Rtxx)을 추출하였다. 이러한 PPG 신호의 성분 특성은 표 1 과 그림 1 에 나타났다.

기계학습을 위한 데이터셋은 다섯개의 펄스마다 특성을 추출하여 하나의 데이터 단위로 설정하였고, 각 데이터에 해당하는 BrAC (0.00, 0.03, 0.08)에 따라 세 종류의 상태로 라벨을 분류하여 데이터셋을 구성하였다.

2.3 학습 알고리즘과 모델

위의 과정을 거쳐 얻은 PPG 신호 특성 데이터를 활용하여 음주 상태를 분류하는 모델을 만들기 위해 다양한 기계학습 알고리즘을 사용하였다. 기계학습 알고리즘으로는 Decision Tree Classifier, Gradient Boosting Classifier, Random Forest Classifier, Support Vector Machine 및 Long Short-Term Memory(LSTM)을 활용하였다.

음주 분류 모델은 음주 여부 분류 모델과 음주 상태 분류 모델로 나누어 만들었다. 전자의 모델로부터 비음주와 음주 분류의 가능성을 확인하고, 후자의 모델을 통해 음주 상태(저음주, 고음주)에 따른 분류의 가능성을 확인하고자 하였다. 음주 여부 분류 모델은 BrAC 값이 0.03 미만인 경우를 비음주, 0.03 이상인 경우를 음주로 구분하여 음주 여부만을 판단하는 이진 분류 모델이고, 음주 상태 분류 모델은 BrAC 값이 0.03 미만인 경우를 비음주, 0.03 이상, 0.08 미만인 경우를 저음주, 0.08 이상인 경우를 고음주로 구분하는 삼진 분류 모델이다. 모든 모델은 5 겹 교차검증을 수행하여 정확도의 평균값으로 결과를 도출하였다.

3. 연구 결과

기계학습으로 만든 음주 분류 모델의 정확도를 그림 2.에 나타냈다. 그래프의 세로축은 기계학습 알고리즘이고 가로축은 각 알고리즘으로 만든 모델의 정확도이다. 붉은색 막대그래프는 음주 여부 분류 모델의 정확도를, 회색 막대그래프는 음주 상태 분류 모델의 정확도를 나타낸 것이다. 두 종류의 모델 모두 Decision Tree Classifier 이 가장 낮은 정확도를 보였으며, LSTM 이 가장 높은 정확도를 기록했다.

음주 상태 분류 모델은 Gradient Boosting Classifier 의 성능이 Random Forest Classifier 보다 높은 반면, 음주 여부 분류 모델에서는 Random Forest Classifier 가 더 높은 정확도를 기록하였다.

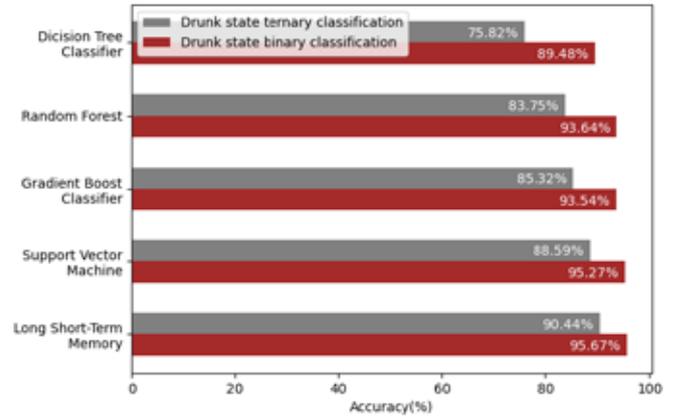


그림 2. 기계학습 모델의 정확성 결과

4. 결론 및 향후 연구 방향

본 연구에서는 PPG 신호를 기반으로 음주 여부와 상태를 분류하는 모델을 다양한 기계학습 알고리즘을 사용하여 개발하였으며, 대부분의 모델이 80% 이상의 정확도를 기록함을 확인하였다.

그러나 이 연구에서는 소규모의 데이터를 사용하여 피험자의 수와 측정 시간의 분량이 제한적이었으며 PPG 신호의 특성상 심장에서 파생된 정보만을 고려하였기 때문에, 음주와 유사한 생체 반응을 유발하는 다른 활동(예: 운동이나 감정적 흥분 상태)에 대한 고려가 없었다. 때문에 본 연구의 모델은 다양한 상황에서 분류 정확도에 대한 신뢰성이 떨어진다는 문제가 있다.

따라서 향후 연구에서는 더 많은 참여자와 장시간의 측정 시간을 포함한 대규모 데이터를 수집하고, 심장 신호의 측면에서 음주와 유사한 반응을 유발하는 다양한 경우의 PPG 신호를 함께 수집하여 모델 성능을 검증할 계획이다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2023 년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구입니다. (No. NRF-2022R1A2C1092048). 본 과제(결과물)는 2023 년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.(2021RIS-004)

5.참고 문헌

- [1] Ogden EJ, Moskowitz H. Effects of alcohol and other drugson driver performance. Traffic injury prevention, 2004;5(3): 185-198.
- [2] Organization WH. Drinking and driving: a road safety manual fordecision-makers and practitioners. Drinking and driving: a road safety manual for decision-makers and practitioners.,2007.
- [3]Dohyeon Han, Sanghyuk Kim, Singuk Mun, and Hyun Jae Baek, "Unrestrained and Non-contact Driver ECG Monitoring System," in 대한기계학회 춘추학술대회, 2022, pp. 2813-2815.
- [4] M. Romanowicz, J. E. Schmidt et al. "Changes in Heart Rate Variability Associated With Acute Alcohol Consumption: Current Knowledge and Implications for Practice and Research" Alcohol Clin Exp Res, Vol 35, No 6, 1092-1105 (2011).
- [5] Li, Y., Wang, Z., Zhang et al. "Characters available in photoplethysmogram for blood pressure estimation: beyond the pulse transit time." Australas Phys Eng Sci Med 37, 367–376 (2014).

HIFU 트랜스듀서와 피부 표면 사이의 거리와 각도에 따른 초음파 초점 위치 예측을 위한

다층 퍼셉트론 회귀모델 개발

문정현, Muhammad Rafay Mahmood, 박기주*

경희대학교 생체의공학과

Development of a Multi-layer Perceptron Regression Model for Predicting Ultrasound Focal Point Based on the Distance and Angle between HIFU Transducer and Skin Surface

Jeonghyun Moon, Muhammad Rafay Mahmood, Ki Joo Pahk*

Department of Biomedical Engineering, Kyung Hee University, Republic of Korea

*kjpahk@khu.ac.kr

Abstract

High-Intensity Focused Ultrasound(HIFU) is used in noninvasive medical treatment and is currently the subject of active research. During HIFU treatment, HIFU focal point can be changed because of the movement of the transducer. Therefore, if the precise focal point can be predicted, users can use it much more safely. This study utilized MATLAB k-Wave simulation to generate a dataset that the focal point of a HIFU transducer varies with distance and angle concerning a tissue phantom with a regular surface. Subsequently, a multivariate perceptron(MLP) regression model was trained using this dataset. The results demonstrated that the MLP model performs similar performance with univariate perceptron model. And the model has a high degree of similarity between k-Wave simulation results, even when dealing with curved tissue phantom surface.

1. 연구 배경

최근, 고강도 집속 초음파 (High Intensity Focused Ultrasound, 이하 HIFU)는 여러 비침습적 의료 시술에 사용되며 활발한 연구가 진행되고 있다. HIFU는 주로 0.8~5 MHz 주파수 대역을 사용하며, HIFU 트랜스듀서의 초점 부위에 강한 압력을 받는 지점이 생기는 원리를 이용한다. 이를 이용하면 트랜스듀서 초점 지점의 온도를 56 °C 이상으로 상승시켜 열 괴사(thermal necrosis)를 시키는 것이 가능하기 때문에 많은 비침습적 시술에 이용된다[1]. HIFU를 이용한 시술 중 HIFU 트랜스듀서를 움직이게 되면 초음파의 초점 위치가 달라지게 되는데, 사용자가 HIFU 트랜스듀서를 작동하기 전에 초음파 초점 위치에 대한 정보가 제공될 경우 원하는 부위에 보다 안전한 시술 및 치료가 가능해진다. 따라서 본 연구는 의료영상환경 내에서 HIFU 시술 및 치료 시 초점 위치를 다층 퍼셉트론 회귀 알고리즘을 통해 예측하는 모델을 개발하였다.

2. 연구 방법

2.1 MATLAB k-Wave Simulation of HIFU

생체 조직 모방 팬텀(tissue phantom)에 고강도 집속 초음파를 조사할 때, HIFU 트랜스듀서 표면과 생체 조직 모방 팬텀의 표면 사이의 거리와 각도에 따른 초음파 초점 위치를 MATLAB의 k-Wave 라이브러리로 시뮬레이션하였다.

시뮬레이션 환경을 구성하기 위해 실제 20 °C의 탈기된 물이 담긴 수조에서 중심 주파수가 2 MHz인 HIFU 트랜스듀서가 발생시키는 음장을 하이드로폰으로 측정했다(그림 1). 그 결과 최대 음향압력지점이 트랜스듀서 표면의 중심을 기준으로 63.9 mm임을 확인하였다. 이후, 트랜스듀서의 중심 표면에서 수직 방향으로 10~80 mm, 수평 방향으로 -40~40 mm 범위의 음장을 측정 후 k-Wave 음장 시뮬레이션 결과와 곡선 접합(curve fitting)하여 트랜스듀서 모델의 설정 값을 도출하였다(표 1).

이후 앞서 구성된 k-Wave 시뮬레이션 환경에서 균일한 표

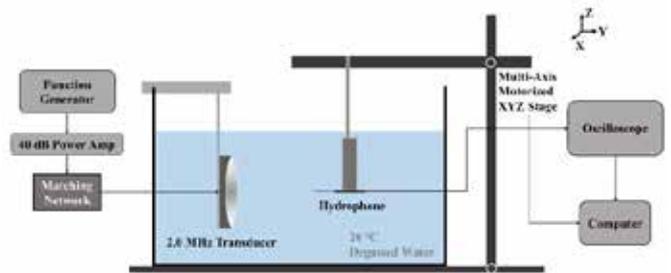


그림 1. HIFU 트랜스듀서 음향압력 측정 실험 모식도.

k-Wave simulation setting component	k-Wave simulation setting value
HIFU transducer frequency	2 MHz
Outside diameter of HIFU transducer	53.6 mm
Inside diameter of HIFU transducer	19.5 mm
Radius of HIFU transducer	64.2 mm
Speed of Sound of degassed water at 20 °C	1481 m s ⁻¹
Mass density of degassed at 20 °C	998 kg m ⁻³
Speed of Sound of Liver Phantom at 20 °C	1544 m s ⁻¹
Mass density of Liver Phantom at 20 °C	1044 kg m ⁻³

표 1. MATLAB k-Wave 시뮬레이션 설정 값.

면을 가진 생체 조직 모방 팬텀에 집속 초음파를 조사하는 모델을 설계하였다.

2.2 Dataset Extraction

MATLAB k-Wave를 이용하여 HIFU 트랜스듀서 중심부터 생체 조직 모방 팬텀 표면까지의 거리를 15~55 mm까지, 각도를 최대 40 °까지 변화시켜 1290개의 생체 조직 모방 팬텀의 표면 이미지와 최대 압력지점의 좌표를 추출하였다.

2.3 Multi-layer Perceptron Multivariate Regression Model

본 모델의 입력 값은 이미지 배열이며, 출력 값은 HIFU 트랜스듀서 중심으로부터의 수직 거리와 수평 거리이다. 회귀 모델을 만들기 위해 Python 라이브러리 중 하나인 Scikit-learn을 사용하였으며, HIFU에 의한 최대 음향압력의 2차원 위치를 출력하는 다변량 비선형 회귀모델이기 때문에 다층 퍼셉트론 회귀 알고리즘인 MLPRegressor를 사용하였다[2].

모델의 훈련 데이터셋을 늘리기 위해 전체 데이터셋의 90%를 모델 훈련에 사용하고 나머지 10%를 모델 평가에 사용하였으며, 학습 중 훈련 데이터의 20%로 검증(validation)을 하였다(그림 2).

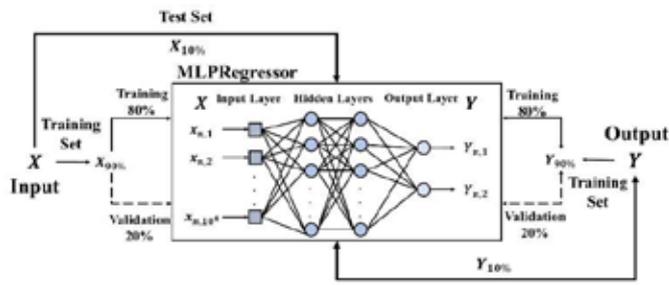


그림 2. HIFU 최대 압력 지점 예측 모델 구조.

3. 연구 결과

전체 데이터셋 중 10%인 129장의 사진에 대해 모델 평가를 진행하였다. 그 결과 수직방향과 수평방향에서의 R²와 평균 제곱근 오차(RMSE)는 각각 0.8226, 0.5047 mm과 0.9020, 0.0823 mm로 측정되었다.

본 모델을 최대 음향압력 지점의 수직방향과 수평방향에 대해 각각 단변량 회귀 모델을 만들어 비교해보았다. 그 결과, 단변량 모델이 수직방향과 수평방향에 대해 R²값에서 각각 0.0090과 0.0393로 조금 더 높았으나, 평균 제곱근 오차값의 경우 수평방향에서 다변량 모델이 0.0304 mm 더 좋은 성능을 보였다(그림 3. I, 표 2).

또한 곡선을 갖는 생체 조직 모방 표면 구간 이미지에 대한 모델의 결과를 나타냈을 때, 최대 음향압력의 80% 이상의 범위가 k-Wave 시뮬레이션 결과와 매우 유사함을 확인

		Multivariate MLP regression	Univariate MLP regression	Performance
R ²	Axial distance	0.8226	0.8316	-0.0090
	Lateral distance	0.9020	0.9413	-0.0393
RMSE [mm]	Axial distance	0.5047	0.2839	-0.2208
	Lateral distance	0.0823	0.1127	+0.0304

* Performance increase: (+) / Performance decrease: (-)

표 2. 다변량 MLP 회귀모델과 단변량 MLP 회귀모델의 성능 비교.

했다(그림 3. II).

4. Acknowledgements

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.2021R1C1C1008240). 본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호:RS-2022-00141091).

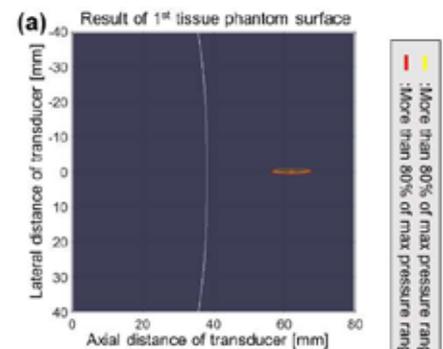
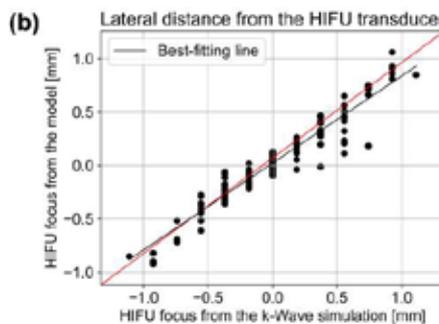
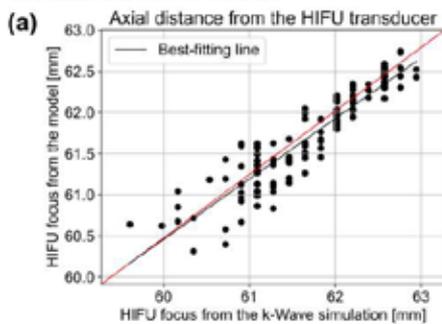
5. 참고 문헌

- [1] Ter Haar, G. (2016). HIFU tissue ablation: concept and devices. *Therapeutic ultrasound*, 3-20.
- [2] Feng, X., Ma, G., Su, S. F., Huang, C., Boswell, M. K., & Xue, P. (2020). A multi-layer perceptron approach for accelerated wave forecasting in Lake Michigan. *Ocean Engineering*, 211, 107526.

I. Cross-plot of the MLP regression Model

II. Curved tissue phantom surface

Multivariate MLP Model



Univariate MLP Model

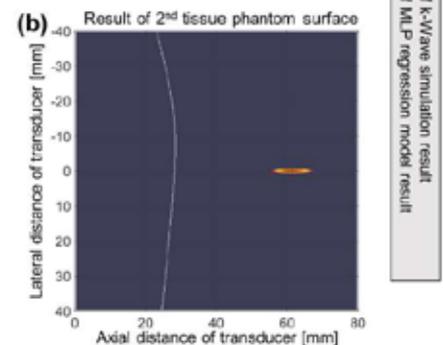
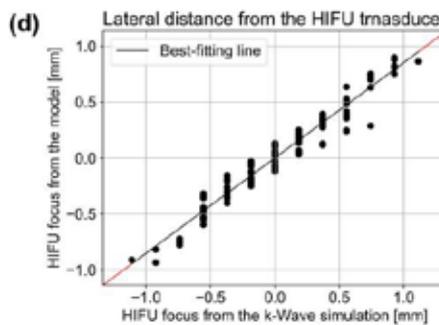
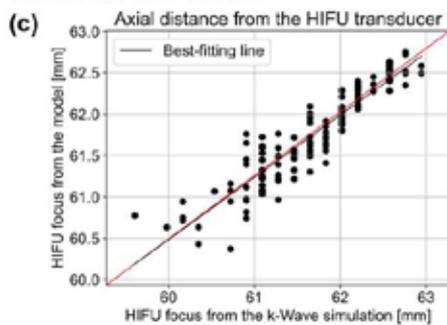


그림 3. I. HIFU 초점에 대한 수직, 수평 방향의 k-Wave 시뮬레이션과 다변량, 단변량 MLP 회귀모델의 예측 결과 비교 교차 도표. 빨간색 선은 1:1 정비례 그래프이며, 검은색 선은 best-fitting line이다. II. 균일하지 않은 곡선형 간 모형 표면에 대한 최대 압력의 80% 범위의 k-Wave 시뮬레이션 결과(노란색)와 다변량 MLP 회귀모델의 결과(빨간색) 비교.

Generalized linear model을 활용한 주량 예측 모델 개발

이현준¹, 원지혜^{1*}

부경대학교 컴퓨터·인공지능공학부 컴퓨터공학과¹

Development of the Drinking capacity prediction model using the generalized linear model

Hyunjun Lee¹, Ji Hye Won^{1*}

Department of Computer and Artificial Intelligence, Pukyong National University¹

*jhwon@pknu.ac.kr

Abstract

Having proper drinking habits can be a positive factor in social life and human relationships. However, excessive drinking can lead to physical health problems, mental health problems, social problems, economic problems, and safety problems. Therefore, this study developed a drinking capacity prediction model to help them recognize their own drinking volume and manage their drinking habits more effectively. Eight variables that affect alcohol capacity is selected, and the maximum daily drinking amount of 1115 people is used as data to empirically verify them. The GLM model is applied to the data affected by the alcohol capacity.

1. 연구 배경

대한민국에는 음주가무(飲酒歌舞)라는 용어가 있을 만큼 술을 마시고 노래를 부르면서 춤을 추는 문화에 대해 관대한 것을 알 수 있다. 그러나 한국의 관대한 알코올 소비 문화를 적절하게 활용하지 않을 경우, 건강 및 사회적 문제를 초래할 수 있다. 대한민국의 15세 이상 1인당 알코올 소비량은 7.9L로 OECD 평균과 비슷한 수치를 보이고 있으며[4], '질병관리청(2020), 2020국민건강통계'에 따르면 한국 성인 고위험음주율이 2020년 기준 14.1%에 이르고 있다[1]. 저위험 음주자와 비교하여 중위험, 고위험 음주자는 각종 질병의 발생위험성이 더 크고, 대부분의 질병이 고위험 음주자 일수록 발생 위험성이 높다[2]. 대한민국의 알코올 관련 사망은 2020년 기준 5,155명으로 집계되고 있고, 이러한 사망 사례는 대체로 고위험 음주자에 속하는 경우가 많다[5]. 알코올은 강한 중독성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 1군 발암 물질로 각종 질병과 암 발생의 원인이 되고 있다[3][5]. 과한 음주 습관은 질병을 유발하고, 더 나아가 자칫하면 사망에 이르게 할 수 있는 심각한 위험요소이다.

음주를 통해 사람들과 즐거운 추억, 행복한 기억을 만들어 내기도 하지만, 알코올 과다 소비로 인해 건강과 대인관계에 부정적인 영향을 가져올 수 있다. 건강한 생활과 즐거운 알코올 소비를 위해 적절한 음주습관이 필요하다. 알코올 대사 능력은 개인과 상황에 따라 차이가 있을 수 있으며, 자신의 알코올 대사 능력을 인지하여 적절한 양의 알코올을 섭취함으로써 알코올의 긍정적인 효과를 누릴 수 있다.

따라서 본 논문에서는 주량과 관련된 여러 요인들을 고려하여 알코올 소비자의 주량을 예측하고 적절한 알코올 소비를 장려하는 것을 목표로 연구를 진행하였다.

2. 연구 방법

2-1 제안된 실험 방법

본 연구에서는 주량을 예측하기 위해 GLM (Generalized Linear Models) 모델을 제안하였다. GLM은 선형 회귀 모델의 일반화이다. GLM은 종속 변수가 독립 변수의 선형 함수이고, 종속 변수가 연속적이고 일정한 분산으로 정규 분포를 따른다고 가정한다. 따라서 GLM은 주어진 데이터의 특성을 고려하여 최적의 확률 분포를 선택하여 예측 성능을 향상시킬 수 있는 효과적인 방법이다.

2-2 데이터 수집

본 연구에서는 HCP (Human Connectome Project) 데이터셋을 활용하였다. HCP는 주로 20대 ~ 30대 연령의 성인들을 대상으로, 뇌 기반 연구를 진행하기 위해 만들어진 데이터셋이다. 이 연구에서는 주로 알코올과 관련된 데이터들을 다루었다.

2-3 데이터 전처리

1,205명의 데이터 중 결측이 있는 데이터를 제외하고 1,115명의 데이터를 연구에 사용했다. 주량을 예측하는 모델을 만들기 위해서는 주량 변수와 상관관계가 있는 변수들을 추출해야 하는데, 이는 GLM covariate 분석을 통해, $p\text{-value} < 0.05$, $|z\text{-score}| > 2.0$ 기준에 해당하는 변수들을 추출했다.

표 1. 추출된 변수 목록

covariate	coef	std-err	z	p-value
Avg_Weekend_Drinks_7days	0.1775	0.022	7.896	0.000
SSAGA_Alc_D4_Dp_Sx	0.2681	0.023	11.610	0.000

SSAGA_Alc_D4_Ab_Dx	0.1321	0.022	5.923	0.000
Strength_Unadj	0.1648	0.030	5.413	0.000
SSAGA_ChildhoodConduct	-0.0638	0.022	2.901	0.004
SSAGA_Alc_Age_1st_Use	-0.2824	0.023	12.316	0.000
Gender	0.1952	0.031	6.223	0.000

표 1의 coef (coefficient)는 독립변수의 계수를 의미하며, 해당 변수가 종속변수에 미치는 영향을 알 수 있다. str-err (standard error)는 해당 계수의 표준오차를 나타낸다. z값은 독립변수의 신뢰성을 입증하는 지표이며, 해당 계수가 표준 오차에 비해 얼마나 효율적인지 나타낸다. p-value는 해당 계수가 유의성을 평가한다.

독립 변수 (표 1의 covariate에 해당)는 주량 예측 모델에 활용된 총 7개의 변수로, 주말간 먹는 알코올의 양의 평균(Avg_Weekend_Drinks_7days), 알코올의존도(SSAGA_Alc_D4_Dp_Sx), 알코올남용경험(SSAGA_Alc_D4_Ab_Dx), 운동능력(Strength_Unadj), 어린 시절 행동 문제(SSAGA_ChildhoodConduct), 알코올을 처음 섭취한 연령(SSAGA_alc_Age_1st_Use), 성별(Gender)이다. 종속변수(y)는 주량 데이터를 선정하였다. 이러한 변수 간의 스케일 차이를 보완하여 모델 성능을 향상시키기 위해 데이터 특성에 맞는 StandardScaler를 활용하여 스케일링을 진행하였다.

2-4 모델링

GLM은 'General Linear Regression Model'의 약어로 선형 회귀 모델의 일반화를 의미한다. GLM은 하나 이상의 독립 변수(covariate)와 종속변수(response)간의 관계를 예측하는데 널리 사용되는 통계 모델이다. 일반적으로 $\eta = \beta_1 + \beta_2 x$ 와 같은 형태로 표현되며, 이 식은 독립 변수와 종속 변수 간의 선형 관계를 나타낸다. [6]

본 연구는 최종 결정된 7개의 변수가 다중공선성이 낮고, 종속변수에 관련 있는 연속형 데이터임을 고려하여 GLM의 Gaussian 분포를 사용하였다. Gaussian 분포는 대칭적으로 분포하는 정규 분포를 의미하고, 이 분포를 활용하여 모델을 구성했다. 결정된 독립변수들을 GLM에 학습시키고, 종속 변수인 주량을 예측하는 모델을 만들었다. 모델의 성능은 R-square와 RMSE지표로 확인하였다.

3. 연구 결과

그림1은 GLM이 주량을 예측한 결과를 시각적으로 표현한 것이다. 그래프의 x축은 실제 주량을 나타내고, y축은 예측한 주량을 나타내고 있다. 검은 점들은 모델의 예측 값을 나

타내며 빨간색 실선은 예측 값과의 일치치를 나타낸다. 그래프를 통해 예측 모델의 성능을 직관적으로 평가한다.

그림1. 예측값과 실제값 산포도 그래프

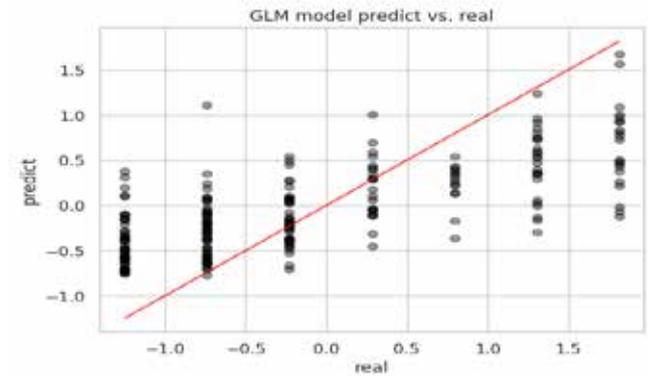


표2. 모델 성능 평가

Model	Adjusted R ²	RMSE
GLM	0.659	0.737

표2는 모델의 성능 지표를 나타내고 있다. GLM의 R²값은 0.659로, 종속 변수의 분산을 약 66%로 설명하고 있다. 또한 모델의 RMSE값은 0.737이다. 본 실험에서 사용한 주량의 최댓값과 최솟값은 [x, y]으로 GLM를 통해 긍정적인 결과를 얻었음을 시사한다. 이 모델을 통해 개인의 주량을 인지하여 음주관련문제를 예방하고 올바른 알코올 소비 습관을 장려하는데 기여할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업 (2022R111A1A01067865)임과 동시에, 정부(과학기술정보통신 부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2023-00242528).

5.참고 문헌

- [1] 질병관리청, 2020국민건강통계(2020)
- [2] 이선미 등(2012), 건강보장 재원확보를 위한 건강위험요인 부담금 부과방안. 국민건강보험공단
- [3] IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Personal habitsand indoor combustion. vol 100E.
- [4] OECD. OECD Health statistic data 2020
- [5] 보건복지부, 2023년 지역사회 통합건강증진사업음주폐해 예방(2023)
- [6] SHANJIDA AKHTER(2015), Generalized Linear Modeling for Cottage Insurance Data.

효과적인 음성 향상을 위한 위상 정보가 반영된 이중 분기 인공지능 모델

고형일¹, 원동현¹, 주찬희², 조은혜², 이주원², 우승택³, 나승대⁴, 김명남⁵

경북대학교 대학원 의용생체공학과¹, 경북대학교병원 생명의학연구원², 동서울대학교 전자공학과³,

경북대학교병원 의공학과⁴, 경북대학교 의과대학 의공학교실⁵

Dual-branch artificial intelligence model reflecting phase information for effective speech enhancement

1 Dept. of Medical & Biological Eng., Graduate School, Kyungpook Nati. Univ., 2 Dept. of Biomedical Res. Inst., Kyungpook Nati. Univ. Hospital, 3 Dept. of Electronic Eng., Dong Seoul Univ., 4 Dept. of Biomedical Eng., Kyungpook Nati. Univ. Hospital, 5 Dept. of Biomedical Eng., School of Medicine, Kyungpook Nati. Univ.

*kimmn@knu.ac.kr

Abstract

Most state-of-the-art approaches to speech enhancement (SE) using deep neural networks (DNNs) face several limitations. These limitations include the significant performance degradation attributed to the underutilization of information embedded in the phase spectrum and the challenge of direct phase estimation due to the irregular phase structure, even when attempted. In this paper, we introduce a novel dual-branch deep neural network (DDNN) to address these issues. Our main idea involves indirectly estimating the phase by separately enhancing the real and imaginary parts of the more structured spectrum, unlike direct phase spectrum estimation methods. The architecture designed for this purpose is carefully crafted to exploit the strong temporal and spectral dependencies in speech signals. The advantages of the proposed DDNN model over well-known DNN-based SE methods have been demonstrated through objective comparative experiments.

1. 연구 배경

소음 간섭은 자동 음성 인식(ARS) 및 스마트 보청기와 같은 다양한 음성 신호 처리 시스템에서 원신호의 품질과 명료도를 감소시킨다. 다양한 소음 환경에서 고품질 음성 신호를 재구성하기 위해서는 배경 소음을 제거하고 지각 품질을 향상시키는 음성 향상 기술이 전처리 모듈로서 필수적이다. 최근 몇 년 동안 점점 더 빠른 컴퓨팅 하드웨어가 개발되고 대규모 데이터 세트가 사용 가능해지면서, 음성 향상 분야에서도 딥러닝 기술이 활용된 다양한 방식들이 뛰어난 성능을 보이며 주목을 받고 있다. 딥러닝 기반 음성 향상 방식은 일반적으로 단시간 푸리에 변환(short-time fourier transform, STFT)을 활용해 스펙트럼의 잡음 성분을 제거하는 마스크 함수를 추정하거나 깨끗한 음성 스펙트럼을 직접 예측하는 것을 목표로 한다. 음성 향상에서 크기와 위상으로 구성된 STFT 스펙트럼은 주로 크기 값이 사용되는데, 규칙적인 크기 스펙트럼은 학습하기 쉬울 뿐만 아니라 음성 및 잡음 구성 요소를 구별하는 데에도 효과적이기 때문이다. 그에 반해 위상 스펙트럼은 불규칙적인 구조를 가지고 있어 명시적 추정이 어렵다는 단점으로 인해 대부분 무시되어 왔다. 그러나, 최근 연구 결과에서는 음성 향상의 맥락에서 위상 정보의 역할과 중요성이 지적되었으며, 이에 따라 위상을 정확하게 향상하기 위한 다양한 방법들이 제안되고 있다.

Hu 등은 복소수 연산이 가능한 신경망을 통해 복소 마스크(complex ideal ratio mask, cIRM) 함수를 모델링하여, 복소수 스펙트럼 영역에서 크기와 위상을 한 번에 향상하는 DCCRN(deep complex convolution recurrent network) 모델을 제안하였다[1]. 그러나 이러한 cIRM 기반 모델은 복소수 영역 모델링의 까다로움으로 인해 여전히 위상을 잘 추정하지 못하고 있음을 후속 연구 결과를 통해 확인할 수 있다.

이러한 문제를 해결하기 위해 본 논문에서는 스펙트럼의 실수부와 허수부를 개별적으로 향상시키는 새로운 네트워크를 제안한다. 제안한 방법은 인코더-순환 모듈-디코더로 구성된 3단계 프레임워크로 설계되었으며, 인코더와 디코더는 높은 수준의 특징을 추가로 추출하고 특징 맵의 수용 영역을 확대하는 TCN(temporal convolutional network)이, 그리고

순환 모듈에는 데이터의 장기적인 시간 종속성을 모델링할 수 있는 LSTM(long short-term memory)이 도입되었다.

2. 연구 방법

깨끗한 위상을 추정하는 일은 특히 낮은 신호대잡음비(signal-to-noise ratio, SNR) 환경에서 중요하다. 수식 (1)은 잡음 세기에 따른 위상 왜곡 현상을 나타낸다.

$$\theta_y(t, f) = \arctan\left(\frac{\text{Imag}(X(t, f) + N(t, f))}{\text{Real}(X(t, f) + N(t, f))}\right) \approx \theta_x(t, f), X(t, f) \gg N(t, f) \quad (1)$$

여기서 $\theta_y(t, f)$ 와 $\theta_x(t, f)$ 은 잡음이 있는 음성 신호, 그리고 깨끗한 음성 신호의 위상 스펙트럼을 나타내며, $X(t, f)$ 와 $N(t, f)$ 는 각각 음성과 잡음 스펙트럼을 나타낸다. 수식 (1)과 같이 SNR 레벨이 충분히 높을 경우 깨끗한 음성의 에너지는 잡음의 에너지보다 훨씬 크기 때문에 잡음이 있는 위상과 깨끗한 위상의 차이가 작지만, 반대로 SNR 레벨이 낮을 경우 위상차가 크게 벌어질 수 있다.

그러나 위상은 복잡하고 불규칙적이기 때문에 정확한 위상을 직접적으로 추정하는 것은 매우 까다롭다. 그림 1은 음성 신호의 스펙트럼을 시각화한 결과를 나타낸다.

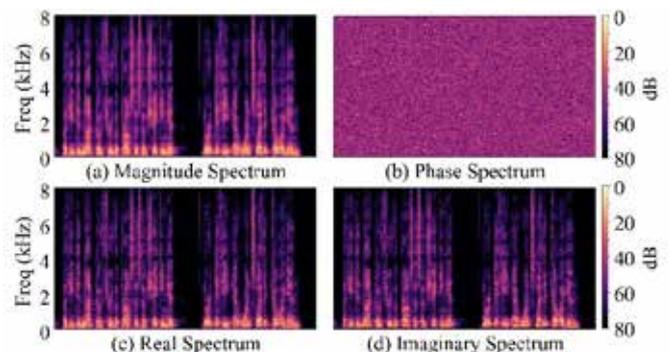


그림 1. 음성 신호의 4가지 스펙트럼 구조

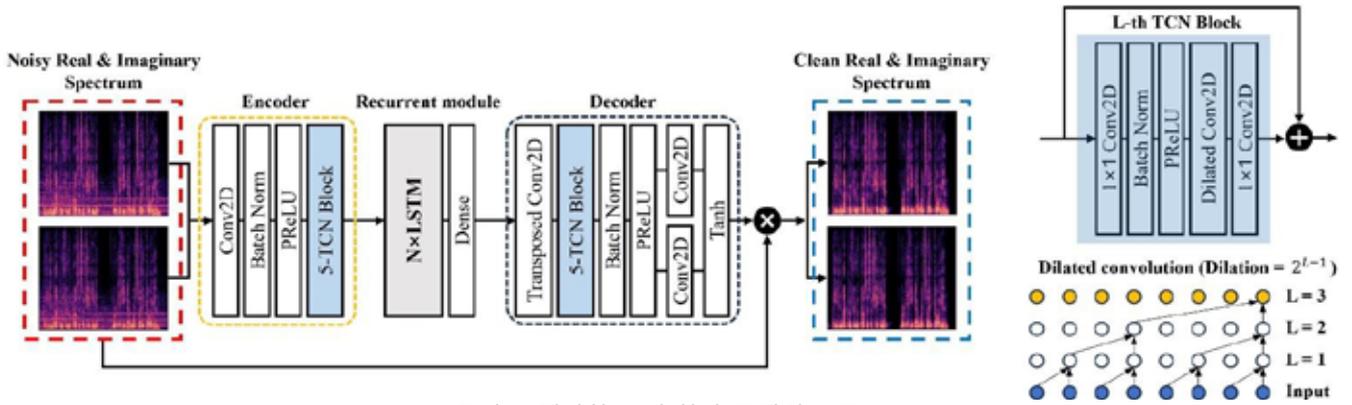


그림 2. 제안한 음성 향상 모델의 구조

그림 1과 같이 스펙트럼의 실수부와 허수부는 위상 보다 규칙적인 스펙트럼 구조를 가지고 있기 때문에 추정이 용이하다. 따라서 스펙트럼의 실수부와 허수부를 개별적으로 향상시키는 네트워크를 제안하였으며, 그림 2는 제안한 음성 향상 모델의 세부 구조를 나타낸다.

그림 2와 같이 네트워크 입력은 STFT를 통해 실수부와 허수부로 나누어지고 TCN으로 구성된 인코더를 통해 스펙트럼의 구조적 특징 표현을 효과적으로 학습할 수 있다. 이는 추출된 특징이 확장 합성곱을 통해 넓은 수용 영역을 가지기 때문이다. 세부적인 TCN 블록의 구조는 Lin 등이 제안한 모델[2]을 기반으로 설계하였으며 스펙트럼 사이에 존재하는 장기간 시간 종속성을 모델링하기 위해 LSTM을 순환 모듈로 사용하였다. 이후 디코더에서는 학습된 정보들을 기반으로 깨끗한 스펙트럼 실수 및 허수부에 맞는 이상적인 마스크를 각각 재구성한다. 입력 데이터의 윈도우 크기, 홉 길이는 32ms, 16ms를 사용하였으며, 인코더와 디코더는 각각 3개의 반복 계층으로 구성되며 (1,7)의 커널 크기와 (32, 64, 128)의 채널 수를 갖는 합성곱 층이 사용된다. 디코더의 마지막에 존재하는 합성곱은 (1,1)의 커널 크기를 가지며 마스크의 실수부와 허수부를 출력한다. 또한 LSTM과 밀집 층의 크기(노드)는 각각 128, 512를 사용한다.

학습 데이터는 DNS challenge에서 공개된 음성 및 잡음 데이터를 기반으로 16kHz의 샘플링 주파수와 -5~20dB의 SNR 범위를 갖도록 200시간 분량 내에서 제작하였으며, 학습 검증 및 테스트 별로 약 8:1:1의 비율로 나누어 사용하였다. 원활한 학습을 위해 학습률, 손실 함수, 그리고 최적화 알고리즘은 각각 0.001, 단위 불변 SNR 함수, 그리고 Adam을 활용했으며 Tensorflow 환경에서 구현하였다.

3. 연구 결과

실험에는 PESQ, STOI 및 Segmental SNR을 포함한 세 개의 객관적인 평가지표가 사용되었다. 표 1은 평가지표들을 통해 측정된 모델 별 음성 신호의 명료도 및 품질을 나타낸다.

표 1. 테스트 데이터에 대한 모델 별 성능 평가 결과

SNR	Model	SSNR	PESQ	STOI
-5dB	DCCRN	2.39	1.49	0.8139
	Proposed	9.04	1.86	0.8697
0dB	DCCRN	5.27	1.95	0.8777
	Proposed	11.19	2.23	0.9195
5dB	DCCRN	8.57	2.48	0.9283
	Proposed	13.69	2.67	0.9529
10dB	DCCRN	11.52	2.84	0.9571
	Proposed	16.16	3.11	0.9737

표 1과 같이 제안한 음성 향상 모델이 모든 SNR 환경에서 기존 모델인 DCCRN을 능가하는 것을 확인할 수 있다. 제안한 모델은 평균적으로 품질과 명료도에서 소음 환경에 따라 약 15%, 9%, 5%, 5%의 품질 향상 능력을 보였다. 그림 3은 제안한 모델과 기존 모델이 추정된 위상 정보가 실제 깨끗한 음성의 위상과 얼마나 차이가 있는지를 나타낸다.

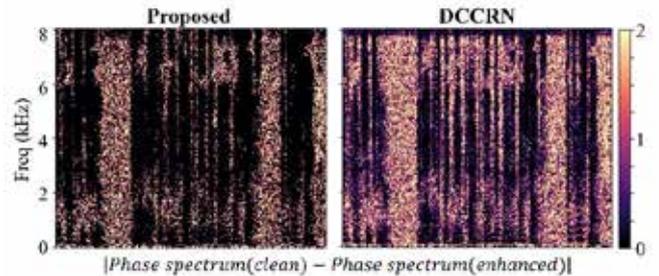


그림 3. 음성 향상 모델에서 추정된 위상의 오류 값

그림 3과 같이 제안한 모델이 기존 모델보다 전반적으로 잘못 추정된 위상 스펙트럼 부분이 적음을 확인할 수 있었으나, 제안한 방법 역시 아직까지 위상을 완벽하게 복원하지 못하는 것을 확인하였다. 이러한 결과의 원인은 목표 값과 예측 값의 차이를 볼 때 시간 영역의 손실 함수만 고려했기 때문이라고 판단된다.

본 연구에서는 cIRM를 사용하지 않고 스펙트럼의 실수부와 허수부를 개별적으로 향상하여 위상을 보다 정확히 모델링할 수 있는 새로운 모델을 제안하였다. 제안한 모델은 검증된 평가지표들과 다양한 SNR 환경 분석을 통해 뛰어난 위상 추정 및 음성 향상 능력을 보였으며, 특히 열악한 SNR 환경에서 좋은 성능 향상을 보였다. 추후 연구에서는 손실 함수를 SNR 뿐만 아니라 위상차를 인식할 수 있게 수정하여 연구를 진행할 예정이다.

4. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (Nos. NRF-2022R1A2C2009716, RS-2023-00279169).

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.
- [2] J. Lin, A.J.d.L. van Wijngaarden, K.C. Wang, and M.C. Smith, Speech enhancement using multi-stage self-attentive temporal convolutional networks. *IEEE/ACM Trans. Audio Speech Lang. Process.*, Vol 29, p.3440–3450, 2021.

원자 힘 현미경을 활용한 엑소좀 표면 분석을 통한 딥러닝 기반 폐암 진단 연구

박수현¹, 김해영², 반재필², 구교권^{1*}, 이윤희^{1*}

¹대구경북과학기술원 ICT 연구본부, ²금오공과대학교 전자공학부

Deep Learning-Assisted Diagnosis of Lung Cancer Using Exosome Analyzed via Atomic Force Microscopy

Soo Hyun Park¹, Haeyoung Kim², Jaepil Ban², Gyogwon Koo^{1*} and Yoonhee Lee^{1*}

¹ICT Research Institute, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology, Korea

²School of Electronic Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Korea

*gkoo@dgist.ac.kr; yoonhee@dgist.ac.kr

Abstract

Exosomes, integral to cell-to-cell communication, are emerging as potent diagnostic markers for cancer. In our study, we employed atomic force microscopy (AFM) to delve into the nanomechanical properties of exosomes sourced from non-small lung cancer cells (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. Through AFM imaging, we assessed the topographical and mechanical attributes of these exosomes, obtaining three specific quantitative images: height, slope, and Young's modulus. Using the ResNet deep learning framework, we analyzed these AFM images and achieved advanced performance in distinguishing between exosome types, with the A549 class showing the highest classification accuracy. This research underscores the potential of merging deep learning with AFM-derived exosome data for more precise lung cancer diagnostics.

1. 연구 배경

엑소좀은 세포 간의 소통 메커니즘에서 핵심적인 역할을 하는 50~150 나노미터 직경의 작은 원형 유기체로 알려져 있다. 특히 암, 그 중에서도 폐암에서 발견되는 엑소좀은 그 진단 마커로서의 잠재력을 지니고 있다.

원자 힘 현미경 (AFM, atomic force microscopy)은 세포나 분자의 표면 물성을 높은 해상도로 관찰할 수 있는 기술로, 엑소좀과 같이 부드러운 나노 입자 표면을 물 속에서 조사하는데 적합하다 [1]. 본 연구는 폐암 세포 유래 엑소좀의 AFM 표면 물성 이미지를 활용하여 폐암의 진단에 기여할 수 있는 딥러닝 기반 알고리즘의 개발에 중점을 둔다.

폐암은 전 세계적으로 높은 발병률과 사망률을 가진 암 중 하나로, 특히 80~85%의 비소세포폐암 환자 중 아시아 지역, 특히 한국에서는 약 50%의 환자에서 상피 세포 성장 인자 수용체 (EGFR) 유전자 돌연변이가 확인된다. EGFR 돌연변이는 폐암의 전이 및 EGFR 억제제에 대한 내성 발생에 연관되어 있다. EGFR과 같은 발암성 수용체들은 세포막의 지질 환경과 물성을 변화시키는 것으로 알려져 있기 때문에 [2], 엑소좀의 지질막 표면 조성물과 물성 역시 EGFR에 따라 변화될 것으로 예상된다.

본 연구는 AFM 표면 분석을 이용하여 정상 폐상피세포 (BEAS-2B)와 정상 EGFR을 가진 비소세포폐암 세포 (A549), 그리고 한 개의 유전체 돌연변이 EGFR을 가진 비소세포폐암 세포 (PC9)와 2 개의 유전체 돌연변이를 가진 비소세포폐암 세포 (PC9GR)에서 유래한 엑소좀의 나노스케일 해상도의 물성 이미지를 얻는다 (그림 1).

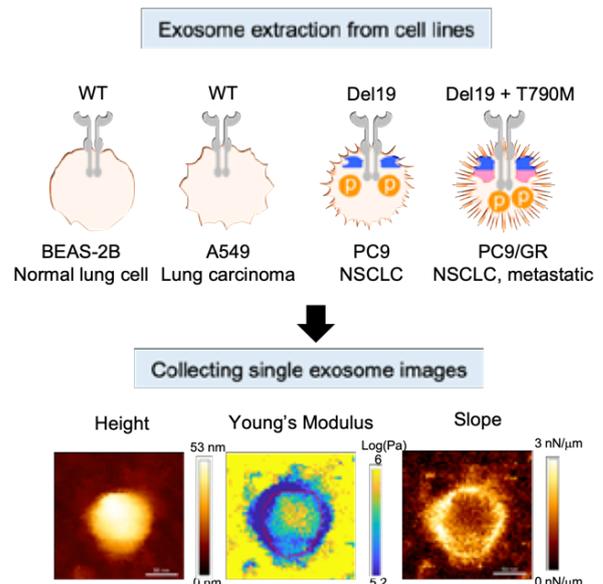


Figure 1. 비소세포폐암 세포 및 정상 폐상피세포 유래 엑소좀의 AFM 분석.

획득한 이미지 정보를 활용하여 엑소좀을 식별하는 알고리즘을 테스트하고, EGFR 변이 및 폐암 유래 엑소좀을 정밀 분석함으로써, 이를 의료 진단에 활용하는 가능성을 탐구한다.

2. 연구 방법

1) 폐암 세포와 정상 세포로부터 유래된 엑소좀 4종의 나노스케일 물성 이미지 획득

원자 힘 현미경의 AFM 탐침으로 단일 엑소좀의 표면을 나노 미터 해상도로 스캔 하여 총 3 가지의 3 차원 정량

이미지를 동시에 획득 할 수 있다. 각 이미지는 엑소좀의 높이 (height, nm), AFM 탐침이 시료를 누르면서 발생하는 캔틸레버의 휘어짐의 변화 (slope, N/m), 엑소좀의 경도 (Young's modulus, Pa)에 대한 정보를 포함한다 (그림 1).

2) 딥러닝 기반 엑소좀 AFM 이미지 식별 알고리즘 테스트

입력 데이터는 각 3 가지의 3 차원 정량 이미지 정보를 채널 방향으로 쌓아 구성하며, 학습용 데이터 1510개, 검증용 데이터 378개, 테스트 데이터 480개를 사용한다 (그림 2). 분류 알고리즘의 Convolution Neural Network (CNN) 파트로는 많이 사용되는 ResNet [3]을 적용하며, 최적화 기법과 손실 함수로는 각각 Adam optimizer [4]와 Cross Entropy를 사용한다.

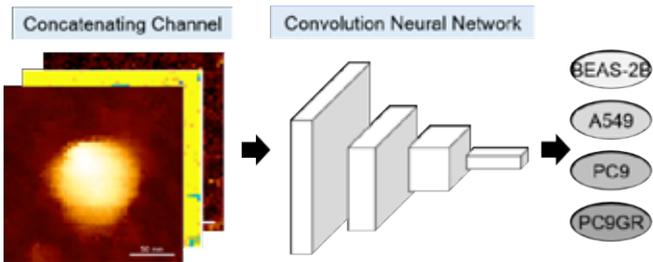


Figure 2. CNN 기반의 분류 알고리즘 및 데이터 구성도.

3. 연구 결과

다양한 CNN 모델을 사용하여 실험을 수행한 결과, ResNet101 모델이 가장 우수한 성능을 보였다. 학습 에포크에 따른 학습과 검증 데이터에 대한 정확도 예시는 그림 3a에 나타나 있다. 검증용 데이터에서 가장 높은 정확도를 가지는 모델을 선택하여 테스트 정확도를 평가하였다 (표 1).

Table 1. CNN 모델별 테스트 정확도

CNN 모델	정확도 (%)
ResNet34	63.33
ResNet50	62.92
ResNet101	65.42
ResNet152	64.17

ResNet101의 ROC (receiver operating characteristics) 곡선의 각 클래스별 AUC (area under the ROC curve)는 0.97, 0.86, 0.85, 0.84 이다 (그림 3b). AUC 값이 0.97로 가장 높은 A549 클래스는 다른 클래스들에 비해 높은 식별 능력을 보여주며, 이는 A549 클래스의 엑소좀 특성이 더 명확하게 나타나거나, 학습 데이터가 더 잘 구성되었을 가능성이 있다. 그에 반해, PC9과 PC9GR의 AUC 값이 상대적으로 낮고, confusion matrix 결과를 통해 보면, PC9과 PC9GR의 특징 유사도가 높아 보인다 (그림 4). BEAS-2B의 경우에는 PC9, PC9GR과는 확연히 식별되나 A549로 오식별되는 것을 확인하였다. 추가 데이터 확보와 데이터 전 처리 기법을 적용하여 의료 진단

에의 활용 가능성을 높일 것이다.

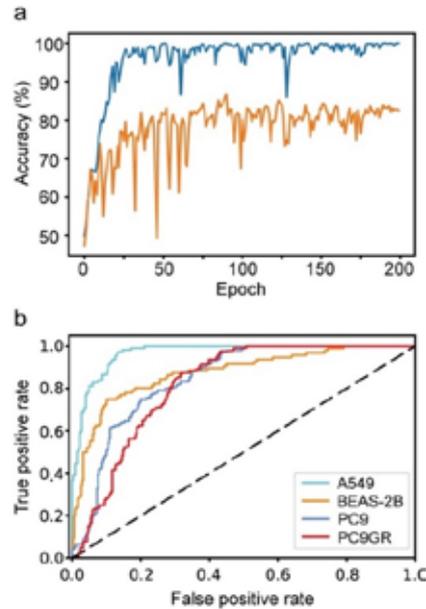


Figure 3. ResNet101 기반의 성능 평가. a) ResNet101의 학습과 검증 데이터에 대한 정확도 변화. b) ResNet101의 테스트 데이터에 대한 ROC 곡선.

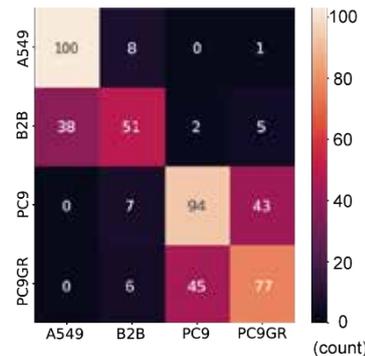


Figure 4. Confusion Matrix 기반의 클래스별 식별 결과.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022 R1A2C109205012 and NRF-2022R111A1A01068227)

5.참고 문헌

[1] Ridolfi, A. et al. AFM-based high-throughput nanomechanical screening of single extracellular vesicles. *Anal. Chem.* 2020, 92 (15), 10274-10282.
 [2] Bi, J. et al. Oncogene Amplification in Growth Factor Signaling Pathways Renders Cancers Dependent on Membrane Lipid Remodeling. *Cell Metab.* 2019, 30(3):525-538.
 [3] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun. Deep residual learning for image recognition. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* 2016, 770-778.
 [4] D. P. Kingma and J. Ba, Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.

좌심방 3차원 해부생리 특징을 활용한 그래프 신경망기반 심방세동 재발 예측

이재형¹, 권오석², 박희남², 신항식^{3*}

¹울산대학교 아산융합의학원 의공학전공, ²연세대학교 의과대학 연세의료원, ³울산대학교 의과대학 서울아산병원

Graph Neural Network-Based Atrial Fibrillation Recurrence Prediction Using Left Atrial Three-Dimensional Anatomical and Physiology Characteristics

Jaehyung Lee¹, Oh-Seok Kwon², Hangsik Shin^{3*} and Hui-Nam Pak²

¹Department of Medical Science, Asan Medical Institute of Convergence Science and Technology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

²Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

³Department 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 predict atrial fibrillation recurrence based on a graph neural network utilizing 3D mesh data of the left atrial electrophysiology. The data was sourced from Yonsei University Health System, encompassing 93 patients (17 with atrial fibrillation recurrence and 76 without recurrence). Through preprocessing, the data was transformed into a graph format. Model performance was compared across three data types: solely using coordinate information, combining coordinates with Voltage, and integrating coordinates with Local Activation Time. The data combined with Voltage displayed the highest AUC of 0.701, while the data combined with Local Activation Time showed the highest sensitivity of 94.4%. This validates the potential of using 3D mesh data of electrophysiology and graph neural networks for predicting atrial fibrillation recurrence.

1. 서론

심방세동은 부정맥의 일종으로 1-4%의 유병률을 보이고 심장질환, 뇌질환뿐만 아니라 심할 경우 사망을 유발한다 [1]. 치료로는 주로 약물치료, 전극 도자 절제술을 진행하지만, 성공률은 50-80% 정도이며, 10-20% 가 재발한다 [2]. 심방세동 재발의 가장 큰 요인은 좌심방 크기와 같은 해부구조로 알려져 있으나 [3], 심장 생리 특징 또한 주요한 요인으로 지목된다 [4]. 심장의 해부구조나 생리적 특성을 이해하기 위해서는 심장을 그대로 본 따 3차원으로 모델링한 해부구조 데이터가 사용된다 [5]. 그래프 신경망(Graph neural network, GNN)은 불규칙하고 구조화되지 않은 데이터를 처리하는데 적합하며, 점과 점 집합 간의 관계를 추출할 수 있는 것으로 알려져 있으므로 [6], 심장을 3차원 메쉬(mesh)화 하는 과정에서 규칙적으로 표현되지 않은 비정형 데이터를 처리하는데 유용할 수 있다.

본 연구는 좌심방의 해부 구조를 반영하는 3차원 좌표 정보와 심방 전기생리 특성을 나타내는 전압맵 (Voltage map, Vm)과 국소활성시간 맵 (Local Activation Time map, LATm)을 기반으로 그래프 신경망을 통해 전극도자절제술 이후 심방세동 재발을 예측하는 모델을 개발하고 성능을 검증하는 것을 목표로 한다.

2. 방법

2.1 데이터

본 연구에서는 연세대학교 의료원에서 획득한 심방세동 환자 93명의 3차원 해부구조의 좌심방 데이터를 사용하였다. 데이터는 400,000-500,000개의 노드와 각 노드마다 좌표정보와 Vm, LATm정보로 구성되었다. Vm은 심방의 전기 전압, LATm은 심방 세포 활동전위가 시작된 시점부터 세포가 활성화되기까지의 시간을 나타낸다. 데이터는 EnSite NavX™(St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA)를 사용한 카테터로 측정된 생리 정보와 환자 CT 심장 영상을 전용 소프트웨어로 병합하여 생성되었다 [7]. 93명중 17명은 전극도자절제술 이후, 3개월에서 5년 사이에 심방세동이 재발한 환자이다.

2.2 전처리

400,000-500,000개의 노드를 가진 데이터를 인공지능 모델에 적용시 비용이 매우 커지기 때문에 노드 수를 줄일 필요가 있다. 다운 샘플링은 'Quadric Error Metrics'방법을 이용하였으며 [8], 목표 노드 수를 2,000개로 지정하였다. CT 영상과의 병합으로 인해 상대 좌표계로 표현되는 환자별 좌심방의 위치를 고려하여, X, Y, Z 각 좌표축의 최소값이 0이 되도록 이동 변환을 수행하였다.

그림 1은 다운 샘플링된 해부구조를 보여준다. 다운 샘플링된 해부구조의 노드 정보를 그래프의 노드 정보로 매핑하고, 해부구조를 이루는 삼각형 정보를 이진 인접 행렬로 변환하여 그래프 신경망 모델에 적합한 그래프 데이터를 생성하였다.

2.3 모델

연구에서 사용한 모델은 총 4개의 그래프 컨볼루션 레이어와 전역 평균 풀링(global average pooling), 완전 연결 층(fully connected layer)의 순서로 이루어져 있다. 그래프 컨볼루션 레이어는 'tanh'활성화 함수를 사용하였으며, 채널 수는 각 32, 128, 256, 512로 구성하였다.

완전 연결 층은 'ReLU'활성화 함수와 각 노드 수 32, 16으로 구성되며 'Sigmoid'활성화 함수의 출력층과 연결 되어있다. 매 그래프 컨볼루션 레이어마다 이진 인접 행렬과 0.5의 드롭 아웃(drop out) 레이어를 통과한 값이 입력된다. 모델의 옵티마이저는 Adam을 사용하였으며 학습률은 0.0001을 사용했다. 학습 조기종료는 손실 값을 기준으로 'patience'을 50, 'restore_best_weights' 옵션을 사용하여 가장

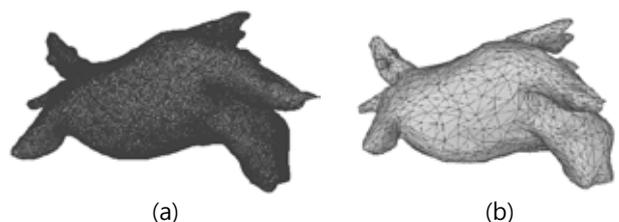


그림 1. (a) 원본 해부구조 (b) 다운 샘플링된 해부구조

높은 성능의 가중치를 사용하였다.

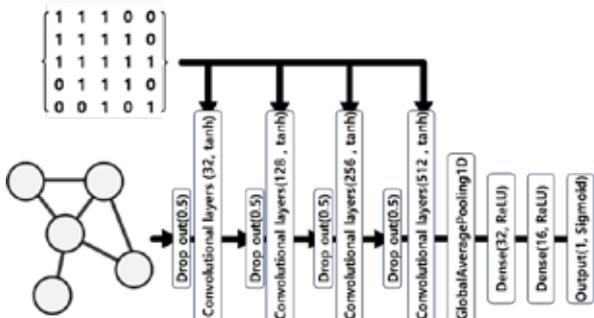


그림 2. 그래프 신경망 구조

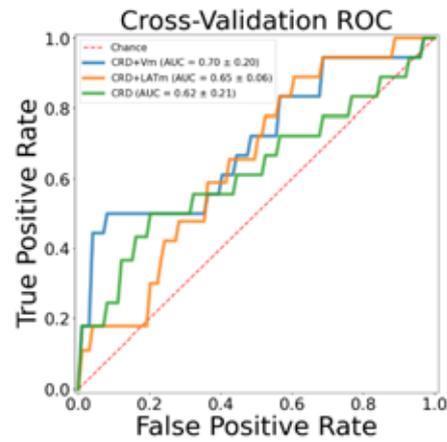


그림 3. 데이터에 따른 모델 성능 곡선

*CRD: Coordinates, Vm: Voltage map, LATm: Local Activation Time map

2.4 모델 평가

모델 평가는 3겹 교차 검증 방식을 사용하였고, 좌표 정보만, 좌표와 Vm결합, 그리고 좌표와 LATm을 결합한 3가지 데이터 형태로 수행하였다. 평가에 사용한 지표는 최적 임계 값에서 균형 정확도, 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성 예측도, AUROC (area under the receiver operating characteristic curve), AUPRC (area under the precision-recall curve)을 확인하였다. 본 연구는 Ubuntu 22.04.2 LTS에서 512GB 램, RTX3090가 탑재된 환경에서 Python(3.10.9)-Keras(2.13.0), spectral(1.2.0)를 사용하였다.

3. 결과

표 1은 3가지 형태의 그래프 데이터를 학습한 모델의 성능을 보여주며, 그림 3은 3가지 모델 별 교차 검증의 평균 성능 곡선을 보여준다. 좌표 정보만 사용한 모델의 성능은 AUROC 0.624, AUPRC 0.436, 민감도 50%를 보였으며, 좌표 정보와 Vm을 함께 사용한 모델의 성능은 AUROC 0.701, AUPRC 0.523, 민감도 72.2%, 좌표 정보와 LATm을 함께 사용한 모델 성능은 AUROC 0.648, AUPRC 0.367, 민감도 94.4%를 보였다. 좌표 정보만 사용한 모델에 비해 Vm을 함께 사용한 경우 전반적으로 성능이 향상되었지만 편차는 증가하였다. LATm을 함께 사용한 경우 일부 성능이 증가하였고 편차가 감소하였다.

4. 결론

좌심방 해부구조의 좌표 정보만을 이용한 모델로 심방세동 재발을 예측했을 때, 그래프 신경망이 심방세동 재발의 요인인 좌심방의 크기 특성을 효과적으로

표 1. 입력 데이터에 따른 심방세동 재발 예측 평균 성능

Feature	CRD	CRD+Vm	CRD+LATm
AUROC	0.624 (±0.205)	0.701 (±0.205)	0.648 (±0.059)
AUPRC	0.436 (±0.121)	0.523 (±0.206)	0.367 (±0.026)
BAC(%)	69.8 (±14.6)	76.1 (±17.6)	68.2 (±4.9)
SEN(%)	50.0 (±36.0)	72.2 (±39.3)	94.4 (±7.9)
SPE(%)	89.6 (±7.9)	80.1 (±25.6)	42.0 (±7.5)
PPV(%)	63.3 (±26.2)	71.1 (±29.9)	26.7 (±0.8)
NPV(%)	89.3 (±7.6)	94.4 (±7.9)	97.2 (±3.9)

*CRD: Coordinates, Vm: Voltage map, LATm: Local Activation Time map, AUROC: Area under ROC curve, AUPRC: Area under PR curve, BAC: balanced accuracy, SEN: sensitivity, SPE: specificity, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

반영했다고 판단된다. Vm와 LATm을 추가로 통합하였을 때 예측 성능은 더욱 향상되었는데, 특히 LATm을 통합한 모델은 높은 민감도를 나타냈다. 이 결과로 볼 때, 그래프 신경망은 심방의 3차원 해부구조와 생리 정보를 활용하여 심방세동 재발을 예측할 수 있음을 확인하였다.

이 연구는 심방 3차원 해부구조와 생리정보를 그래프 신경망에 활용하는 새로운 접근법을 제시하며, 이를 통한 예측의 효과와 임상적의미에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

5. Acknowledgements

이 논문은 2022년도 정부(과학기술정보통신부, 산업통상 자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처 전주기 의료기기 연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구이다. (No. RS-2022-00141473).

6.참고 문헌

- [1] F. Rahman, et al., "Global epidemiology of atrial fibrillation," *Nature Reviews Cardiology*, vol. 11, no. 11, pp. 639-654, 2014.
- [2] H. Calkins, et al., "2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design," *Europace*, vol. 14, pp. 528-606, 2012.
- [3] R. Providência, et al., "The role of echocardiography as a predictor of the incidence and progression of atrial fibrillation," *Journal of Atrial Fibrillation*, vol. 5, no. 3, 2012.
- [4] M. S. Dzeshka, et al., "Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 66, no. 8, pp. 943-959, 2015.
- [5] R. A. Burton et al., "Three-dimensional models of individual cardiac histology: tools and challenges," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1080, no. 1, pp. 301-319, 2006.
- [6] J. Zhou, et al., "Graph neural networks: A review of methods and applications," *AI open*, vol. 1, pp. 57-81, 2020.
- [7] B. LIM, et al., "In situ procedure for high-efficiency computational modeling of atrial fibrillation reflecting personal anatomy, fiber orientation, fibrosis, and electrophysiology," *Scientific reports*, vol. 10, no. 1, p. 2417, 2020.
- [8] M. Garland and P. S. Heckbert, "Surface simplification using quadric error metrics," in *Proceedings of the 24th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, 1997.

샤플리값을 이용한 소규모 파킨슨 음성 데이터에 대한 데이터 평가

몬돌¹, 김률², 이상민^{1,*}

¹ 인하대학교 전기컴퓨터공학과

² 인하대병원 신경과

Data valuation for the small-scale Parkinson's speech data using Shapley value

S I M M Raton Mondol¹, Ryul Kim², Sangmin Lee^{1,*}

¹ Department of Electrical and Computer Engineering, Inha University, Incheon, Korea

² Department of Neurology, Inha University Hospital, Incheon, Korea

*sanglee@inha.ac.kr

Abstract

In the complex domain of machine learning, this study navigates through the important aspect of data valuation, particularly emphasizing its role in discriminating the relative impact of training samples on model performance within the context of multi-stage Parkinson's disease (PD) classification. The study meticulously evaluates two Data Shapley value estimation methodologies, namely truncated Monte Carlo Shapley (tmc-shapley) and Class-wise Shapley (cs-shapley), aiming to proficiently discriminate between training instances based on their respective in-class and out-of-class contributions. By integrating dysphonia acoustic features and considering the unique speech impairments across various PD stages, the evaluation revealed a superior performance by the cs-shapley method in maintaining model accuracy. This method exhibited a weighted accuracy drop of 0.239, in contrast to the tmc-shapley method which encountered a more pronounced drop of 0.465.

1. Introduction

In the field of machine learning, data valuation is very important in determining the relative influence of each training sample on a model's performance. Recognizing the importance of these samples is crucial for pinpointing both high and low-quality data, which is vital for crafting training datasets and addressing any data quality issues [1].

Typically, the value function is defined as the predictive accuracy across the entire development set. However, this limits the ability to distinguish between training instances that either positively or negatively affect their respective classes. It's logical to assume that instances that harm their own classes might be noisy or mislabeled, should receive a lower valuation compared to their beneficial counterparts.

In our study of data valuation, we look into multi-stage Parkinson's disease (PD) classification and figuring out the worth of the models we use for this task. Our evaluation focuses on two key methods: the Data Shapley method using truncated Monte Carlo (tmc-shapley) [1], and the Class-wise Shapley method (cs-shapley) [2]. Our goal is to identify the most effective methods for distinguishing training instances based on their in-class and out-of-class contributions by comparing the result with the traditional Leave-one-out (LOO) method.

While recent studies have successfully utilized speech and voice to distinguish between healthy individuals and those with PD, they have often treated various stages of PD as identical, overlooking the unique speech impairments and symptoms that manifest differently throughout the disease's progression. To enhance diagnostic accuracy and address this oversight, Mondol et al. [3] evaluated selected dysphonia acoustic features in relation to PD and its stages, as defined by the Hoehn and Yahr scale. This was achieved by combing diverse preprocessing techniques and multiple classification algorithms, forging a thorough and robust solution for

classification tasks.

The dysphonia features, derived from three sustained Korean vowels /ㅏ/(a), /ㅑ/(i), and /ㅜ/(u), demonstrated notable diversity and potent correlations. The voice data, named InhaPD, was obtained from PD patients at Inha University Hospital, Incheon, South Korea. The full data set and detailed features can be found in the supplementary material, attached to the article [3].

2. Data Valuation

The central task of data valuation is to estimate the contribution of training examples to the final prediction performance. A typical way of evaluating a data valuation method is the "data removal" task with the following three steps: (i) rank the training examples with a decreasing order of values; (ii) remove one example at a time consecutively from the training set and (iii) re-train the model to measure the performance drop on the test set.

The traditional LOO method iterates through each data point in a training dataset, evaluating a classifier's performance with and without the current data point on a separate validation dataset. In each iteration, the classifier is trained on the entire training dataset and then on the training dataset minus the current data point.

The tmc-shapley initializes an array to keep track of the values and iterates through a set number of trials. In each trial, it shuffles the training data indices, and sequentially includes more data points for training the classifier, measuring its accuracy on the validation dataset at each step. The Shapley values are iteratively updated in each trial, and the process helps in approximating the marginal contribution of each data point to the classifier's performance. The final output is an array of Shapley values, indicating the importance of each data point in improving the model's accuracy.

On the other hand, cs-shapley computes a variant of Shapley values to understand the contribution of each data point, specifically from a chosen class label, towards a classifier's performance on a validation dataset. Initially, it segregates the training and validation datasets based on the chosen class label, and then iterates through a specified number of trials. In each trial, it shuffles the data, and for each permutation, it resamples data from other classes, integrating them with varying amounts of data from the target class. The classifier's accuracy is evaluated on the validation data at each step.

Each algorithm will evaluate the contribution of each individual training example, based on the performance change on the development set. A better algorithm will give a much steeper performance drop, as the data valuation method successfully identifies important training examples.

3. Experiments and Results

Our input data for the model consists of 443, 190, and 272 instances in the training, validation, and test sets, respectively. The shapely algorithms estimate the value of each data point in the training set. Different methods (LOO, tmc-shapley, and cs-shapley) are used to estimate these values, and a decision tree classifier is used as the model for this estimation.

After estimating the values of the data points, the algorithms perform a data removal evaluation task that removes data points from the training set, starting with the least valuable according to the estimated values, and re-trains the model each time to evaluate how the accuracy of the model is affected.

Weighted accuracy drops, which quantify the effect of data removal on accuracy are shown in Figure 1.

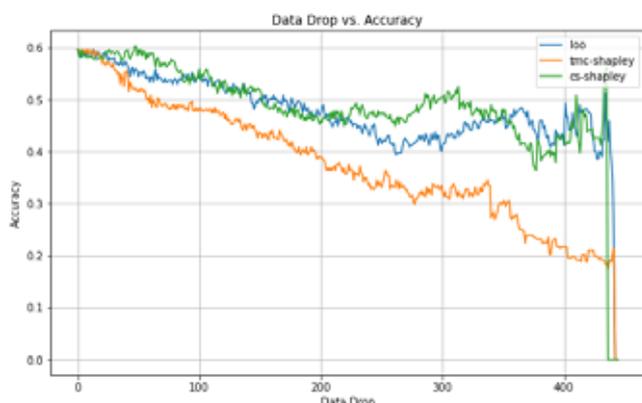


Figure 1: Evaluation of different shapley values for Parkinson's speech data. We measure accuracy as we drop data used for training the Decision Tree Classifier.

The graph illustrates that by omitting roughly 12% of the data instances, there is a minor improvement in classification accuracy when using cs-shapley. However, the accuracy begins to decline if more data is dropped thereafter. On the other hand, tmc-shapley didn't fare as well, exhibiting a poorer performance in the overall accuracy reduction trend. The performance of Leave-One-Out (LOO) was moderate in comparison.

Table 1: Weighted Accuracy drops of different algorithms

Algorithms	Weighted Accuracy Drop
LOO	0.279
tmc-shapley [1]	0.465
cs-shapley [2]	0.239

Table 1 showcases the Weighted Accuracy Drop of three distinct algorithms. LOO, with a drop of 0.279, appears to have a moderate impact on accuracy, which may reflect its general utility for model validation where a single data point is excluded from the training set during each iteration. The tmc-shapley algorithm, on the other hand, exhibits a significant drop of 0.465, possibly suggesting a lesser degree of robustness in maintaining accuracy under the examined conditions. Meanwhile, the cs-shapley algorithm demonstrates the smallest accuracy drop of 0.239, hinting at a potentially better performance in preserving accuracy for the given task or scenario.

In the conducted analysis, the goal was to understand the impact of data removal on the accuracy of a model trained with data valuation methods. The experiment's outcome is illustrated through a comprehensive plot depicting the accuracy of the model against the amount of data removed.

The higher weighted accuracy drop in TMC-Shapley might indicate that this method is more sensitive to data removal, possibly due to a higher reliance on the existing data distribution. The lower weighted accuracy drop in CS-Shapley could suggest a more robust valuation method that maintains model accuracy even with less data.

The results explain the importance of understanding the behavior of different data valuation methods in the context of data removal and provides a foundation for further exploration into improving model robustness and understanding the implications of data valuation in machine learning for small scale Parkinson's speech data using Shapley values.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science and ICT (NRF-2020R1A2C2004624 and NRF-2021R1C1C1011822).

5. References

- [1] A. Ghorbani and J. Zou, "Data shapley: Equitable valuation of data for machine learning," in *International conference on machine learning*, PMLR, 2019, pp. 2242–2251.
- [2] S. Schoch, H. Xu, and Y. Ji, "CS-Shapley: Class-wise Shapley Values for Data Valuation in Classification," *Adv Neural Inf Process Syst*, vol. 35, Nov. 2022.
- [3] S. I. M. M. R. Mondol, R. Kim, and S. Lee, "Hybrid Machine Learning Framework for Multistage Parkinson Disease Classification Using Acoustic Features of Sustained Korean Vowels," *Bioengineering*, vol. 10, no. 8, 2023, doi: 10.3390/bioengineering10080984.

PCA를 활용한 치주 건강 상태 추정

고지형¹, 김승민¹, 김민지^{3*}, 하정은^{3*}, 한동현^{3*}, 정영진^{1,3*}

전남대학교 의공학과¹

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정²

동서대학교 치위생학과^{3*}

백석대학교 치위생학과^{3*}

서울대학교 치위생학과^{3*}

전남대학교 헬스케어 메디컬 공학부^{3*}

Estimation of Periodontal Health Using PCA

Seungmin Kim¹, Jihyeong Ko¹, Shaohua Tang², Sasi Sooksatra², Minji Kim^{3*}, Jungeun Ha^{3*}, Donghun Han^{3*}, Youngjin Jung^{1,3*}

School of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea¹

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea²

Department of Hygiene, Division of Health Science, Dongseo University^{3*}

Department of Dental Hygiene, Baekseok University, Korea^{3*}

Department of Preventive & Social Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University, Korea^{3*}

School of Healthcare and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea^{3*}

[*yj@jnu.ac.kr](mailto:yj@jnu.ac.kr)

Abstract

Currently, there is a global trend towards an aging society, leading to an increase in both average and expected lifespans. As a result, there is a growing interest in healthcare. Oral health plays a crucial role in our lives, and particularly in the elderly population, the incidence of periodontal diseases is more prevalent. Against this backdrop, this study proposes a method for preventing periodontal diseases by utilizing Principal Component Analysis (PCA) to analyze the ratio of individual tooth length to total length. This study underscores the significance of oral health and proposes a valuable method for preventing periodontal diseases by utilizing PCA to analyze the ratio between tooth length and gum boundary length. It is anticipated that this approach will contribute to maintaining oral health and early prevention of periodontal diseases.

1. 연구 배경

오늘날 전세계적으로 고령화 사회가 진행되면서 평균 수명 및 기대 수명이 높아지고 있다. 이와 동시에 사람들은 헬스케어에 이목을 집중하고 있다. 이러한 수요가 높아지면서 다양한 분야의 헬스케어 연구가 진행되고 있다. 그 중 구강 케어 분야도 활발히 연구되고 있다. 구강 케어는 치아 및 치주 질환을 예방하거나 치료하는 것이다.

구강 구조 요소 중 잇몸은 치아와 구강을 보호하는 역할을 한다. 음식물을 씹을 때, 마찰력을 줄이고 치아를 지지해준다. 이에 잇몸 건강은 우리가 살아가는 데 있어 아주 중요한 요소 중 하나임을 알 수 있다. 특히, 고령인들은 다양한 구강 질환 중 치주질환이 많이 발생하고 있다. 즉, 고령화가 진행되고 있는 사회에서 치주질환을 예방하고 관리하는 것에 대한 중요성이 점점 커지고 있다는 것을 뜻한다. 치주 질환의 원인은 잇몸 가장자리에 형성되는 플라그이다. 플라그를 오랫동안 방치했을 경우, 염증을 일으켜 치은염이 발생한다. 하지만, 치은염이 악화되어 치조골까지 염증이 확산되면, 치주염이 생긴다. 앞서 설명한 치주질환들은 잇몸 속에 있던 치아를 서서히 드러낸다. 그러면서 자연스럽게 치아를 지지하는 힘이 약해져 치아 손실 가능성이 높아지고, 음식을 씹을 때에도 통증이 생겨 일상생활에 많은 영향을 끼치게 된다. 그리고 구강은 발화에 사용되는 발음, 외적 모습 등 다양하게 쓰이기 때문에,

고령층 뿐만 아니라 모든 연령층의 구강 케어의 필요성을 더해준다[1].

최근, 치주질환에 관한 연구가 활발한 가운데, 잇몸의 노화와 치은 높이와 골 사이의 상관성을 알아내는 연구도 진행되고 있다[2]. 치은 높이와 치주 골 수치를 통해 잇몸 건강을 알 수 있다. 이 연구에서는 치아와 잇몸 경계선에서 움푹 들어간 잇몸의 수치를 알아내어 파인 홈의 높이와 길이 등을 제시하였다. 그러나 이는 질환이 의심되는 부분에서의 측정이었다.

본 연구에서는 모든 치아의 뿌리의 중심으로부터 잇몸 경계선까지의 길이를 알아낸 뒤, 치주 질환 여부 및 치주 상태를 파악하여 질환 발생 가능성을 예측할 수 있는 방법을 제안한다. 본 연구의 목적은 PCA를 활용하여 잇몸 안에 있는 개별 치아의 길이와 전체 길이에 대한 비율 값으로써 치주질환을 예방하기 위함이다.

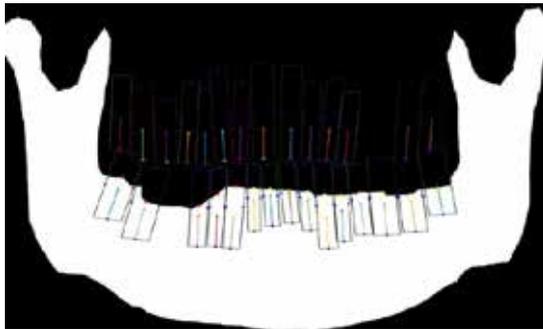
2. 연구 방법

연구에 사용된 하악 및 치아 파노라마 이미지 데이터는 모폴로지 연산을 통해 치아를 개별 분류한 논문에서 사용되었던 데이터 116장을 마스크 이미지 생성 등으로 재가공하여 사용하였다[3]. 본 연구를 위해 MATLAB

R2023a(Mathworks, USA)를 사용하였다.

먼저 치아가 개별 레이블된 마스크 이미지를 사용하여 PCA를 통해 치아의 주성분을 분석하였다. 분석 결과, 각 치아 별 고유벡터가 생성되었다. 치아는 잇몸에서부터 각기 다른 기울기로 위치하기 때문에 치아의 길이를 알기 위해서는 그 각도도 함께 알아야 한다. 고유벡터를 이용하여 치아를 이루는 바운딩 박스를 만들었다. 만들어진 바운딩 박스로 2차원 파노라마 이미지에서의 치아 평면 너비 및 높이를 계산하였다.

레이블링 된 하악 이미지 위에 바운딩 박스를 겹쳐 놓은 뒤, 각 치아의 바운딩 박스 가장 밀변을 찾고, 그 밀변의 중심 좌표에서부터 고유벡터의 방향으로 평면상 잇몸 경계선까지의 길이를 구하였다. 이 때, 잇몸 경계선은 치아와 잇몸이 더 이상 중첩되지 않은 길이로 설정하였다. 구해진 길이와 각 치아의 평면상 세로 길이를 비교하여 비율로 나타내었다. 비율은 전체 치아 길이에서 잇몸 속에 있는 치아의 평면 길이이다.



3. 연구 결과

치아와 배경을 픽셀 값으로 분류한 이미지에서 치아의 개수를 세고, 이를 바탕으로 각 치아의 바운딩 박스를 만들었다. 그리고 PCA 방법을 활용하여 고유벡터를 해당

그림 1. 바운딩 박스를 활용한 고유 벡터(화살표)의 방향 기울기만큼 찾아 바운딩 박스를 회전시켰다. 바운딩 박스가 치아 모양을 들렀고, 바운딩 박스 좌표 값을 이용하여 치아의 평면상 너비와 높이를 구하였다. 밀변의 중점을 이용하여 고유벡터를 나타내었더니 그림1.처럼 중점으로부터 화살표가 위로 향하는 벡터가 생성된 것을 확인할 수 있었다. 생성된 벡터를 활용하여 잇몸 경계선의 좌표를 찾았다. 찾은 좌표를 활용하여 치아의 평면상 전체 높이 값과 치아와 잇몸 중첩 길이로 비율을 찾았다. 그림2.에서 볼 수 있듯이 평면상에서 잇몸이 치아를 덮고 있는 비율을 알 수 있다. 해당 비율은 잇몸이 치아를 둘러싼 평면상의 비율이 된다. 이 비율을 통해 치주 질환이 발생할 가능성, 치아 나이를 파악할 수 있고, 비율이 매우 적게 나타난 경우, 치주질환을 의심할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (NRF-2021R1F1A1064249 & 2022R1F1A1075155)

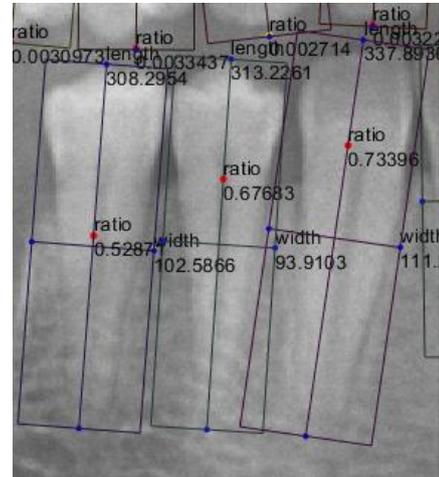
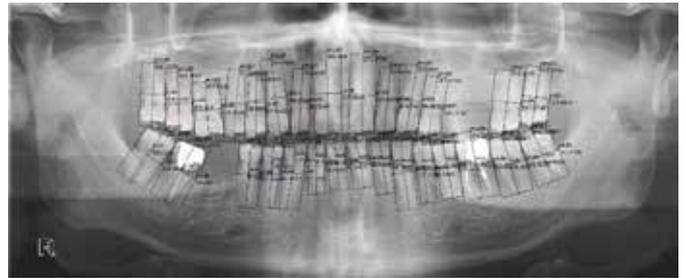


그림 2. 원본 파노라마 이미지 위 치아 너비, 높이, 중첩 비율 (위 : 전체 이미지, 아래 : 확대한 이미지)

5.참고 문헌

- [1] S.B. Mehta, B.A.C. Loomans, S. Banerji, E.M. Bronkhorst, D. Bartlett, An investigation into the impact of tooth wear on the oral health related quality of life amongst adult dental patients in the United Kingdom, Malta and Australia, Journal of Dentistry, Volume 99 (2020)
- [2] Carvalho, B.A.S., Duarte, C.A.B., Silva, J.F. et al. Clinical and radiographic evaluation of the Periodontium with biologic width invasion. BMC Oral Health 20, 116 (2020)
- [3] Selahattin Serdar HELLI, Andac HAHAMCI. "Tooth instance segmentation in panoramic dental radiographs using u-nets and morphological processing" Duzce University Journal of Science & Technology, Vol 10, No.1, pp.39-50, 2022

파노라마 치과 방사선 이미지의 개별 치아 분류를 위한 PCA 후처리 알고리즘

김승민¹, 고지형¹, Shaohua Tang², Sasi Sooksatra², 김민지^{3*}, 하정은^{3*}, 한동헌^{3*}, 정영진^{1,3*}

전남대학교 의공학과¹

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정²

동서대학교 치위생학과^{3*}

백석대학교 치위생학과^{3*}

서울대학교 치의학대학원 예방치학교실^{3*}

전남대학교 헬스케어 메디컬 공학부^{3*}

Development of a PCA-Based Post-Processing Algorithm for Individual Tooth Segmentation in Dental X-ray Images

Seungmin Kim¹, Jihyeong Ko¹, Shaohua Tang², Sasi Sooksatra², Minji Kim^{3*}, Jungeun Ha^{3*}, Donghun Han^{3*}, Youngjin Jung^{1,3*}

School of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea¹

Department of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea²

Department of Hygiene, Division of Health Science, Dongseo University^{3*}

Department of Dental Hygiene, Baekseok University, Korea^{3*}

Department of Preventive & Social Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University, Korea^{3*}

School of Healthcare and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea^{3*}

*yj@jnu.ac.kr

Abstract

Today, with the extension of average life expectancy and the increasing emphasis on health, the importance of dental care is being highlighted. In line with this trend, as artificial intelligence research advances, the use of AI in the dental field is growing to recognize and classify oral diseases and teeth. However, there are challenges in individually classifying teeth, prompting the development of a post-processing algorithm to classify individual teeth. Recognizing the limitations of conventional morphological operations, this study utilized Principal Component Analysis (PCA) to develop a post-processing algorithm.

1. 연구 배경

현대 사회에서는 평균 수명이 연장되며, 건강에 대한 관심이 증가하고 있다. 이로 인해 헬스 케어 분야가 삶의 일부로 자리매김하고 있는 데, 이러한 맥락에서 치의학적인 관리의 중요성이 더욱 부각되고 있다. 치아는 음식섭취, 발음, 외모 등 다양한 측면에서 인간의 삶에 큰 영향을 미치는 중요한 요소 중 하나로 인식되고 있다[1].

최근의 인공지능(AI) 연구가 활발하게 진행되며, 이에 따라 치의학 분야에서도 AI의 활용 사례가 증가하고 있다. 일반적으로 구강 질환과 치아를 인식하고 분류하는 AI 모델이 널리 사용되고 있으며, 이를 위해 레이블링된 이미지 데이터를 필요로 한다[2]. 정확한 분류를 위해 방대한 양의 데이터를 전문가가 직접 데이터의 레이블링을 해야 한다[3]. 이는 상당한 시간과 비용이 소요되며 연구의 진행에 있어 어려움을 부과한다. 치아를 이미지화 할 때, 3차원 촬영인 MRI 또는 CT 등을 사용한다면 명확하게 치아의 모양을 확인할 수 있지만, 임상에서 일반적으로 2차원 촬영인 파노라마 방사선 이미지를 사용한다. 본 연구에서는 임상 분야에서의 활용성을 고려하여 파노라마 방사선 이미지를 사용하였다. 또한, 다양한 AI 분류 알고리즘들이 특정 객체들을 정확하게 분류하고자 노력을 기울이고 있다[4]. 치아의 경우 사람마다 모양과 크기가 일정하지 않을 뿐만 아니라, 건강한 치아와 치료가 필요한 치아의 형태도 각각 다르다. 이에 따 많은 연구에서 후처리 과정을 통해 치아의 개별 분류 정확도를 높이고자 한다[5].

일반적으로 객체의 개별 분류에 형태학적 연산 과정을 사용하여 결합된 객체를 분리한다. 하지만 일반적인 형태학적 연산 과정은 과도하게 결합된 객체의 분리에 한계가 있었다. 따라서 본 논문에서는 먼저, AI 분류 알고리즘에 U-Net을 수정한 모델을 사용하여 치아 분리의 정확도를 높였다. 후처리 과정으로 본래 데이터의 분포를 최대한 보존하며 고차원 공간의 데이터를 저차원 공간으로 변환하는 주성분 분석(Principal Component Analysis, PCA)을 활용하였다. PCA를 통해 개별 치아의 기울기를 계산하여, 형태학적 연산의 침식, 팽창 연산에 적용하여 개별 치아를 분류하였다.

2. 연구 방법



그림 1. 수정된 U-Net, 각 상자는 다중 채널의 특성 맵, 흰색 상자는 복사된 특성 맵, 화살표는 작업을 나타냄

연구에 사용된 원본 데이터 세트는 형태학적 처리를

이용한 치아 개체 분할 논문 [6]에서 512x512 픽셀로 크기 조정된 파노라마 치과 방사선 이미지와 수동 레이블링을 통해 얻은 치아의 마스크 이미지를 사용했다. AI 분류 알고리즘에는 이미지 분할을 목적으로 제안된 인코더-디코더 기반 모델인 U-Net을 그림1.과 같이 수정하여 사용하였다. 연구에 사용된 딥러닝 네트워크는 MATLAB R2023b (Mathworks, USA)를 사용하여 구현되었다. 학습률은 0.001이며, 가중치는 적응적 모멘트 추정(Adaptive Moment Estimation, Adam)을 사용하여 최적화된다. 훈련, 검증, 검사 데이터는 총 116장으로 6:2:2의 비율로 구성하였으며, 훈련 데이터는 수평 뒤집기, 상하좌우의 픽셀 이동, 각도 변경의 데이터 증강을 통해 네트워크 훈련의 질을 높였다.

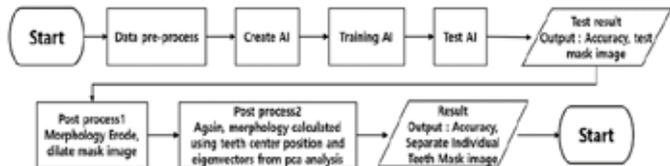


그림 2. 전체 과정에 대한 모식도

전체 과정의 모식도는 그림 2. 와 같다. 후처리 과정은 두 단계로 나눠 진행되었다. 먼저, 1단계에서는 딥러닝 네트워크 훈련을 통해 추출된 마스크 이미지의 연결된 치아를 분리하기 위해 형태학적 연산을 사용하였다. 1차 침식 연산으로 연결된 치아 부위가 작은 경우를 분할하였다. 2차 침식 연산에선 1차 침식 연산으로부터 나눠진 객체들에 고유한 숫자형 인덱스를 부여하여, 각 객체를 1000 픽셀 이하까지 침식 연산을 진행했다. 각 침식 연산 후에는 특정 픽셀 이하의 객체를 제거하여 무의미한 부분을 제거했다.

이후에는 팽창 연산을 두 번에 걸쳐 진행했다. 1차 팽창 연산에선 1차 침식 연산으로부터 생성된 마스크 이미지의 윤곽선까지 팽창시켰다. 2차 팽창 연산은 1차 팽창 연산과 동일한 방법으로 네트워크로부터 추출된 마스크 이미지의 윤곽선까지 연산을 진행했다.

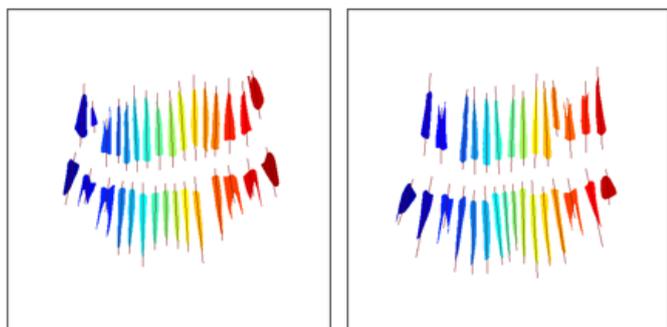


그림 3. 침식 연산 된 치아로부터 치아 영역만큼 확장된 개별 치아의 기울기에 따른 축

후처리 과정 2단계에서는 1단계에서 분리된 치아의 기울기와 중심점의 픽셀 좌표 및 객체로부터 팽창되는 팽창 형태학적 연산의 특성을 활용하였다. 앞서 분리된 개별 치아를 PCA를 이용하여 개별 치아의 픽셀 좌표의 분포를 가장 잘 설명하는 주성분을 찾았다. 이후, 단위벡터와의 내적 값을 이용하여 $\cos\theta$ 를 통해 기울기 각도를 계산하였다. 중심점의 픽셀 좌표는 후처리 과정 1단계의 2차 침식 연산 후의 개별 객체의 픽셀들에 좌표 값의 평균을 구하여 찾았다. 이후 그림 3. 과 같이 2차 침식 마스크 이미지의 객체에 각 치아의 기울기에 해당하는 축을 1차 침식된 마스크 이미지 내 치아 영역까지 작성해주고, 확장 연산을 진행한다. 마지막으로 네트워크로부터 추출한 마스크 이미지

내 치아 영역까지 동일한 방법으로 확장 연산하여 치아의 개별 분류를 진행하였다. 후처리 과정 1단계와 2단계로부터 개별 치아가 분류된 각각의 마스크 이미지는 원본 데이터 세트의 치아 마스크 이미지의 개별 치아와 픽셀을 비교 분석하였다.

3. 연구 결과

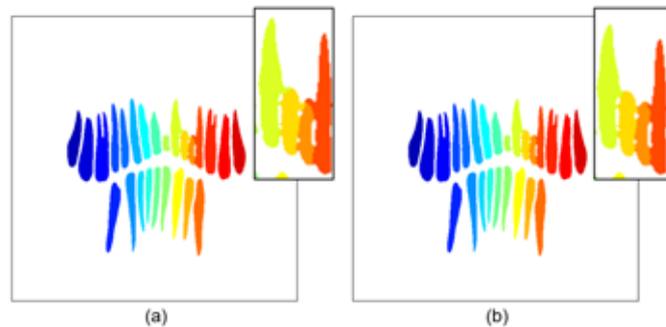


그림 4. (a) 후처리 과정 1단계 후 개별 치아 분류 이미지. (b) 후처리 과정 2단계 후 개별 치아 분류 이미지

그림 4. 는 후처리 과정에 따라 분할된 개별 치아의 영역을 나타낸 이미지다. 후처리 과정 1단계의 일반적 형태학적 연산을 통해 분할된 치아는 개별 치아가 완전히 분리되지 않고 과도하게 결합된 것을 확인 가능하며, 2단계의 후처리 과정 후에는 개별 치아의 영역이 개선된 것을 알 수 있다.

4. Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임. (NRF-2021R1F1A1064249 & 2022R1F1A1075155)

5.참고 문헌

- [1] Mike T. John. "Foundations of oral health-related quality of life." Journal of Oral Rehabilitation, Vol 48, No.3, p.355-359, 2020
- [2] F. Rochardes, G. Maurício, W. Holger, J. Reinhilde. "Can dental fillings affect the performance of an AI-driven innovative tool for automatic tooth segmentation in cone-beam computed tomography: A validation study?", Journal of Dentistry, Vol 121, p.103990, 2022
- [3] muhammad adnan hasnain, sadaqat ali, hassaan malik. "Deep learning-based classification of dental disease using x-rays." journal of computing & biomedical informatics, Vol 5, No.1, p.82-95, 2023
- [4] Jianda Zhang, Chungpeng Li, Qiang Song. "Automatic 3D tooth segmentation using convolutional neural networks in harmonics parameter space." Graphical Models, Vol 109, pp.101071, 2020
- [5] EI. Sela, R. Pulungan, R. Widyaningrum, RR. Shantiningsih, "Method for Automated Selection of the Trabecular Area in Digital Periapical Radiographic Images Using Morphological Operations." Healthcare informatics research, Vol 25, No.3, pp.193-200, 2019
- [6] Selahattin Serdar HELLI, Andac HAHAMCI. "Tooth instance segmentation in panoramic dental radiographs using u-nets and morphological processing" Duzce University Journal of Science & Technology, Vol 10, No.1, pp.39-50, 2022

Drug Toxicity Assessment using Tomek In Silico Ventricular Models with Optimized Artificial Neural Networks

Nurul Qashri Mahardika T¹, Ali Ikhsanul Qauli¹, Aroli Marcellinus¹, Ki Moo Lim^{1,2*}

¹ Computational Medicine Lab, Kumoh National Institute of Technology, Department of IT convergence Engineering, Gumi, Gyeongbuk 39177, Republic of Korea (South), ² Computational Medicine Lab, Kumoh National Institute of Technology, Department of Medical IT convergence Engineering, Gumi, Gyeongbuk 39177, Republic of Korea (South)

* kmlim@kumoh.ac.kr

Abstract

The development of pharmaceuticals is a critical concern due to the potential for causing Torsade de Pointes (TdP), a life-threatening ventricular arrhythmia characterized by irregular and life-threatening ventricular rhythm changes. The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) is an initiative to evaluate drug-induced cardiac arrhythmia. Previous studies often relied on a single feature in machine learning to classify drug toxicity. However, ventricular cells contain vital aspects that influence performance. Consequently, more than one feature may be needed to capture the ventricular cell complexity and improve performance effectively. This study employs nine features (dVm/dtmax, APresting, APD90, APD50, Caresting, CaD90, CaD50, qNet, and qInward) from the Tomek O'Hara Rudy (ToRd) ventricular cell model to evaluate drug toxicity. We utilized an Artificial Neural Network (ANN) classifier, optimized using grid search (GS) hyperparameter tuning to achieve superior performance. The study involved conducting 10,000 tests with 16 drug test datasets. This study obtained Area Under the Curve (AUC) performance for high, intermediate, and low-risk categories were 0.96, 0.72, and 0.89, respectively. Thus, using nine features from the ToRd ventricular cell model in an ANN classifier optimized with GS can enhance drug toxicity classification performance.

Keywords : Torsade de pointes (TdP), Tomek O'Hara Rudy (To - ORd) ventricular cell model, artificial neural networks (ANN), grid search (GS)

1. Introduction

The development of drugs has emerged as an essential concern due to the potential for severe side effects such as Torsade de Pointes (TdP). TdP is a condition of ventricular arrhythmia characterized by irregular ventricular rhythm changes that can be life-threatening for patients. TdP is often related to QT interval prolongation on the electrocardiogram (ECG) and derives from various factors, including specific medications. The Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) was conceived to enhance the assessment of drug-induced cardiac arrhythmia effects. The Food and Drug Administration (FDA) has recommended significantly utilizing qInward and qNet as biometrics in drug classification [1]. Several studies under the CiPA project have used single biomarkers from the O'Hara Rudy (ORd) ventricular cell model to categorize the risk levels (high, intermediate, and low) using various machine-learning approaches. Previously, qNet of the ORd ventricular model has been used as the feature input in the ordinal logistic regression method [1]. Meanwhile, the calcium diastolic (CaD) and action potential duration (APD) have been used to classify drug toxicity [2]. Nevertheless, the limited utilization of features in these studies has led to a deficiency of crucial information in data analysis and elevated the risk of overfitting. Hence, selecting the appropriate features is a pivotal consideration in this research.

In our study, we used nine (dVm/dtmax, APresting, APD90, APD50, Caresting, CaD90, CaD50, qNet, and qInward) features from Tomek O'Hara Rudy (ToRd) ventricular cell model into artificial neural networks (ANN) optimized using the Grid Search (GS) technique for hyperparameter optimization to classify drug toxicity.

2. Methods

Hill Fitting and Bootstrap

In this study, we implemented the data fitting method using the C++ programming language. The Hill fitting process incorporates experimental data obtained from seven ion channel patch-clamp experiments. A bootstrap technique was applied within a 95% confidence interval, generating 2,000 Hill coefficients and IC50 values for the six ion channels. This study adheres to the Markov Chain Monte Carlo (MCMC) model. Employing the bootstrap technique, the MCMC model produced 2,000 optimal Hill curves within a 95% confidence interval, enabling the extraction of IC50 values and Hill coefficients. We used these Hill coefficients and IC50 values to modify the conductance of the six ion channels, and we applied the resulting modified conductance to in silico simulations.

In silico Simulation Protocol

The Tomek O'Hara Rudy (ToR-ORd) model is a human ventricular cell model developed to address several significant inconsistencies observed in ORd-based simulations using human ventricular experimental data. In this context, the action potential (AP) plateau potential in the ORd model is higher than the experimental data used for constructing the ORd model and data from additional studies involving human cardiomyocytes [3,4]. We selected 28 drugs categorized into eight high-risk, eleven intermediate-risk, and nine low-risk groups to design a drug risk classification model per the CiPA project's risk groups. Ion conductance in the in-silico model was modified through an inhibition factor, as shown in Equation (1). Subsequently, 2,000 samples of IC50 values and

Hill coefficients obtained were applied to Equation (1). We applied drug concentrations at 1x, 2x, 3x, and 4x the maximum characteristic values for each drug. Thus, in this study, each drug generated a total of 8,000 samples (2,000 samples x 4 drug concentrations).

$$\text{Inhibition factor} = \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{IC_{50}}{|D|} \right)^n} \right]^{-1} \quad (1)$$

The features generated from the in-silico simulations in this study are action potential (AP), calcium (Ca), and ion charge. AP features include APD90, the duration between depolarization and repolarization at 90% below the maximum amplitude of the action potential curve. APD50 represents the duration between depolarization and repolarization at 50% below the maximum amplitude in the action potential shape. Additionally, dVm/dtmax signifies the maximum slope when the membrane potential undergoes depolarization in the action potential form, whereas APresting denotes the membrane potential during the resting state.

The calcium features are CaD90, which represents the duration between 90% or less of the maximum amplitude during the transient calcium influx period, while CaD50 measures the duration between 50% or less of the maximum amplitude during the transient calcium influx. Caresting describes the intracellular calcium concentration during the diastolic phase. Furthermore, ion charge features, including qNet and qInward, assess the net charge movement during the action potential and the charge entering the cell during repolarization.

Artificial Neural Network Model Optimized with Grid Search Method

We integrated 2000 inputs and nine Torsade de Pointes (TdP) metrics from the ToRd in silico ventricular model into an Artificial Neural Network (ANN) classifier to categorize drug toxicity into three risk levels: high, intermediate, and low. We applied standard scaler normalization to secure the data range into a consistent scale. In our quest for optimal parameters, we proposed various hyperparameters, including batch size (32, 64), optimizers (RMSprop, Adam), the number of neurons in hidden layers (5, 6, 7), learning rates (0.1, 0.001, 0.01), and alpha values (0.1, 0.01, 0.001, 0.2, 0.02, 0.002) and train with 10-fold cross-validation. Each iteration in the grid search combines these parameter values. The results of the grid search simulations found optimal parameters, such as a configuration with five neurons in the hidden layer and a learning rate of 0.01. Using a batch size of 32 with the Adam optimizer proved effective in achieving optimal results. Employing the Leaky ReLU activation function enhanced the model's performance in evaluating TdP risk classification. This combination of parameters optimized the ANN architecture and improved the model's ability to classify drug toxicity

3. Result

The results of the grid search simulations discovered optimal parameters for the Artificial Neural Network (ANN) model, including a batch size of 32, the Adam optimizer, a learning rate of 0.001, and Leaky ReLU activation with an

alpha value of 0.001 in the hidden layer consisting of 5 neurons. These parameters are considered the optimal configuration for the ANN simulation. The AUC values obtained after conducting 10,000 tests using 16 drug test data in the ANN model show a performance improvement compared to Li et al. 2019. Li et al. 2019 used qNet from the ORd ventricular cell model in ordinal logistic regression to classify drug toxicity risks into high and low-risk categories. They obtained an AUC of 0.86 for high and low risks. Meanwhile, the AUC values obtained in this study for high, intermediate, and low-risk categories are 0.96, 0.73, and 0.89, respectively. Performance accuracy was assessed using the criteria established by Li et al. (2019), which categorize AUC values as "Excellent performance" if above 0.9, "Good performance" if above 0.8, and "Minimal acceptance" if above 0.7 [1]. These results indicate that the developed ANN model effectively classifies drug toxicity risks, significantly contributing to drug safety development and evaluation.

4. Acknowledgements

This research is 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), the MSIT (Ministry of Science and ICT) 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), and Korea Ministry of SMEs and Startups under Industry-University-Research Institute platform cooperation R&D(S3310623).

5. References

- Li, Z.; Ridder, B.J.; Han, X.; Wu, W.W.; Sheng, J.; Tran, P.N.; Wu, M.; Randolph, A.; Johnstone, R.H.; Mirams, G.R.; et al. Assessment of an In Silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the CiPA Initiative. *Clin Pharmacol Ther* **2019**, *105*, 466–475, doi:10.1002/cpt.1184.
- Lancaster, M.C.; Sobie, E.A. Improved Prediction of Drug-Induced Torsades de Pointes Through Simulations of Dynamics and Machine Learning Algorithms. *Clin Pharmacol Ther* **2016**, 371–379, doi:10.1002/cpt.367.
- Tomek, J.; Bueno-Orovio, A.; Passini, E.; Zhou, X.; Mincholé, A.; Britton, O.; Bartolucci, C.; Severi, S.; Shrier, A.; Virag, L.; et al. Development, Calibration, and Validation of a Novel Human Ventricular Myocyte Model in Health, Disease, and Drug Block. *Elife* **2019**, *8*, doi:10.7554/eLife.48890.
- O'Hara, T.; Virág, L.; Varró, A.; Rudy, Y. Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. *PLoS Comput Biol* **2011**, *7*, doi:10.1371/journal.pcbi.1002061.

머신러닝 알고리즘을 이용한 외로움의 정도 예측 모델의 개발

배도영¹, 원지혜^{1*}

부경대학교 컴퓨터·인공지능공학부 ¹

Predicting the degree of loneliness using machine learning algorithms

Do Yeong Bac, Ji Hye Won*

Department of Computer and Artificial Intelligence, Pukyong National University

*jhwon@pknu.ac.kr

Abstract

Loneliness is recognized as a significant societal concern with profound implications for mental health. This study explores the relationship between personality traits and loneliness using a dataset that includes neuroimaging and personality assessment data. Employing machine learning techniques, we developed predictive models for loneliness based on personality traits, achieving a reasonable level of explanatory power (R-squared ≈ 0.45). We identified two distinct personality clusters: emotionally stable and extroverted individuals and sensitive, introverted individuals. Notably, the latter group reported higher levels of loneliness and poorer mental health indicators. Findings underscore the importance of considering personality traits in understanding and addressing loneliness.

1. 연구 배경

현대 사회에서 외로움은 담배 15개비만큼 치명적이라는 주장과 같이, 사회적 질병으로 간주되는 만큼 그 영향력은 상당히 중요하다 [1]. 이러한 배경 아래, 자신의 외로움 정도를 파악하고 인식하는 것은 정신적인 건강을 유지하는데 중요하다고 할 수 있다. 외로움은 다양한 내적 및 외적 요인에 영향을 받는다[2]. 따라서 성격과 외로움 사이의 관계를 조사하고 외로움 수치를 예측하기 위한 모델을 개발한다면 이러한 연구는 성격 특성과 외로움 사이의 관계를 더 깊이 이해하고, 외로움을 예방하고 관리하는데 새로운 통찰력을 제공할 것으로 기대된다. 또한, 개인의 정신건강과 사회적 웰빙을 개선하는데 도움을 줄 수 있는 중요한 결과를 도출할 것이다. 사람의 성격과 외로움 사이에는 관계가 있을 거란 가설을 세우고, 이를 검증하기 위해 위 사람의 성격과 관련된 임상 점수를 이용하여 참여자들을 군집화하였다. 군집화에 사용된 변수들을 학습 데이터로 활용하여, 참여자들의 외로움 정도를 직접 조사하지 않고도 예측할 수 있는 머신러닝 알고리즘을 개발하였다.

2. 연구 방법

A. 데이터 수집

신경과학적 정보와 뇌 연결과 관련된 대규모 신경 이미징 데이터셋인 S1200 HCP Young Adult 데이터를 활용하였다. HCP Young Adult 데이터는 주로 20대 초반에서 30대 중반의 젊은 성인 대상으로 수집된 데이터로, 이 데이터에는 NEO-FFI 설문조사에 관련된 변수들이 포함되어 있다. NEO-FFI 설문조사는 성격 심리학 연구에서 사용되는 간단한 도구로, "다섯 요인 모델" 또는 "Big Five Personality Traits" 모델을 측정하는 데 사용된다. 이 모델은 다음과 같은 5가지 주요 성격 특성을 측정한다:

1. 외향성(Extraversion): 사교적 경향과 타인과의 활발한 상호작용을 나타낸다. 높은 점수는 활발하고 외향적이며, 낮은 점수는 조용하고 내성적이다.
2. 친화성(Agreeableness): 타인에 대한 관심과 협력성을 나타낸다. 높은 점수는 친절하고 이타적이며, 낮은 점수는 경쟁적이거나 갈등적일 수 있다.
3. 성실성(Conscientiousness): 조직적이고 신중한 성격을

나타낸다. 높은 점수는 신뢰성이 있고 목표 추진력이 있으며, 낮은 점수는 비교적 덜 조직적이거나 무모할 수 있다.

4. 신경성(Neuroticism): 감정적인 안정성을 나타낸다. 높은 점수는 감정적으로 안정되어 있으며, 낮은 점수는 불안/우울을 더 자주 경험할 수 있다.

5. 개방성(Openness): 창의성이나 호기심, 문화적 관심을 나타낸다. 높은 점수는 개방적이고 호기심이 많으며, 낮은 점수는 더 보수적이거나 관습적일 수 있다.[3] 앞서 설명한 HCP Young Adult 데이터에는 여러 뇌 분석과 연관된 설문조사를 비롯한 데이터가 존재하며, 아래와 같은 변수의 구성으로 실험을 진행하였다.

- 독립변수(x): NEO-FFI 설문조사의 5가지 범주의 점수(친화성: NEOFAC_A, 개방성: NEOFAC_O, 성실성: NEOFAC_C, 신경성: NEOFAC_N, 친화성: NEOFAC_E)
- 종속변수(y): 설문자가 겪는 외로움의 정도(Loneliness_Unadj).

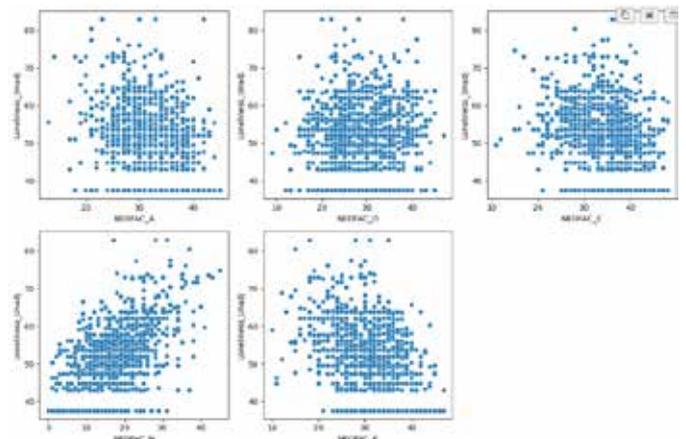


그림 1. 독립 변수와 종속 변수 간 상관관계

NEOFAC_N과 종속변수간 상관관계가 양의 방향으로 가장 큰 상관계수를 보이는 것을 확인할 수 있다 (그림 1).

그 다음으로, 데이터를 특정 성격을 가지는 집단으로 분류하기 위하여 5가지 NEOFAC 변수들을 사용해 비지도 분류 알고리즘인 K-means 군집화를 적용하였다.

이 과정에서 실루엣 기법을 이용하여 최적의 K값인 2개의 집단으로 분류하였다.

머신러닝 기법 중 GLM (Generalized Linear Model)과 XGBoost를 사용하여 예측 모델을 구현하였다. Train set과 test set의 비율은 각각 70%와 30%로 설정하였다. 또한 모델의 성능은 R² 수치를 이용하여 비교하였다. GLM의 경우, 종속 변수가 정규분포를 따르지 않아 매개변수를 Gamma 분포로 설정하고 진행하였다. XGBoost 회귀 모델은 학습률, 트리의 깊이, 트리의 갯수를 그리드 서치 기법을 이용하여 최고의 R² 수치를 보이는 모델을 찾도록 실험을 진행하였다.

3. 연구 결과

GLM과 XGBoost 기법을 사용한 외로움의 정도를 예측하는 모델의 성능은 다음과 같다. XGBoost가 근소하게 앞서지만 대체로 R-squared 수치가 0.45대로 비슷한 성능을 보인다.

	GLM	XGBoost
R ²	0.4511	0.4560
Average MSE	47.8441	42.0232

표 1. GLM, XGBoost를 이용한 외로움 정도예측 모델의 R-squared, average MSE값

z-통계량은 해당 독립 변수의 계수(coef)가 표준 오차(std err)로 나눈 통계적인 값이다. 표 2의 z-통계량을 통해NEOFAC_N과 NEOFAC_E 변수가 다른 변수에 비해 주로 외로움의 정도와 양의 상관관계, 음의 상관관계를 보이는 것을 알 수 있다.

	z-통계량
NEOFAC_A	-2.600
NEOFAC_O	3.856
NEOFAC_C	-2.028
NEOFAC_N	16.899
NEOFAC_E	-8.417

표 2. GLM 모델로부터 확인한 선형 모델의 계수

앞서 설명한 결과로부터 사람들을 비교적 감정이 안정적이고 외향적인 유형(cluster 0), 예민하고

내향적인 유형(cluster 1) 두 집단으로 나눌 수 있다. z값이 가장 큰 NEOFAC_N과 Loneliness_Unadj 변수를 이용하여나타낸 산점도를 통해 (그림 2)cluster 0, cluster 1이 NEOFAC_N 점수를 기준으로 집단이 분명하게 나뉜 것을 확인하였다.

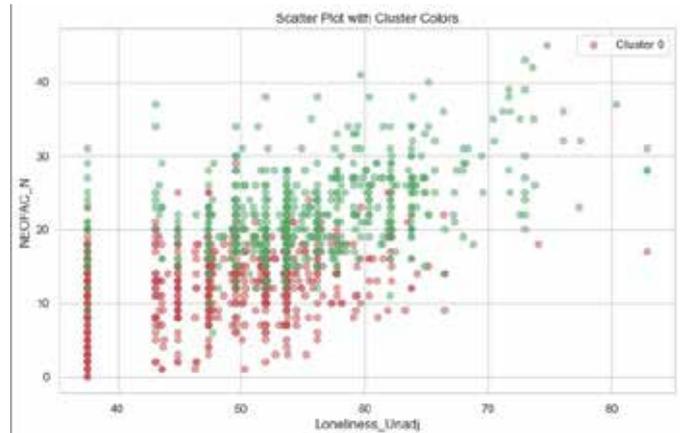


그림 2. NEOFAC_N, Loneliness_Unadj의 산점도

	Cluster 0	Cluster 1
Loneliness_Unadj	47.5232	55.9677
ASR_Intn_Raw	6.4461	16.4491
ASR_Anxd_Raw	3.2733	9.3858

표 3. 두 집단 간 변수 수치

대체로 cluster 1 집단이 cluster 0 집단에 비해 외로움 정도의 수치(Loneliness_Unadj)가 높고, 내적인 정서 문제 (ASR_Intn_Raw), 불안 (ASR_Anxd_Raw) 수치가 큰 경향을 보이는 것을 확인하였다 (표 3).

성격 유형 점수 이외의 외로움과 관련이 있는 변수를 추가한다면, 보다 성능을 높일 수 있을 것이다 (약 45%의 설명력). , 학습에 사용한 데이터의 연령층이 대체로 젊은 성인에 국한하여 연구를 진행했지만, 연령층을 확대하여 실험을 진행한다면, 보다 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이라 기대한다..

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(2022R1I1A1A01067865)임과 동시에, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2023-00242528).

5.참고 문헌

[1] Hawkey, L. C., & Cacioppo, J. T. (2010). Loneliness matters: A theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Annals of Behavioral Medicine*, 40(2), 218-227.

- [2] Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLoS Medicine*, 7(7), e1000316.
- [3] Costa, P. T., & McCrae, R. R. (1992). NEO Personality Inventory-Revised (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Psychological

앙상블 기계 학습 방법을 사용한 약물 유도 TdP 위험 평가

Yunendah Nur Fuadah¹, Muhammad Adnan Pramudito¹, Aroli Marcellinus¹, 임기무^{1,2,3*}

Assessment of Drug-Induced TdP Risk with Ensemble Machine Learning Approach

Yunendah Nur Fuadah¹, Muhammad Adnan Pramudito¹, Aroli Marcellinus¹, Ki Moo Lim^{1,2,3*}

¹Computational Medicine Lab, Department of IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi, 39177, Republic of Korea

²Computational Medicine Lab, Department of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh National Institute of Technology, Gumi, 39177, Republic of Korea

³Meta Heart Co., Ltd., Gumi, 39177, Republic of Korea

*kmlim@kumoh.ac.kr

Abstract

Assessing the risk of drug-induced Torsade de Pointes (TdP) is essential in drug development. Previous research has relied on individual machine learning models such as Random Forest (RF), Extreme Gradient Boosting (XGBoost), and Artificial Neural Networks (ANN) for the evaluation of cardiac toxicity classification systems. Nevertheless, it required enhanced system performance to facilitate early prediction of cardiac toxicity of drug. Therefore, we have introduced an ensemble machine learning model that leverages fourteen in-silico features. This ensemble model integrates RF, XGBoost, and ANN as baseline models, with RF also applied as the meta-classifier. The features were generated using IC₅₀ and hill curves derived from data on 28 drugs, simulated via a modified O'Hara Rudy model. This ensemble machine learning model exhibits the highest performance, achieving AUC scores of 0.92, 0.81, and 0.90 for predicting high, intermediate, and low TdP risk, respectively.

1. Background

Torsades de Pointes (TdP) represents a common and potentially life-threatening heart rhythm disorder that causes sudden cardiac death [1]. Drug-induced TdP stands as a significant reason for drug withdrawal. As a result, a robust TdP risk assessment is critically important in drug development. The Comprehensive in-vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) studies offer a comprehensive approach, allowing for in-silico simulations of drug responses across multiple ion channels [2].

Numerous studies have followed to the CiPA guidelines, employing single biomarkers like qNet [3], Repolarization Abnormality (RA), or Action Potential Duration 90 (APD90) [4]. Relying on a single biomarker for TdP risk assessment in drug evaluation may lead to limited generalizability across diverse datasets, resulting in less dependable predictions. In the previous study, we proposed 14 in-silico features as input to several machine learning models including Artificial Neural Network (ANN), Random Forest (RF), and Extreme Gradient Boosting (XGBoost) [5].

The individual machine learning provided acceptable performance for predicting cardiac toxicity but still needs improvement. Therefore, in this study, we utilized 14 in-silico features as input to the ensemble machine learning models that consist of three baseline models including ANN, RF, and XGBoost with the RF model as meta classifier to enhance system performance in predicting cardiac toxicity of drugs.

2. Method

To conduct in-silico simulations, we utilized the modified O'Hara Rudy ventricular cell model created by Dutta et al [6]. Our input data for the in-silico simulation included IC₅₀ values and hill curve coefficients obtained from 28 drugs. This data was employed to generate a set of 14 features, encompassing

parameters such as dVm/dt repolarization, dVm/dt maximum, Vm peak, Vm resting potential, APDtri, APD90, APD50, Ca peak, Ca diastolic, Catri, CaD90, CaD50, qNet, and qInward.

Furthermore, we used these 14 in-silico features input to the ensemble machine learning with stacking algorithm as shown in Figure 1. We employed three diverse base models: ANN, XGBoost, and RF, each chosen for their unique strengths in classifying data based on features. The RF and XGBoost models excel at managing both bias and variance, while the ANN is capable of capturing complex patterns in unstructured data. These base models' predictions were then utilized as input for a meta-classifier, which was implemented Random Forest (RF). The stacking algorithm allowed the meta-classifier to learn and optimize the combination of predictions from the base models, effectively leveraging the ensemble's collective predictive power. The meta classifier will determine the final prediction of the drug's cardiac toxicity into high, intermediate, and low risk.

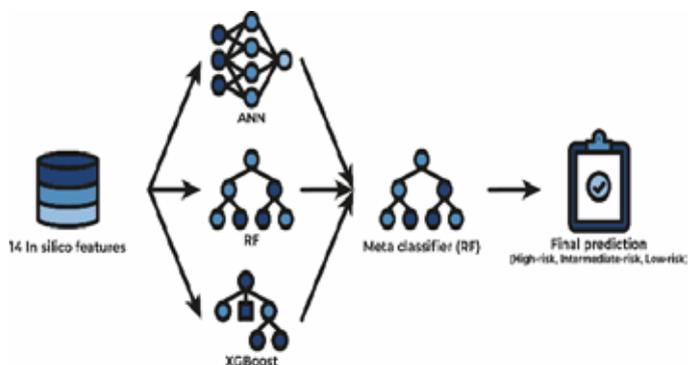


Figure 1. A schematic diagram of the proposed ensemble machine learning model

For the ANN model, we applied two hidden layers with 28 and 56 nodes in the first and second layers respectively. We used 100 epochs, a batch size of 32, a learning rate of 0.001, and an Adam optimizer. Meanwhile, the RF and XGBoost model used a 100 N estimator.

In the training, we used 12 drugs (each drug consisting of 2000 samples) that consisted of quinidine, sotalol, dofetilide, and brepidil as high risk; cisapride, terfenadine, chlorpromazine, and ondansetron as intermediate risk; verapamil, ranolazine, diltiazem, and mexiletine as low risk. Meanwhile, in the testing, we used 16 drugs (each drug consisting of 2000 samples) that consisted of disopyramide, ibutilide, vandetanib, and azimilide as high risk; clarithromycin, clozapine, domperidone, droperidol, pimozi- de, astemizole, and risperidone as intermediate risk; metoprolol, nifedipine, nitrendipine, tamoxifen, and loratadine as low risk.

In evaluating the system performance we applied 10000 times test proposed by CiPA as shown in Figure 2. We provided a 10000 test set that consisted of 16 sample drugs for each set. The system performance will be evaluated based on the accuracy and AUC score obtained from 10000 times testing.

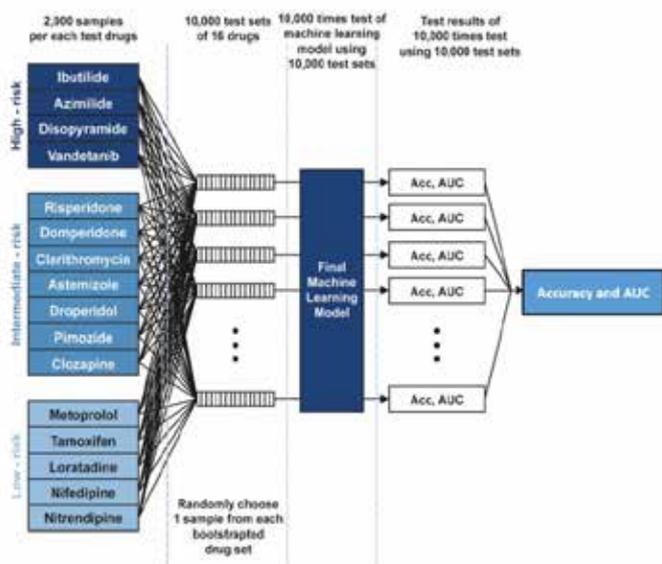


Figure 2. An evaluation algorithm to assess system performance in predicting cardiac toxicity of drug using test dataset.

3. Result

For comparison purposes, we compared the performance result of the ensemble machine learning model with the individual model as shown in Table 1. We evaluated the cardiac toxicity of drugs system performance based on accuracy and AUC score. According to the performance result, the ANN model provided a mean accuracy of 0.75 with AUC scores of high, intermediate, and low risk are 0.79, 0.62, and 0.75 respectively. The RF model obtained an accuracy of 0.67 with AUC scores of high, intermediate, and low risk are 0.75, 0.5, and 0.65 respectively. The XGBoost model obtained an accuracy of 0.65 with AUC scores of high, intermediate, and low risk are 0.73, 0.5, and 0.65 respectively. The ANN model obtained an accuracy of 0.75 with AUC scores of 0.79, 0.62, and 0.75 for high, intermediate, and low risk respectively.

Meanwhile, the ensemble model obtained the highest performance with an accuracy of 0.81, AUC scores of 0.92, 0.81, and 0.90 for high, intermediate, and low risk respectively.

Table 1. The comparison of system performance with 10000 times testing based on mean accuracy and AUC score.

Model	AUC			Accuracy
	High	Intermediate	Low	
ANN	0.79	0.62	0.75	0.75
RF	0.75	0.5	0.65	0.67
XGBoost	0.73	0.5	0.65	0.65
Ensemble	0.92	0.81	0.90	0.81

As shown in Table 1, individual models such as the Random Forest (RF) and XGBoost not provide optimal performance. However, after combining with an Artificial Neural Network (ANN) that can capture complex patterns the ensemble model with a stacking algorithm excels in combining the strengths of diverse models, resulting in improved accuracy, robustness, and better generalization ability in predicting cardiac toxicity of drugs.

4. Acknowledgements

This research is 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), the MSIT (Ministry of Science and ICT) 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), and Korea Ministry of SMEs and Startups under Industry-University-Research Institute platform cooperation R & D (S3310623).

5. References

- [1] G. A. Gintant, "Preclinical Torsades-de-Pointes Screens: Advantages and limitations of surrogate and direct approaches in evaluating proarrhythmic risk," *Pharmacol. Ther.*, vol. 119, no. 2, pp. 199–209, 2008.
- [2] T. Colatsky et al., "The Comprehensive in Vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) initiative — Update on progress," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 81, pp. 15–20, 2016.
- [3] Z. Li et al., "Assessment of an In-silico Mechanistic Model for Proarrhythmia Risk Prediction Under the CiPA Initiative," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 105, no. 2, pp. 466–475, 2019.
- [4] Passini, E., Britton, O. J., Lu, H. R., Rohrbacher, J., Hermans, A. N., Gallacher, D. J., et al. "Human in silico drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity", 2017.
- [5] Fuadah YN, Qauli AI, Marcellinus A, Pramudito MA and Lim KM. "Machine learning approach to evaluate TdP risk of drugs using a cardiac electrophysiological model including inter-individual variability." *Front. Physiol.* 14:1266084, 2023.
- [6] O'Hara, T., Virág, L., Varró, A., & Rudy, Y. "Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation". *PLoS Computational Biology*, 7(5), 2011.

비대면 고막 질환 진단을 위한 디지털 검이경-청진기 헬스케어 플랫폼 개발

최수영^{1,2}, 박찬용¹, 이학², 이동규^{1*}

¹한국기계연구원 대구융합기술연구센터 의료기계연구실

²경북대학교 기계공학부

Development of a Non-contact Digital Otoscope-Stethoscope Healthcare Platform for Diagnosis of Tympanic Membrane Disease

Su Young Choi^{1,2}, Chanyong Park¹, Hak Yi², Dongkyu Lee^{1*}

¹Department of Medical Device, Korea Institute of Machinery & Materials (KIMM), Daegu 42994, Korea

²School of Mechanical Engineering, Kyungpook National University, Bukgu, Daegu 42415, Korea

*dongkyLee@kimm.re.kr

Abstract

In the aftermath of the COVID-19 pandemic, there has been a significant surge in the demand for telemedicine, with a corresponding intensification in attention towards Ear, Nose, and Throat (ENT) diseases. However, there are two main challenges in practically utilizing otolaryngology-related telemedicine in Korea. First, unlike thermometers that can be easily used at home, it is difficult to accurately self-diagnose using an otoscope or stethoscope. Second, Korean laws only partially permit telemedicine which limits non-face-to-face diagnosis of an individual's health status. To address these challenges this study developed a digital combination machine of an otoscope and stethoscope to facilitate easy at-home diagnoses of ENT-related diseases. Additionally, we developed an algorithm using the VGG16 deep learning model that can differentiate between healthy and abnormal states based on eardrum data obtained through this complex machine. Ultimately we have established a digital healthcare platform that integrates these complex machines with deep learning algorithms to create a system capable of accurately diagnosing eardrum conditions at home in a non-face-to-face manner.

1. 연구 배경

코로나19 팬데믹 이후, 전 세계 의료 서비스의 패러다임이 비대면 방식으로 급격히 전환되어 가면서 진료에 대한 접근성이 향상됨과 동시에 새로운 도전과제를 제기하고 있다. 특히 호흡기 관련 질환에 대한 수요와 관심이 증가함에 따라 청진기와 검이경 등의 전문적인 진료 도구의 중요성이 부각되었다. 그러나 앞서 설명한 두 기계는 체온계처럼 일반 가정에서 비교적 손쉽게 자신의 신체 상태를 수치화하여 확인하는 것과는 달리, 청진기나 검이경을 이용한 청음 또는 이미지 분석을 통해 신체 상태를 판단을 내릴수가 없다. 이로 인해 호흡기 관련 질환의 정확한 진단을 위해서는 거동 불편한 노인들과 거리가 멀지만 주기적으로 병원을 방문해야 하는 환자들에게 부담으로 작용하고 있다. 따라서 간편하면서도 전문적인 검사를 가능하게 하는 비대면 진료 시스템의 필요성이 대두되고 있다[1].

기존에 원격 진료를 위해 개발된 의료기기를 살펴보면 Celscope나 Tytocare와 같은 의료기계들을 예시로 들 수가 있다. Celscope는 스마트폰과 연결하여 사용하는 휴대용 현미경으로, 코, 귀, 목 등을 촬영하여 의사에게 원격으로 보내는 방식을 가능하게 한다[2]. 그리고 Tytocare는 청진기와 현미경이 포함된 기능을 제공하는 장비로, 환자가 집에서 자신의 심장 박동 소리나 귀/목 상태를 캡처하고 의사에게 전송할 수 있는 기능을 수행한다. 그러나 국내에서는 아직 원격 진료에 대한 법적 제약이 존재한다. 이러한 제약으로 인해 원격의료기술의 도입과 활용이 제한되며, 그 결과 국내 환자들은 원격 의료 서비스를 받는 부분에 많은 제약이 있다.

본 연구는 국내 비대면 원격진료의 필요성과 한계를 인식하고, 앞서 설명한 환자들의 불편함을 해소하기 위한 방안으로 디지털 헬스케어 시스템 플랫폼을 설계했다. 특히, 귀, 코, 목 등의 이비인후과 질환에 대한 이미지 데이터와 심음,

폐음 등의 청각 데이터를 동시에 수집할 수 있는 디지털 검이경 청진기 복합장치 개발하였고, 본 연구에서는 케글에서 얻은 고막 이미지 데이터와 기존 연구에서 활용된 고막 관련 이미지 정보들을 딥러닝 모델에 학습시켜 고막 상태의 정상과 비정상을 판단하는 알고리즘을 개발해보았다. 이를 통해 의사와의 직접적인 대면 없이도 가정에서 간편하게 호흡기와 기관지 관련 질병 유무를 판별할 수 있는 디지털 헬스케어 플랫폼을 구현했다.

2. 연구 방법

A. 하드웨어 제작

그림 1. 는 연구에서 개발한 디지털-검이경 청진기이다. 검이경 부분은 LED CMOS 타입 디스플레이가 탑재된 내시경 카메라를 사용하여 촬영한 고막 이미지를 저장하는 형태로 제작하였고, 청진기는 청진음 수집을 가능하게 하기 위해 초소형 마이크와 신호 증폭기를 청진기 헤드에 연결하는 방식으로 제작하였다.



그림 1. 디지털 검이경-청진기 복합기계

그림 2. 는 본 연구에서 개발된 디지털 검이경 청진기의 구동 알고리즘을 설명한다. 장치의 전원이 켜지면, 사용자 인터페이스에는 귀 내시경과 청진기의 선택 화면이 나타난다. 사용자가 귀 내시경 버튼을 선택하면, 내시경 카메라를 통해 고막 이미지를 캡처할 수 있는 화면이 출력된다. 또한, 사용자가 청진기 버튼을 선택하고 왼쪽 가슴 부분에 청진기를 대고 녹음 버튼을 누르게 되면, 심음 및 폐음 데이터가 wav 파일 형태로 저장이 된다.

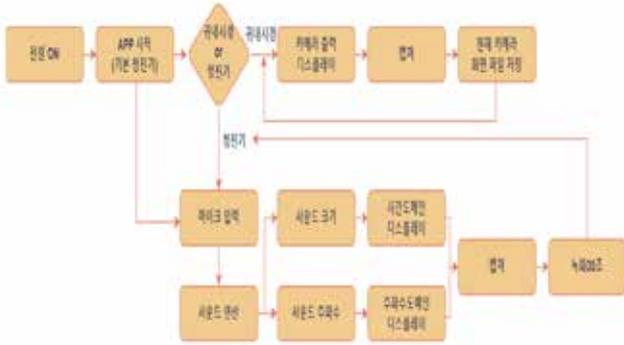


그림 2. 디지털 검이경-청진기 복합기계 구동알고리즘

B. 고막 분석에 활용된 데이터셋과 딥러닝모델

본 연구에서는 Kaggle에서 공개한 Tympanic membrane / eardrum dataset / otitis media 라는 오픈 데이터셋을 사용하였다. 이 오픈 데이터셋은 정상고막 image 535개 그리고 비정상 고막 421개 인데 비정상 고막은 Chronic suppurative Otitis Media 63개, Earwax 140개, Otitis externa 41개, Ear ventilation tube 16개, Foreign bodies in the ear 3개, Pseudo membranes 11개, Tympanoskleros 28개로 구성되어있다 각각의 고막 데이터를 Train dataset 70%, Validation dataset 10%, Test dataset 20% 나눠서 훈련과 테스트를 진행을 하였다.

본 연구에서는 딥러닝 알고리즘을 개발하기 위해 다음과 같은 실험환경을 사용을 하였다 .컴퓨터 시스템은 Intel(R) Core(TM) i7-9700K CPU 3.60 GHz 프로세서와 16GB의 RAM. 그리고 Samsung SSD 970 EVO Plus 1TB의 디스크를 갖춘다.

그리고 연구에서 사용된 모델은 총 4가지 이다. 첫번째로는 Simple CNN 모델을 사용을 했고 이 모델의 특징은 가장 기본적인 형태의 합성곱 신경망으로 이미지의 특징 추출과 분류에 사용이된다. 두번째로는 Deeper CNN 모델을 사용을 했는데 이 모델은 복잡한 패턴과 상관관계를 찾아내는 데 유용하다. 세번째 모델은 FineTunedResnet이다. 이 모델의 특징은 ResNet gradient vanishing 문제를 해결하기 위해 설계된 모델이다. 마지막 모델은 VGG16라는 모델이고 이 모델은 이미지 분류 및 객체 인식등 다양한 컴퓨터 비전 작업에 사용이 된다. 여기서 각 모델의 손실함수는 Cross Entropy Loss 를 사용하고 옵티마이저는 Adam을 적용했다.

3. 연구결과

그림 3. 은 가장 학습이 잘된 VGG16을 Train 시켰을 때 나오는 accuracy와 loss 학습 그래프이다. 그림 3. A를 보게되면 Epoch 30번을 한 이후에는 Train Loss가 0.001 , Validation Loss가 0.003으로 수렴하였고 그림 3. 의 B를 보게되면 Epoch 40번 이후에는 정확도 Train Accuracy는 99% , Validation Accuracy는 85% 가 나오는 것을 확인할 수가 있다.

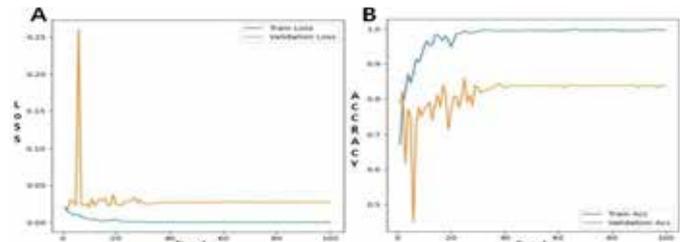


그림 3. VGG 16 모델 Accuracy 및 Loss 학습 그래프

성능평가 결과는 Table 1. 에서 볼 수 있듯이 네 가지 모델 중 VGG16 모델이 가장 높은 정확도인 85%와 가장 낮은 손실값인 0.0034를 보여준다. 이 결과는 VGG16 모델이 본 연구의 고막 질환 판별 작업에 가장 적합한 모델임을 확인했다.

Table 1. Evaluation of Accuracy and Loss

Model	Accuracy	Loss
Simple_CNN	0.7173	0.0042
Deeper_CNN	0.7170	0.0093
FineTunedResNet	0.8002	0.0065
VGG16	0.8507	0.0034

본 연구에서는 첫 번째로 기관지 관련 환자들이 가정에서 비대면 진료를 받을 수 있는 복합 하드웨어 장치를 개발하였다. 이 복합장치에서는 고막과 관련된 이미지 데이터와 청음 데이터(wav)를 획득할 수 있었다. 이후 두번째로는, 고막 데이터셋을 활용하여 고막의 정상/비정상 여부를 판별하는 알고리즘을 개발하였다. 실험 결과, 4가지 모델중에서 VGG16 모델이 가장 성능이 높다는 것을 보여주었다. 마지막으로, 그림 4. 는 간단한 플랫폼 서버를 구축하여 하드웨어로부터 의료 데이터를 검출하고, 해당 데이터를 앱으로 전송하여 플랫폼 서버에서 분석 및 인공지능 적용을 수행하였다. 이때 플랫폼에서는 사용자의 몸 상태가 정상인지 비정상인지 실시간으로 판별하고, 판별된 정보는 다시 앱으로 전송되어 지속적인 디지털 헬스케어 진단이 가능한 플랫폼을 구축했다.



그림 4. 고막질환 환자를 위한 디지털 헬스케어 플랫폼

4. Acknowledgements

본 연구는 국가과학기술연구회의 출연(여) 지역 조직 연계 중소기업 지원 사업(사업 지원 2023-08)의 지원을 받아 수행되었습니다.

5. 참고 문헌

- [1] J. E. Hollander, and B. G. Carr, "Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19," *The New England journal of medicine*, Vol 382, No.18, pp.1679-1681, 2020.
- [2] K. M. Rappaport, C. C. McCracken, J. Beniflah, W. K. Little, D. A. Fletcher, W.A Lam, and A.L Shane,"Assessment of a Smartphone Otoscope Device for the Diagnosis and Management of Otitis Media," *Clinical Pediatrics*, Vol 55, No 9., pp 800-810, 2016.

CBCT 영상에서 딥 러닝을 이용한 전두동 자동 분할과 성별 분류 방법

김다엘^{1*}, 양수^{2*}, Renan Lucio Berbel da Silva^{3*}, 이원진^{1,2,4}

서울대학교 공과대학 협동과정 바이오엔지니어링전공¹

서울대학교 융합과학기술대학원 응용바이오공학과²

상파울루대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실³

서울대학교 치과대학 구강악안면방사선학교실⁴

Automatic segmentation of frontal sinus and sex classification in CBCT using deep learning

DaEl Kim^{1*}, Su Yang^{2*}, Renan Lucio Berbel da Silva^{3*}, Won-Jin Yi^{1,2,4}

Interdisciplinary Program of Bioengineering, Seoul National University, Korea¹

Department of Applied Bioengineering, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Korea²

Department of Oral Radiology, School of Dentistry, University of São Paulo, São Paulo-SP, Brazil³

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Seoul National University, Korea⁴

*These authors contributed equally

*dkim3@snu.ac.kr

Abstract

The purpose of this study was to automatically classify the sex in cone beam CT (CBCT) images using deep learning. Accurate identification of sex is crucial in the field of criminal investigations. And since the skeleton can maintain its original form in various conditions, they are suitable for sex classification. The sex can be classified by measuring the size, shape, and pattern of the frontal sinus located inside the frontal bone. In this study, we used two stages to automatically segment the frontal sinus and classify the sex of CBCT images. The performances of the area under the ROC curve, accuracy, specificity, and sensitivity reached 0.964, 0.900, 0.900, and 0.900 for sex classification when the male and female are predicted as 1, 0, respectively.

1. 연구 배경

범죄 수사에서 성별 분류는 신원 파악을 위해 필요하다. 전두동(frontal sinus) 분할은 CBCT 영상에서 성별을 분류하기 위해 사전에 봐야 하는 전두동의 크기, 모양, 그리고 특성을 계산할 때 쓰인다. 하지만 CBCT 영상에서 전두동을 분할하고 성별을 분할하는 것은 시간이 많이 소요되므로 딥 러닝을 이용하여 전두동의 자동 분할이 필요하다[1]. 과거 연구에서 CBCT 영상의 전두동을 직접 분할하고 딥 러닝이 아닌 알고리즘을 사용하였다[1]. 본 연구에서는 딥 러닝 네트워크들을 사용하여 전두동을 자동 분할과 성별 자동 분류해서 결과를 비교하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서는 155 남성과 155여성, 총 310명의 환자로부터 CBCT 영상을 획득하여 딥 러닝 학습에 활용하였다. CBCT 영상 데이터 세트에서 6:2:2로 학습, 검증, 예측으로 나눠서 실험을 진행했다. 총 영상 310 중에서 50 영상은 30, 10, 10 으로 나눠서 전두동 분할 학습, 검증, 테스트에 사용되었다. 나머지 260 영상은 120, 40, 100으로 나눠서 성별 분류를 위한 학습, 검증, 테스트 데이터로 사용하였다. 원본 670 × 670 × 640 크기의 CBCT 영상을 128 × 128 × 122 크기로 축소시켜서 딥 러닝 모델의 입력으로 사용하였다.

본 연구에서는 U-net[2]기반 딥 러닝 모델을 이용하여 전두동 분할과, 3D CNN 모델을 이용하여 분류하여 2단계로 CBCT 영상에서 성별을 자동 분류하였다. 1단계로 U-net을 이용해 전두동을 자동 분할하고 CBCT 영상과 예측 분할 영상에서 전두동 영역의 정보만 남긴 영상들을 분류 네트워크의 입력으로 사용하였다 (그림1).

본 연구에서는 전두동 분할 네트워크의 인코더(encoder)

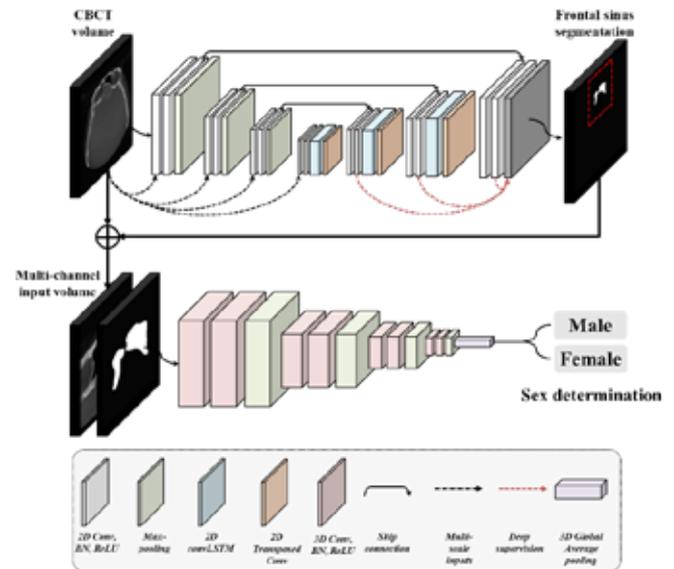


그림 1. CBCT영상에서 성별 분류를 위한 2단계 학습 과정

부분을 DenseNet201, EfficientNet-B5, Inception V3, ResNet101, 그리고 VGG16 백본(backbone)으로 변경하여서 성능을 평가하였다[4].

딥 러닝 모델 학습을 위해 Adam optimizer[5] 최적화기를 사용하였고, 학습률(learning rate)은 0.001에서 시작하여 검증 데이터 세트에서 5 에폭(epoch) 동안 성능 개선이 없을 시 학습률을 반으로 감소시키며 최소 학습률인 0.00001까지 감소하도록 설정하였다. 최대 학습 에폭은 200번으로 설정하였고, 50번의 에폭 동안 검증 데이터

세트에서 성능 개선이 없을 시, 학습을 종료하도록 하였다. 그리고 데이터 증강(data augmentation) 기술을 통해 학습 데이터를 회전(-10~10), 밝기(-0.5~0.5)만큼 변화시켜 딥러닝 모델을 학습하였다. 딥러닝 모델은 Ubuntu 16.04에서 Python3 기반의 Tensorflow를 사용하여 개발하였고, NVIDIA RTX A6000 graphic card 1장을 사용하여 8 배치(batch) 크기로 학습을 진행하였다. 하지만 성별 분류 네트워크를 학습할 때는 GPU 메모리 한계로 인해 1 배치로 학습하였다. 백본 모델들의 초기 가중치는 ImageNet으로 사전에 학습된 모델 가중치를 사용하였다.

본 연구에서는 딥러닝 네트워크의 전두동 자동 분할 성능을 평가하기 위해, Jaccard Index(JI), Dice similarity coefficient(DSC), Precision(PR), Recall(RC)을 사용하였고, 성별 자동 분류를 위해서는 area under the ROC curve(AUC), accuracy(ACC), specificity(SPE), sensitivity(SEN)를 사용하였다.

3. 연구 결과

그림 2은 CBCT 영상에서 전두동의 정답과 예측 결과를 나타낸 것이다. 표 1은 U-net의 5가지 백본들의 전두동 자동 분할 결과를 나타낸 것이다. U-net의 Dense201를 백본으로 학습한 경우, CBCT 영상에서 전두동 자동 분할 JI, DSC, PR, RC 성능이 각각 0.878±0.042, 0.935±0.024, 0.941±0.035, 0.930±0.038으로 관찰되었다(표1).

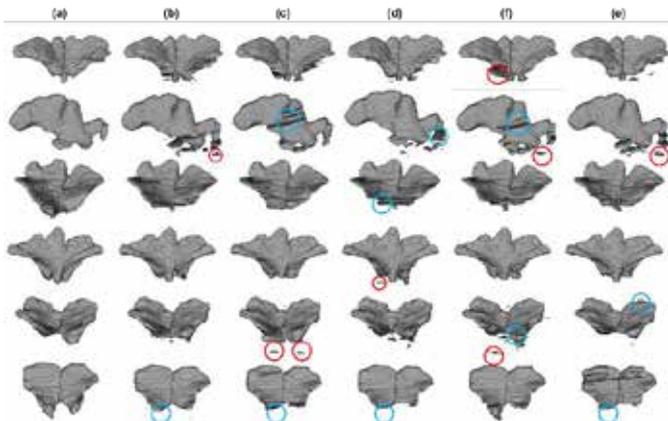


그림 2. CBCT 영상에서 전두동 분할에 대한 (a)정답, (b)Dense201, (c), EfficientNet-B5, (d) ResNet101, (e)Inception-V3, and (f) VGG16 백본들을 사용한 U-net 네트워크 예측 이미지이다.

본 연구에서는 전두동 자동 분할 예측 결과에서 성별 분류의 어려움을 CBCT영상 뿐만 아니라 전두동 분할 예측 영상도 같이 넣는 방법으로 성별을 자동 분류하였다. 3D CNN의 입력 영상을 CBCT영상, 전두동 분할 영상, 그리고 두가지 같이 사용한 결과를 비교하여 둘다 사용했을 때 성별 자동 분류 결과의 AUC, ACC, SPE, SEN 성능이 각각 0.964, 0.900, 0.900, 0.900으로 한가지 종류의 영상만 입력으로 사용한 네트워크보다 높은 것을 관찰하였다(표2).

표 1 다양한 백본의 U-net을 사용하여 CBCT영상에서 전두동을 자동 분류한 결과

U-net의 백본	JI	DSC	PR	RC
DenseNet201	0.878±0.042	0.935±0.024	0.941±0.035	0.930±0.038
EfficientNet-B5	0.868±0.048	0.929±0.028	0.946±0.022	0.914±0.056
Inception V3	0.865±0.059	0.927±0.035	0.945±0.031	0.912±0.067
ResNet101	0.868±0.058	0.928±0.035	0.955±0.018	0.906±0.067
VGG16	0.850±0.064	0.917±0.038	0.937±0.043	0.902±0.059

표 2. 성별 분류 네트워크에 입력하는 데이터에 따른 성별 분류 결과.

CBCT images	Mask images	AUC	ACC	SPE	SEN
✓		0.963	0.770	1.000	0.540
	✓	0.956	0.850	0.880	0.820
✓	✓	0.964	0.900	0.900	0.900

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] Verma, Saumya et al. "Radiomorphometric analysis of frontal sinus for sex determination." Journal of forensic dental sciences vol. 6,3 (2014): 177-82. doi:10.4103/0975-1475.137052
- [2] Ronneberger, O., Fischer, P. & Brox, T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation (2015).1505.04597
- [3] Singh, S. P., Wang, L., Gupta, S., Goli, H., Padmanabhan, P., & Gulyás, B. 3D Deep Learning on Medical Images: A Review. arXiv 2020. arXiv preprint arXiv:2004.00218.
- [4] Zhang, Rongyu, et al. "Comparison of backbones for semantic segmentation network." Journal of Physics: Conference Series. Vol. 1544. No. 1. IOP Publishing, 2020.
- [5] Kingma, Diederik P., and Jimmy Ba. "Adam: A method for stochastic optimization." arXiv preprint arXiv:1412.6980 (2014).

CNN 및 트랜스포머 네트워크 기반 DTI 및 결합 부위 예측

최민¹, 이보름^{1*}

광주과학기술원 의생명공학과¹

Predicting DTIs and binding regions based on CNN and Transformers networks

Min Choi¹, Boreom Lee^{1*}

Department of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

Identification of drug-target interactions (DTIs) plays an important role in drug discovery. However, identifying drug candidates via in vitro and in vivo experiments requires very high cost and time. Therefore, many researches have used deep learning-based models to approach this problem. Convolution neural network (CNN) are well-known to have high performance in extracting nonlinear features of local residue information from images, but remains uninterpretable predictions. Transformer are a new type of neural architecture which can provide the relationships between different features based on the attention mechanism. We propose a deep learning model which combine the CNN and transformer modules to predict DTIs between protein sequence and compound as well as binding regions of target proteins. The proposed model showed good performance of 78.62 (1.69) AUC and 80.57 (1.22) accuracy. We identified that transformer architecture achieved the attention scores to compound from protein sequence, which leads us to predict appropriate binding regions.

1. 연구 배경

약물-표적 상호작용(DTI)을 식별하는 것은 약물 발견의 중요한 단계이며 약물 개발자들은 관심있는 생물학적 활성을 갖는 특정한 표적 단백질과 상호작용하는 화합물에 대해 스크리닝을 진행해왔다. 하지만, 그러한 표적 단백질에 대해 모든 화합물을 테스트하는 것은 가능하지 않기 때문에, 대규모 화학 라이브러리를 사용한 가능성 있는 활성 화합물의 시뮬레이션을 통한 예측은 약물 발견의 효율성을 높일 수 있다. 약물, 타겟 및 상호작용 데이터의 축적과 함께, 약물 발견에 도움이 되는 가능한 DTI의 예측을 위한 다양한 계산 방법이 개발되었다 [1].

DTI 예측을 위한 특징 기반 모델로 가장 일반적으로 사용되는 기법은 기계학습이다. 하지만 기존의 기계학습 모델의 경우, 단순화된 분자-입력 라인 엔트리 시스템(SMILES) 및 아미노산 시퀀스와 같은 원래의 원시 형태에서 모델링하여 읽을 수 있도록 기능을 제작하기 어렵다. 이를 위해 약물은 화합물의 하부 구조를 표현하기 위한 이진 벡터로 변환하는데 이를 Fingerprint 표현이라 한다. 단백질의 경우, 조성물, 전이 및 분배(CTD) 기술자가 계산 표현으로서 통상적으로 사용된다. 이런 변환 과정에서 국소적인 패턴이나 관계와 같은 풍부했던 정보가 손실되며 기계학습의 기법으로는 손실된 정보의 복구가 어려운 문제가 있다 [2][3].

최근 몇 년 동안, 약물 발견과 오믹스 데이터 처리를 위한 많은 딥러닝 접근법이 개발되었으며 기존 기계학습의 한계를 극복할 수 있을 것으로 보인다. Deep belief network (DBN)을 이용한 DeepDTI 모델은 본래의 특징을 비선형적 방식으로 표현하는 딥러닝 기반 잠재적 특징이 전통적인 모델의 한계를 극복할 수 있음을 보였다. 컨볼루션 신경망 (CNN)기반으로 약물과 표적 사이의 결속 친화력을 예측하는 DeepDTA 모델 또한 기존 특징 기반 기계학습 모델보다 뛰어난 성능을 입증했다. 하지만 단백질 시퀀스의 결합 지역 예측을 위해선 CNN 기반의 신경망 보단 계층적 순환 신경망 (RNN)을 사용하는 것과 같은 단백질 서열 간의 장거리 상호 작용에 대한 고려가 필요하다 [4].

상기 한계를 해결 방법으로서, 우리는 및 트랜스포머 속 트랜스포머 (TNT) 구조 기반 DTI 예측 모델을 제안한다. 제안된 모델에서 CNN 구조는 단백질 시퀀스의 모티프를 포착하기 위해 사용되고, 트랜스포머 모듈은 포착된 모티프와 화합물 사이의 상호작용을 모델링하기 위해 사용되었다. 즉, 제안된 모델은 CNN과 트랜스포머 양쪽 모델의 특징을 갖고 있으며 결합 가능 부위 및 DTI 예측의 두 가지 결과를 확인하도록 구성되어 있다.

2. 연구 방법

모델의 학습에 사용한 데이터는 오픈 데이터베이스 DrugBank와 IUPHAR에서 받은 DTI 데이터를 사용하였다. 각 데이터는 Python 프로그램 기반 모듈을 사용하여 약물과 단백질로 파싱을 진행 후 중복되는 데이터 제거를 위해 확인되는 상호작용 결과를 통합하였다. 약물의 경우 InChI 기술자를 이용해 화합물을 표준화하였고, 단백질의 경우 UniProtKB/Swiss-Prot accessions을 이용해 시퀀스의 확인을 진행하였다. 수집된 DTI 중 원핵생물과 단세포 진핵생물의 단백질을 선별적으로 제거하고 인간의 몸에서 발견되는 단백질만 남겼다. 그 외에 합당한 기준 하에 전처리를 진행하여 총 930개의 단백질, 4150개의 화합물, 19811의 DTI를 획득하였다. DTI 예측에 있어 모델의 성능을 평가하기 위해 획득된 데이터를 사용해 10-fold cross-validation을 진행하였다

제안된 모델의 전체 구성은 그림 1에 묘사된 바와 같다. 단백질 아미노산 시퀀스는 1D-CNN을 거쳐 여러 채널을 갖는 특징 표현으로 나타나고 이를 단백질 인코딩 내 트랜스포머 모듈의 입력으로 사용한다. 약물 SMILES 데이터는 Morgan/Circular fingerprint 방법으로 변환되어 다층 퍼셉트론을 통해 특징을 추출한다. 획득된 약물과 단백질 시퀀스 특징 데이터는 상호작용 모듈 안에 있는 트랜스포머 모듈에 들어가고 최종적으로 DTI 결과와 결합 예상 부위에 대한 어텐션 결과를 준다.

이때 사용된 단백질 인코딩 안의 트랜스포머 구조는 트랜스포머 속 트랜스포머 (TNT)로 단백질 특징을 '단어',

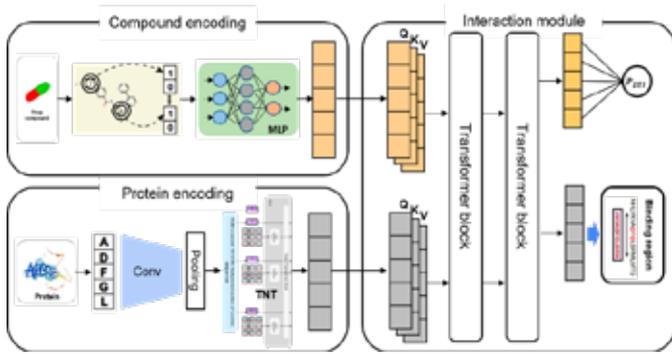


그림 1. CNN 및 transformer 기반 DTI 예측 모델 구성

'문장'의 형태로 인식해 시퀀스의 자세한 정보도 끌어낼 수 있도록 구성되었다. 해당 구조의 가장 큰 장점은 내부 트랜스포머와 외부 트랜스포머가 공유되는 네트워크를 사용하기 때문에 추가되는 파라미터와 계산 복잡성이 적다는 것이다 [5].

3. 연구 결과

트랜스포머를 활용한 DTI 예측 결과는 표 1.에서 확인할 수 있다. 10-fold cross-validation 결과 AUC의 경우 평균 78.62, 표준편차 1.69를 나타냈으며 정확도는 평균 80.57, 표준편차 1.22를 보이는 것을 확인할 수 있다. 표에 보이는 다른 결과들은 기존 논문에서 발표된 딥러닝 알고리즘을 기반으로 DTI 또는 DTA를 예측하는 알고리즘을 나타낸다. AUC, F1 값, 정확도의 경우 DeepMGT-DTI 모델에서 가장 높은 결과를 나타냈으며, AUPR은 ML-DTI가 가장 높은 결과를 보였다. 다만 표에 보이는 다른 모델의 결과값은 TNT framework 기반 알고리즘에서 사용한 데이터를 이용해 얻은 결과가 아니라 해당 논문에서 발표한 자료를 바탕으로 기술하였기에 직접적인 성능 비교가 아님에 주의가 필요하다.

그림 2는 상호작용 모듈의 트랜스포머에서 추출한 어텐션 값을 나타낸다. CNN을 통한 특징의 추출은 입력 이미지(단백질 시퀀스)의 공간적 정보를 유지한다고 알려져 있기 때문에 해당 트랜스포머에서 추출한 어텐션 값을 기반으로 단백질 아미노산 시퀀스 상에서의 어텐션을 추정할 수 있다. 그림에서 보이는 단백질 시퀀스는 O-phosphotyrosine과 human RAF protein의 복합체의 일부로 전체 시퀀스를 10개의 아미노산을 기준으로 그리드를 만들어 분석한 것이다. 상호작용 분석 내의 트랜스포머 상에서 head 3으로부터 결합하는 화합물 토큰에 대한 어텐션 값을 표준화하여 그리드 내에 색을 통해 시각화하였다. 이 중 가장 높은 어텐션 값을 나타내는 두 시퀀스 그리드(NMKGNDISSG, LKCDPEILSN)가 결합 부위로 예측된다.

Model	AUC	AUPR	F1	ACC
DeepDTA	75.96	63.71	71.95	79.81
DeepDTI	79.39	70.04	72.86	80.33
Deep Conv-DTI	86.10	68.35	72.36	80.68
TransformerCPI	86.69	74.39	75.66	83.26
ML-DTI	88.02	77.63	77.10	83.34
DeepMGT-DTI	90.24	77.11	79.31	85.15
TNT framework	78.62 (1.69)	71.46 (2.21)	72.99 (1.89)	80.57 (1.22)

표 1. 10-fold CV 상에서 TNT 기반 딥러닝 알고리즘의 DTI 예측 성능

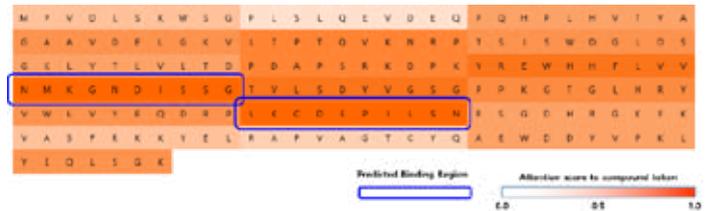


그림 2. 단백질 아미노산 시퀀스 그리드 상에서 확인되는 어텐션 값. 가장 높은 값을 보이는 두 영역이 화합물과의 결합 부위라고 예상됨

4. 고찰 및 결론

우리는 CNN과 TNT 구조 기반의 트랜스포머 모듈의 결합을 통해 약물과 표적 단백질의 상호작용을 예측하는 모델을 구성하였다. TNT 기반 모델은 비록 최신 논문들에서 발표된 결과와 비교해 가장 높은 DTI 예측 결과를 보여주지는 못했지만 10-fold CV의 결과에서 AUC, 정확도 모두 표준편차가 크지 않고 안정적인 결과를 나타냈다. 또한 트랜스포머가 갖는 셀프 어텐션 방식을 통해 단백질이 화합물과 상호작용이 있을 때, 상호작용의 예측 과정에서 모델이 어느 부위에 어텐션을 향하는지를 분석하여 화합물과 결합하는 예상 부위를 확인하는데도 성공하였다.

이번 연구에 사용된 모델이 비교적 좋은 성능을 보였음에도 불구하고 여전히 향상될 요소가 있다. 우선 학습에 사용하는 데이터베이스를 더 많이 확보하고, 모델의 하이퍼파라미터 최적화를 위해 외부 데이터를 이용하면 더 일반화된 모델의 구성이 가능할 것이다. 또한 화합물을 신경망에 사용하기 위해 fingerprint 형식을 채용했는데 SMILES 자체의 형태를 사용하면 더 자세한 국소적인 정보를 모두 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 마지막으로 단백질의 3차원 정보를 제공하는 scPDB, PDBbind와 같은 데이터베이스를 추가로 이용하면 약물, 단백질 상호작용에 대한 자세한 분석이 가능해져 더 정확한 결합 부위 예측이 가능할 것이다.

5. Acknowledgements

This research was supported by a "GIST Research Institute(GRI) IIBR" grant funded by the GIST in 2023.

6.참고 문헌

- [1] G. Klebe. "Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations." *Drug Discov Today*, Vol 11, No.13-14, p.580-594, 2006
- [2] A. Cereto-Massague, M. J. Ojeda, C. Valls, M. Mulero, S. Garcia-Vallve, and G. Pujadas. "Molecular fingerprint similarity search in virtual screening." *Methods*, Vol 71, p.58-63, 2015
- [3] I. Dubchak, I. Muchnik, S. R. Holbrook, and S. H. Kim. "Prediction of protein folding class using global description of amino acid sequence." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol 92, No.19, p.8700-8704, 1995
- [4] Q. Tian, et al. "DeepDTI: High-fidelity six-direction diffusion tensor imaging using deep learning." *NeuroImage*, Vol 219, No.117017, 2020
- [5] K. Han, A. Xiao, E. Wu, J. Guo, C. Xu, and Y. Wang. "Transformer in transformer." *Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol 34, p.15908-15919, 2021

효과적인 감염병 대응을 위한 홈·생활치료센터 환자 정신건강 추론 및 보호관리SW 기술 개발

김민영¹ 조명섭¹ 조나경¹ 정서이¹ 전병준^{2*} 조민우^{3*}

서울대학교병원 의생명연구원¹ 서울대학교병원 정보화실² 서울대학교병원 융합의학과³

Smart mental health Monitoring solution for Infectious disease management through Lifestyle Evaluation

M.Y. KIM¹, M.S. Cho¹, N.K. Cho¹, S. Jeong¹, B.J. Jeon², M.Cho²

¹Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital

²Office of Hospital Information, Seoul National University Hospital

³Transdisciplinary Department of Medicine, Seoul National University Hospital

Abstract

Due to the highly contagious nature of the novel coronavirus, a significant number of patients have been isolated worldwide. Through a survey of mental health check-up data of isolated patients, we categorized them into "depression," "anxiety," "stress," "insomnia," and "resilience." The goal of this study is to develop a depression prediction program using machine learning. In this paper, we propose the creation of a mental health program protocol for isolated inpatients based on the collected data.

연구 배경

2019년 12월 시작된 신종 코로나 바이러스는 전염성이 강해, 전세계적으로 많은 확진자들을 발생시켰다. 신종 코로나 바이러스의 끊임없는 변이로 인하여 전파력을 막을 수 있는 방법은 자가격리 혹은 생활치료센터에서의 격리였다. 코로나 환자 혹은 밀접접촉자는 격리기간동안 자가격리와 생활치료센터에서 격리기간을 갖는다. 이 기간 동안 환자들의 우울감, 흔히 '코로나블루'를 겪는 환자들이 늘어나게 되었다. 이 환자들을 자가격리 및 생활치료센터에서 격리하는 동안 정신건강에 관한 관리는 받지 못하고 있기에, 우울증 등에 노출되기 쉽다.

이러한 문제점을 해결하기 위해서는 1) 실시간으로 환자들의 우울감을 모니터링해야하고, 2)자가격리 및 생활치료센터에서의 우울감 원인을 파악한 후 개선해야한다.

이러한 목표를 위하여, 본 연구에서는 머신러닝을 통한 우울감 예측 시스템을 개발하여, 각 환자의 우울감을 지속적으로 모니터링하는 방법을 개발하고자 한다. 나아가 홈, 생활치료센터의 우울감 원인을 파악하여 질병 치료와 같이 진행하는 정신건강관리 시스템에 대한 프로토타입을 제시하고자 한다.

위와 같이 우울감을 모니터링하고 관리해주는 모델을 개발한다면, 앞으로 다양한 감염병 환자들과, 장기간 입원환자들의 정신건강까지 케어하며,

정신적으로도 건강하게 치료에 집중할 수 있도록 도울 수 있을 것이라 생각된다.

위 목표를 위해서 본 연구에서는 코로나확진환자들의 확진당일, 격리해제일, 격리해제 한달 뒤 때 시행한 정신건강 측정 문진 데이터를 모아 머신러닝 방법을 통하여 우울감 예측 시스템을 개발하고자 한다.

연구 방법

격리 환자들의 정신건강문진데이터를 얻기 위해 3개년 정신건강 설문 정보를 정리한다.

각 정신건강 설문지 항목은 우울, 불안, 스트레스, 불면증, 회복탄력성으로 이루어져 있고 회복탄력성은 입소(또는 확진)시에만 수집되었다.

각 정신건강 문항에는 우울, 불안, 스트레스, 불면증, 회복탄력성, 총 5가지 문항으로 구성되어있고 각각 PHQ-9, GAD-7, KNHANES, ISI-K, CD-RISC-10 측정도구로 측정을 하였다.

정신건강문항항목	우울	불안	스트레스	불면증	회복탄력성
측정도구	PHQ-9	GAD-7	KNHANES	ISI-K	CD-RISC-10
총 점수	27	21	45	24	40
문항 개수	9	7	9	6	10
범위	0~3	(0~3)	(0~3)	(1~5)	(0~4)

[표1 정신건강 문항 항목 및 측정도구 설명]

수집된 3개년 설문정보들을 모아 pycaret 프로그램을 응용하여 linear regression을 진행한 후 머신러닝을 통해 우울감 예측 모델을 개발한다. 나아가 정신건강 문항 항목에 있는 불안, 스트레스, 불면증, 회복탄력성에 관한 예측도 추가해, 세밀한 정신건강상태를 확인할 수 있는 세부항목도 추가할 예정이다.

모델 개발 후 우울감에 영향을 많이 주는 요인을 찾고 그 요인들을 머신러닝으로 가상환경에서 변경하며, 우울감의 개선정도를 확인해볼 것이다. 이를 바탕으로 격리, 입원환자들을 위한 정신건강 프로그램 프로토콜을 제작한다.

연구 결과

현재까지 문진데이터를 다양한 각도에서 분석한 결과, 유의미한 결과는 다음과 같았다.

나이에 따른 우울감, 스트레스, 불안, 불면증지수 평균을 나타내면 아래 표와 같다.

[확진당일]

	PHQ	STRESS	gad	INS
10~30	2.315789	14.3125	2.541667	4.666667
30~40	2.550562	14.76404	2.58427	5.393258
40~50	1.955556	14.48889	1.844444	5.066667
50~75	2.8	16.1	2.9	5.05

[표2. 확진당일 나이에 따른 정신건강 문항별 점수 평균수치]

[격리해제]

	PHQ	STRESS	gad	INS
10~30	2.5	13.9375	2.4375	5.041667
30~40	2.966292	14.26966	2.325843	4.988764
40~50	2.933333	13.73333	1.644444	5.022222
50~75	3.15	15	2.8	4.8

[표3. 격리해제당일 나이에 따른 정신건강 문항별 점수 평균수치]

[격리해제 한달 뒤]

	phq avg	stress avg	gad	ins avg
10~30	3.77551	16.18367	3.673469	5.346939
30~40	2.617978	14.29213	2.101124	4.539326
40~50	2.2	14.2	2.777778	4.4
50~75	2	12.8	1.75	4.75

[표4. 격리해제 한달 뒤 나이에 따른 정신건강 문항별 점수 평균 수치]

확진당일과 격리해제 때 나이가 높은 50~75나이에에서 우울감, 스트레스지수, 불안 등이

1등을 차지했다.

반면 격리해제한달뒤, 본 연구자가 평상시의 상황이라고 판단한 시기의 설문 결과에서는 50~75나이에에서 스트레스지수, 불안 등이 다른 나이에 군과 비교해서 가장 낮은 지수를 차지하는 것을 나타냈다.

이를 바탕으로 격리상태에서 SNS등 다양한 소통 장치를 통해 소통을 하는 세대와 달리 50-75나이에에서는 물리적인 격리상태가 곧 사회적 고립으로 이어지기에 정신건강에 영향을 줄 수 있을 것으로 보인다. 이에 치료센터 혹은 자가격리상태, 나아가 장기간 입원 치료를 받는 환자들을 위한 소통 서비스를 정신건강케어 프로그램에 포함시키기로 하였다.

또한 이 외에도 나이, 격리장소, 건강정도에 따른 우울감지수를 일차적으로 오렌지 프로그램을 통해서 다음과 같이 확인하였고



[그림1. Orange3-3.36.1 프로그램]

위의 결과를 바탕으로 개발된 머신러닝모델과 정신건강케어 프로토콜을 활용하여 격리, 입원 환자들의 우울감을 예측하고 관리하고자 한다.

참고 문헌

- [1] Urvashi Panchal, Gonzalo Salazar de Pablo, Macarena Franco, Carmen Moreno, Mara Parellada, Celso Arango & Paolo Fusar-Poli (2023). The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32, 1151-1177.
- [2] Chen, T., & Lucock, M. (2022). The mental health of university students during the COVID-19 pandemic: An online survey in the UK. *PLoS ONE*, 17(1), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262562>
- [3] 박혜윤 (2021). 코로나바이러스감염증-19 환자와 자가격리자의 정신건강(2021). *J Korean Neuropsychiatr Assoc*, 60(1), 11-18. <https://www.jknpa.org/pdf/10.4306/jknpa.2021.60.1.11>

HCP DATA를 이용한 쌍둥이 예측 모델

김범조, 원지혜

부경대학교 컴퓨터공학과

Classification of twins using logistic regression model

Beomjo Kim, Ji Hye Won*

Department of Computer and Artificial Intelligence, Pukyong National University

jwhon@pknu.ac.kr

Abstract

The association between psychological state and genetics was provided, and twins were also heavily influenced by genetics, so it was assumed that there was a connection between psychological state and twins, and modeling was planned based on psychological scale scores. Using various psychological scale scores, modeling to classify twins and non-twin people was created using data distribution and pitcher selection, and the safety of the modeling was found to be good in sensitivity and reproducibility, and the performance itself is not bad. Therefore, there was a possibility to create a higher accuracy model by using psychological scale scores other than the psychological scores used to implement the modeling.

1. 연구 배경

쌍둥이란 사전적 용어로는 태아 시절 한 배에서 동시에 같이 자란 두명의 사람을 의미한다. 쌍둥이는 일란성 쌍둥이와 이란성 쌍둥이로 나뉘는데 일란성 쌍둥이는 1개의 난자와 2개의 정자가 수정한 후, 수정란이 나중에 둘로 갈라져 개별적으로 태아로 자라며 이란성 쌍둥이는 두 개의 각기 다른 난자에 각기 다른 정자가 수정하여 태아로 자란다.

위의 연구에서는 일란성과 이란성을 구분하지 않고 쌍둥이로 태어난 사람들을 기준으로 연구하였다.

영국 에든버러 대학 철학-심리학-언어과학대학의 알렉산더 웨이스 박사는 쌍둥이의 행복 즉, 긍정적인 심리 영향은 그에 따른 유전자 50%의 영향을 끼친다고 밝혔다. 나머지 절반은 생활 환경이 영향을 끼친다고 분석하였다. [1]

50%의 요인이라면 분명 중요한 요인이 되기는 하나 좀 더 타당성을 확인하기 위해 알아본 바 지능과 성격발달에 유전적 요인과 환경적 요인이 서로 상호작용하는 양상이 확인된 바 있다. [2] 그리고 연령이 증가함에 따라 그 유전적 요인이 더 커진다는 연구 결과도 존재했다. [3]

그렇다면 이러한 유전적 요인이 과연 심리상태에도 영향을 미치는지에 대한 고찰을 해보았다. 한국 건강심리학회지에 실린 논문의 연구를 통해 쌍둥이들의 불안민감성의 유전적 영향력을 확인할 수 있었으며 불안민감성과 우울 간 관련성 및 불안 관련 심리적 장애들의 유전성이 존재한다. [4]

그렇기에 위의 근거들을 바탕으로 여러 심리 척도 점수를 가지고 쌍둥이를 분류할 수 있는 모델을 만들고자 하였으며 쌍둥이와 쌍둥이가 아닌 사람의 데이터가 범주형 이기에 로지스틱 회귀를 이용하여 만들고자 하였다.

2. 연구 방법

먼저 위 연구에서 사용한 심리 평가로는 ASR (아헨바흐 성인 자율 평가), Unadj(부정적 영향 설문), NEOFAC(NEO 성격검사 척도), Penn emoton Recognition Test 데이터들을 이용하기로 하였다. 로지스틱 회귀 같은 경우 정수형, 실수형 데이터들을 사용하기에 Object형의 데이터를 수치화 하여 주었다.

쌍둥이가 아닌 사람과 쌍둥이인 사람을 분류해야기에 종속 변수는 쌍둥이 통계 데이터를 이용하였고 위를 이용하기 위해 원-핫 인코딩을 실시하였다. 나머지 독립 변수는 위에 설명한 심리 척도 점수 등이다.

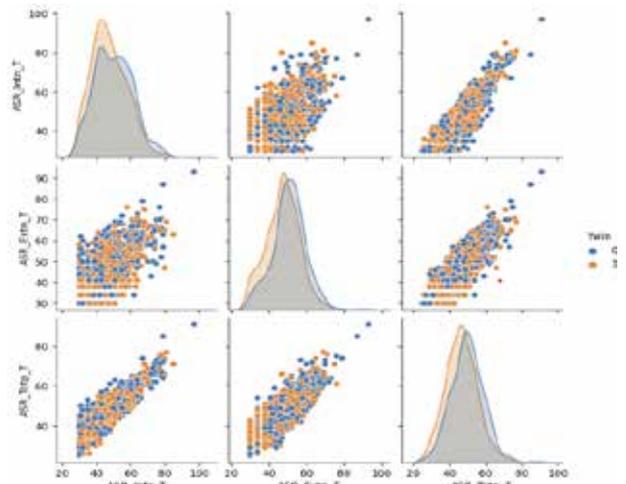


그림 1. 아헨바흐 성인 자율 평가 T_score 산점도행렬

그런 다음 데이터들의 분포를 확인하기 위해 위의 그림처럼 산점도행렬을 통해 대표 데이터들을 선택하여 데이터 분포를 통한 데이터 특성들을 확인해보았다. 약간의 분포차이를 보였지만 뚜렷한 특이점은 크게 나타나지 않았다.

그렇기에 각 각의 상관관계점수를 heatmap으로 나타내서

확인해보기로 하였다. 상관관계를 따지기 전에 종속변수가 object 형이었던 것을 감안하여 원-핫 인코딩을 실시하여 수치로 나타내 주었다.

로지스틱 회귀 모델의 성능평가 점수로는 모델의 기본 정확도, 정확도로 인한 오차를 염려하여 재현율과 민감도를 종합한 f1_score, 성능을 시각화하여 보여주기 적합한 Roc_Auc_Score를 이용하기로 하였다.

3. 연구 결과

독립 변수가 많기에 입력 변수 간에 독립이 아니고 상관관계가 높게 일어나는 다중 공선성문제를 해결하기 위해 t-test를 진행하였으며 t-test의 다중 검정 문제를 해결하기 위해 본페르니 교정을 진행하여 p-value의 값을 재 교정하였다. 본페르니 교정이란 다중 검정에서 생길 수 있는 오류를 보정하는 방식으로 진행되며 p-value값을 재조정하는 방식으로 진행된다.

본페르니 교정을 통하여 p-value 값들을 재조정하여 아래의 그림과 같이 재조정된 p-value들을 분석해 보았다. 80개의 특성들 중 10개의 특성들만 유의 수준 임계 값을 통과하였다.

Variable [↕]	Adjusted p-value (Bonferroni) [↕]
ASR_Extn_Raw [↕]	0.000000...(이하 생략) [↕]
ASR_Totp_Raw [↕]	0.000000...(이하 생략) [↕]
ASR_Extn_T [↕]	0.000000...(이하 생략) [↕]
ASR_Totp_T [↕]	0.000000...(이하 생략) [↕]
NEOFAC_A [↕]	0.000000...(이하 생략) [↕]
ASR_Intn_T [↕]	0.000039...(이하 생략) [↕]
AngAggr_Unadj [↕]	0.000091...(이하 생략) [↕]
DSM_Inat_Raw [↕]	0.000315...(이하 생략) [↕]
NEOFAC_O [↕]	0.004676...(이하 생략) [↕]
FearSomat_Unadj [↕]	0.019694...(이하 생략) [↕]

그림 2. 유의 수준 임계 값을 통과한 특성들의 재조정된 p-value 값

위의 특성들과 종속 변수 데이터인 Twin 데이터를 묶어서 상관관계 점수를 heatmap으로 나타내었다. heatmap분석 결과 강한 종속 변수와 강한 상관관계를 띄는 것들이 없었기에 위의 특성들을 모두 독립 변수로 설정하여 모델링을 하였다.

성능 평가 종류 [↕]	Score [↕]
Accuarncy_Score [↕]	0.62 [↕]
Precision_Score [↕]	0.62 [↕]
Recall_Score [↕]	0.67 [↕]
F1_Score [↕]	0.64 [↕]
Roc_Auc_Score [↕]	0.66 [↕]

그림 3. 모델링된 모델의 성능 평가 지표

모델링 결과 성능은 위와 같이 여러가지 지표로 확인하였다. 정확도 측면에서 60%가 나왔으며 재현율과 민감도를 합친 f1_score를 표시한 이유는 로지스틱 분류

같은 이진 분류에는 정확도보다는 f1_score가 신뢰도가 더 높게 작용하기 때문에 f1_score의 성능평가도 같이 해준 것이다. 마지막 지표인 Roc_Auc_Score 같은 경우 f1_score와 마찬가지로 이진 분류 모델 성능을 판단하는 중요한 평가 지표이므로 확인해보았다. 위의 점수 같은 경우는 이미지로 시각화 하여 표현하면 더 효과적으로 성능을 판단할 수 있다. 아래의 그림이 Roc_Auc_Score를 시각화 한 그래프이다.

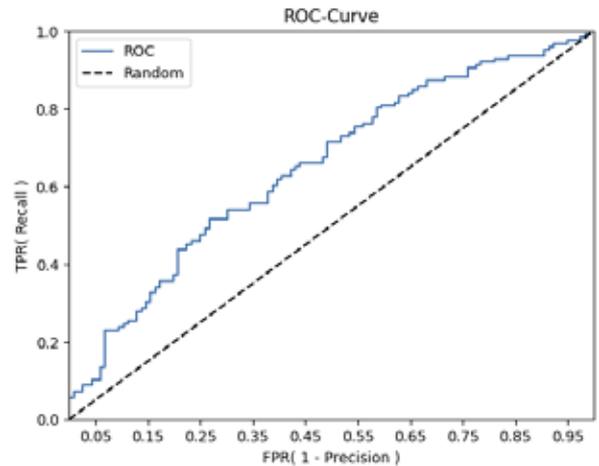


그림 4. 모델링한 모델의 ROC_Curve 그래프

Roc-Curve 같은 경우 일반적으로 1에 가까울수록 좋은 성능이란 것을 나타낸다. 하지만 0.66 이라는 수치가 나오므로써 유의미한 수치를 보였다. 되게 Roc_Auc_Score의 수치는 이진분류 같은 경우 0.5의 확률을 기준으로 모델의 성능을 판단한다. 그렇기에 유의미한 모델링이라고 볼 수 있다.

다른 심리 평가 척도 점수를 사용하여 위와 연관성 있는 특성들을 찾아 독립 변수를 추가하게 되면 조금 더 높은 성능 지표를 가지게 될 수 있다는 것이 확인되었다. 쌍둥이와 쌍둥이가 아닌 사람의 척도 점수 분포차이 확인에서 아무리 적은 분포 차이라도 유효하게 되면 모델링의 성능에 긍정적인 영향을 끼친다는 것을 확인할 수 있었고 이에 따라 모델의 정확도가 높아진다는 것까지는 위 연구를 통해 알 수 있게 되었기 때문이다.

위 같은 모델링을 통해 이진 분류를 하게 될 경우 어떻게 방향을 잡아야 할지에 대한 방향성을 찾게 해주었고 특성들의 조합을 통해 더 좋은 성능의 모델을 만들 수 있다는 것을 확인하였다.

4. Acknowledgements

이 연구는 2022년도 정부(교육부)의 재원으로 한국 연구재단의 지원을 받아 수행된 기초 연구 사업(2022R111A1A01067865) 임과 동시에, 정부(과학기술 정보통신부)의 재원으로 한국 연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(RS-2023-00242528)

5.참고 문헌

[1] The Science Times. (2008). 행복의 50%는 유전자에 있다.
 [2] Yoon-Mi Hur. (2011). 한국 청소년들의 지능 및 성격 발달에 영향을 미치는 유전자 및 후성유전적, 환경적 요인

발굴사업:쌍둥이연구(MokpoUniversity).

(https://www.krm.or.kr/krmts/link.html?dbGubun=SD&m201_id=10023788&res=y)

[3] Yoon-Mi Hur and J. Philippe Rushton. (2007). Genetic and environmental contributions to prosocial behaviour in 2- to 9-year-old South Korean twins. [Chonnam National University, University of Western Ontario]. (<https://cms.kookmin.ac.kr/KTRI>)

[4] 이효윤. (2008). Genetic influences on anxiety sensitivity : adults twins and twin family study. (ChunCheon:Kangwon University). (<http://www.riss.kr/link?id=T11436227>)

기침 소리를 이용한 COVID-19 선별법

조나경¹, 김민영¹, 조명섭¹, 정서이¹, 전병준^{2*}, 조민우^{3*}

서울대학교병원 의생명 연구원¹, 서울대학교병원 정보화실², 서울대학교병원 융합의학과³

COVID-19 Screening Method Using Cough Sound

N. Cho¹, M. Kim¹, M. Cho¹, S. Jung¹,

B. Jeon^{2*}, M. Cho^{3*}

¹ Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital

^{2*} Office of Hospital Information, Seoul National University Hospital

^{3*} Transdisciplinary Department of Medicine, Seoul National University Hospital

Abstract

Since the World Health Organization (WHO) proclaimed COVID-19 an international health crisis on January 30, 2020. As of 12 October 2023, there have been 771,191,203 confirmed cases of COVID-19, including 6,961,014 deaths, reported to WHO. Thus, the necessity for effective, affordable, and convenient diagnostics becomes crucial for COVID-19. Although symptoms vary, cough is recognized as one of the major symptoms across severe and non-severe infections. The goal of the study is to identify infected patients using AI-guided technologies based on deep learning approaches to analyze cough sound for COVID-19 screening.

연구 배경

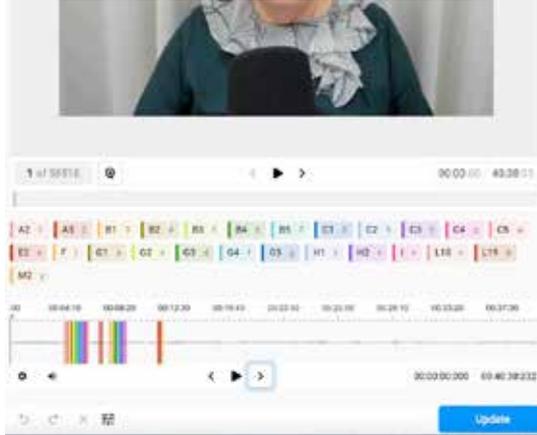
세계보건기구(WHO)가 2020년 1월 30일 COVID-19를 국제 보건 위기로 선포한 이후 [1]. 2023년 10월 12일 현재 WHO에 보고된 COVID-19 확진자는 6,961,014명의 사망자를 포함하여 771,191,203명이다 [2]. 따라서 공중 보건조치 및 COVID-19 확산을 막으려는 노력은 국가마다 상이하며, 국경 폐쇄, 국내 여행 제한, 위험 및 유증상자에 대한 의무 자가 격리 도입, 사회적 거리 두기, 공공장소에서의 안면 마스크 착용 등의 노력이 포함되고 있다 [5]. 하지만 이러한 대규모 감염성 절차는 일상생활에 막대한 지장을 초래하였고 많은 사람이 전례 없는 압박을 받았다. 이에 따라 지속적인 감염성에 대한 두려움과 사회적 고립, 경제적 어려움으로 인해 심각한 심리적 고통을 겪고 있다 [6]. 그 결과 세계보건기구(WHO)가 발표한 보고서에 따르면 코로나19 팬데믹 첫째 전 세계적으로 불안

과 우울증 유병률이 25%나 급증했다는 것을 볼 수 있다 [7]. 이러한 문제점을 해결하기 위해 격리된 코로나 환자들의 영상과 음성을 기반으로 딥러닝 접근법 기반 AI 기술을 사용하여 COVID-19 선별을 위한 기침 소리를 분류해 보자 한다.

연구 방법

환자들의 인터뷰 영상에서 음성을 추출후, label studio라는 데이터 라벨링 프로그램을 이용하여 기침 소리를 음성 라벨링하고자 한다. YOLO 알고리즘을 이용해 음성 신호를 MFCC로 특징 정보를 이미지로 추출 한 뒤, 기침소리에 해당하는 MFCC 이미지를 기준으로 하고 전체 음성 MFCC 이미지에서 기침소리에 해당하는 MFCC 이미지를 검출 및 선별하고자 한다. MFCC는 음성데이터를 특징 벡터화 해주는 알고리즘이다. 입력된 소리 데이터를 사람이 인지하기 좋은 Mel-scale로 음성 데이터를 20-40ms로 나눈후 구간에 대한 스

펙트럼을 분석하여 푸리에 변환을 한 특징 추출 방법이다. 격리기간동안의 기침 타임라인 완성후 처음 격리 시작과 격리 마지막날 대조하고자 한다.



연구 결과

2020년부터 2023년까지 자가격리 실행한 150명의 환자 영상에서 음성을 추출하고자 한다.

한 인터뷰당 기침 소리를 모두 레이블링후 YOLO 알고리즘을 이용해 음성 신호를 MFCC로 특정 정보를 이미지화 시켜 특정 기침 소리에 관한 MFCC 이미지를 검출 및 선별하고자 한다. 정확성을 위해 나머지 50명의 환자들 영상에 적용후 정확도를 확인하고자 한다.

Acknowledgements

참고 문헌

[1] Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.

[2] WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. (n.d.). Retrieved from <https://covid19.who.int/>

[3] Santosh KC, Rasmussen N, Mamun M, Aryal S. A systematic review on cough sound analysis for Covid-19 diagnosis and screening: is my cough sound COVID-19? *PeerJ Comput Sci.* 2022 Apr 25;8:e958. doi: 10.7717/peerj-cs.958. PMID: 35634112; PMCID: PMC9138020.

[4] Lee, K. (2021). Laboratory diagnosis of COVID-19 in Korea. *The Ewha Medical Journal*, 44(1), 1–10. doi:10.12771/emj.2021.44.1.1

[5] Lee, H., Choi, H. D., Lee, H. D. J. J. (2022). Depression, anxiety, and stress in Korean general population during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Health*, 44, e2022018. <https://doi.org/10.4178/epih.e2022018>

[6] Ministry of Health and Welfare. Coronavirus disease-19, Republic of Korea [Internet]. Sejong (KR): Ministry of Health and Welfare [cited 2021 Jan 8]. Available from: <http://ncov.mohw.go.kr/>.

Automatic detection of obstructive sleep apnea events from single-lead ECG using machine learning

Thi Hang Dang¹, Ting Ting Zhang² and Tong In Oh^{1, 2*}

¹Medical Science Research Institute, Kyung Hee, University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kyung Hee, University, Seoul, Korea

* Correspondence to Tong In Oh, Email: tioh@khu.ac.kr

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent disorder linked to cardiovascular diseases (CVD). While polysomnography (PSG) is the gold standard for OSA diagnosis, it is cumbersome and costly. Home sleep test offers a more accessible alternative. Research has explored automated OSA event detection with the electrocardiogram (ECG) showing promise. Machine learning (ML), specifically multi-layer perceptron (MLP), offers a suitable method for OSA event detection, but data quality is crucial. This study focuses on high-quality ECG signals assessed using a signal quality index (SQI) and employs MLP for classifying apnea and hypopnea events. This study differs from previous research by conducting analysis on a second-by-second basis and emphasizing the critical aspect of hypopnea detection, presenting a comprehensive approach to classifying OSA events. Our results showed superior performance of MLP for event classification, with accuracy (95.78%), sensitivity (97.9%), specificity (81.55%), and F-score (77.1%). These results emphasize the critical importance of data quality in utilizing machine learning for OSA event classification based on ECG signals.

1. Introduction

OSA is a prevalent disorder that disrupts normal breathing during sleep. It is characterized by recurrent partial or complete obstruction of airways during sleep. OSA is highly associated with CVD such as hypertension, stroke, and so on [1]. In certain regions, OSA has been observed in more than half of the population, with many cases remaining undiagnosed due to a lack of awareness. Polysomnography (PSG) is a standard method for OSA diagnosis, but it is a complex setup for measurement, expensive, and long waiting time. PSG includes many sensors attached to a patient to measure multiple signals over a full-night sleep at the hospital such as electrocardiogram (ECG), nasal pressure, and so on. This method can be uncomfortable and fails to provide a representation of a typical night's sleep at home due to the first-night effect. In pursuit of a more comfortable and repeatable analysis, as well as the ability to reach a broader population, home sleep apnea tests are being developed.

Research efforts have been devoted to creating automated algorithms for OSA event detection using various physiological signals, however, ECG has shown the most promising results in terms of convenience and precision. The heartbeat interval of patients fluctuates periodically during the occurrence and recovery of OSA events. Changes in heart rate (HR) or abnormal activities of the heart may detect OSA events.

Conventional machine learning (ML) algorithms were among the initial automated methods for detecting OSA events. Among ML algorithms, multi-layer perceptron (MLP) has been shown to have better accuracy over other ML models in detecting OSA events [2]. Data quality plays an important role in the performance of the ML models. Noise and artifacts are major problems in ECG data analysis. However, most previous studies only used a simple median filter for removing artifacts. Improving input data quality will obviously increase the performance of the ML model. Moreover, most of these studies scored OSA events by minute-by-minute analysis. Since an OSA event occurs in 10 seconds or more, the minute-by-minute analysis will lose some OSA events. The previous studies only detected apnea events from normal breathing but not hypopnea. Since OSA severity is classified based on an

apnea-hypopnea index, hypopnea detection should be treated as important as apnea detection.

In this study, we detected apnea and hypopnea events from normal breathing based on an analysis of high-quality ECG signals which were assessed using a signal quality index (SQI), and implemented an MLP model for the classification.

2. Material and Method

Thirty male subjects with OSA symptoms were enrolled for a comprehensive PSG test (Embla S7000, Embla Systems, USA). PSG measured nasal pressure, thoracic and abdominal respiratory efforts, oronasal flow, body position, SpO₂, snoring sound, ECG, EEG, EOG, and EMG. The study was approved by the Institutional Review Board of Kyung Hee University Hospital (KHUH-2019-05-094). Written informed consent was obtained from all participants.

Each PSG data was scored manually by a certificated sleep technician with the RemLogic-E software (Embla Systems, USA), adhering to AASM guidelines for determining sleep and associated events. The single-lead ECG signal was segmented into 1-minute epochs, each separated by a 1-second stride. Ground truth labels of each ECG epoch were derived from the annotations within the PSG data. The epochs were categorized into five event types: apnea (A), hypopnea (H), normal (N), normal with hypopnea (NH), and normal with apnea (NA). Classification was guided by the following rules:

- **A:** $S \geq 10$ and $AT \geq HT$
- **H:** $S \geq 10$ and $AT < HT$
- **N:** $S = 0$
- **NH:** $S < 10$ and $AT < HT$
- **NA:** $S < 10$ and $AT > HT$

where AT and HT were the apnea and hypopnea time calculated in each epoch; S was the sum of AT and HT.

The Pan-Tomkins algorithm was applied for each ECG epoch to detect the R-R peak and calculate HR. Furthermore, we implemented an SQI algorithm to categorize ECG epochs as being of good or poor quality [3]. An epoch was deemed of good quality if it met the following criteria: (1) the mean value of HR in a range between 40 to 180 bpm, (2) all RR intervals are less than 3 seconds, (3) the ratio between max RR interval

and min RR interval is less than 2.2, and (4) template matching correlation is at least 0.66. The poor-quality ECG epochs were removed, and only good-quality ECG epochs were used for OSA event detection.

Feature extraction, feature selection, and classification are the three main steps in ML methods. The key features of interest revolve around HR variability (HRV) parameters. A comprehensive set of time-domain and frequency domains of HRV were extracted and subsequently presented to the MLP model for OSA event detection. Thirteen features were extracted from the time domain from R-R intervals in each ECG epoch, including minimum, range, median, mean, standard deviation (SDNN), skewness, kurtosis, SDDS (successive differences between R-R intervals), NN50 and NN20 (the number of R-R intervals that differ from each other by more than 50ms and 20ms, respectively), pNN50 and pNN20 (the percentage of NN50, NN20, respectively), rMSSD (root mean square of successive differences between normal heartbeats). Seven features were extracted in the HRV frequency domain, including the very low frequency (VLF) band, low-frequency (LF) band, high-frequency (HF) band, total power, VLF power, LF power, HF power, LF to HF ratio, normalized HF power (HFnu), and normalized LF power (LFnu). In total, 20 features were extracted from each ECG epoch.

Feature selection represents a valuable avenue for identifying the most influential and critical features in the classification process. In this study, we employed principal component analysis (PCA) to reduce dimensionality.

MLP is characterized by multiple layers of non-linear nodes that excel in capturing intricate, non-linear relationships. The number of layers, number of nodes, learning rate, type of activation function used in the nodes, optimization method, and the loss tolerance to stop training are the primary hyperparameters of this model. Scikit-learn libraries were used for the implementation of MLP algorithm.

3. Results and Discussion

In total of 600579 1-min epochs were extracted for OSA event detection, the number of good/poor quality epochs was 574329/26250, respectively. Among good quality epochs, the number of A, H, N, NA, and NH were 376838, 61544, 123694, 1854, and 10399, respectively.

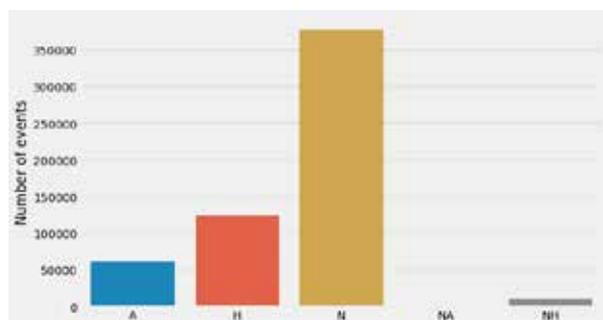


Figure 1. Number of events in each types: apnea (A), hypopnea (H), normal (N), normal with apnea (NA), normal with hypopnea (NH)

The number of each type of event was imbalanced. The stratified cross-validation method was utilized for data balancing to mitigate this issue. For more reliable analysis, 5-

fold stratified cross-validation was performed to allow us to train and test our model across various train-test partitions. In each fold, 70% of the data was allocated for training the model, 10% was designated as a validation set to find optimum hyperparameters, and the remaining 20% was used to assess the model's performance.

We compared pre-processed ECG data using the extra tree algorithm to find the most representative HRV features for detecting event types (Fig. 1). rMSSD emerged as the pivotal feature in OSA event detection, primarily owing to its role in capturing the time interval variations between consecutive heartbeats. These variations are intricately linked to the high-frequency heart rate oscillations and the parasympathetic autonomous nervous system activity triggered by OSA events.

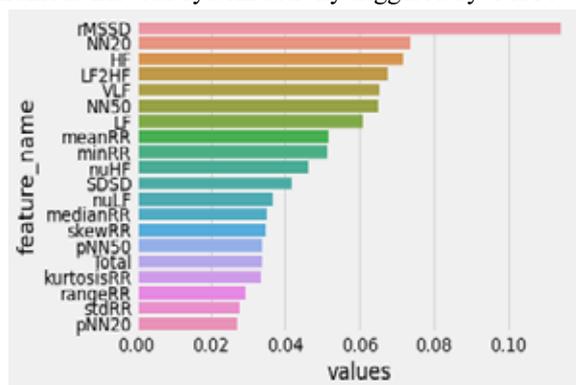


Figure 2. HRV feature ranking for OSA event detection

Table 1 summarizes the performances of the MLP algorithm on test data that rely on HRV feature extraction. The model's hyperparameters are shown in table 1. MLP achieved good accuracy (95.78%), sensitivity (97.9%), specificity (81.55%), and F-score (77.1%). Our results showed superior performance compared to previous studies that utilized MLP for OSA event detection. One potential contributing factor is the enhancement in the quality of ECG data used as input for the MLP model, which subsequently improves the model's overall performance.

Table 1. Hyperparameters setting and performance of MLP model for OSA event detection

	Hyperparameters	Accuracy	Specificity	Sensitivity	F-score
MLP	learning rate = 10^{-3} , activation function = ReLU, solver = Adam, Hidden neurons = 50, hidden layers = 1, alpha = 10^{-4} , tolerance = 10^{-4}	95.78%	81.55%	97.9%	77.1%

4. Acknowledgements

This work was supported by a grant (20006024) funded by the MOTIE in Korea and a grant (2020R1A2C1008975) funded by NRF in Korea.

5. References

- [1] Tietjens, J. R. Journal of the American Heart Association, 2019.
- [2] Bahrami, M. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2022
- [3] Orphanidou, C. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2015

머신러닝 앙상블 기반 농업인 우울군 분류에서의 특성 중요도 연구

황인경¹, 김도윤¹, 홍승혁^{1*}

수원대학교 데이터과학부

Analysis of Feature Importance in the Classification of Depression Groups of Farmers Based on Machine Learning Ensemble

In-kyung Hwang¹, Do-yoon Kim¹, Seunghyeok Hong^{1*}

Division of Data Science, The University of Suwon, South Korea

*shongdr@gmail.com

Abstract

To prevent mental illness, machine learning can analyze the impact of factors using the farmer's health survey. Depressive and non-depressive groups were classified based on a PHQ-9 score of 10. With balanced 914 cases and six machine learning models, predictive modeling was improved through Bayesian optimization. The XGBoost model with the accuracy of 0.94 identified key factors influencing farmers' depression, such as 'general health', 'hearing ability', 'headaches', 'income', 'hospital visits', and 'sleep duration.' Addressing these factors through detailed surveys and ensemble techniques can contribute to improved mental health among farmers.

1. 연구 배경

농업 분야에서 일하는 농업인들은 농약이나 농기계 등 농작물 생산과 관련하여 다양한 위험에 노출되어 있다 [1]. 이러한 위험은 농업인의 건강과 안전에 영향을 미치며, 이에 따른 질병과 손상은 농업 생산성에 직간접적인 영향을 미칠 수 있다. 그중 우울증은 농업인들의 건강 문제 중 하나로, 그 증상은 심한 스트레스, 불안, 우울감, 그리고 자살 등으로 나타난다. 이러한 우울증은 농업인의 생산성을 저하시키며, 가족과 사회적 관계, 경제적 안정성, 그리고 농업 생산성에도 부정적인 영향을 미칠 수 있다 [2].

본 연구는 농촌진흥청의 농업인의 업무상 질병 및 손상 조사표 문항을 활용하여 우울증 평가도구인 PHQ-9 점수를 부여한 후, 머신러닝을 이용하여 농업인들의 우울도를 예측하고 우울도에 영향을 미치는 변수들에 대해 분석하였다.

2. 연구 방법

2.1 설문

본 연구는 대한민국 농업인의 업무상 손상 및 질병을 체계적으로 파악하기 위해 농촌진흥청 국립 농업 과학원에서 실시한 '2018년 농업인의 업무상 질병 및 손상 조사표' 데이터를 이용하여 진행하였다. 이 조사는 2017년도에 농작업을 수행한 강원도, 경기도, 경상북도, 경상남도, 인천광역시, 충청북도, 충청남도, 전라북도, 전라남도 총 9개 지역에 거주하는 만 19세 이상의 전국 농업인들을 대상으로, 약 1만 400가구를 표본 가구로 선정하여 면접 조사 형식으로 진행되었다. 총 50개 문항 중 응답 번호의 숫자 크기(e.g., {1} 쌀, {2} 사과)가 모델에 영향을 주는 것이 적합하지 않은 범주형 데이터 (e.g., 농산물 종류, 신체 손상 부위)는 수치형 데이터로 변환하는 방법인 One-hot 인코딩을 적용하였다.

2.2. PHQ-9

PHQ-9는 일상적인 삶에서 겪는 우울감을 측정하기 위해 사용되는 자가 평가도구 중 하나로, 9개의 질문으로 이루어져 있다. 조사일을 기준으로 지난 2주 동안 나타났던 증상들을 조사했으며, 사용된 문항으로 '일을 하는 것에 대한 흥미나 재미가 거의 없음', '가라앉은 느낌, 우울감 혹은 절망감', '피곤함, 기력이 저하됨'을 포함하여 총 9개의 문항이 있다. 문항별로 '전혀 아니다'는 0, '여러날 동안'은 1, '일주일 이상'은 2, '거의

매일'은 3 점의 숫자를 부여하여 합산한다. 합산한 점수가 10점 이상이면 우울도가 높은 사람으로 판단하여 target을 1로 설정하고, 10점 미만이면 target을 0으로 설정했다. 합산한 PHQ-9 점수가 10점 이상인 사람의 수가 457명, 10점 미만인 사람의 수가 9982명이므로 target의 비율이 불균형하다. 따라서 target이 1인 사람 수에 맞춰 target이 0인 사람의 데이터를 랜덤하게 457개 추출하며 총 914 케이스의 데이터 균형을 이루었다.

2.3 앙상블 머신러닝

본 연구에서 RandomForest는 다수의 의사결정나무를 생성하고 예측 결과를 결합하여 최종 결과를 도출하는 앙상블 기법이다. AdaBoost는 잘못 분류된 데이터에 가중치를 부여해 학습을 진행하고, 약한 분류 모델들을 결합해 강력한 분류 모델을 생성했다. GradientBoosting(GB)은 경사하강법을 사용하여 각 약한 분류기들을 학습하며, XGBoost는 GB를 분산환경에서도 실행할 수 있도록 구현된 알고리즘이다. LGBM 또한 GB 기반의 앙상블 모델로, 트리분할을 수평적으로 수행하여 데이터를 더 적은 수의 트리로 분할할 수 있어 모델의 학습속도와 예측 성능을 모두 향상시킬 수 있다. CatBoost는 GB기반의 앙상블 모델로 범주형 변수의 처리를 최적화하였다. 본 연구에서는 이러한 6가지 모델로 5-fold 교차 검증 후, 각 모델의 정확도를 25회 평균하여, 소수점 둘째자리까지 표기하여 분석하였다. 베이저안 추론을 기반으로 주어진 목적 함수를 불확실성을 고려하여 어떤 입력 값에서 최적값을 추정하는 다음 입력 값을 선택하는 과정에서 이전 결과를 활용하여 최적화를 수행하였다.

2.4 특성중요도 기반 주요원인 분석

모델로 예측할 때 어떤 특성이 중요한 역할을 하는지를 나타내는 지표이다. 노드의 불순도를 측정하는 지표 중 하나인 지니 계수를 사용하여, 모델에서 각 특성이 사용된 노드에서의 지니 계수 감소량을 계산하고, 이를 각 특성별로 합산하여 특성 중요도를 계산했다.

3. 연구 결과

3.1 머신러닝 기반 기초 모델링과 Bayesian 최적화

각각 685개의 학습 데이터와 229개의 테스트 데이터를

사용하여 LGBM, RandomForest, GradientBoosting, AdaBoost, XGBoost, CatBoost 등 총 6가지 머신러닝 모델을 기본 설정 (e.g., SkLearn)으로 적용하고 정확도를 비교하였다. GradientBoosting 모델이 0.82로 가장 높은 정확도를 나타냈다. 그 다음으로는 CatBoost 모델이 0.81의 정확도를 보였고, XGBoost와 LGBM 모델은 각각 0.80과 0.78, AdaBoost 모델은 0.76, RandomForest 모델은 0.73의 정확도를 보였다.

Bayesian 최적화를 사용하여 각 모델의 하이퍼파라미터를 조정하였다. 최적화의 결과로 XGBoost, LGBM, Adaboost, RandomForest 모델의 정확도가 각각 0.94 (0.14 증가), 0.81 (0.03 증가), 0.90 (0.14 증가), 0.77 (0.04 증가)로 모델 성능이 개선되었다. XGBoost가 가장 높은 정확도를 보인 것은 최적화 프로세스가 추가된 것과 전처리에서 이미 One-hot 인코딩으로 범주형에 강한 CatBoost가 큰 효과를 보이지는 못한 것이다. XGBoost의 최적 하이퍼파라미터로 'gamma: 약 3.25', 'learning_rate: 약 0.19', 'max_depth: 약 20.62', 'subsample: 약 0.88'을 설정하여 최종 추론을 수행하였다.

이와 같이 농민 우울에 대해 앙상블기법으로 연구한 전례가 없기 때문에 직접적인 정확도 비교는 어려우나, 높은 정확도에 기반하여 다음의 특성 분석 신뢰도를 가능해볼 수 있다 [3].

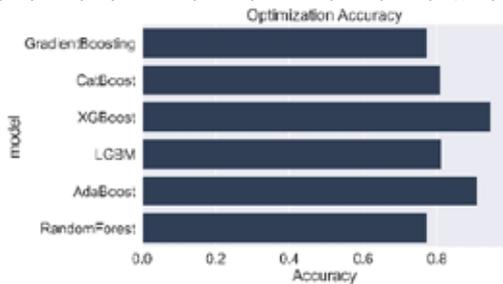


그림 1. 최적화 적용 후 각 모델 별 정확도

3.2 특성중요도 상위 15개 분석 결과

XGBoost 모델을 적용하여 특성중요도 상위 15개를 분석한 결과, 평소의 건강 상태 'q49.건강'이 가장 높은 중요도를 보였다. 다음으로는 평소에 귀가 잘 들리지 않아 일상생활에 지장과 두통 또는 어지러움으로 인해 농작업을 만나질 이상 중단한 적이 있을 때, 두통 및 어지러움이 이유인 문항이 높게 나왔다. 병의원에 방문하지 못한 이유로 "바쁨"이 우울증과 관련이 높게 나왔으며, 총 소득 중 농업소득이 약 80% 이상 차지하는 경우도 높은 비율을 차지하여 심리적 부담이 영향을 미침을 알 수 있다. 농작업 중 하루 5시간 이상 목을 많이 숙이는 자세를 취한 것을 의미한다. q43번은 농작업 중 10kg 이상 20kg 미만의 물건을 드는 작업의 여부를 의미한다. 이처럼 1년간 농업 활동 수행 기간의 문항과 함께 종합적으로 노동수행 능력과 우울 가능성이 연관성이 있음을 의미한다.



그림 2. 특성중요도 top 15

특성중요도를 기반으로 각 특성의 우울도가 높은 집단과 낮은 집단을 비교하여 정리하였다. 우울군의 평균(표준편차) 수면시간은 5.4(1.9)시간이며, 비우울군은 6.7(1.5)시간으로 수면시간이 비우울군에 비해 상대적으로 부족한 것을 확인할 수 있다. 또한 농농사 기간을 확인한 결과, 우울군의 평균(표준편차) 농농사 기간은 24.5(26.6)년이며, 비우울군은 약 20.7(24.3)년으로 상대적으로 오랜 기간동안 농농사를 수행한 집단이 우울할 가능성을 나타냈다. 건강과 관련된 문항에서도 우울군의 278명이 평소 건강이 나쁘거나 매우 나쁘다고 생각한 반면 비우울군은 82명만 선택하였다. 두통 및 어지러움의 이유에 대해서는 실외에서 무더위를 이유로 하는 문항이 중요도가 높게 나왔으며, 이에 우울군과 비우울군은 각각 59명, 19명이었다. 이와 같이 대부분의 문항에서 우울군이 비우울군에 비해 평균 60% 더 많았다. 미국과 캐나다에서 수행된 농부의 스트레스, 불안, 우울등과의 관계성을 분석한 연구결과와도 유사한 결과이다 [1, 3].

이처럼 앙상블 머신러닝 기반의 특성중요도 도출을 통하여, 더욱 유심히 관찰해야하는 항목들에 대한 시야를 넓힐 수 있었다. 농업인의 '수면 개선', '건강을 유지를 위한 보호구 마련', '보청기 지원' 등 정책적으로 대응함으로써 농업인의 정신 건강을 개선할 방안을 발견할 수 있었다.

	우울군	비우울군
건강(나쁨이상)	278	82
청력감소('네' 응답수)	130	57
두통어지러움이유(실외에서 무더위)	59	19
병의원못감('네' 응답수)	130	40
목시간(5시간 이상)	127	93
총농업소득(78%~100% 해당)	250	250
1년가구총소득(무응답)	72	48
수면시간(평균(표준편차))	5.4(1.9)	6.7(1.5)
영농형태	15	21
의료기관방문('네' 응답수)	362	268
농농사기간(평균(표준편차))	24.5(26.6)	20.7(24.3)
1020물건('네' 응답수)	195	230
1년농업활동수행기간(6~8개월)	170	222
밭_농약사용횟수(평균(표준편차))	6.0(11.4)	5.9(10.6)
소음기간(5개월 이상)	33	19

그림 3. top15 문항 우울군 비우울군 비교

4. Acknowledgements

본 연구는 중소벤처기업부의 산학연 collabo R&D 사업의 지원에 의한 연구임(S3245343)

5.참고 문헌

- [1] Bjornestad, A., Cuthbertson, C., & Hendricks, J. (2021). An Analysis of Suicide Risk Factors among Farmers in the Midwestern United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3563.
- [2] Sanne, B., Mykletun, A., Moen, B. E., Dahl, A. A., & Tell, G. S. (2004). Farmers are at risk for anxiety and depression: the Hordaland Health Study. *Occupational Medicine*, 54(2), 92-100.
- [3] Jones-Bitton, A., Best, C., MacTavish, J., Fleming, S., & Hoy, S. (2020). Stress, anxiety, depression, and resilience in Canadian farmers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 55, 229-236.

당원병 환자의 혈당 모니터링을 위한 딥러닝 기반 시계열 예측

류지승¹, 류장훈¹, 강윤구^{2*}, 양세정^{1*}

연세대학교 원주의과대학 정밀의학교실¹

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실²

Time series forecasting on continuous glucose monitoring in glycogen storage disease: A deep learning approach

Ji Seung Ryu¹, Jang Hoon Ru¹, Yun Koo Kang^{2*}, Sejung Yang^{1*}

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea¹

Department of Pediatrics and Adolescents, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea²

ryujissss@yonsei.ac.kr¹, expire201411@naver.com¹, monkeydluffy@yonsei.ac.kr^{2*}, syang@yonsei.ac.kr^{1*}

Abstract

Hepatic Glycogen Storage Diseases (GSD) is a rare genetic disorder affecting carbohydrate metabolism, leading to a metabolic imbalance in converting stored liver glycogen into glucose. This condition comes with various complications, including growth delays, osteoporosis, pulmonary hypertension, and potential kidney dysfunction. Patients with GSD require meticulous care in both treatment and management. Traditionally, conservative treatment relies on clinical indicators and biomarkers. However, challenges arise due to the diversity of lifestyle patterns and the influence of variables such as changes in drug timing and blood collection times. This complexity may result in clinical indicators not fully capturing rapid blood sugar changes. Recently, in the realm of Time Series Forecasting, there have been advancements with deep learning models that leverage big data. Deep learning-based predictive models offer distinct advantages, allowing for fine-tuning of parameters and presenting diverse approaches within the neural network learning process. In this study, we aimed to ascertain whether future blood sugar fluctuations in patients can be predicted using continuous glucose monitoring big data and time-series prediction models. We collected data from patients with GSD over a span of two years at Yonsei University's Wonju Severance Hospital.

1. 연구 배경

당원병(Hepatic Glycogen Storage Diseases, GSD)은 탄수화물 대사의 희귀한 유전적 질환으로 간에 저장된 글리코겐을 포도당으로 전환하지 못하는 대사 장애이다. 포도당의 저장과 분해에 관련된 G6PC1 유전자의 돌연변이로 발생하며, 열성 유전으로 2~4만명 당 1명 발생한다. 많은 양의 글리코겐을 소모하지 못하고 간과 신장에 축적되어 불내성이 발생하고, 이는 저혈당, 높은 젖산, 그리고 2차 대사 이상을 포함한 합병증을 유발한다. 이러한 합병증으로는 저신장을 포함한 성장지연, 골다공증, 폐고혈압이 포함된다. 더 나아가 만성화된 간과 신장은 기능 손상으로 이어질 수 있기에 당원병 환자의 치료와 관리에는 깊은 주의가 필요하다[1].

당원병은 유전자 치료를 제외하곤 임상적으로 치료될 수 없으며, 열성 유전으로 인한 희귀 질환으로 분류되기 때문에 치료제의 개발에도 시간적 어려움이 존재한다. 따라서, 전통적으로 식이요법을 통한 보존적 치료가 실시되고 있다. 식이요법 중 대사 조절은 환자의 신장, 체중과 같은 임상 지표와 혈당, 콜레스테롤, 그리고 젖산과 같은 혈중 바이오마커를 기반으로 모니터링되고 있다. 지속적인 식이요법은 환자의 혈중 젖산 농도를 조절하고 장기의 손상을 예방하고, 정상적인 생활과 성장을 할 수 있도록 도움을 준다. 하지만, 임상 지표와 마커의 해석은 생활패턴의 다양성과 약물 및 채혈 시간의 변동에 의한 영향 때문에 어려움이 존재하며, 특히 급격한 혈당 변화를 충분히 반영하지 못할 가능성이 존재한다. 또한, 환자에 비해 관리를 위한 전문의 및 의료인력의 수는 제한적이며, 지속적인 치료를 위한 입원 또는 외래는 비용이 많이 들고 노동 집약적이라는 문제점이 존재한다[2].

당원병 환자의 대표적인 합병증인 저혈당증은 환자의 신체적, 심리적 상태에 부정적인 영향을 미치며, 치료 효과를 저하시킬 수 있다. 따라서, 환자의 급격한 혈당 변동 및 저혈당 발생의 정확한 예측은 잠재적인 합병증을

예방하고 최적화 및 개인화 치료를 위해서 중요하다. 이를 위해 최소 침습적 모니터링 방법으로 지속형 혈당 모니터링(Continuous Glucose Monitoring, CGM) 시스템이 제안되어 사용되고 있다. CGM은 대량의 데이터를 생성하여, 당원병 환자의 혈당 모니터링 및 자가 관리를 향상시키는데 도움을 줄 것으로 기대되었다. 하지만, 다양한 환자 간 혈당 변화의 역동성 및 복잡성으로 인해 정확한 예측을 제공하는데 어려움을 겪고 있다[3].

최근 시계열 예측(Time Series Forecasting) 분야에는 빅데이터에 기반한 딥러닝 모델이 제안되고 있다. 광범위한 데이터를 분석할 수 있으며, 이전에는 볼 수 없었던 패턴을 찾아낼 수 있기에 주목받고 있다. 특히, 과거로부터 미래 시점의 예측 변수 분포를 예측하는 문제인 시계열 예측 분야에서, 전통적인 예측 모델의 파라미터를 조정하는데 많은 노력과 시간이 필요하였으나, 딥러닝에 기반한 예측 모델은 신경망의 학습 과정에서 파라미터가 세밀하게 조정되고, 다양하게 제시될 수 있다는 점에서 이점을 갖고 있다.

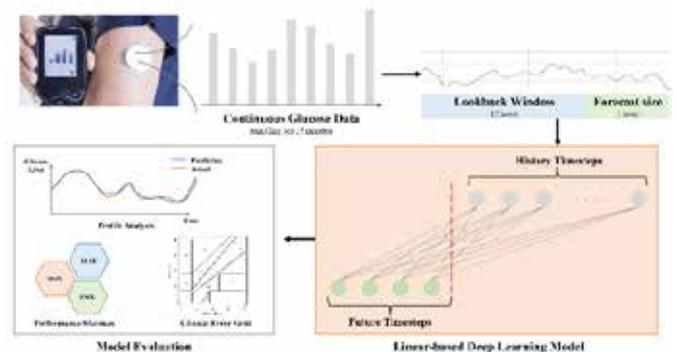


그림 1. 연구 개요

본 연구에서는 연세대학교 원주 세브란스 병원에서 2년간

축적된 당뇨병 환자들의 CGM 빅데이터와 시계열 예측 딥러닝 모델을 통해, 환자의 데이터를 기반으로 미래의 혈당 변화를 예측할 수 있는지 확인하였다 (그림1). 본 연구는 개인별 혈당 변동을 모니터링하여 당뇨병 환자의 저혈당을 감지하고 잠재적인 위험을 예방하는데 기여할 수 있다.

2. 연구 방법

2-1) 데이터 획득

본 연구에서는 2021년 1월에서 2023년 6월까지 내원 및 입원한 이력이 있는 환자들의 단일 혈당 변화 데이터가 사용되었다(IRB-CR222025). 리뷰레뷰 회사의 연속 혈당 측정기를 통해 측정되었으며, 15분 단위로 환자의 혈당이 모니터링되었다. 총 47명의 환자가 연구에 사용되었으며, 최소 7일, 최대 511일의 시퀀스 데이터가 취득되었다.

2-2) 전처리

데이터는 보간, 정규화, 그리고 슬라이싱의 총 3단계의 전처리가 수행되었다. 보간 과정에선, 각 시간 간격이 3시간 이상 차이가 날 경우, 슬라이싱 과정에서 이 부분을 건너뛸 수 있도록 고려되었다. 3시간 이하의 간격에 대해서, 앞뒤 10개의 포인트를 사용하여 2차 보간이 수행되었다. 여러 명의 환자가 사용되었기에, 중앙값과 사분범위를 통한 Robust 정규화가 사용되었다. 결과적으로, 모든 데이터를 표준화 하였으며, 일부 이상치를 고려할 수 있도록 처리되었다. 마지막으로, 딥러닝 모델에 과거의 시간으로서 입력될 Lookback Window는 12시간(48포인트), 예측할 미래시간인 Forecast Size는 1시간(4포인트)로 설정되어 슬라이싱이 수행되었다. 이 과정에서 혈당 수치가 300mg/dl이 넘는 경우가 있을 경우, 이상치로 간주하여 데이터셋에서 제외되었다. 총 455,956개의 시퀀스 데이터가 생성되었으며, 전체 데이터셋은 60%:20%:20%의 비율로 분할되어 학습, 검증, 그리고 평가에 사용되었다.

2-3) 프레임워크

딥러닝 모델로는 시계열 예측 분야에서 최근 제안된 모델이 선정되었다. Autoformer와 FEDformer에서 사용되는 시계열 분해 방식을 선형 레이어와 결합한 D-Linear와 상승 및 하락 추세를 포착하는데 특화된 N-Linear가 연구에 사용되었다. 모델의 파라미터는 논문에서 제안된 바닐라 스탯의 모델 타입이 사용되었다[4-6].

24시간으로 이루어진 시간의 순환적 특성을 모델에 반영하고자 사인 함수와 코사인 함수를 통한 시간 인코딩이 처리되어 모델에 같이 입력되었다. 따라서, 모델은 총 3차원으로 이루어진 시퀀스 데이터를 입력 받으며, 과거 시점의 데이터만을 입력 받아 미래 시점의 데이터를 출력하도록 설정되었다.

손실 함수로는 시계열 예측 분야에서 주로 사용되는 평균 제곱 오차(Mean Squared Error, MSE)가 사용되었다. 초기 학습률은 E^{-5} , 배치 사이즈는 512로 설정되었다. 아담 옵티마이저를 활용하여 100 에폭 동안 학습이 진행되었으며, 학습 과정 동안 검증 데이터에서 가장 높은 성능을 달성한 상태를 불러와 딥러닝 모델의 평가에 사용되었다. 학습을 위한 프레임워크는 Pytorch와 NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti가 사용되었다.

3. 연구 결과

3-1) 평가 지표

평가 지표로는 딥러닝 모델의 예측 값과 실제 혈당 값 간의 잔차를 절댓값으로 변환하여 활용한 평균 절대 오차(Mean Absolute Error, MAE), 잔차의 제곱을 활용한 평균 제곱근 오차(Root Mean Squared Error, RMSE), 그리고 평균 절대 오차를 비율로 표현하여 스케일 의존적 문제를 개선한 평균 절대 비율 오차(Mean Absolute Percentage Error, MAPE)가 사용되었다. 본 연구에서는 평균 절대 비율 오차가 주요 지표로 사용되었다.

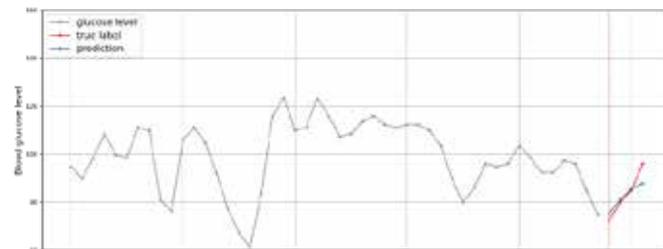


그림 2. 실제 정답 및 딥러닝 모델의 예측

3-2) 평가 성능

표1은 평가 데이터셋에 대한 딥러닝 모델의 성능을 나타낸다. 입력된 과거 시점의 마지막 값을 반복하여, 미래 시점의 실제 혈당값과 비교한 결과가 베이스라인으로 사용되었다. 딥러닝 모델은 각각 10.59%, 10.77%로 12.01%의 베이스 라인 보다 낮은 오차를 보였다(표1).

	Baseline (Closet Repeat)	D Linear	N linear
MAE	11.49	9.98	10.09
RMSE	12.93	11.30	11.43
MAPE	12.01%	10.59%	10.77%

표 1. 딥러닝 모델 평가 성능

3-3) 분석

딥러닝 모델 중 D-Linear의 추세와 주기성에 대한 가중치를 확인하였을 때, 마지막으로 사용된 2~3시간의 데이터(10 포인트)가 상승 및 하락의 예측에 있어서 중요하게 사용되었음을 확인할 수 있었다(그림3). 하지만, 주기성에 대해서는 뚜렷한 패턴을 보이지 않았고, 이는 당뇨병 환자가 지속적인 식이요법을 수행하더라도 일상생활로 인한 불규칙성 때문에 딥러닝 모델이 규칙적인 주기를 확인하기 어려운 것으로 분석되었다.

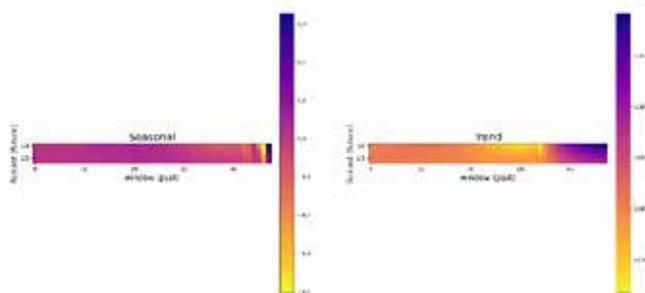


그림 3. D-Linear의 주기성 및 추세 가중치

혈당 센서의 정확도를 결정하는데 사용되는 프로토콜 인 Clarke Error Grid Analysis[7]를 통해 딥러닝 모델의 정확도를

검증하였다(그림4). 예측 값과 실제 값 간 매핑 후, 영역에 따라 임상적인 정확도 측정을 진행하였을 때, 딥러닝 모델은 각각 86.13%, 85.54%의 정확도를 보였다. 예측 모델은 실제 혈당값을 비교적 낮게 예측하는 경향을 보였으며, 이는 갑작스러운 혈당 변화에 대해서 예측에 사용될 만한 추가 지표가 없기에 위와 같은 오차가 나는 것으로 분석되었다.

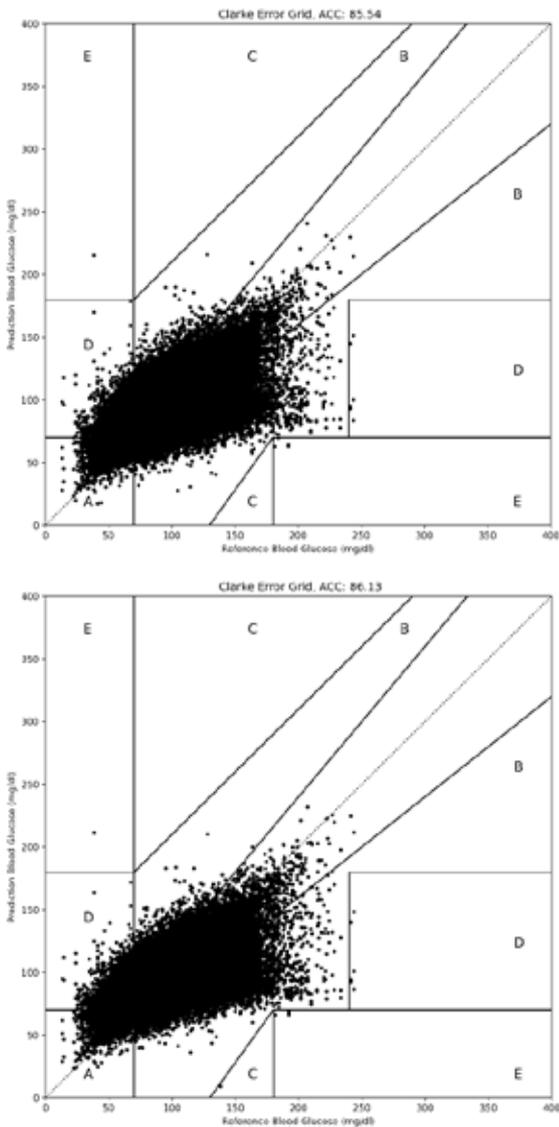


그림 4. Clarke Error Grid Analysis
(위: D-Linear 아래: N-Linear)

3-4) 결론

본 연구를 통해 당뇨병 환자의 혈당 데이터를 통해 딥러닝 모델이 과거의 값을 바탕으로 미래의 값을 예측할 수 있는지 확인하였다. 딥러닝 모델은 환자의 미래 혈당을 비교적 낮게 예측하는 경향성을 보이긴 하였으나, 상승 및 하락을 예측할 수 있는 가능성을 보였다.

추후 연구로는 시계열 분야에서 제안된 다른 모델에 대한 성능비교와 환자의 성별, 나이와 같은 인구통계학 정보에 따라 예측 성능의 차이가 존재하는지 추가 연구가 진행될 예정이다.

4.참고 문헌

- [1] Rossi, A., Venema, A., Haarsma, P., Feldbrugge, L., Burghard, R., Rodriguez-Buritica, D., ... & Derks, T. G. (2022). A prospective study on continuous glucose monitoring in glycogen storage disease type ia: Toward glycemic targets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(9), e3612-e3623.
- [2] Peeks, F., Hoogeveen, I. J., Feldbrugge, R. L., Burghard, R., de Boer, F., Fokkert-Wilts, M. J., ... & Derks, T. G. (2021). A retrospective in-depth analysis of continuous glucose monitoring datasets for patients with hepatic glycogen storage disease: Recommended outcome parameters for glucose management. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(5), 1136-1150.
- [3] Deng, Y., Lu, L., Aponte, L., Angelidi, A. M., Novak, V., Karniadakis, G. E., & Mantzoros, C. S. (2021). Deep transfer learning and data augmentation improve glucose levels prediction in type 2 diabetes patients. *NPJ Digital Medicine*, 4(1), 109.
- [4] Wu, H., Xu, J., Wang, J., & Long, M. (2021). Autoformer: Decomposition transformers with auto-correlation for long-term series forecasting. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 34, 22419-22430.
- [5] Zhou, T., Ma, Z., Wen, Q., Wang, X., Sun, L., & Jin, R. (2022, June). Fedformer: Frequency enhanced decomposed transformer for long-term series forecasting. In *International Conference on Machine Learning* (pp. 27268-27286). PMLR.
- [6] Zeng, A., Chen, M., Zhang, L., & Xu, Q. (2023, June). Are transformers effective for time series forecasting?. In *Proceedings of the AAAI conference on artificial intelligence* (Vol. 37, No. 9, pp. 11121-11128).
- [7] Sengupta, S., Handoo, A., Haq, I., Dahiya, K., Mehta, S., & Kaushik, M. (2022). Clarke error grid analysis for performance evaluation of glucometers in a tertiary care referral hospital. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 1-7.

피부 상처영상 조직 분할 검출 딥러닝 알고리즘 개발

강현영¹,허연우³,전재준³,정승원³,오병호⁵,김지예⁴,이솔암³,양세정^{2*}

연세대학교 의공학과¹, 연세대학교 원주의과대학 정밀의학과²

연세대학교 원주의과대학 피부과학교실³, 연세대학교 원주의과대학 성형외과교실⁴

연세대학교 의과대학 피부과⁵

Development of wound tissue classification deep learning algorithm

Hyunyoung Kang¹, Yeon-Woo Heo³, Jae Joon Jeon³, Seung-Won Jung³, ByungHo Oh⁵, Jiye Kim⁴, Solam Lee³, Sejung Yang^{2*}

Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Korea

Department of Precision Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea.

Department of Dermatology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Republic of Korea

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Yonsei University Wonju Medical College, Wonju, Republic of Korea

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

sonya23@yonsei.ac.kr, *syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Wounds are largely composed of four types of tissue, and the proportion of wound tissue is one of the important factors in determining whether to undergo surgery or to prescribe it. However, research on wound tissue extraction has not been actively conducted, requiring further performance improvement. The main problem is lack of data, lack of labeled data for wound tissue segmentation. In this study, we created our own new wound tissue data set. In addition, we apply various models to the Unet base model and apply them to the wound dataset. We applied the wound dataset to various models based on Unet. We aim to analyze the characteristics of how the wound tissue dataset was applied to each model. The accuracy is 54% based on necrotic tissue based on the Dice score. Considering that there is only a small amount of data and that it is a difficult task, we believe that there is sufficient potential for development, and we believe that it will become the basis for future wound tissue research.

1. 연구 배경

상처는 건강에 영향을 미치는 전세계적으로 주요한 공중 보건 문제이다. 상처 진단은 전통적으로 전문가의 육안에 의해서 진단 및 처방되었으나, 인공지능이 발전하면서 상처 면적을 정량화, 조직 추출을 통해 회복 과정을 추적하려는 연구가 개발되어왔다. [1]

요구된다. 본 연구에서는 상처 조직 레이블링 틀을 형성해 시간을 단축해 자체 데이터셋을 제작하였다.

상처 영상에 3가지 딥러닝 모델을 조합해 상처 조직 분류 작업에서 각 모델의 영향력을 입증하였다. 각 조직에 대한 정확도는 육아조직 0.53, 섬유 조직 0.47, 상피조직 0.23, 괴사 조직 0.53을 달성하였다. 제한된 데이터 수와 기존의 관련 연구에서의 낮은 정확도를 감안하면, 추후 증강 기법을 통해 성능 향상 면에서 발전 가능성이 보이며, 관련 연구의 기반이 될 수 있을 것이라 판단한다.

2. 연구 방법

2-1) 상처 조직 데이터

데이터셋은 연세대학교 원주 의과대학 성형외과와 피부과와 협력하여 총 194명의 환자들의 상처 사진 340장을 수집했으며, 레이블 작업은 피부과 전문의가 수동으로 작업하였다.



그림 1. 상처 조직 분류.

(A) 상처 치유의 4단계[2] (B) 상처 조직의 분류[3]

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 진행되고 있지 않았으며, 괴사 조직 추출 정확도는 20% 미만으로 성능 향상이 더욱 필요하다. [4] 이에 대한 가장 큰 원인은 데이터 구축에서의 어려움이다. 의료 데이터의 특성상 데이터 수가 적으며, 조직 분류 레이블링은 피부과 전문의의 많은 시간과 노력이

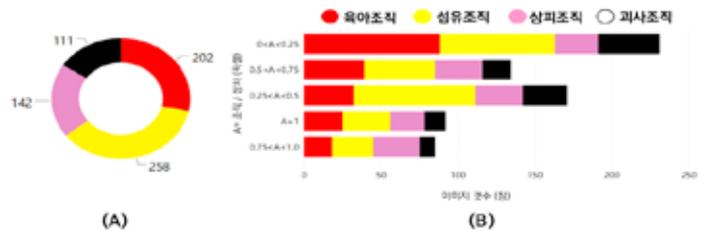


그림 2. 데이터

(A) 조직 별 데이터 수 (B) 상처 대비 조직 면적 분포표

그림 1의 상처 조직 별 치유 단계에 따라 4가지

조직(육아조직, 섬유조직, 상피조직, 괴사조직)으로 분류하여 피부과 전문의의 도움을 받아 제작하였다.

194명의 340장 데이터 중 훈련 데이터로 156명의 환자 280장을 사용했으며 검증 데이터로 28명의 80장의 이미지를 분배해 데이터셋을 구축하였다.

데이터 중 각 조직이 존재하는 이미지의 개수는 육아조직, 섬유조직, 상피조직, 괴사조직 데이터 수가 각각 202장, 258장, 142장, 111장으로 섬유조직의 데이터가 가장 많음을 확인하였다.

데이터 내부의 조직의 크기를 픽셀 비율을 통해 계산해 분석했을 때, 섬유조직의 상처 대비 조직 면적이 가장 고르게 분포되어 있음을 확인하였다.

2-2) 상처 조직 분류 딥러닝 모델

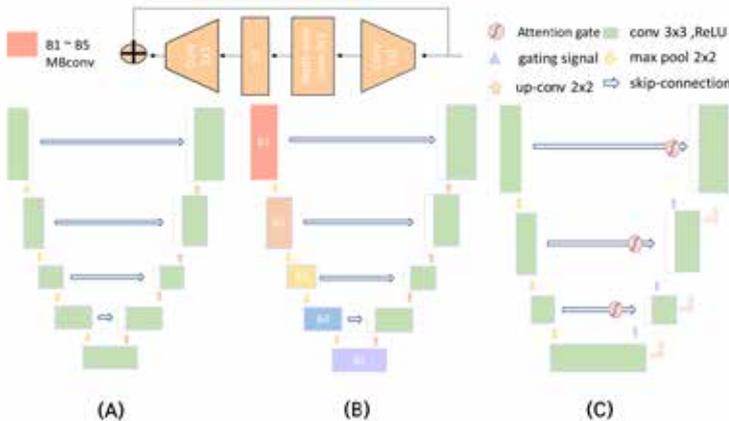


그림 3. 상처 조직 분류 딥러닝 모델
(A) Unet (B) Unet with Efficientnet decoder
(C) Attention Unet

Unet[5] 모델은 영상 전체를 한 필터 단위씩 학습하는 기존의 방법을 극복해 패치 단위로 잘라 학습해 시간 효율을 높였으며 지역 정보 학습과 전체적인 학습 정보를 공유해 정확한 분할을 해 최근 의료 영상 분야에서 자주 쓰이는 모델이다. 본 연구에서는 Unet을 기본 모델로 그림3과 같이 세가지 모델을 사용하여 상처 조직 분할 및 분류를 진행했다. 그림3의 (B)는 Unet 모델을 디코더로, Efficientnet B0[6]를 인코더로 사용했다. Efficientnet은 모델의 성능과 너비, 필터 개수, 영상 크기의 상관 관계를 실험으로 분석해 파라미터 대비 가장 효율적인 방식으로 모델을 구성하였다. 그림3의 (C)는 Unet 모델에 attention gate[7]를 추가해 관심영역 위주로 가중치를 재분배해 학습하게끔 해 학습 효율과 성능을 높였다.

3가지 모델에 공통적으로 학습률은 0.001, 배치 사이즈는 1로 사용했으며, 옵티마이저는 아담 옵티마이저(Adam)[2]를 사용했다. 손실 함수로는 교차 엔트로피 손실 함수를 사용했다.

3. 연구 결과

정성적 평가를 통해 각 모델에 따른 상처 조직 분류 특성을 분석해볼 수 있다. 그림4를 보면 알 수 있듯이, Unet에 Efficientnet를 디코더로 적용한 모델(C)은 초기 학습 단계임에도 불구하고 경계를 명확하게 잡는 경향성을 보였다. Attention Unet의 경우에는 다른 모델에 비해 상피조직 분할을 잘하는 경향성을 파악할 수 있다.

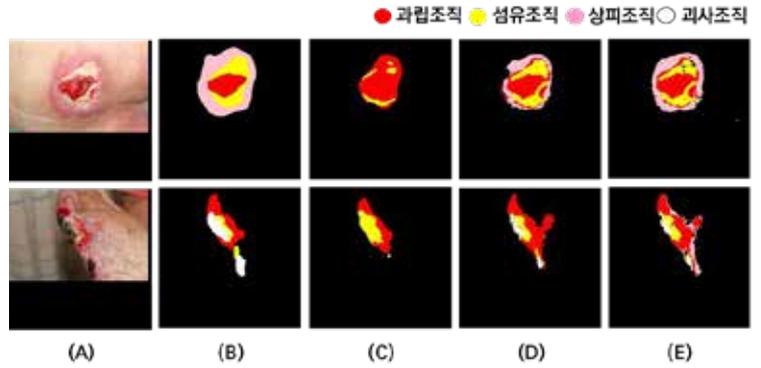


그림 4. 정성적 평가
(A) 원본 (B) 정답 (C) Unet with Efficientnet decoder
(D)Unet (E)Attention Unet

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] Glinos, George D., et al. "Optical coherence tomography for assessment of epithelialization in a human ex vivo wound model." *Wound Repair and Regeneration* 25.6 (2017): 1017-1026.
- [3] Renner, Regina, and Jan C. Simon. "Current therapeutic options of chronic leg ulcers." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 6.5 (2008): 389-401.
- [4] Chairat, S., Chaichulee, S., Dissaneewate, T., Wangkulangkul, P., & Kongpanichakul, L. (2023). AI-Assisted Assessment of Wound Tissue with Automatic Color and Measurement Calibration on Images Taken with a Smartphone. *Healthcare (Switzerland)*, 11(2).
- [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.
- [6] Baheti, Bhakti, et al. "Eff-Unet: A novel architecture for semantic segmentation in unstructured environment." *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*. 2020.
- [7] Oktay, Ozan, et al. "Attention u-net: Learning where to look for the pancreas." *arXiv preprint arXiv:1804.03999* (2018).

이상치 탐지 모델을 활용한 후반고리관 양성돌발성두위현훈 안진 신호 탐지

이예린¹, 서영준^{2,3*}, 양세정^{1*}

연세대학교 원주의과대학 정밀의학과¹

연세대학교 원주의과대학 이비인후과학교실²

연세대학교 원주의과대학 청각재활연구소³

Nystagmus detection using anomaly detection in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo

Yerin Lee¹, Young Joon Seo^{2,3*}, Sejung Yang^{1*}

Department of Precision Medicine¹,

Department of Otorhinolaryngology²,

Research Institute of Hearing Enhancement³,

Yonsei University Wonju College of Medicine, Korea

*okas2000@hanmail.net, *syang@yonsei.ac.kr

Abstract

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common vestibular disorder, and its diagnosis relies on observing nystagmus, an involuntary and periodic movement of the eyes, triggered by specific head movements that stimulate the semicircular canals. This symptom's brief duration and the need for specialized knowledge and training make accurate diagnosis challenging, especially given the shortage of specialists relative to the number of individuals suffering from dizziness. To address this issue, there is a need to develop computer-aided diagnostic algorithms. In this study, we aim to classify the segments where nystagmus occurs during BPPV diagnosis using widely utilized videonystagmography data. We compared the performance of a Transformer-based Anomaly Transformer with a CNN-based Temporal Convolutional Network (TCN) classification model. Experimental results revealed that the Anomaly Transformer outperformed the TCN with an accuracy of 0.98.

1. 연구 배경

어지럼증은 내원한 환자가 가장 많이 호소하는 증상 중 하나로, 어지럼증을 일으키는 가장 흔한 원인은 이석증이라고도 불리는 양성돌발성두위현훈(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)이다. BPPV는 머리를 특정한 방향으로 움직였을 때 발생하는 어지럼증으로, 반고리관 내부에 이석이 유입되어 평형감각에 혼란을 일으켜 발생한다. 이비인후과에서는 BPPV를 진단하기 위하여 머리를 특정한 방향으로 움직여 반고리관의 자극을 유도하고, 눈에서 나타나는 안진을 확인하여 진단한다. 안진은 눈의 비자발적이고 주기적인 움직임으로 정의하는데, 안진의 유형을 판단하여 어느 반고리관에 유입되었는지 판단할 수 있다. 그러나 안진은 관찰하기 어렵고 정확한 검사를 위해서는 전문적인 훈련이 필요하므로 어지럼증 환자에 비해 전문의의 수가 부족한 현실이다.

최근 인공지능의 발전으로 의학 분야에서는 의료영상 및 생체신호를 이용한 컴퓨터도움진단(computer-aided diagnosis)의 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 특히 의료 데이터의 축적에 따라 데이터를 기반으로 성능을 향상하는 딥러닝을 기반으로 분류(classification), 분할(segmentation), 물체 탐지(object detection), 이상치 탐지(anomaly detection) 등 다양한 컴퓨터 비전 분야를 활용하여 성과를 보이고 있다. 이상치 탐지는 다수의 정상 데이터와 소수의 이상치 데이터로 구성된 데이터셋에서 이상치를 탐지하는 기법으로, 라벨이 불균형한 데이터에서 유효하다. 본 연구에서는 1차원 신호에서 이상치 탐지 기법을 활용하여 비디오안진검사(videonystagmography, VNG) 데이터에서 안진을 탐지하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구에서 활용한 데이터는 연세대학교 원주 세브란스 병원에서 후향적으로 획득한 127개의 VNG 적외선 동영상으로, 후반고리관 BPPV군으로만 이루어져 있다. VNG 영상은 자발안진 검사, Dix-Hallpike 검사, 양와위 머리회전 검사, 머리흔들 검사, 고개 숙임-젓힘 검사로 구성되었으며, 회선안진이 발생하는 약 10초 구간을 이비인후과 전문의가 표시하였다. 본 연구는 연세대학교 원주의과대학 생명윤리심의위원회의 승인(No. CR319082)을 받고 모든 실험 대상자로부터 서면동의를 받은 후 진행하였다.

원본 VNG 영상에서 동공의 궤적을 추출하기 위하여 동공 추적 알고리즘을 적용했다. 영상에서 동공 영역을 분할하고, 타원 근사를 통해 획득한 타원의 중심을 동공의 중심으로 정의했다. 근사된 타원의 중심 위치와 장축의 값을 이전 프레임과 비교하여 크게 벗어날 경우 결측치로 처리했다.

이상치 탐지를 위해 사용한 모델은 Anomaly Transformer로, 1차원 데이터를 처리하는 데 효과적인 트랜스포머 모델을 1차원 이상치 탐지 분야에 적용한 모델이다[1]. 기존의 1차원 이상치 탐지 알고리즘과는 달리 시간적 정보를 고려한다는 특징을 가지고 있다. 원본 신호를 재구성하여 신호의 특징을 학습하고 출력 신호를 원본 신호와 비교하는 방식으로 이상치를 탐지하기 때문에 학습 시 정답이 필요하지 않아 적은 노력으로 더 많은 데이터를 활용할 수 있다는 장점이 있다.

타 알고리즘과 비교하기 위하여 1차원 시계열 데이터를 처리하는 분류 모델인 Temporal Convolutional Network (TCN)을 사용했다[2]. TCN은 2차원 영상 데이터를 처리하기 위해 고안된 합성곱신경망을 1차원 데이터에 적용한 모델로, 기존의 시계열 데이터 처리 모델과는 달리 빠르고 높은

성능을 가지고 있다.

3. 연구 결과

모델의 과적합을 예방하기 위하여 교차 검증을 사용했으며, 학습과 검증, 테스트 셋의 비율은 7:1:2로 분할하였다. 모델에 입력하는 신호의 결측치는 0으로 대체했으며, 입력 길이는 100으로 지정했다. TCN의 손실 함수는 데이터셋의 불균형을 고려하여 가중 이진 교차 엔트로피 손실 함수를 사용했으며 Anomaly Transformer의 손실 함수는 재구성 오류와 association discrepancy 함수를 사용했다. 학습 시 조기 종료 알고리즘을 사용하여 현재 에포크와 마지막으로 검증 셋에서 가장 낮은 손실함수 값을 가진 에포크의 차가 3일 때 학습을 종료하고 해당 에포크에서의 모델 가중치를 사용하여 테스트셋에 적용하였다. 학습과 검증 손실 그래프는 그림 1에 표시했다.

테스트 시 정답은 회선 안진으로 표시된 구간은 1로, 그 외 구간은 0으로 처리했다. 이상치 탐지에서는 특정 구간에 이상치를 탐지했는지 유무가 중요하므로 이상치로 지정된 구간 중 한 지점이라도 예측했을 경우 모든 구간을 예측했다고 판단하는 포인트 조정(point adjustment, PA) 평가법을 이용하여 모델의 성능을 평가했다[3].

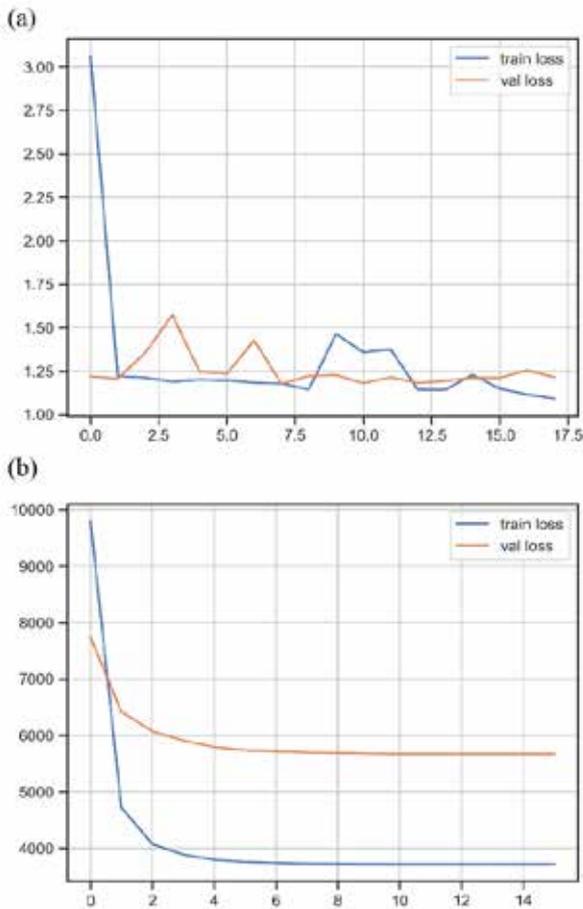


그림 1. 실험에서 사용한 모델 학습과 검증 손실 그래프.

(a) TCN 모델, (b) Anomaly Transformer 모델

성능을 비교하기 위하여 각 모델의 결과에 포인트 조정을 적용한 뒤 precision, recall, f1, accuracy를 계산하였다. 실험 결과 PA 조정 전에는 TCN이 precision, recall, F1에서 더 높은 성능을 보였으나 PA 조정 후에는 recall을 제외한 세 가지 지표에서 Anomaly Transformer가 더 높은 성능을 보였다 (표 1).

	TCN		Anomaly Transformer	
	Before PA	After PA	Before PA	After PA
Precision	0.21	0.24	0.14	0.93
Recall	0.85	1.00	0.01	0.95
F1	0.34	0.39	0.02	0.94
Accuracy	0.57	0.59	0.86	0.98

표 1. 테스트셋에서 모델에 따른 성능 비교

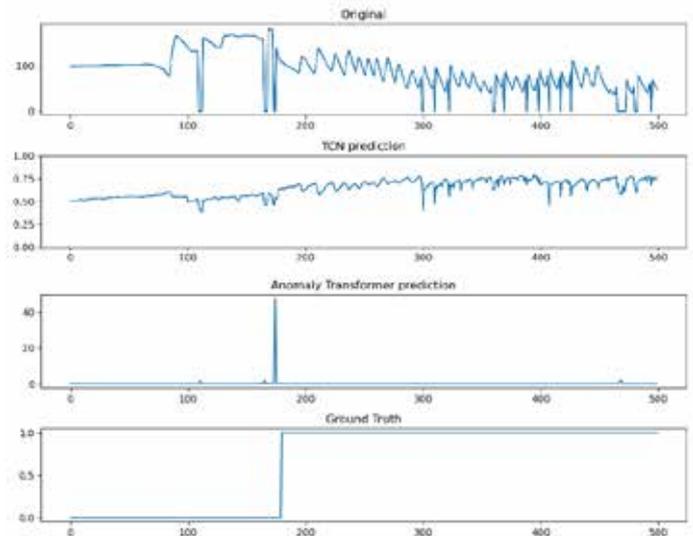


그림 2. 실험에서 사용한 모델 테스트셋 결과 예시.

본 연구에서는 BPPV 진단을 보조하기 위한 컴퓨터도움진단의 선행 연구로서 VNG 영상에서 안진 신호를 탐지하는 알고리즘을 딥러닝으로 구현했다. Anomaly Transformer와 TCN, 두 가지 모델에서 안진 탐지 성능을 비교했으며 PA 적용 후의 결과에서 Anomaly Transformer가 우수한 성능을 보이는 것을 확인했다. 하지만 제한된 데이터셋에서 이상치 탐지 알고리즘과 분류 알고리즘을 비교하였기 때문에 추후 다양한 데이터셋에서 다양한 알고리즘을 적용 후 비교할 필요성이 있다. 본 연구에서 개발한 안진 탐지 알고리즘은 BPPV 검사 시 안진이 발생하는 지점을 구분하는 피로도를 감소시킬 수 있으며 추후 탐지한 안진을 분리하여 안진을 분류하는 알고리즘에도 사용할 수 있다.

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2022R1A2C2091160).

5.참고 문헌

- [1] Xu, Jiehui, et al. "Anomaly transformer: Time series anomaly detection with association discrepancy." *arXiv preprint arXiv:2110.02642* (2021).
- [2] Bai, Shaojie, J. Zico Kolter, and Vladlen Koltun. "An empirical evaluation of generic convolutional and recurrent networks for sequence modeling." *arXiv preprint arXiv:1803.01271* (2018).
- [3] Xu, Haowen, et al. "Unsupervised anomaly detection via variational auto-encoder for seasonal kpis in web applications." *Proceedings of the 2018 world wide web conference*. 2018.

분류 정확도 개선을 위한 딥 러닝 기반 특징 추출

Kong Vungsovanreach¹, 박재성², 김경아², 손호선^{3*}

충북대학교 빅데이터협동과정¹, 충북대학교 의과대학 의공학교실²,

충북대학교 의학연구소^{3*}

Deep Learning-based Feature Extraction to Improve Classification Accuracy

Vungsovanreach Kong¹, Jae Sung Park², Kyung Ah Kim², Ho Sun Shon^{3*}

Department of Big Data, Chungbuk National University, Korea

Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Medical Research Institute, School of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

*shon0621@gmail.com

Abstract

Cancer, characterized by uncontrolled cell growth, threatens various organs, including the kidneys. Kidney cancer often remains symptom-free until the tumor becomes sizable, underscoring the critical need for early detection and treatment to save lives and avert severe health complications. The slow progression of cancer within organs suggests that it isn't invariably fatal, emphasizing the significance of early detection. Machine learning algorithms have displayed promise in medical diagnosis and prognosis. In our study, these algorithms were employed to categorize kidney tumors into four stages using gene expression data. Notably, the support vector machine algorithm, coupled with autoencoder and SMOTE, outperformed other methods in terms of accuracy, recall, precision, F1-score, and AUC value, holding substantial potential for enhancing kidney cancer diagnosis and treatment.

1. Background

Technological advancements have revolutionized healthcare, employing machine learning and deep learning to enhance processes and address industry challenges [1]. Open biomedical datasets offer valuable resources for researchers to innovate in disease detection and classification, promoting collaboration and reducing research costs [2].

In 2020, kidney cancer accounted for 2.4% of all cancers, highlighting the importance of early detection and diagnosis facilitated by technology, such as disease detection, genetic testing, and artificial intelligence for drug development [3]. These advancements of technology enable more effective treatments and personalized approaches based on individual patient characteristics [4].

Prior studies successfully classified kidney tumor stages using gene expression [5]. This study aims to specifically improve the performance of kidney tumor stage classification accuracy using three popular feature extraction algorithms: autoencoder (AE), variational autoencoder (VAE), and principal component analysis (PCA), widely used in machine learning to prevent overfitting and reduce resource requirements while also improving classification precision. The findings demonstrated that the support vector machine (SVM) classifier, combined with autoencoder and synthetic minority oversampling technique (SMOTE), outperformed others, emphasizing the significance of suitable feature extraction algorithms in complex datasets like gene expression data.

2. Materials and Methods

The experiment involved multiple steps and methods: data collection, feature selection and extraction, data resampling, classifier training, and evaluation. Various techniques were

employed for each step, detailed in the following sections. Figure 1 outlines the research flow, spanning from data collection to model evaluation.

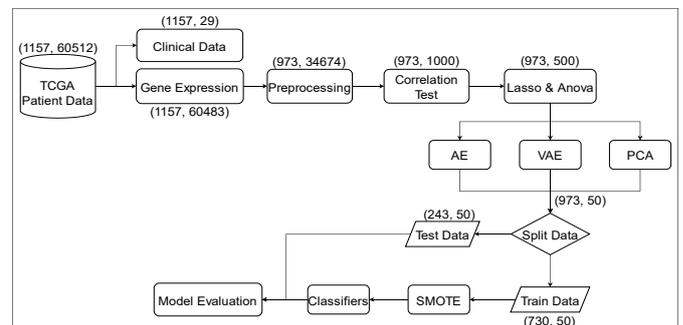


Figure 1 An end-to-end experimental flow of our deep learning framework used for staging the kidney tumor.

The study used a gene expression dataset from The Cancer Genome Atlas (TCGA) website, focusing on 1,157 kidney cancer patients [6]. Only gene expression data were used after rigorous cleaning and preprocessing to ensure accuracy and consistency. After filtering features with a correlation test, two feature selection methods, Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) and Analysis of Variance (ANOVA), were used to extract relevant features, individually and combined.

Three experiments tested LASSO, ANOVA, and the combination of both, revealing that combining LASSO and ANOVA improved classification performance. The top 500 features from the intersections of their results were selected.

Feature extraction techniques, including AE, VAE, and PCA, were employed to reduce dimensionality. AE and VAE were

unsupervised neural network methods, while PCA identified principal components to explain dataset variance effectively.

The dataset's imbalance was addressed using SMOTE to ensure equal class representation. Nine classifiers such as logistic regression, support vector machine, decision tree, random forest, and others, were applied for performance assessment.

3. Results

This section provides an overview of the experiment's outcomes, which encompass feature extraction through deep learning techniques and the results of applying various classification algorithms. Initially, we reduced the feature count from thousands to 1000 through a correlation test, then further decreased dimensions from 1000 to 500 using feature selection techniques. From this reduced set of 500 features, we employed feature extraction to further reduce the dimensions to 50. We conducted experiments with three feature extraction methods: AE, VAE, and PCA. The results showed that the original and reconstructed datasets closely resembled one another, indicating the effectiveness of feature extraction.

We compared and analyzed nine classifiers used to classify kidney tumor stages. Before classifier training, we conducted data preprocessing, including correlation analysis, feature selection, feature extraction, and oversampling to enhance classification performance. Table 1 showcases the evaluation metrics for all classifiers, considering feature extraction with AE both with and without the oversampling technique. The "SMOTE" column denotes whether oversampling (SMOTE) was applied.

Table 1 displays the performance of all classifiers when the AE model was used for feature extraction. In this case, SVM outperformed other classifiers in most evaluation metrics. XGBoost, NB, and DT also showed favorable results. Notably, the SVM demonstrated significant performance improvement when the oversampling technique was applied to the dataset.

Table 1 Classifiers evaluation when using autoencoder.

Classifier	SMOTE	Accuracy	Recall	Precision	F1	AUC
LR	Yes	0.890	0.860	0.863	0.858	0.968
	No	0.873	0.814	0.844	0.825	0.955
SVM	Yes	0.984	0.974	0.987	0.980	0.985
	No	0.959	0.936	0.963	0.948	0.973
DT	Yes	0.964	0.974	0.987	0.980	0.983
	No	0.959	0.936	0.963	0.948	0.960
RF	Yes	0.952	0.945	0.945	0.944	0.983
	No	0.904	0.847	0.903	0.860	0.958
KNN	Yes	0.846	0.829	0.814	0.817	0.948
	No	0.822	0.762	0.794	0.769	0.925
NB	Yes	0.973	0.974	0.987	0.980	0.983
	No	0.959	0.936	0.963	0.948	0.960

AdaBoost	Yes	0.753	0.728	0.587	0.630	0.930
	No	0.829	0.726	0.639	0.669	0.912
XGBoost	Yes	0.963	0.974	0.987	0.980	0.983
	No	0.959	0.936	0.963	0.948	0.963
SGD	Yes	0.870	0.838	0.839	0.831	0.953
	No	0.884	0.826	0.867	0.838	0.950

Based on these results, we will be able to help prevent and treat kidney tumors according to their stage. In the future, research related to the function of genes will be able to continue through verification of the extracted genes.

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 (No. RS-2023-00245300, No. 2020R111A1A01065199)

5. Reference

- [1] C. Heath, P. Luff, and M. S. Svensson, "Technology and medical practice," *Sociology of Health & illness*, vol. 25, no. 3, pp. 75-96, 2003
- [2] E. Pisani et al., "Beyond open data: realising the health benefits of sharing data," *Bmj*, vol. 355, 2016.
- [3] M. J. Iqbal et al., "Clinical applications of artificial intelligence and machine learning in cancer diagnosis: looking into the future," *Cancer cell international*, vol. 21, no. 1, pp. 1-11, 2021.
- [4] B. Hayes, C. Murphy, A. Crawley, and R. O'Kennedy, "Developments in point-of-care diagnostic technology for cancer detection," *Diagnostics*, vol. 8, no. 2, p. 39, 2018.
- [5] H. S. Shon, E. Batbaatar, K. O. Kim, E. J. Cha, and K.-A. Kim, "Classification of kidney cancer data using cost-sensitive hybrid deep learning approach," *Symmetry*, vol. 12, no. 1, p. 154, 2020.
- [6] N. C. Institute. "Genomic Data Commons Data Portal." <https://portal.gdc.cancer.gov/> (accessed December, 17, 2022).

오토인코더를 이용한 구어체 음성 분류.

하시부자만¹, 데레무스타파데지¹,이보름^{1*}

광주과학기술원 의생명공학부¹

Dysarthric speech classification using autoencoder.

Hasibuzzaman Md¹, Mustapha Deji Dere¹, Boreom Lee^{1*}

School of Biomedical Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology, Korea

*leebr@gist.ac.kr

Abstract

Dysarthric speech is a type of speech disorder that causes difficulties with articulation, pronunciation, and overall voice clarity. It is commonly caused by neurological diseases or traumas to the muscles responsible for speaking, such as the lips, tongue, vocal cords, and diaphragm. Slurred speech and imprecise consonant sounds, as well as a lack of voice control and a narrow pitch range, are all symptoms of dysarthria. In this study, we present a novel autoencoder-based model for dysarthric speech classification. Using the Torgo open-access dataset, we extracted Mel-frequency cepstral coefficients (MFCC) as feature representations of audio signals. Our testing findings demonstrated the efficacy of the proposed approach, with a validation loss of 0.105 and an accuracy of 0.96 in diagnosing dysarthric speech. The findings from this study will potentially deliver impactful interventions for patients with speech difficulties and contribute to the development of automated methods for diagnosing dysarthria.

1. Introduction

Dysarthric speech is caused by neurological or muscular disorders that affect speech coordination leading to reduced articulation and voice clarity [1]. This disorder poses difficulties for both patients and healthcare providers. To address this, our research introduces an innovative autoencoder-based model for classifying dysarthric speech [2][3]. We extract Mel-frequency cepstral coefficients (MFCC) in the Torgo dataset to represent audio signals [2][4]. The objective is to develop an artificial intelligence tool for diagnosing and treating dysarthria employing automated methods.

The efficiency of our model is clearly stated in this study. Beyond academia, our findings have the potential to improve the lives of people who have difficulties speaking and lead the way for automated technologies that may revolutionize the detection and treatment of early dysarthria.

In the upcoming sections, we will discuss our model's development methodology, data sources, feature extraction techniques, autoencoder architecture, and results evaluation.

2. Research Method

In this study, we present a novel approach for the classification of dysarthric speech using an autoencoder-based model. Using the Torgo open-access dataset, Mel-frequency cepstral coefficients (MFCC) were retrieved as feature models of audio signals. Our autoencoder architecture included three encoder layers, three max-pooling levels, four decoder layers, and three upsampling layers. The final model included a flattened layer followed by two dense layers for output prediction. An autoencoder architecture is implemented for pattern recognition and classification.

2.1 MFCC Features Extraction

In our study, we developed a robust method for extracting Mel-frequency cepstral coefficients (MFCC) from dysarthric speech signals, which are crucial for dysarthria analysis and classification. We processed the audio recordings, computed

128 MFCC coefficients per recording to capture spectral features, and calculated mean MFCC values for each audio signal (Fig.1) [5]. During the audio processing, we encountered several errors. We structured the MFCC features into a new data frame of dimensions (16, 8, 1). Class labels were assigned (0.0 for 'non-dysarthria' and 1.0 for 'dysarthria'), and the dataset was split into training, validation, and testing sets.

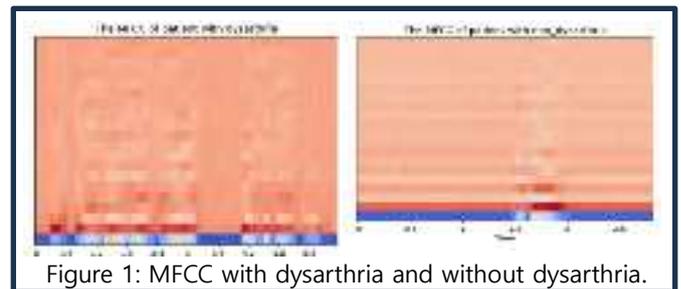


Figure 1: MFCC with dysarthria and without dysarthria.

2.2 Dense Autoencoder

The autoencoder performs with a three-dimensional input tensor with dimensions (16, 8, 1). Its design starts with a 2D convolutional layer with 16 filters of size (3, 3), using rectified linear unit (ReLU) activation and the same spacing to keep input size constant. Following that, a max-pooling layer with a pooling window of (2, 2) and the same padding decreases spatial dimensions while keeping important data. This convolution and max-pooling function is repeated twice more, with the subsequent layers each comprising eight filters and keeping the ReLU activation. These layers extract higher-level features progressively.

The objective of the decoder is to reconstruct input from learned features. It starts with 8 convolutional layers (see Fig.2), ReLU activation, and the same padding, then moves on to an upsampling layer that doubles spatial dimensions. This sequence is repeated until a final convolutional layer with 16 filters, ReLU activation, and no padding is reached. The final layer of the decoder is a convolutional layer with one filter and ReLU activation, with the same padding to provide a final

output that is similar to the input data. A flattened layer is used to transform 2D feature maps to 1D vectors. Following that are two completely connected dense layers, the first with 100 units and ReLU activation, and the second with a single unit and sigmoid activation, creating the autoencoder's output. The model has 9,386 trainable parameters and processes the input using a sequence of convolutional, max-pooling, and upsampling layers to capture important information while reducing reconstruction loss.

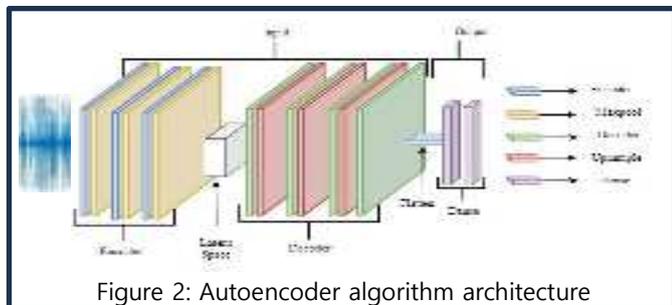


Figure 2: Autoencoder algorithm architecture

2.3 Architecture validation

We used 'adam' optimizer and binary cross-entropy as the loss function during model training [6]. We carefully observed the training process and applied early pauses to ensure both model convergence and avoid overfitting. This method produced a highly competent model with exceptional learning capabilities. The training history, as shown (in Fig.3) by loss and accuracy charts, provided important insights into the model's evolution. Notably, the validation loss decreased constantly, confirming the model's capacity to generalize effectively to previously encountered data. Concurrently, the validation accuracy increased steadily, emphasizing the model's accurate classification of dysarthric speech.

3. Result and Discussion

Our model's performance was carefully tested on a different test dataset. The results showed that the test was 97.5% accurate. This high accuracy demonstrates the model's capacity to efficiently distinguish between dysarthric and non-dysarthric speech. The use of MFCC as a representation of features proved helpful in capturing key spectral information that assists in the classification of dysarthria. This demonstrates the significance of feature engineering in audio analysis.

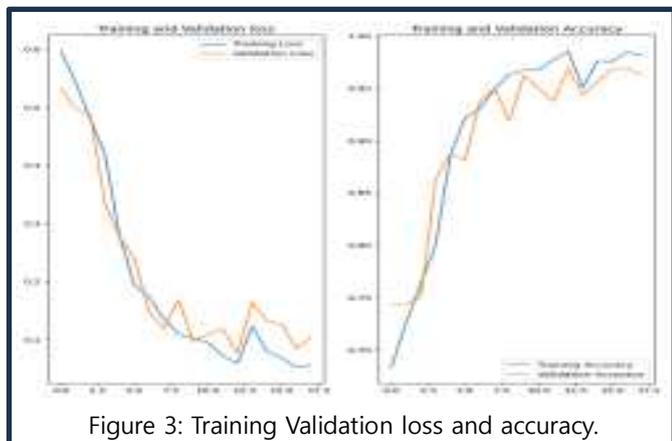


Figure 3: Training Validation loss and accuracy.

With its convolutional and upsampling layers, the model's design demonstrates its capacity to extract hierarchical characteristics from audio input. Furthermore, the use of fully connected layers for classification enables end-to-end learning, which increases the model's stability.



Figure 4: Result comparison [7].

As shown in Fig.4, our D-autoencoder model has a higher accuracy than other autoencoder models. Furthermore, the model's automation capability may enable faster dysarthria diagnosis.

4. Conclusion

Our research presents an autoencoder-based model that exhibits state-of-the-art accuracy in dysarthria classification. This opens doors to further research in automating the diagnosis of speech disorders and optimizing therapeutic interventions. We believe that our work paves the way for innovative approaches in the field of speech pathology and contributes to improving the lives of individuals with dysarthria.

5. Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT). (No. RS-2023-00277220).

6. References

- [1] Freed, D. B. (2018). *Motor speech disorders: diagnosis and treatment*. plural publishing.
- [2] [dataset] The TORGO Dataset [Online]. Available: <http://www.cs.toronto.edu/complingweb/data/TORGO/torgo.html>
- [3] Chaiani, M., Selouani, S. A., Boudraa, M., & Yakoub, M. S. (2022). Voice disorder classification using speech enhancement and deep learning models. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 42(2), 463-480.
- [4] Rudzicz, F., Namasivayam, A. K., & Wolff, T. (2012). The TORGO database of acoustic and articulatory speech from speakers with dysarthria. *Language Resources and Evaluation*, 46, 523-541.
- [5] Ayvaz, U., Gürüler, H., Khan, F., Ahmed, N., Whangbo, T., & Bobomirzaevich, A. (2022). Automatic speaker recognition using mel-frequency cepstral coefficients through machine learning. *CMC-Computers Materials & Continua*, 71(3).
- [6] Ho, Y., & Wookey, S. (2019). The real-world-weight cross-entropy loss function: Modeling the costs of mislabeling. *IEEE access*, 8, 4806-4813.
- [7] Sekhar, S. M., Kashyap, G., Bhansali, A., & Singh, K. (2022). Dysarthric-speech detection using transfer learning with convolutional neural networks. *ICT Express*, 8(1), 61-64.

인공지능 기반 구강내시경을 통한 치주질환 진단

김성곤^{1*}, 문치웅¹

인제대학교 의용공학과¹

AI-Based Diagnosis of periodontal disease through Intraoral Endoscopy

S.G. Kim^{1*}, C.W. Mun¹

School of Biomedical Engineering, Inje University, Gimhae, South Korea¹,

*mcw@inje.ac.kr

Abstract

In this study, we propose an innovative method for diagnosing and classifying oral inflammation using artificial intelligence (AI) and intraoral endoscopy. With an annual rate of over 600,000 dental implant procedures due to the implementation of implant insurance, some patients experience discomfort caused by peri-implantitis.

This research aims to provide a solution for early diagnosis and management of oral inflammation through intraoral endoscopy and AI. Data was collected from patients at Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital who had undergone dental implant procedures or required post-implant care. Image processing and machine learning techniques were used to accurately identify inflammation. This study supports the improvement of treatment quality for implant patients and enhances oral health.

1. 연구 배경

임플란트 보급 급여 정책의 시행 이후, 연간 60만 건 이상의 임플란트 시술이 수행되고 있다. 그러나, 이 중 일부 환자는 임플란트 주위에 발생하는 염증인 임플란트 주위염으로 인한 고통을 겪고 있다. 본 연구에서는 구강 내시경 및 인공지능(AI) 분석을 활용하여 구강 내부의 염증 상태를 판단할 수 있도록 하는 것을 목표로 한다.

구강 내시경을 통해 확인할 수 있는 염증은[1] 주로 치주 질환이라고 한다. 치주 질환은 염증의 악화 정도에 따라 치은염과 치주염으로 분류되며, 각각의 치주 질환을 구분하여 인공지능 시스템의 학습을 진행한다. 이를 통해 구강 내시경으로 얻은 이미지를 효과적으로 분석하여 환자의 치주 질환의 정도를 정확하게 진단할 수 있을 것으로 예상된다. 이 연구는 임플란트 환자의 질병 관리를 개선하고, 환자의 편의를 높이며 구강 건강의 질적 향상에 기여할 것으로 기대된다.

2. 연구 방법

본 연구에서 사용된 데이터는 한림대 강남성심병원에서 임플란트 시술을 받거나 시술 후 정기 검진 또는 임플란트 관련 치료를 필요로 하는 환자들로부터 수집되었다. 환자들은 구강 카메라를 통해 내시경 이미지를 획득하는데 동의하였으며, 이러한 이미지는 IC-WHT60을 사용하여 JPEG 형식으로 보존되었다.

구강 이미지 처리 방법으로, 잇몸 질환과 관련된 데이터가 제한적이기 때문에, 인공지능 처리 시간을 최소화하고 성능을 향상시키기 위해 이미지 크기 조절을 포함하는 Crop 알고리즘을 활용하였다.

구강 이미지 데이터의 다양성을 확보하기 위해[2] 좌우 반전, 히스토그램 평활화, 회전, 이동과 같은 이미지 데이터 증강 알고리즘을 사용하였다.

본 연구에서 사용된 데이터는 Plaque(치석), Swelling(부품), Redness(색변), Recession(후퇴) 등과 같이 염증의 악화 정도를 진단하는 데 사용되는 라벨링이 이루어졌으며, 이 라벨링은 한림대학교 강남성심병원의 JH.Hwang 및 SH.Choi 임상 의사의 전문 진단에 따라 수행되었으며, 해당 과정을 진행한 라벨링은 먼저 이진 분류로 정상과 비정상을

분류하는 과정을 가진다.

본 연구에서는 다양한 전이학습[3] 아키텍처를 실험에 적용하였으며, 다음의 전이학습 모델들을 특징에 맞게 사용하였으며, 파인튜닝(fine-tuning)을 통해 모델의 정확도를 향상시키는데 사용하였다. 또한 과적합을 방지하기 위해 다양한 알고리즘을 추가하였다.

- 1) VGG[4] : 간단한 구조를 가지고 있어 인공지능에서 널리 사용되는 아키텍처 중 하나이다.
- 2) ResNet[5] : 기울기가 사라지는 기울기 소실의 문제점을 해결한 모델로써, 깊은 네트워크의 문제점을 해결하여 높은 정확도를 보여준다.
- 3) Inception[6] : 다양한 스케일을 통해 이미지의 특성을 학습할 수 있도록 설계하여 모델의 정확도를 올리도록 설계되었다.
- 4) DenseNet[7][9] : 최대 수십 만 개의 이미지가 필요한 다른 모델과 달리 본 연구에서 상대적으로 적은 수의 이미지로 구성된 데이터 세트를 처리할 때 사용 된다.
- 5) MobileNet[8][9] : 적은 수의 레이어로 구성되어 있으며, 상대적으로 다른 모델에 비해서 빠르게 훈련을 할 수 있어서 의료 애플리케이션에 널리 사용된다.

3. 연구 결과

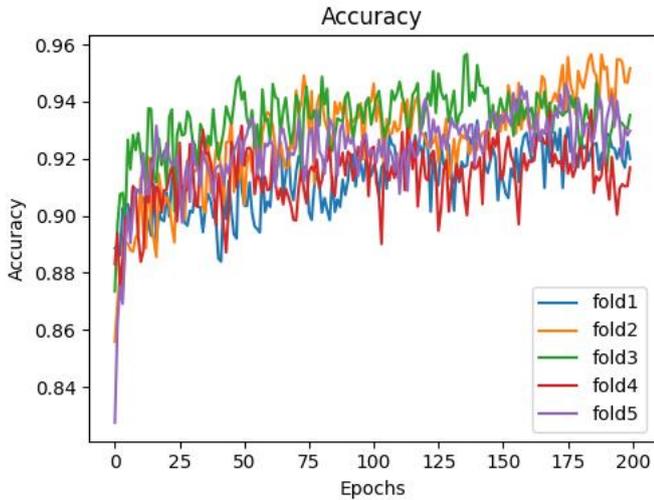
본 연구에서 다양한 전이학습의 아키텍처들의 성능을 평가한 결과, 각 모델들의 특징 및 학습 과정에 따라서 모델의 정확도에 차이가 있음을 확인하였다. 먼저, 해당 모델의 정확도와 혼동 행렬을 통해 나타난 결과에서 정상과 비정상의 데이터 차이가 나기에 이를 위해서 F1 Score 를 사용하여 이를 정확도로써 사용한다.

학습 모델	ResNet101	VGG16	InceptionV3	DenseNet121	MobileNetV3
Train Acc	98.10%	85.58%	77.50%	91.28%	96.67%
Val Acc	93.36%	87.45%	83.03%	85.24%	91.51%

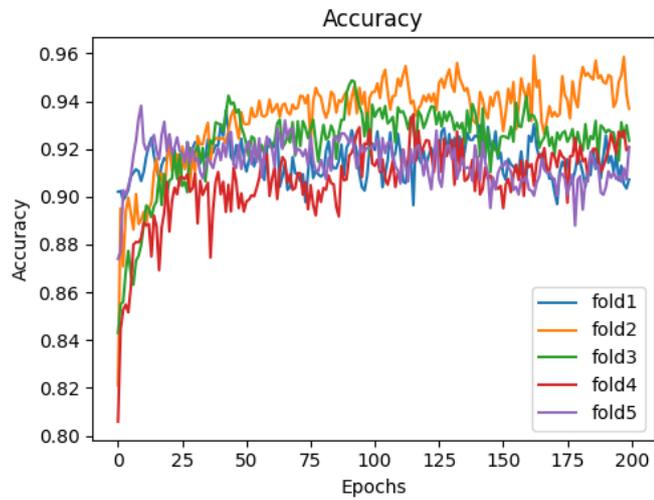
<표 1. F1 score 결과 >

각 모델은 정상과 비정상의 이진분류의 결과로써 다음과 같이 나타났으며, 해당 결과에서 가장 결과자 잘 나온

ResNet모델과 MobileNet 모델의 과적합 평가를 위해 k-fold cross validation 알고리즘을 통해 학습을 재 진행하였다.



<그림 1. ResNet의 F1 Score 결과>



<그림 2. ResNet의 F1 Score 결과>

	ResNet101	MobileNetV3
Fold1	92.00%	90.72%
Fold2	95.17%	93.68%
Fold3	93.53%	92.35%
Fold4	91.69%	92.07%
Fold5	92.99%	92.06%
평균	93.07%	92.18%

<표 2. 두 모델의 k-fold cross validation 결과>

두 모델의 k-fold cross validation 결과 대부분 92%~93%의 결과를 가지고 있으며, 특히 MobileNet의 경우 안정된 성능과 함께 일관된 학습 및 검증 결과를 보여주었다. 본 연구의 결과를 통해 다양한 모델의 선택 기준을 활용 할 수 있으며, 의료 분야에서 모델을 선택하고 적용할 때의 방향성을 제시 할 수 있다. 이를 통해 구강 내시경 진단의 효과적이고 정확한 결과 도출을 위한 딥러닝 시스템 구축에 기여 할 수 있을것이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 민군협력진흥원 과제의 지원을 받아 수행하였음. (23-DC-BI-04)

5.참고 문헌

[1] Armitage, Gary C. "Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases." *Periodontology* 2000 34.1 (2004): 9-21.

[2] Mikołajczyk, Agnieszka, and Michał Grochowski. "Data augmentation for improving deep learning in image classification problem." 2018 international interdisciplinary PhD workshop (IIPhDW). IEEE, 2018.

[3] Shailaja, K., Banoth Seetharamulu, and M. A. Jabbar. "Machine learning in healthcare: A review." 2018 Second international conference on electronics, communication and aerospace technology (ICECA). IEEE, 2018.

[4] Simonyan, K., & Zisserman, A. (2015). Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition.

[5] C. Szegedy et al., "Going deeper with convolutions," 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Boston, MA, USA, 2015, pp. 1-9, doi: 10.1109/CVPR.2015.7298594.

[6] Tan, M., & Le, Q. V. (2020). EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks.

[7] Howard, A.G.; Zhu, M.; Chen, B.; Kalenichenko, D.; Wang, W.; Weyand, T.; Andreetto, M.; Adam, H. Mobilenets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications. arXiv 2017, arXiv:1704.04861

[8] Jegou, S.; Drozdal, M.; Vazquez, D.; Romero, A.; Bengio, Y. The one hundred layers tiramisu: Fully convolutional densenets for semantic segmentation. In Proceedings of the 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW), Honolulu, HI, USA, 21–26 July 2017; pp. 1175–1183.

[9] El Bsat, A.R.; Shammass, E.; Asmar, D.; Sakr, G.E.; Zeno, K.G.; Macari, A.T.; Ghafari, J.G. Semantic Segmentation of Maxillary Teeth and Palatal Rugae in Two-Dimensional Images. *Diagnostics* 2022, 12, 2176. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092176>

파노라마 방사선 이미지를 이용한 치과나이 추정에 관한 연구 인공지능 기반 방법에 대한 리뷰 논문

숙사트라 사시^{1*}, 정영진¹

전남대학교 바이오메디컬공학협동과정¹

전남대학교 헬스케어 메디컬 공학부^{3*}

Dental Age Estimation using Panoramic Radiograph Images with AI-based method: A Review

Sasi Sooksatra^{*}, Youngjin Jung^{1,3*}

School of Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea

School of Healthcare and Biomedical Engineering, Chonnam National University, Korea

[*yj@jnu.ac.kr](mailto:yj@jnu.ac.kr)

Abstract

Dental age estimation has been used in forensic science for several decades for the purpose of identification. Besides, dental age estimation has a role in the dental care of living humans as well. Dental age can indicate the condition of teeth, which is useful for the prediction and prevention of teeth disease in advance. In approaches to receive better performance of those processes, artificial intelligence (AI) method became a helpful part of dental age estimation. This study aims to analyze the methods of artificial intelligence that were applied for age estimation using dental panoramic images from the beginning until now.

1. Background

Firstly, dental age estimation method was used to determine an actual age or chronological age for person identification in forensic and criminal purposes [1]. In contrast, dental age estimation in dental clinic applications is for treatment, teeth condition's prediction, and prevention of disease therefore the exact age assessment as chronological age is not that necessary compared to forensic approaches. However, a good performance to analyze the real condition of teeth and dental age still needs to be performed for an effective dentistry medication [2]. Consequently, artificial intelligence (AI) became an important role for more accurate estimation in each step from data preparation like segmentation until final step like age estimation, especially when there is a big data set of images [3].

The purpose of this study is to analyze dental age estimation method using AI-based techniques from panoramic radiograph images from the past until now.

2. Method

The research articles that are included in this paper are from Google Scholar, Scopus, and PubMed databases by searching specific keywords (“age estimation”, “dental”, “teeth”, “x-ray”, “panoramic”, “OPG”, “artificial intelligence”, “machine learning”, “deep learning”, “CNN”, etc.).

A total of 86 research articles were found but after screening by inclusion and exclusion criteria, 40 of them were selected for this study.

The inclusion criteria are 1) Using AI-based method 2) Using panoramic radiograph images 3) Aiming to age estimation approaches 4) Having clear results. The exclusion criteria are 1) No full text available 2) Quality check.

Each research was read carefully and was arranged orderly according to publication year by Microsoft Excel. The topics from the studies that were extracted are method, number of images, range of subjects, performance, objectives, and outcomes. From the organized table, the data was observed and summarized.

3. Result

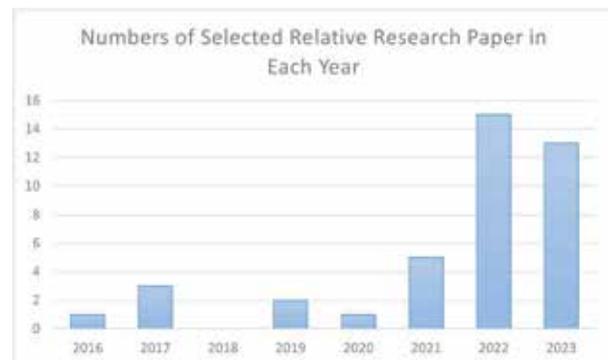


Fig. 1 Numbers of Relative Research Paper in Each Year

From the result of the criteria, 40 studies were selected, which currently year 2022 has the highest number of publications and year 2018 has no selected publication related to this study. There are 16 studies that applied machine learning techniques, and 31 studies that applied deep learning to the research as shown in Table 1. Among the studies that using deep learning methods, 26 studies used convolutional neural networks (CNN) and 5 studies used artificial neural networks (ANN).

However, there are many studies that use techniques from both machine learning and deep learning but for comparison

such as, [4] that compare logistic regression with CNN method. Computer vision method was also applied to the studies for better feature extraction applications. For example, Grad-Cam was used in [5], and Vision Transformer was used with ResNet50 in [6]. Moreover, the new proposed models based on CNN were proposed as well. For instance, CVIP-Net was proposed in [7] for identifying the age and gender of a deceased person.

Table 1 Number studies in that using each AI techniques.

Technique	Number of studies
Machine Learning	16
Deep Learning	31

According to the study, the purpose of each research is mainly to propose alternative methods for improving the results. Incidentally, the difference of the subjects and the image data sets is an important key that impacts the results of the AI models therefore, a direct comparison between the research results may not give the proper conclusions. However, the applied methods from data preparation data until the final age estimation can be analyzed in this study. For observing the method of each research, firstly only machine learning (ML) like regression model was applied for age estimation. After that, other AI methods were applied for age estimation and image segmentation as semi-automated techniques. Several types of deep learning including convolutional neural networks (CNN) were also used for this objective and there are many research studies for their performance comparisons. Since 2022, a fully automated dental age estimation model has been proposed, which AI method has been applied to both the segmentation and age estimation steps as well as the pre-trained data set step such as [8]. Furthermore, alternative methods for dental age estimation are gradually proposed and the number of research papers is increasing each year as shown in Fig.1. Consequently, in the next few years, more improvements in dental age estimation using AI-based methods are expected to be seen, especially fully automated techniques, which will give a big impact in clinical dentistry and forensic fields in term of cost and performance.

4. Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Education of the Republic of Korea and the National Research Foundation of Korea(NRF-2022S1A5A2A03051993)

5. References

[1] Willems, Guy. (2001). A review of the most commonly used dental age estimation techniques. *The Journal of forensic odonto-stomatology*. 19. 9-17.

[2] Karaarslan, Bekir & Sirin Karaarslan, Emine & Ozsevik, Abdul & Ertas, Ertan. (2010). Age Estimation for Dental Patients Using Orthopantomographs. *European journal of dentistry*. 4. 389-94. 10.1055/s-0039-1697858.

[3] Vila-Blanco, N., Varas-Quintana, P., Tomás, I. et al. A systematic overview of dental methods for age assessment in living individuals: from traditional to artificial intelligence-based approaches. *Int J Legal Med* 137, 1117–1146 (2023).

[4] Guo, Yucheng & Han, Mengqi & Chi, Yuting & Long, Hong & Zhang, Dong & Yang, Jing & Yang, Yang & Chen, Teng &

Du, Shaoyi. (2021). Accurate age classification using manual method and deep convolutional neural network based on orthopantomogram images. *International Journal of Legal Medicine*. 135. 1-9. 10.1007/s00414-021-02542-x.

[5] Kim, S., Lee, YH., Noh, YK. et al. Age-group determination of living individuals using first molar images based on artificial intelligence. *Sci Rep* 11, 1073 (2021).

[6] Han-Gyeol Yeom, Byung-Do Lee, Wan Lee et al. A deep-learning artificial intelligence system for estimating chronological age using panoramic radiography in the Korean population, 07 August 2023, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3219635/v1]

[7] Batool, Syeda & Gilanie, Ghulam. (2022). CVIP-Net: A Convolutional Neural Network-Based Model for Forensic Radiology Image Classification. *Computers, Materials and Continua*. 74. 1-14. 10.32604/cmc.2022.032121.

[8] Pintana, Patipan & Upalananda, Witsarut & Saekho, Suwit & Yarach, Uten & Wantanajittikul, Kittichai. (2022). Fully automated method for dental age estimation using the ACF detector and deep learning. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 12. 10.1186/s41935-022-00314-1.



WBC 2024

12th World Biomaterials Congress

제12차 세계생체재료학회

May 26-31, 2024 / EXCO, DAEGU, KOREA

Plenary Speakers



Ick Chan Kwon
Korea Institute of Science and Technology, Republic of Korea



João F. Mano
The University of Aveiro, Portugal



Nicholas A. Peppas
The University of Texas at Austin, USA



Pamela Habibovic
Maastricht University, The Netherlands



Paula T. Hammond
Massachusetts Institute of Technology, USA



Takao Hanawa
Tokyo Medical and Dental University, Japan



Yunbing Wang
Sichuan University, China

※ Listing Names in Alphabetical Order.

초록접수 마감

2023년 11월 30일

조기등록 마감

2024년 1월 31일

대한의용생체공학회 회원은 생체재료학회 회원가로 등록 가능합니다!

—바회원 70만원 → 회원 60만원 / Post-graduate 55만원 / 학생 40만원

HOST



The Korean Society for Biomaterials

SPONSOR



DAEGU METROPOLITAN CITY

dcvb

DAEGU Convention & Visitors Bureau



KOREA TOURISM ORGANIZATION

WBC 2024 Secretariat

6F, 11-13, Hwarang-ro 8-gil, Suseong-gu, Daegu, Republic of Korea (42038)

Tel. +82-53-740-0424 / Fax. +82-53-742-9007 / Email. info.wbc2024@gmail.com / Web. www.wbc2024.com

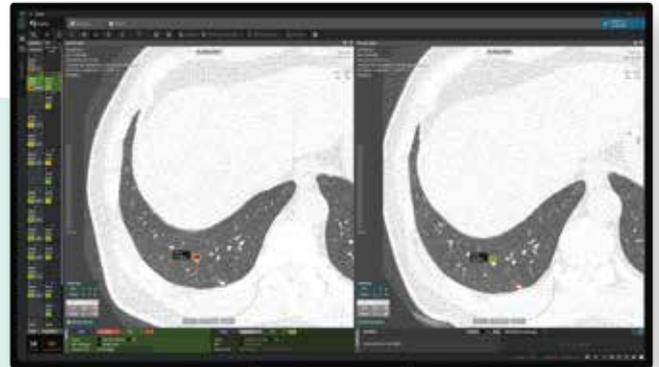
Staying ahead of symptoms

aview:

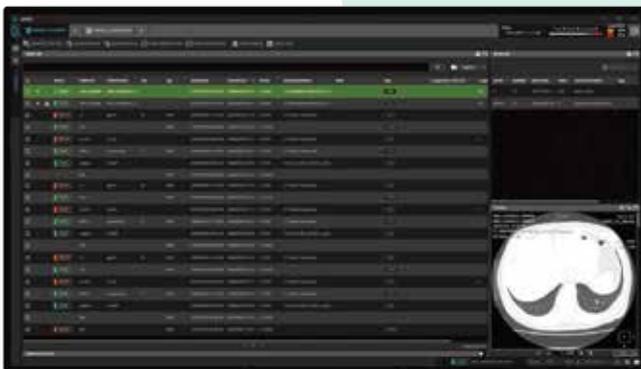
코어라인소프트는 국내 의료 영상 연구자 1세대인 카이스트 출신 CO-FOUNDER 세 사람이 2012년 설립한 의료 영상 인공지능 기업입니다. 의료 AI 기업 중 유일하게 국가 폐암검진 솔루션에 5년 연속으로 선정 되었으며, 미국, 독일, 이탈리아, 일본 등 전 세계 의료 선진국에 성공적으로 진출하며 글로벌 AI 의료 시장을 리드하고 있습니다.



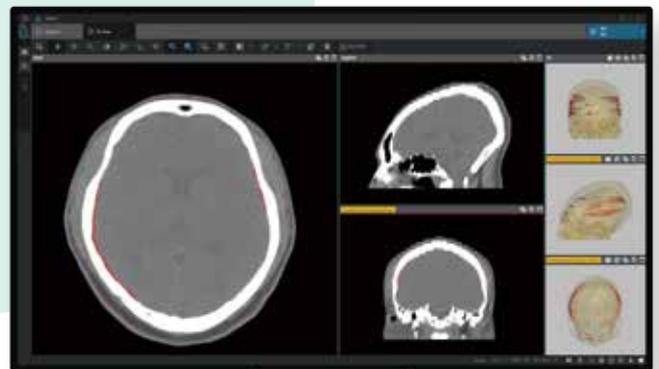
aview:CAC



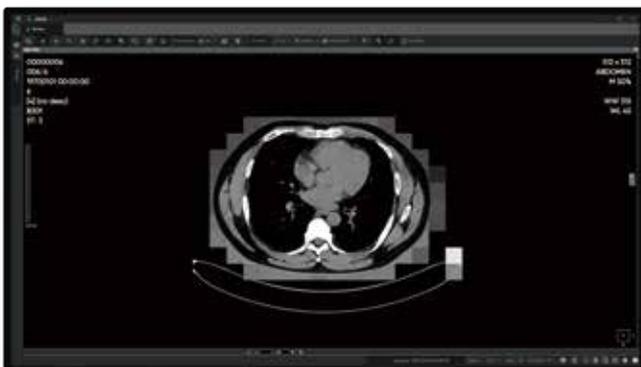
aview:LCS



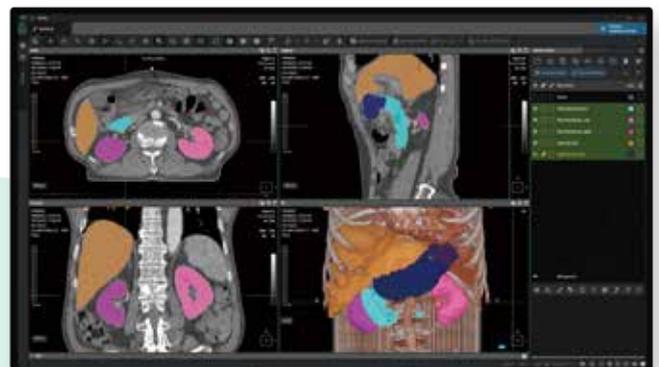
aview:Research



aview:NeuroCAD



aview:가명화서버



aview:Modeler

“인공지능 의료 업계 최초 코스닥 상장”

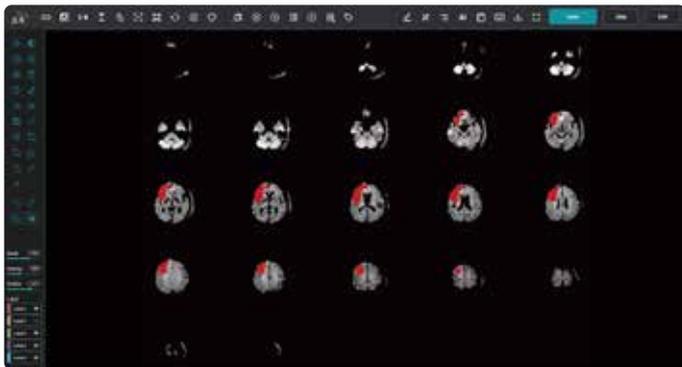
CT, CTA, MRI, MRA 등 다양한 의료영상을 활용하여 뇌출혈 및 뇌경색 진단, 급성기 시술부터 만성기 예후 예측까지. 인공지능 영상 분석 기술로 뇌졸중 진료의 동반자가 되겠습니다.



JBS-01K 인공지능 뇌경색 유형분류 솔루션
AI-Powered Ischemic Stroke Subtype Analysis Software

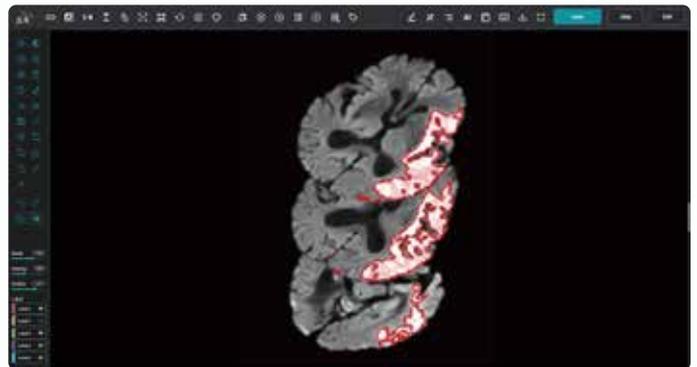
JBS-01K는 확산강조 MR 영상에서 뇌경색 의심 병변을 검출하고 병변의 크기, 위치, 패턴을 인공지능이 분석합니다. 분석된 결과를 기반으로 뇌경색 발병 원인인 큰혈관뇌경색, 심장색전증, 작은혈관뇌경색에 대한 각각 확률값을 전문가 수준으로 제시합니다. 제공된 정보는 환자 맞춤 치료 결정을 할 수 있고 의료진의 진단과 치료 과정을 보조합니다.

AI 분석 결과



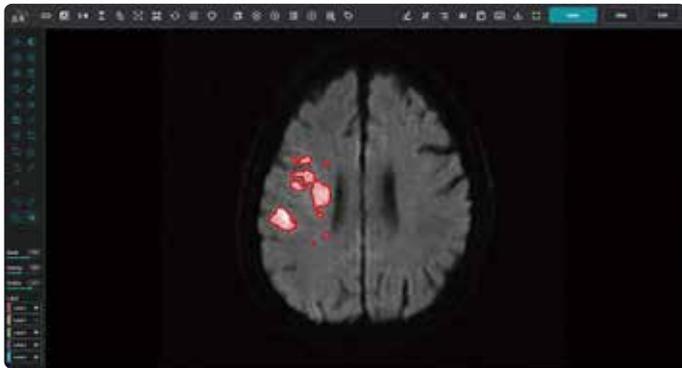
2D Summary View

인공지능이 검출한 뇌경색 의심 영역을 원본 영상 위에 입힌 뒤, 전체 영상 요약 정보를 제공합니다. 한 눈에 뇌경색 의심 병변 정보를 파악할 수 있습니다.



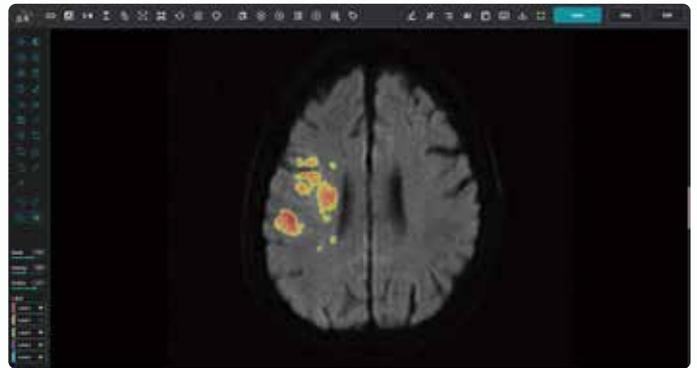
3D Scroll View

인공지능이 검출한 뇌경색 의심 병변 정보를 3차원으로 제공합니다. 3차원으로 제공된 정보를 병변의 해부학적 위치를 구조적으로 파악하는 데 도움을 줍니다.



Voxelized Segmentation View

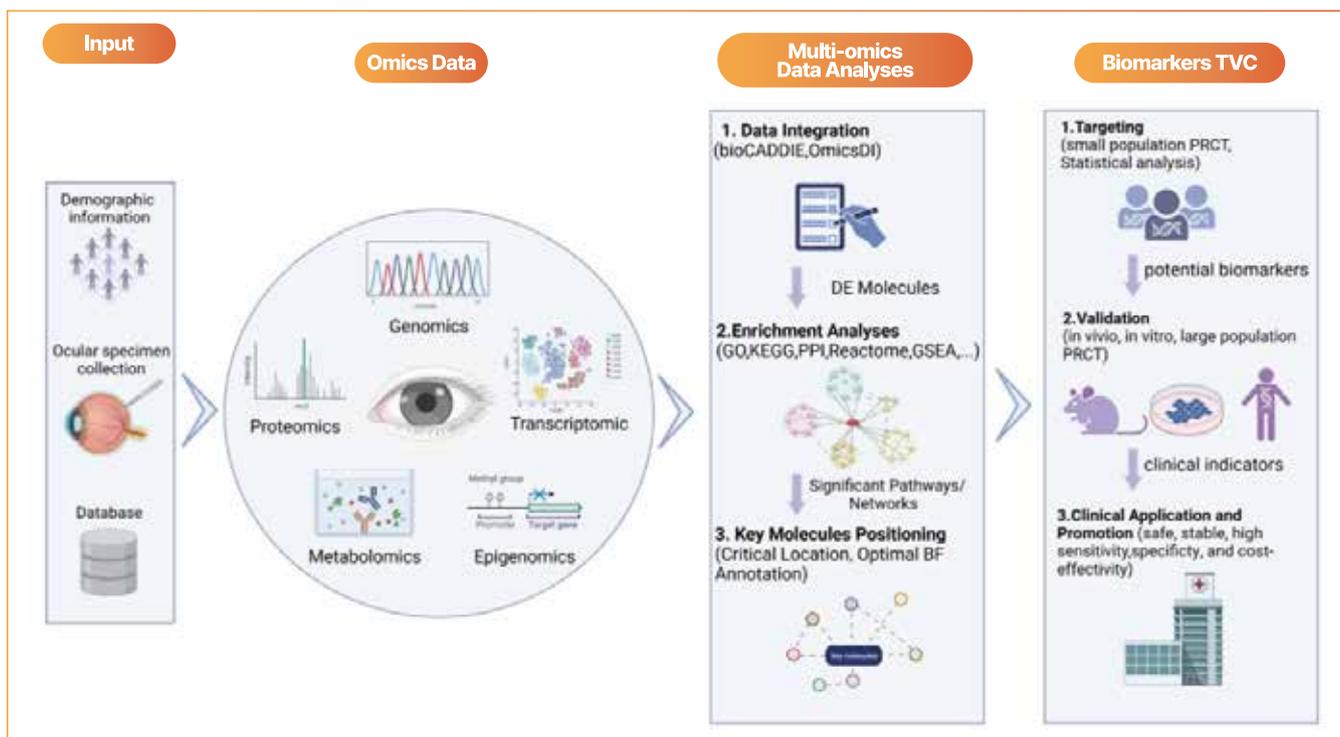
개별 Slice 위에 뇌경색 의심 병변을 픽셀 단위를 표시합니다. 표시된 정보를 통해 뇌경색 병변의 위치를 정확하게 알 수 있으며, 뇌경색 크기의 정량 정보를 함께 파악할 수 있습니다.



Classification with Heatmap View

Segmentation 결과와 독립적으로 Slice 별 뇌경색 분류 인공지능 학습 결과를 히트맵과 함께 표시합니다. 뇌경색 병변 여부를 더 민감하게 찾아내는 인공지능 기능을 탑재하고 있습니다.

Recent studies have shown that integrative (or multi-omics) analysis approaches can improve the classification of disease into clinically relevant subgroups and potentially identify biomarkers of health or disease. Most of the ophthalmological diseases are multifactorial diseases, meaning that combinations of genetic and environmental factors underlie the diseases.



Multi-omics approach to identify biomarkers for retinal vascular diseases
(Cells 2023, 12(1), 103; <https://doi.org/10.3390/cells12010103>)

RetiMark's Multi-omic Analysis Services can give a comprehensive understanding for your ophthalmological R&D and find clues for the further progress.

Genomics Services

- AMD related SNP(CFH, ARMS2) Analysis

Proteomics Services

- Blood Protein MRM Analysis
- Protein Biomarker Pilot Search

Metabolomics Services

- Blood Lutein Analysis
- Blood Zeaxanthin Analysis
- Blood Melatonin Analysis

2024학년도 전기 대학원 신입생모집

연세대학교 의과대학 융합의학과

[디지털헬스케어전공]

접수

2023. **10.12.**(목) ~ **30.**(월) 17:00 마감

100% 인터넷접수 (연세대학교 일반대학원 홈페이지 : <http://graduate.yonsei.ac.kr>)

모집과정 석사, 박사, 통합과정

선발인원 석사 00명, 박사00명, 통합 0명 ※ 통합과정은 전일제(Full-Time)만 선발

지원자격 국내외 정규 대학에서 학사학위 또는 석사학위 취득(예정)자

전형방법 서류 및 구술시험

전형일정 1) 구술시험 대상자 발표 : 2023.11.24.(금) 17:00
2) 구술시험 일정 및 장소 : 합격자 개별통보 예정
3) 최종합격자 발표 : 2023.12.14.(목) 17:00
4) 합격자 등록 : 2024.1월 중(예정)

제출서류 [석사과정/통합과정] 입학원서, 대학졸업증명서, 대학성적증명서, 학업 및 연구계획서, 공인영어성적표(선택)

[박사과정] 입학원서, 대학 및 대학원 졸업증명서, 대학 및 대학원 성적증명서, 학업 및 연구계획서, 공인영어성적표(선택), 석사 논문 초록

특 전 ● 장학금지원

구분	석사과정	박사과정	통합과정
전일제	등록금 60%지원	등록금 40%지원 (영어성적 충족시 60%지원)	
부분제	등록금 25%지원		-
리더십장학금	등록금 10%지원		

※ 대학원 융합의학과 장학금 규정에 따라 지급

문의 MRA@yuhs.ac, 02-2019-5440(대학원 융합의학과)



연세대학교 의과대학
YONSEI UNIVERSITY COLLEGE OF MEDICINE

융합의학과
디지털헬스케어 전공

제품화 단계별 전주기 지원

멘토링 사업

멘토링 사업

소개 혁신·신개발·첨단의료기기 등의 제품화 성공률을 높이기 위해 식품의약품안전평가원에서 지원하고 있는 단계별 맞춤형 멘토링 사업

내용 혁신·신개발·첨단의료기기 등의 신속제품화 집중 지원을 위해 선정한 제품을 대상으로 연구개발(R&D), GMP, 시험검사, 임상시험, 인허가, 해외 인허가까지 단계별 전주기 지원하는 맞춤형 멘토링 사업

목표 혁신·신개발·첨단의료기기 등의 제품화 성공률 제고
 제조자는 개발단계부터 시판되는 모든 단계를 예측 할 수 있어, 최적의 설계 및 전략적인 제품 개발
신속제품화를 통한 시장 진입기간 단축
 시행착오 최소화 및 허가 준비 기간 단축으로 최종 시장진입 단계까지 소요되는 시간 절감

성과
 (16년~22년)

- 혁신·신개발·첨단의료기기 등의 신속제품화를 위한 150여개의 의료기기 대상 선정
- 제품화를 위한 연구개발(R&D), GMP, 임상시험, 인허가 등 각 분야별 전문가 및 전문기관을 통한 제품화 전주기 단계별 지원
- 연구개발(의료기기 설계·개발 및 시험검사) 단계 237건, GMP(제조 및 품질관리) 단계 147건, 임상시험계획 단계 165건, 국내외 인허가 단계 316건
- 첨단의료기기의 신속제품화 및 시장진출 지원을 통한 시험성적서, GMP, 임상시험성적서, 국내외 인허가 등 220여건의 주요 성과 달성

멘토링 지원



멘토링 운영절차



보건산업진흥원·고령친화산업혁신지원센터

사용성평가연구센터

의료기기 및 고령친화기기 평가 연구센터

의료기기 사용적합성평가란?

제품을 사용하는 과정에서 문제점, 개선사항 등을 파악하고 해결하는 과정을 뜻하며 의료기기 사용적합성평가가 의무화됨에 따라 그 중요성이 점점 대두되고 있습니다.

의료기업
제품 경쟁력
파악

평가계획
및 착수

제품별
평가장비
매칭

의료기업
맞춤형
평가시험

시험성적서
발행

추가
디자인 컨설팅
및 홍보지원

사용성평가의 솔루션! 계명대학교 사용성평가연구센터만의 **특징**

빠른 시험성적서



- ☑ 기업별 맞춤형 평가시험
- ☑ 니즈 파악으로 시간 절약
- ☑ 정부과제 성과검증 평가서

휴먼팩터기반 평가시험



- ☑ 75대의 전문 평가장비
- ☑ 기업별 맞춤 평가시험
- ☑ 휴먼팩터기반 평가실시

디자인 컨설팅 제공



- ☑ 의료 기기 디자인 분석
- ☑ 디자인 컨설팅 제공
- ☑ 디자인 업체 연계 제공



사용성평가연구센터

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095
계명대학교 사용성평가연구센터

평가문의

053.580.8980

의료기기 산업학과

Department of Medical Device Management and Research, SAIHST, Sungkyunkwan University

의료기기 개발에서 실용화의 전 과정을 다학제적 및 현장 중심으로 교육 하여, 우리나라를 의료기기 선진국가로 발전시키는데 기여할 수 있는 융합적 실무형 전문가를 양성하는 학과



SCAN ME!



병원 중심 산·학·연·병 학습생태계 구축



- 1 의료기기 기업의 요구를 반영한 현장 수요 맞춤형 교육 제공
- 2 Case study 등 실습 중심의 교과목을 통한 실무 현장형 교육 제공
- 3 의료기기 개발과정의 전주기를 포괄하는 학제 융합형 교육 제공
- 4 의료기기산업을 선도하는 글로벌 리더 양성 교육 제공



입학전형

모집학과

- 석사과정
- 박사과정
- 석·박사 통합과정

입학요건

- 국내/외 4년제 대학졸업자 및 졸업예정자 (학사/석사 학위 소지자)
- 타 기관 재직 중인 자 (관련기관 재직 경력 우대)

모집인원

- 전일제 (00명)
- 부분제 (계약학과 포함 00명)

문의

- 삼성융합의과학원
- T: 02-2148-7799
- E: medevice@skku.edu

특전 및 장학제도

전 일 제

- 등록금 100% 지원 (입학금 제외)
- 소속 연구실별 인건비 협의 가능
- ※ 예산사정에 의해 유동적임
- 국내외 인턴십 지원

부 분 제

- 석사학위 논문대체 졸업가능
- 평일 야간, 주말 수업 운영
- 특성화대학원 예산에 따라 장학금 지급 될 수 있음

공 통

- 학회, 교육 참가 지원
- 연구 인센티브 지원

교육장소

- 삼성생명 일원역빌딩 캠퍼스 (MAIN)
- 삼성서울병원

VUNO® Reg. KIPO, U.S. PTO & EUIPO
VUNOMed® Reg. KIPO. & U.S. PTO

서울특별시 서초구 강남대로 479 신논현타워 9층

T +82.2.515.6646 F +82.2.515.6647 E hello@vuno.co



QR 코드를 통해
무료 데모 신청

Innovate Healthcare with Medical AI



VUNO®

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.

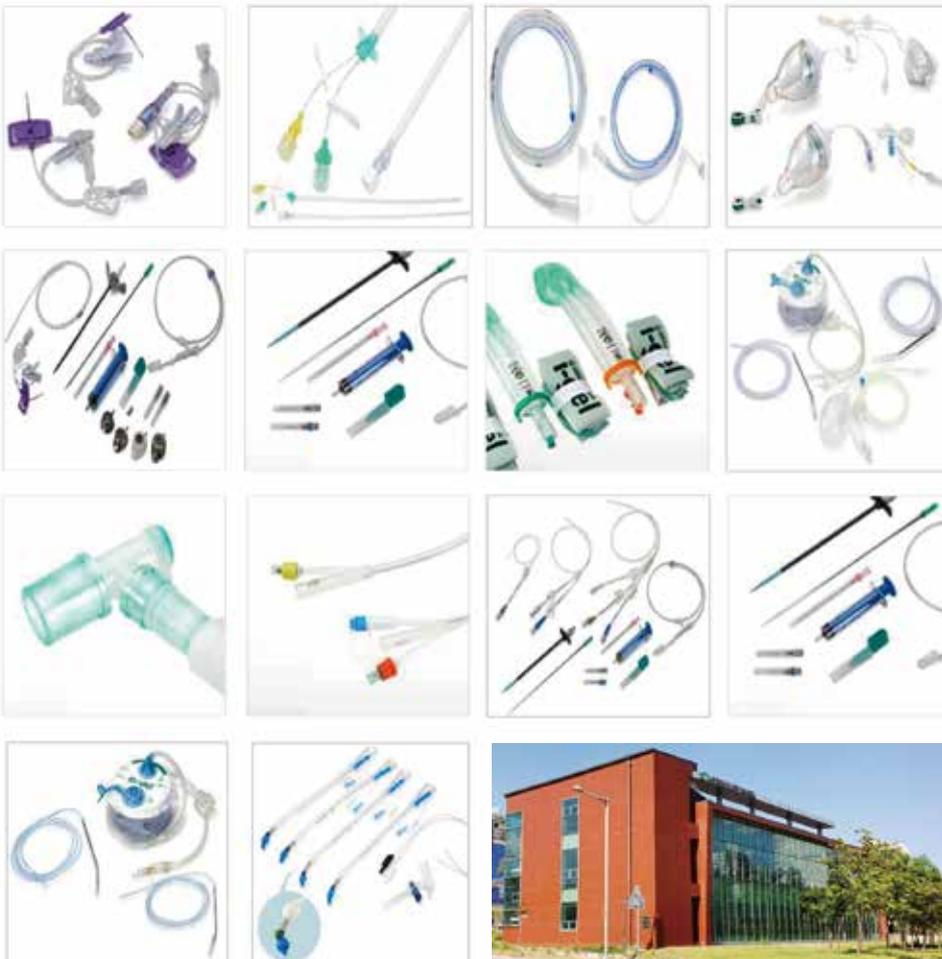
Insung Medical Co., Ltd. promises to become a model that grows into a global company that leads the global medical device market with its excellent technology, development capabilities, and thorough quality control.

Company History

- 2023.05 Selected as on of top 10 Medical Device Research & Development Project, Korea Medical Device Development Fund
- 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 R&D 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 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 Technology Credit Guarantee Fund
- 2000.05 Established Yangpyeong Factory
- 1993.11 Registered as a venture company by the Small and Medium Business Administration



Insung Medical Product



Certificates



INSUNG MEDICAL Co., Ltd.

168, Geopdosi-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

부작용 없는 통증 완화 올리즈

광에너지를 몸 속으로 전달하여 통증을 치료하는 고강도 레이저 통증 치료기의 치료 원리를 의료용 LED로 안전하게 구현한 최첨단 무선 의료기기입니다.



임상시험으로 검증한 치료 효과

한양대학교 류마티스 내과 임상 시험 (4주)

의료기기 "올리즈"와 위 의료기기를 이용한 무릎 골관절염 환자의 통증완화 효과에 대한 검증

검증된 안전성

식품의약품안전처 인증 2등급 의료기기
미국 FDA 510(k) 승인 Grade 2 의료기기
미국 정부 (GSA) 조달 납품권 획득



식품의약품안전처



U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION



Contract Holder



세포독성, 피부자극성 및 피부과민반응
등 생체적합성 시험 완료

전국 대학 병원에서 처방되는 의료기기



건강보험심사평가원

올리즈는 의료보험이 적용되는 의료기기입니다



가천대 길병원



경희대학교한방병원



대전대학교 천안한방병원



서울한방병원



동국대학교 안방병원



부산대학교한방병원



인제대학교부산백병원



인제대학교해운대백병원

www.oliz.vip 문의전화 02-562-4116

출판 및 AS 주식회사 원우파트너스 제조 엘티바이오 주식회사

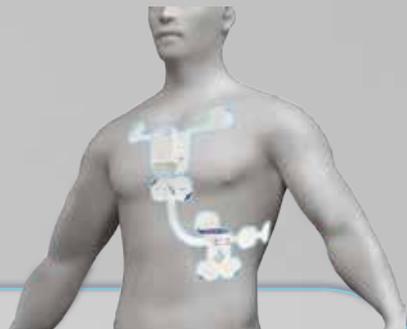
Wear ECG 12

Wearable 12-Lead Holter Monitor



제품성능

- 초소형, 초경량 12채널 홀터 모니터
- 방수방진 등급 IP68
- 실시간 및 장시간 심전도 측정가능
- 심전도 기록이 가능한 내장메모리 탑재



Product Brochure QR



Korean



English



Chinese



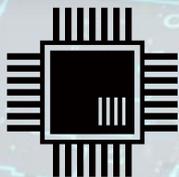
측정된 심전도는 어플리케이션을 통해서도 확인이 가능합니다.



다양한 종류의 전극과 함께 사용할 수 있습니다.

HEALTHRIAN'S TECHNOLOGY

헬스리안은 연구개발 기반의 기업으로 웨어러블 헬스케어 위한 반도체 설계와 디바이스 기술에 입각한 서비스 플랫폼 기술을 보유하고 있습니다.



SoC IP Business

생체 신호 센서 반도체를 설계, 개발하기 위한 IP 개발 및 이를 집적한 SoC 개발을 지원합니다.



OEM Business

헬스리안은 고객의 요구사항에 맞는 크기와 성능을 커스텀하게 구성하여 맞춤형 모듈로 개발이 가능합니다.

헬스리안은 Healthcare Total IT Solution 기업으로, 선도적 IT 기술로 효과적이고 혁신적인 웨어러블 헬스케어 서비스 제공을 목표로 하고 있습니다.

의료 인공지능(AI) 플랫폼 딥노이드

딥노이드는 사용자 주도의 인공지능 기술을 바탕으로 헬스케어의 고도화를 전개합니다. DEEP:PACS 및 DEEP:AI는 질병을 신속하고 정확하게 진단할 수 있도록 돕는 의료보조 솔루션입니다.

DEEP:CHEST

DC-XR-03

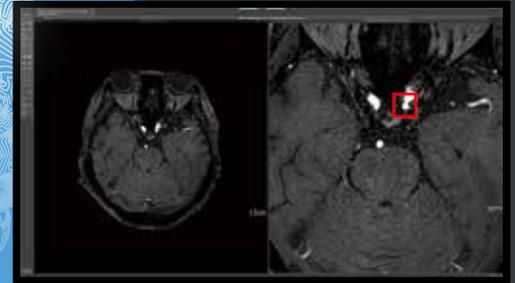
흉부 X-ray
영상으로부터
폐질환(폐경화, 기흉)
의심 영역 표시



DEEP:LUNG

DL-LN-01

저선량 흉부 CT 영상으로부터
폐결절 의심 부위 검출



DEEP:NEURO

DN-CA-01

뇌 MRA 영상으로부터
뇌동맥류 의심 영역 검출



DEEP:PACS PRO

DEEP:AI와의 연동을 통해 정확하고
정밀한 진단 환경 구현 및 의료진의 진료 효율성 향상

국내
장경민 차장
010-7610-8310
kmjang@deepnoid.com

해외
이현규 차장
010-7668-9891
thomas.lee@deepnoid.com

www.deepnoid.com
deepnoid@deepnoid.com
서울특별시 구로구 디지털로 33길 55, 1305호
(구로동 이앤씨벤처드림타워2차)

02-6952-6001
070-4275-1418





한국의료기기안전정보원



김해 의생명·산업진흥원
Gimhae Biomedical & Industry Promotion Agency

김해의생명진흥원



딥노이드



헬스리안



엘티바이오



삼성융합의과학원
의료기기산업학과

성균관대 의료기기산업학과



연세대학교 의과대학 의료기기산업학과

연세대학교
의료기기산업학과



(재)원주의료기기테크노벨리

원주의료기기테크노벨리



엠아이텍



넥스트바이오메디컬



연세대학교 의과대학 융합의학과
디지털헬스케어전공

연세대학교 융합의학과



포용형안정제약산업진흥재단

오송첨단의료산업진흥재단



엠큐브테크놀로지



Pioneers AI Healthcare

클라리파이



바텍



SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH
INNOVATIVE MEDICAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE

서울대학교병원
혁신의료기술연구소



알지인스트루먼트



동국대학교 의료기기산업학과



나노엔텍



REVOLUTION MEDICAL DEVICES

레메디



YONSEI 혁신의료기기 실증지원센터
YONSEI Innovative Medical Device Evaluation and Development Center

연세 혁신의료기기
실증지원센터



INSUNG MEDICAL CO., LTD.

인성메디칼



주식회사 뷰노



사용성평가연구센터

계명대학교
사용성평가연구센터



네오다임



RetiMark

레티마크



제이엘케이



코어라인소프트

코어라인소프트



바이오팩코리아



Springer

BMEL