

커프 신경전극을 위한 저잡음 증폭기 시스템 개발

송강일^{1,2} · 추준욱¹ · 서준교¹ · 최귀원¹ · 유선국² · 윤인찬¹

¹한국과학기술연구원 의과학센터

²연세대학교 의학공학교실

Development of a Low-Noise Amplifier System for Nerve Cuff Electrodes

Kang-Il Song^{1,2}, Jun-Uk Chu¹, Jun-Kyo Francis Suh¹, Kuiwon Choi¹, Sun K. Yoo² and Inchan Youn¹

¹Biomedical Center, Korea Institute of Science and Technology, Seoul, Korea

²Department of Medical Engineering, Yonsei University, Seoul, Korea

(Received December 1, 2010. Accepted January 14, 2011)

Abstract: Cuff electrodes have a benefit for chronic electroneurogram(ENG) recording while minimizing nerve damage. However, the ENG signals are usually contaminated by electromyogram(EMG) activity from the surrounding muscle, the thermal noise generated within the source resistance, and the electric noise generated primarily at the first stage of the amplifier. This paper proposes a new cuff electrode to reduce the interference of EMG signals. An additional middle electrode was placed at the center of cuff electrode. As a result, the proposed cuff electrode achieved a higher signal-to-interference ratio compared to the conventional tripolar cuff. The cuff electrode was then assembled together with closure, headstage, and hermetic case including electronic circuits. This paper also presents a low-noise amplifier system to improve signal-to-noise ratio. The circuit was designed based on the noise analysis to minimize the electronic noise. The result shows that the total noise of the amplifier was below $1 \mu V_{rms}$ for a cuff impedance of $1 k\Omega$, and the common-mode rejection ratio was 115 dB at 1 kHz. In the current study, the performance of nerve cuff electrode system was evaluated by monitoring afferent nerve signals under mechanical stimuli in a rat animal model.

Key words: Peripheral nerve signal, Nerve cuff electrode, Low-noise amplifier, Sciatic nerve

1. 서 론

의공학 분야에서 생체 전위를 계측하기 위한 증폭기는 오랜 연구 역사를 가지며, 다양한 제품들이 상용화되어 있다.

대표적인 예로서 심전도(ECG), 근전도(EMG), 뇌전도(EEG)를 계측하기 위한 증폭기들이 있으며 임상 및 연구분야에서 폭 넓게 사용되고 있다. 최근 들어 뇌과학 및 바이오닉스 분야에서는 신경세포 내부(intracellular)의 이온채널 신호(ion channel activity), 신경세포 외부(extracellular)의 국부 신경신호(local field potential), 말초 신경다발(peripheral nerve bundle)의 복합 신경신호(compound nerve action potential)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이를 위해 특화된 성능을 가진 증폭기의 개발이 요구되고 있다.

일반적으로 신경신호를 계측할 때 발생하는 잡음은 열잡음(thermal noise)과 전자잡음(electronic noise)으로 구성된다[1]. 열잡음은 전극-조직 인터페이스 임피던스의 저항성분 즉, 소스저항(source resistor)에 의해 발생하며, 전자잡음은 신경신호 증폭기의 첫 단계에 위치한 전치 증폭기에서

Corresponding Author¹ : 윤인찬 Ph.D.
한국과학기술연구원 의과학센터, 서울시 성북구 하월곡동 39-1
TEL: +82-2-958-5913 / FAX: +82-2-958-5909
E-mail : iyoun@kist.re.kr
Corresponding Author² : 유선국 Ph.D.
연세대학교 의학공학교실, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
TEL : +82-2-2228-1922 / FAX : +82-2-363-9923
E-mail : sunkyoo@yuhs.ac

본 연구는 한국연구재단을 통해 교육과학기술부의 미래융합 융합기술 파이오니어 사업(20100019348)과 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단-공공복지안전사업의 지원을 받아 수행된 연구(No.20100020786)

주로 발생한다. 이와 같은 잡음들은 측정하고자 하는 신경 신호와 사용하는 신경전극에 따라 증폭기의 설계과정에서 중요한 고려 요소로서 작용한다. 예를 들어, 바늘(needle) 형태의 마이크로 신경전극은 침투에 수십 μm 의 길이와 직경을 가진 금속 탐침(probe)을 가지며 소스저항은 수 $\text{M}\Omega$ 에 이른다. 또한 측정되는 국부 신경신호의 진폭은 수십 $\mu\text{V}_{\text{p-p}}$ 로서 비교적 큰 값을 가진다. 이와 같이 소스저항에 의한 열잡음이 매우 크고 신경신호의 진폭이 큰 경우에는 전자잡음은 무시될 수 있으며 증폭기 설계에서 중요한 고려 요소가 되지 않는다. 즉, 일반적인 전치 증폭기만으로도 높은 신호 대 잡음비를 유지할 수 있다. 반면에 커프(cuff) 신경전극은 말초 신경다발의 외막을 감싸는 금속 박막구조를 가지며 소스저항은 비교적 낮은 수 $\text{k}\Omega$ 이다. 하지만 측정되는 복합 신경신호는 수 $\mu\text{V}_{\text{p-p}}$ 의 낮은 진폭을 가진다. 이와 같이 소스저항에 의한 열잡음이 작고 신경신호의 진폭이 작을 경우에는 전자잡음의 영향을 무시할 수 없으며 증폭기 설계에서 중요한 고려 요소가 된다.

말초 신경다발들은 해부학적으로 근육과 근접하여 위치하기 때문에 커프 신경전극을 통해 측정되는 말초 신경신호는 근육이 수축할 때 발생하는 근전도에 의해 영향을 받는다. 일반적으로 근전도는 수십 $\text{mV}_{\text{p-p}}$ 의 진폭과 10~500 Hz의 주파수 대역을 가지며 신경신호는 수 $\mu\text{V}_{\text{p-p}}$ 의 진폭과 300~5000 Hz의 주파수 대역을 가진다. 비록 일부분에서 근전도와 신경신호가 중복되는 대역이 존재하지만 높은 진폭을 가진 근전도는 신경신호 증폭기의 대역통과 필터에 의해 상당 부분 제거될 수 있다. 하지만 이러한 대역통과 필터라 할지라도 소스저항에 의한 열잡음과 전치 증폭기에 의한 전자잡음을 감소시키지는 못한다. 그 이유는 열잡음과 전자잡음의 주파수 대역이 신경신호의 주파수 대역을 포함하기 때문이다. 따라서 이 두 잡음은 신경신호 계측에서 베이스라인 잡음(baseline noise)으로 나타나며 잡음의 영향이 클 경우에는 수 $\mu\text{V}_{\text{p-p}}$ 의 신경신호가 잡음에 가려 측정되지 않을 수 있다.

본 연구에서는 이와 같은 문제점을 해결하기 위해 새로운 결선구조의 커프 신경전극과 잡음해석을 통한 증폭기 시스템 설계방법을 제안한다. 먼저, 커프 신경전극은 열잡음을 최소화하기 위해 낮은 소스저항을 가지며, 측정되는 신경신호의 진폭을 최대화할 수 있도록 지름과 길이를 설계한다. 또한, 근전도의 간섭을 줄일 수 있도록 중앙에 두 개의 전극을 가진 수정된 준-삼극 결선구조를 제안한다. 다음으로, 잡음 해석을 통해 전자잡음을 최소화할 수 있는 전치 증폭기를 선택하고, 근전도, 전력선 잡음 및 고주파 잡음에 의한 신경신호의 왜곡을 방지할 수 있는 증폭기 시스템에 대해 설명한다. 마지막으로, 성능검증 실험 및 동물모델 실험을 통해 제안한 커프 신경전극 및 증폭기 시스템의 유효성을 검증한다.

II. 커프 신경전극 설계

말초 신경신호를 획득하기 위해 사용되는 신경전극은 형태에 따라 바늘(needle), 어레이(array), 시브(sieve), 커프(cuff)로 구분할 수 있다. 그 중에 커프 신경전극은 실리콘 소재의 지지체(substrate)가 말초 신경다발을 감싸는 모양이며 지지체 내측에 금속소재의 전극을 배치함으로써 신경신호를 획득하거나 전기자극을 인가할 수 있다. 이러한 구조의 커프 신경전극은 다른 형태의 전극에 비해 신경을 손상시키지 않으면서 신경신호를 획득할 수 있는 장점을 가진다. 일반적으로 커프 신경전극은 그림 1(a)과 같이 준-삼극(quasi-tripolar) 결선구조를 사용함으로써 근전도 및 전기자극과 같은 공통모드 전압의 영향을 최소화하고 있다[2]. 즉, 세 개의 금속소재 전극을 일정한 간격으로 배치하고 양 측면에 배치된 전극들을 함께 결선함으로써 이들 전위차에 의해 커프 신경전극을 따라 흐르는 전류를 차단할 수 있다. 따라서 중앙에 위치한 전극과 양 측면에 위치한 전극들의 공통모드 전압이 같아짐으로 향상된 공통모드 전압 제거비를 얻을 수 있다. 커프 신경전극의 지름과 길이(양 측면에 배치된 전극들 사이의 길이)는 신경다발의 지름과 신경신호의 전파속도, 주파수 및 파장을 고려하여 결정된다. 기존연구[3]에 따르면 커프 신경전극에 의해 측정되는 신경신호의 진폭은 단일 신경섬유 활동전위가 가지는 파장과 커프 신경전극의 길이가 동일할 때 가장 크게 측정될 수 있으며 커프 신경전극의 길이가 감소함에 따라 측정되는 신경신호의 진폭은 감소한다.

본 연구에서 대상으로 하는 말초 신경다발은 쥐의 좌골신경으로서 주로 $\text{A}\beta$ 계열의 단일 신경섬유들로 구성된다[4]. 이러한 $\text{A}\beta$ 계열의 단일 신경섬유 활동전위는 평균 40 m/s의 전파속도와 1 kHz의 중심주파수를 가지며 속도-파장 관계식에 따라 40 mm의 파장을 가진다. 커프 신경전극에 의해 계측되는 신경신호는 단일 신경섬유 활동전위들이 복합되어 계측된 신경신호이다. 따라서 단일 신경섬유 활동전위의 경우와 유사하게 커프 신경전극의 길이가 40 mm일 때 최대

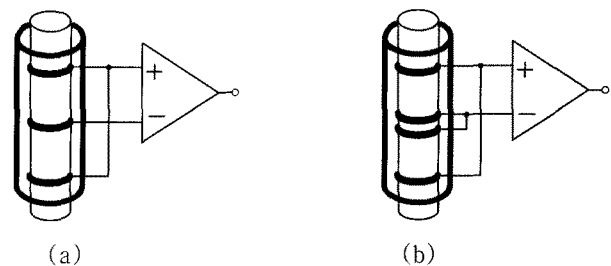


그림 1. (a) 기존의 준-삼극 결선구조와 (b) 수정된 준-삼극 결선구조
Fig. 1. (a) Conventional quasi-tripolar configuration and (b) modified quasi-tripolar configuration

진폭의 신경신호를 측정할 수 있다. 그러나 쥐 동물모델에서 좌골신경의 해부학적 크기를 고려하여 커프 신경전극이 삽입될 수 있도록 길이를 10 mm로 축소하였다. 비록 커프 신경전극의 길이가 축소됨으로써 신경신호의 진폭이 감소하였으나 삽입 가능한 범위 내에서 커프 신경전극의 길이를 가능한 길게 설계함으로써 신경신호의 진폭이 크게 유지될 수 있도록 하였다. 또한 쥐의 좌골신경에 손상을 주지 않으며 신경다발과 금속소재의 전극이 접촉면을 형성할 수 있도록 커프 신경전극의 지름을 1 mm로 설정하였다.

다음으로 커프 불균형(cuff imbalance)[5]에 의해 발생되는 근전도의 간섭을 최소화하기 위하여 그림 1(b)와 같이 중앙에 두 개의 전극을 배치한 수정된 준-삼극 결선구조를 제안한다. 준-삼극과 수정된 준-삼극 결선구조의 집중 임피던스 모델을 그림 2에서 보인다. Z_0 는 커프 외부의 조직 임피던스이고, Z_{t1} 과 Z_{t2} 는 커프 내부의 조직 임피던스로서 중앙 전극과 양 측면 전극들에 의해 나누어진다($Z_{t1} + Z_{t2} = Z_t$). Z_{e1} , Z_{e2} , Z_{e3} 는 전극-조직 인터페이스 임피던스이고, $Z_{e1} = Z_{e2} = Z_{e3} = Z_e$ 임을 가정한다. $i_{EMG}(t)$ 는 간섭을 발생시키는 근전도 전류이며, $v_{ENG}(t)$ 는 신경신호 전압을 나타낸다. 커프 내부의 근전도 전압은 선형화(linearization)됨을 가정하고 말단 효과(end effect)는 없는 것으로 가정한다[5]. 커프 불균형은 제작 오차에 의한 전극 위치의 비대칭 또는 이식 후에

나타나는 커프 내부의 불균질한 조직성장에 의해 발생되며 $Z_{t1} \neq Z_{t2}$ 로 나타난다. 근전도와 신경신호를 각각 다른 진폭과 주파수를 가진 삼각함수로 가정한다면 준-삼극 결선구조의 출력 $v^{QT}(t)$ 는 다음과 같이 표현된다.

$$v^{QT}(t) = I_{EMG} \frac{Z_0 Z_e (Z_{t2} - Z_{t1})}{2Z_0 Z_e + 2Z_t Z_e + Z_t Z_0} \sin(2\pi f_{EMG} t) + V_{ENG} \sin(2\pi f_{ENG} t) \quad (1)$$

여기서 I_{EMG} 와 V_{ENG} 는 $i_{EMG}(t)$ 와 $v_{ENG}(t)$ 의 진폭이고, f_{EMG} 와 f_{ENG} 는 각각의 주파수이다. 다음으로 수정된 준-삼극 결선구조에서는 추가된 중앙 전극에 의해 나누어지는 커프 내부의 조직 임피던스를 Z_{t1a} , Z_{t1b} , Z_{t2a} , Z_{t2b} 로 설정한다. 커프 불균형은 $Z_{t1} \neq Z_{t2}$ 에 의해 발생되며 $Z_{t1} = Z_{t1a} + Z_{t1b}$, $Z_{t2} = Z_{t2a} + Z_{t2b}$ 와 $Z_{t1} Z_{t2b} = Z_{t2} Z_{t1b}$ 임을 가정한다. 신경신호는 전파속도 v 로 신경다발을 따라 이동하므로 Δs 의 간격으로 배치된 두 개의 중앙 전극에서 측정되는 신경신호 전압은 Δt 의 시간차이를 가진다. 따라서 수정된 준-삼극 결선구조의 출력 $v^{mQT}(t)$ 는 다음과 같이 표현된다.

$$v^{mQT}(t) = I_{EMG} \left(\left(1 - \frac{Z_p}{Z_0} - \frac{Z_p}{2Z_e} \right) \left(Z_{t1a} + \frac{Z_e(Z_{t1b} + Z_{t2b})}{Z_{t1b} + Z_{t2b} + 2Z_e} \right) - \frac{Z_p}{2} \right) \sin(2\pi f_{EMG} t) + V_{ENG} \cos(\pi f_{ENG} \Delta t) \sin(\pi f_{ENG} t) \quad (2)$$

여기서 $1/Z_p = 1/Z_0 + 1/(Z_{t1a} + Z_{t2a} + 2Z_e(Z_{t1b} + Z_{t2b})) / (2Z_e + Z_{t1b} + Z_{t2b}) + 1/(2Z_e)$. 이제 준-삼극과 수정된 준-삼극 결선구조의 신호 대 간섭비(signal to interference ratio)를 다음과 같이 정의할 수 있다.

$$SIR^{QT} = \frac{V_{ENG}}{I_{EMG} \frac{Z_0 Z_e (Z_{t2} - Z_{t1})}{2Z_0 Z_e + 2Z_t Z_e + Z_t Z_0}} \quad (3)$$

$$SIR^{mQT} = \frac{V_{ENG} \cos(\pi f_{ENG} \Delta t)}{I_{EMG} \left(1 - \frac{Z_p}{Z_0} - \frac{Z_p}{2Z_e} \right) \left(Z_{t1a} + \frac{Z_e(Z_{t1b} + Z_{t2b})}{Z_{t1b} + Z_{t2b} + 2Z_e} \right) - \frac{Z_p}{2}} \quad (4)$$

비교를 위하여 수치 예를 이용한다. $I_{EMG} = 1 \mu A$, $V_{ENG} = 10 \mu V$, $Z_0 = 200 \Omega$, $Z_{t1} = 1.4 k\Omega$, $Z_{t2} = 1.6 k\Omega$, $Z_{t1a} = 1.26 k\Omega$, $Z_{t1b} = 0.14 k\Omega$, $Z_{t2a} = 1.44 k\Omega$, $Z_{t2b} = 0.16 k\Omega$, $Z_e = 1.0 k\Omega$. 그리고 $f_{ENG} = 1 kHz$, $v = 40 m/s$, $\Delta s = 1 mm$, $\Delta t = 25 \mu s$ 을 가정한다. 수식 (3)과 (4)으로부터 $SIR^{QT} = 1.75$, $SIR^{mQT} = 1.91$ 로 계산된다. 비록 수정된 준-삼극 결선구조는 측정되는 신경신호의 진폭을 감소시키지만 커프 내부의 조직 임피던스의 비대칭을 완화시킴으로써 측정되는 간섭 근전도의 진폭을 더 많이 감소시킬 수 있다. 결론적으로 수정된 준-삼극 결선구조는 기존의 준-삼극 결선구조에 비해

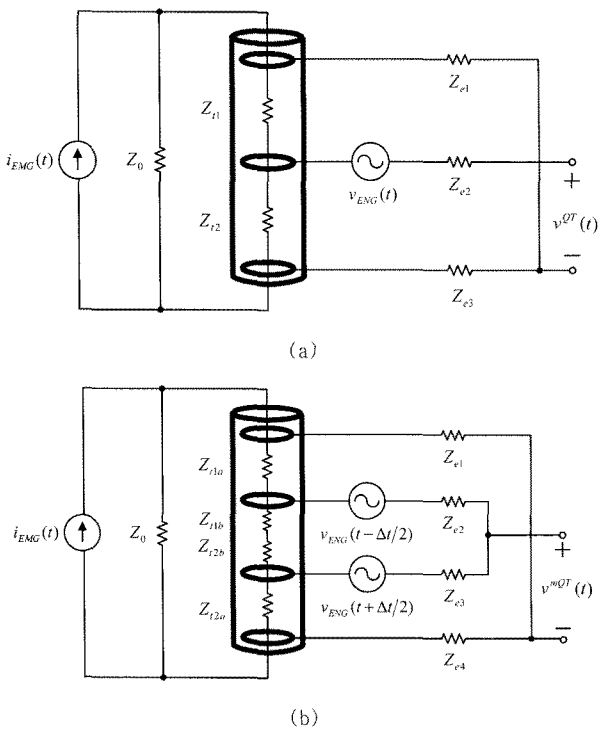


그림 2. (a) 준-삼극과 (b) 수정된 준-삼극 결선구조의 집중 임피던스 모델

Fig. 2. Lumped-impedance model of (a) quasi-tripolar and (b) modified quasi-tripolar configuration

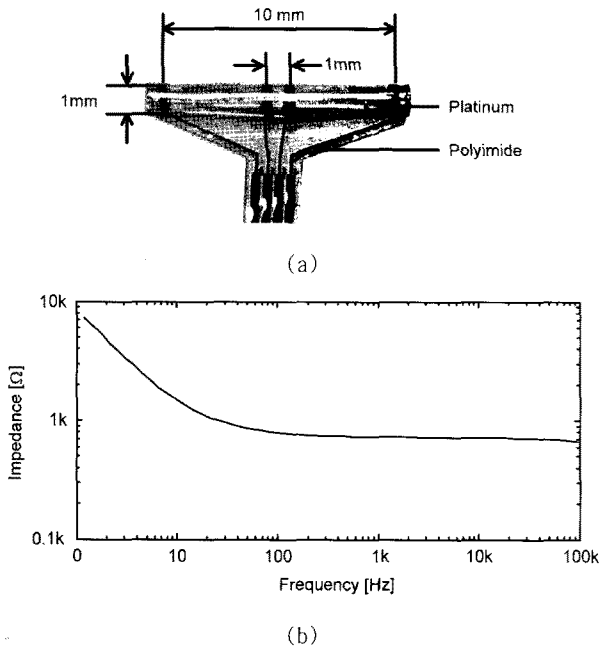


그림 3. (a) 커프 신경전극과 (b) 전기화학적 임피던스 그래프
 Fig. 3. (a) Nerve cuff electrode and (b) electrochemical impedance spectroscopy

여 신호 대 간섭비를 향상시킬 수 있다.

개발한 커프 신경전극은 폴리이미드(polyimide) 지지체에 백금(Pt) 금속박막을 증착시키는 방법으로 제작하였으며, 그 구조를 그림3(a)에서 보인다. 신경전극의 지름은 1 mm이며, 양 측면 전극간의 길이와 두 개의 중앙 전극간의 길이는 각각 10 mm와 1 mm이다. 전극 하단에는 커넥터와 결합하기 위해 4개의 접촉부를 가지며 각각의 전극들과 연결되어 있다. 커프 신경전극을 통해 말초 신경다발의 외막에서 측정되는 신경신호는 낮은 진폭을 가지므로 전극-조직 인터페이스 임피던스가 고려되어야 한다. 즉, 전극의 임피던스가 너무 높으면 신경과 전극간의 전자의 이동이 어려워지고, 소스저항에 의한 열잡음에 의해 신호 대 잡음비가 낮아진다. 본 연구에 개발한 커프 신경전극의 전기화학적 임피던스는 전기화학 워크스테이션 760b(CH Instruments)을 이용하여 표준 3극

셀 방식으로 측정되었다. 기준전극(reference electrode)으로 루긴 모세관(Luggin capillary)속의 위치한 염화은(Ag/AgCl) 전극, 상대전극(counter electrode)으로 백금 전선, 그리고 동작전극(working electrode)으로 커프 신경전극을 사용하였으며 전해질로서 생리식염수(0.9% NaCl)를 사용하였다. 그림 3(b)에서 측정된 전극-전해질 임피던스를 주파수대역 별로 보인다. 1 kHz에서 1 kΩ으로 충분히 낮은 값을 가지며, 신경신호가 분포하는 300~5000 Hz 구간에서 일정한 값을 유지함으로써 전극 임피던스 변화에 따른 신경신호의 왜곡을 방지할 수 있다. 개발한 커프 신경전극의 자세한 물리적 사양을 표 1에 정리하였다.

III. 저잡음 증폭기 시스템 설계

커프 신경전극을 이용한 말초 신경신호 측정에서 신호 대 잡음비를 향상시키기 위해서는 외부잡음으로부터 신경신호의 오염을 방지하고 열잡음과 전자잡음으로 구성된 베이스라인 잡음을 최소화해야 한다. 이를 위해서 앞 장에서는 낮은 임피던스를 가지며 측정되는 신경신호의 진폭을 최대화하고 근전도의 간섭을 최소화할 수 있는 커프 신경전극을 제안하였다. 본 장에서는 전자잡음을 최소화할 수 있는 전치 증폭기와 근전도, 전력선 잡음 및 고주파 잡음에 의한 신경신호의 왜곡을 방지할 수 있는 증폭기 시스템을 제안한다.

제안한 저잡음 증폭기 시스템은 그림 4과 같이 이식형 증폭기와 외부 증폭기로 구성된다. 이식형 증폭기는 커프 신경전극, 헤드 스테이지(headstage), 그리고 전자회로를 포함하는 금속 밀봉 케이스(hermetic case)로 이루어져 있다. 커프 신경전극과 전치 증폭기를 연결하는 전선들 사이에는 기생 커패시턴스(parasitic capacitance)가 존재하며 이는 고주파 대역에서 공동모드 제거비의 저하를 초래한다[6]. 따라서 전선의 길이를 최소화하기 위하여 전치 증폭기를 커프 신경전극과 함께 체내에 이식되도록 설계하였다. 또한 금속 밀봉 케이스를 기준 전극(reference electrode)으로 사용함으로써 기준 전극과 커프 신경전극 사이에 발생하는 공동모드 전압을 최소화하였다. 케이스 내부는 체액의 침투에 의한 전자회로의 단락을 방지하기 위하여 실리콘고무(Esthetic Mask, Detax)로 충전하여 밀봉하였다. 생체에 이식된 커프 신경전극은 생체의 움직임으로 인해 전선 접합부에 응력이 집중되며 쉽게 파단에 이른다. 이를 방지하기 위하여 커프 신경전극 및 전선 접합부를 보호하기 위한 클로저(closure)를 제작하였다. 이러한 클로저는 파단방지 역할 뿐만 아니라 커프 신경전극을 신경다발에 안정적으로 고정시킴으로써 생체의 움직임으로 발생하는 신호왜곡(motion artifact)을 감소시킬 수 있다. 외부 증폭기는 헤드 스테이지를 통해 이식형 증폭기와 연결되며 가변증폭을 위한 이득 선택단자를 포

표 1. 커프 신경전극의 물리적 특성

Table 1. Physical characteristics of nerve cuff electrode

Parameter	Value
Diameter	1 mm
Thickness	18 μm
Distance between end electrodes	10 mm
Distance between middle electrodes	1.0 mm
Width of electrodes	0.35 mm
Impedance @ 1 kHz	1 kΩ
Charge delivery capacity	26.8 mC/cm ²

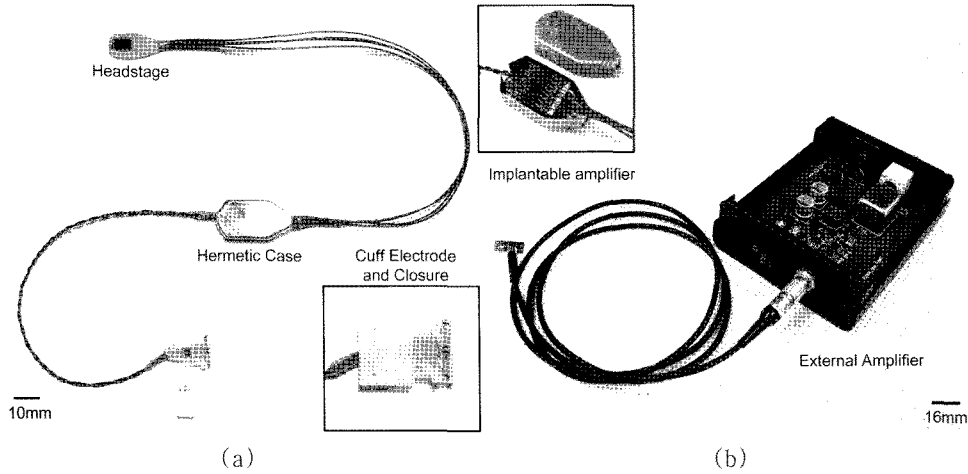


그림 4. (a) 이식형 증폭기와 (b) 외부 증폭기
 Fig. 4. (a) Implantable amplifier and (b) external amplifier

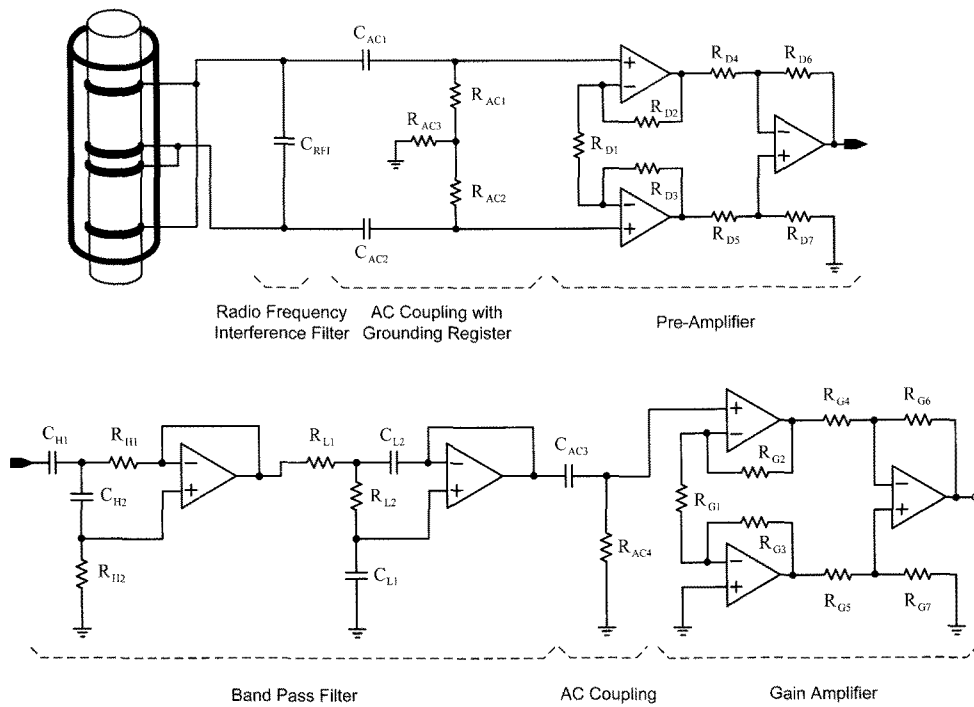


그림 5. 이식형 증폭기의 구성도
 Fig. 5. Block diagram of implantable amplifier

함하고 있다. 또한 전원과 생체의 안전한 분리를 위하여 의료용 전원을 사용하였으며 최종 출력은 트랜스포머를 통해 외부기와 연결하도록 하였다.

그림 5를 통해 이식형 증폭기의 구조를 자세히 설명한다. 커프 신경전극은 이식형 증폭기와 수정된 준-삼극 결선구조로 연결된다. 즉, 커프 신경전극의 네 개의 전극 중에 양 측면에 위치한 두 개의 전극과 중앙에 위치한 두 개의 전극을 각각 함께 결선하여 차동입력을 구성한다. 이러한 차동입력은 전치 증폭기에 연결되기 앞서 전처리를 위한 고주파차

단 회로 및 교류결합 회로를 거친다. 고주파차단 회로는 60 kHz 이상의 불필요한 고주파 신호를 제거하기 위해 1 nF의 커패시터 C_{RF1} 로 저주파 통과필터를 구성하였다. 이와 같은 회로는 완전 이식형 시스템의 무선통신 및 무선 전력 전송에서 발생하는 고주파 간섭을 방지하기 위해 주로 사용된다[7]. 전치 증폭기의 높은 차동이득은 전기자극 또는 생체의 움직임으로 발생하는 신호왜곡에 의해 전치 증폭기의 출력을 쉽게 포화시킬 수 있다. 따라서 100 nF의 커패시터 C_{AC1} , C_{AC2} 와 10 kΩ의 저항 R_{AC1} , R_{AC2} 으로 159 Hz의 차

단주파수를 가지는 고주파 통과필터를 구성하였으며 6.8 MΩ의 저항 R_{AC3}을 이용하여 입력 바이어스 전류가 기준 전위로 흘러갈 수 있도록 하였다. 여기서 선택한 10 kΩ의 저항 R_{AC1}, R_{AC2}은 1 kΩ의 소스 저항에 비해 큰 값을 가지므로 부하효과에 의한 신경신호의 감쇄현상을 방지할 수 있다. 이와 같은 고주파 통과필터 즉, 교류결합 회로는 교류 증폭기에서 반드시 필요한 구성 요소이며, 이식형 의료시스템에서는 전자장비의 파손에 의해 생체 조직으로 직류 전류가 유입되는 것을 방지한다[8].

다음으로 고주파차단 회로 및 교류결합 회로를 거친 차동 입력신호는 전치 증폭기에 의해 증폭된다. 본 연구에서는 전자잡음을 최소화할 수 있는 전치 증폭기를 선택하기 위해 세 가지 종류의 상용화된 증폭기에 대하여 잡음해석을 수행하였다. 증폭기의 잡음은 입력기준 전압잡음(input referred voltage noise) E_v와 입력바이어스 전류잡음(input bias current noise) E_i을 포함하는 전자잡음(electronic noise)과 열잡음(thermal noise) E_{th}으로 모델링된다. 각 잡음은 서로 비상관계(uncorrelation)이므로 총잡음(total noise)의 실효치(root mean square) E_{total}는 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$E_{total} = \sqrt{E_v^2 + E_i^2 + E_{th}^2} \quad (5)$$

각 잡음을 계산하기 위해서는 차동 이득에 따른 전압 및 전류 잡음밀도, 소스저항, 그리고 주파수 대역의 설정이 필요하다[9]. 본 연구에서는 전치 증폭기의 차동 이득을 100으로 설정하였으며 이에 따른 전압 및 전류 잡음밀도는 제조사가 제공하는 사양서를 참고하였다. 커프 신경전극의 소스저항과 신경신호의 주파수 대역은 앞서 언급한 바와 같이 각각 1kΩ과 300~5000 Hz으로 설정하였다. 표 2에서 INA121(Texas Instruments), INA118(Texas Instruments), AMP01 (Analog Devices)에 대한 각 잡음과 총잡음의 실효치를 보인다. INA121 차동 증폭기는 코넬 대학교에서 개발한 신경신호 증폭기 시스템[10]에서 전치 증폭기로 사용되었으며 바늘형태의 마이크로 신경전극을 이용하여 신경세포 외부의 국부 신경신호를 측정하였다. AMP01 차동 증폭기는 신경신호 측정을 위한 대표적인 전치 증폭기로서 런던 대학교의 신경신호 증폭기 시스템[6]에서 전치 증폭기로 사용되었으며

커프 신경전극을 이용하여 말초 신경다발의 복합 신경신호를 측정하였다. 표 2의 잡음해석 결과에서 INA121의 총잡음이 가장 높았으며 INA118과 AMP01의 총잡음은 각각 677 nV_{rms}와 738 nV_{rms}로서 유사한 성능을 보였다. 그러나 AMP01의 크기는 가로 13 mm, 세로 10 mm이므로 이식을 위한 소형 증폭기로서 부적절하였으며, 따라서 본 시스템에서는 INA118을 전치 증폭기로 선택하였다.

전치 증폭기에 이어 대역통과 필터 및 이득 증폭기의 구조를 설명한다. 대역통과 필터는 300 Hz의 차단주파수를 가진 2차 버터워스 고역통과 필터와 5000 Hz의 차단주파수를 가진 2차 버터워스 저역통과 필터를 직렬로 연결하여 구성하였으며 셀런-키(Sallen-Key) 구조로 구현되었다. 이득 증폭기는 전치 증폭기에서 사용된 교류결합 회로와 차동 증폭기를 이용하여 구현되었으며 차동 이득을 10으로 설정하였다.

외부 증폭기는 이식형 증폭기에서 사용된 대역통과 필터와 이득 증폭기를 다단으로 배치하여 추가적인 증폭 및 필터링을 수행할 수 있도록 하였다. 최종출력은 10000~100000의 범위에서 가변 증폭이 가능하며 300~5000 구간의 대역폭을 가지도록 설계되었다.

IV. 실험 결과

1. 증폭기 시스템 성능평가

개발된 증폭기 시스템에 대하여 성능평가를 수행하였다.

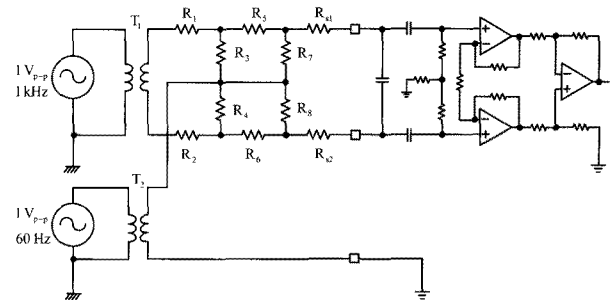


그림 6. 차동 및 공통모드 전압 측정을 위한 평가 회로
Fig. 6. Evaluation circuit for measuring differential and common-mode voltage

표 2. 다양한 차동 증폭기에 대한 총잡음 비교

Table 2. Comparison of total noise values for various differential amplifiers

Differential Amplifier	Input referred voltage noise		Input bias current noise		Thermal Noise nV _{rms}	Total Noise nV _{rms}
	Density nV _{rms} /(Hz) ^{0.5}	Noise nV _{rms}	Density pA/(Hz) ^{0.5}	Noise nV _{rms}		
INA121	20	1371	0.001	0.07	278	1399
INA118	9	617	0.3	20	278	677
AMP01	10	684	0.15	10	278	738

표 3. 제안된 저잡음 증폭기 시스템의 성능
Table 3. Performance of proposed low-noise amplifier system

Parameter	Measured value
Power supply	$\pm 2\text{ V}$
Power consumption	8 mW
Range of gain @ 1 kHz	9963~90895
-3dB bandwidth @ gain 39601	425~5500 Hz
CMRR @ 1 kHz, gain 39601	115 dB
PSRR @ 1 kHz, gain 39601	56 dB
Noise @ 1kW, gain 39601	697 nV _{rms}

커프 신경전극에서 입력되는 신경신호 및 공통모드 전압을 모방하기 위하여 전압분배 회로와 트랜스포머를 이용한 평가회로를 제작하였다. 그림 6에 보이듯이 트랜스포머 T₁과 T₂는 접지와 분리된 부동신호원(floating source)을 제공하며 각각 신경신호 및 공통모드 전압을 위해 사용된다. 신경신호를 모방하기 위하여 트랜스포머 T₁에는 1V_{p-p}의 진폭과 1 kHz의 주파수를 가진 정현파를 입력한다. 다음으로, 저항

R₁~R₈의 전압분배를 통해 1V_{p-p}의 진폭을 10 μV_{p-p}의 진폭으로 감쇄시킨다. 저항 R_{s1} 과 R_{s2} 는 소스저항 1 kΩ으로서 작용하며 전치 증폭기의 차동입력단과 연결된다. 공통모드 전압으로서 가장 큰 영향을 줄 수 있는 전력선 전압을 모방하기 위해 트랜스포머 T₂에는 1V_{p-p}의 진폭과 60 Hz의 주파수를 가진 정현파를 입력한다. 트랜스포머 T₂의 출력은 감쇄회로를 거치지 않고 전압분배 회로의 중앙단자 및 전치 증폭기의 기준 전위와 연결된다.

평가회로를 이용한 실험결과로부터 각 파라미터에 대한 측정치를 표 3에 정리하였다. 증폭기 시스템의 동작을 위해 최소 $\pm 2\text{ V}$ 전압이 필요하였으며 평균 8 mW의 전력을 소비하였다. 증폭기 시스템의 이득은 1 kHz의 차동 입력에 대하여 9963~90895의 범위로 가변될 수 있었으며, -3 dB 주파수 대역은 425~5500 Hz의 범위로 측정되었다. 또한 신경신호의 중심주파수를 고려하여 1 kHz에서의 동상모드제거비(CMRR)와 전원신호제거비(PSRR)를 측정하였으며 각각 115 dB와 56 dB를 기록하였다. 그림 7에서 1 kHz, 10 μV_{p-p} 차동입력에 대한 증폭기 시스템의 출력신호를 보인

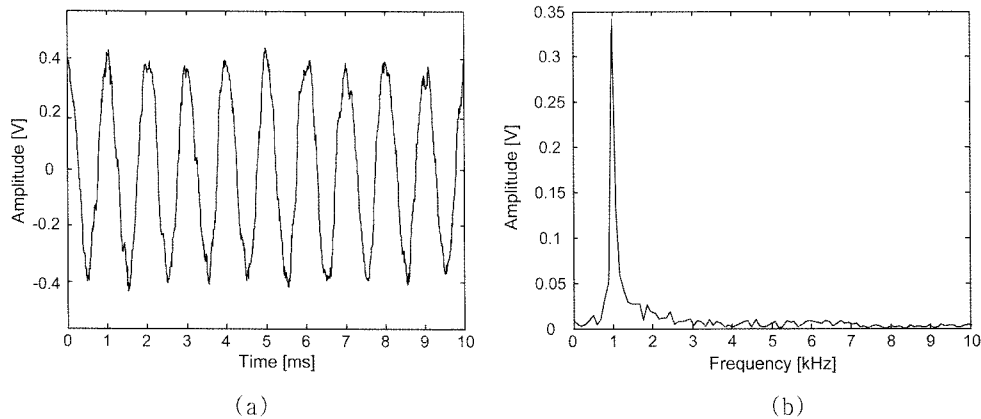


그림 7. 1 kHz, 10 μV_{p-p} 차동입력에 대한 출력신호: (a) 시간 영역과 (b) 주파수 영역
Fig. 7. Output signal for differential input of 1 kHz and 10 μV_{p-p}: (a) time domain and (b) frequency domain

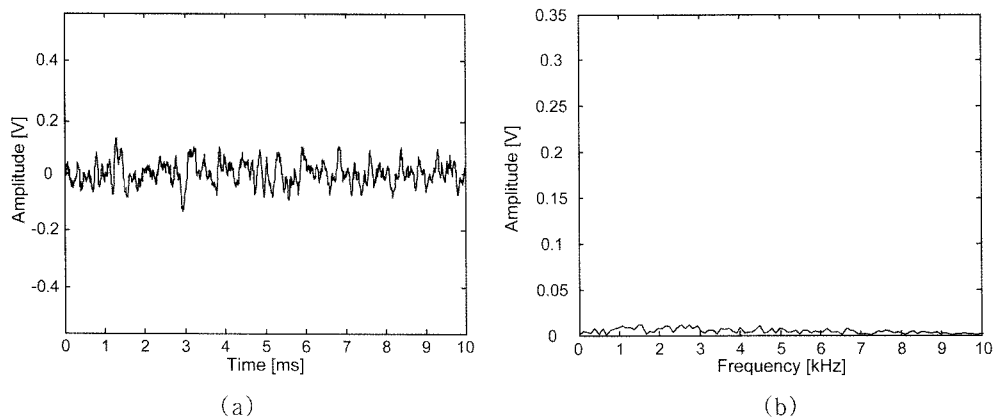


그림 8. 소스저항 대한 출력신호: (a) 시간 영역과 (b) 주파수 영역
Fig. 8. Output signal for source resistor only: (a) time domain and (b) frequency domain

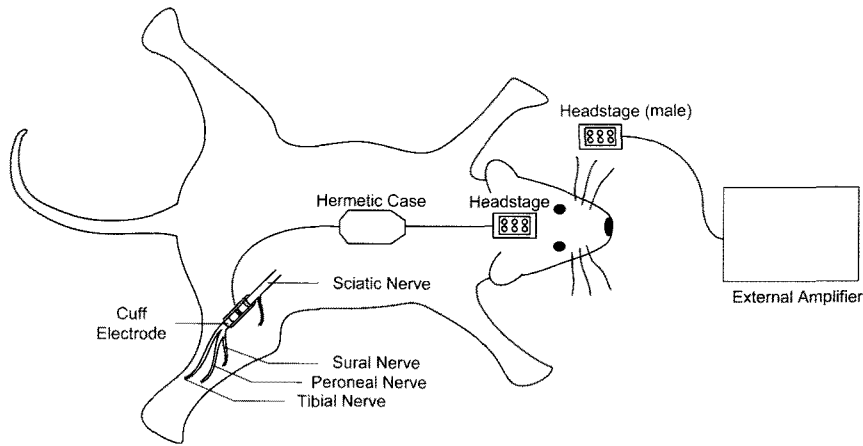
다. 실험에 사용된 증폭기 시스템의 이득은 39601으로서 출력신호가 가시화될 수 있도록 하였다. 시간 영역에서 보듯이 설정된 이득에 부합하는 평균 400 mV_{p-p} 의 정현파 출력신호가 측정되었다. 또한 주파수 영역에서는 60 Hz 공통모드 전압이 제거되고 1 kHz의 차동입력만이 증폭됨을 확인할 수 있다. 마지막으로, 증폭기 시스템의 잡음을 측정하기 위하여 트랜스포머 T_1 과 T_2 에 연결된 함수발생기의 전압을 제거하고 단지 소스저항 $1 \text{ k}\Omega$ 에 대한 증폭기 시스템의 출력신호를 측정하였다. 실험에 사용된 증폭기 시스템의 이득은 39601이었으며, 시간 영역과 주파수 영역 응답을 그림 8에서 보인다. 평균 30 mV_{rms} 의 잡음신호가 측정되었으며 이 값을 설정된 이득으로 나눈으로써 697 nV_{rms} 의 잡음이 계산되었다. 이는 앞서 전치 증폭기의 잡음해석에서 나타난 INA118의 총잡음 677 nV_{rms} 와 비슷한 결과이다. 따라서 전체 증폭기 시스템에서 잡음은 대부분 신경전극과 전치 증폭기에서 발생됨을 확인할 수 있었다. 또한 697 nV_{rms} 의 잡음과 $10 \mu\text{V}_{p-p}$ 내외의 신경신호 진폭을 고려할 때 제안한 증폭기 시스템은 20 dB 이상의 높은 신호 대 잡음비를 보였다.

2. 동물모델 실험

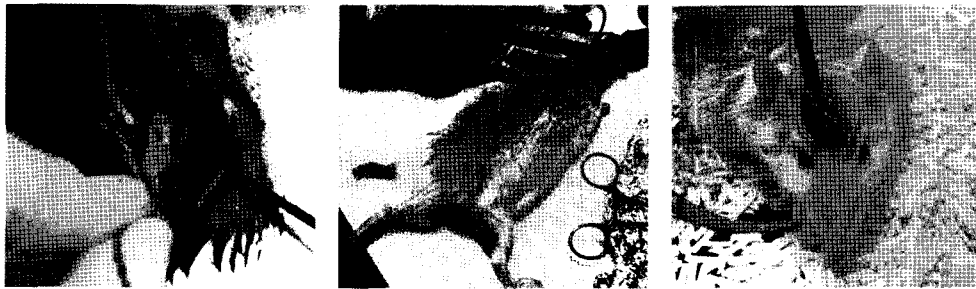
본 실험은 한국과학기술연구원 동물보호 및 사용에 관한

가이드라인과 법규에 따라 수행되었다. 개발된 커프 신경전극과 증폭기 시스템을 이용하여 16주령 쥐(Rat)를 대상으로 좌골 신경신호(sciatic nerve signal) 측정실험을 수행하였다. 이식형 증폭기는 커프 신경전극, 헤드 스테이지 그리고 밀봉 케이스로 구성되며 이식방법과 수술과정을 그림 9에 보인다. 이식수술을 위해 자발호흡 상태에서 산소와 3% 애플루란(계로란, 중외제약)으로 마취를 유도하였다. 오른쪽 뒷다리의 슬와와 대퇴 중간부 사이를 소독을 하고 20 mm 가량을 절개하였다. 절개부에서 대퇴이두근과 반건양근을 확인하고 근막을 벌려 좌골신경을 노출시켰다. 커프 신경전극의 백금 박막과 신경외막의 접촉을 위하여 좌골신경에 붙어 있는 섬유조직을 제거하였으며, 커프 신경전극으로 좌골신경을 감싸고 클로저의 덮개를 닫아 고정하였다. 전자회로를 포함하는 밀봉 케이스는 배부 피하에 이식하여 커프 신경전극과 가까운 거리를 유지하도록 하였다. 또한 헤드 스테이지는 두부 피하에 고정시켜 외부증폭기와 연결되도록 함으로써 동물모델의 움직임에 의한 전선의 손상 및 커넥터의 오염을 방지하였다. 이식수술이 완료된 쥐 동물모델은 1주일 가량의 회복기간을 거친 후에 실험에 사용하였다.

말초 신경신호는 감각 수용기로부터 중추신경계로 이동하는 구심성(afferent)과 중추신경계로부터 근육이나 분비선으



(a)



(b)

그림 9. (a) 이식방법과 (b) 수술과정

Fig. 9. (a) Scheme of implant placement and (b) surgical procedure

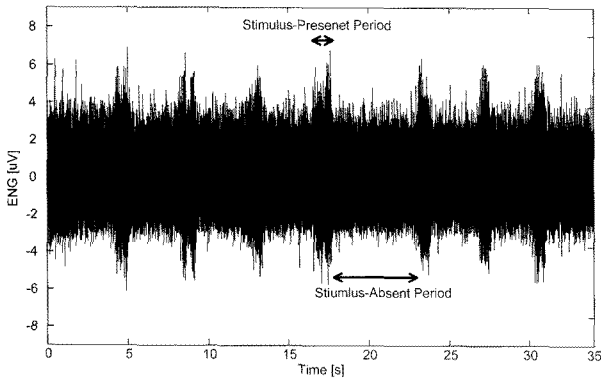


그림 10. 기계적 자극 시에 쥐 동물모델의 좌골신경에서 획득한 신경신호
 Fig. 10. Nerve signals recorded from rat sciatic nerve during mechanical stimuli

로 이동하는 원심성(efferent)으로 구분할 수 있다. 따라서 커프 신경전극에서 측정되는 복합 신경신호는 구심성과 원심성 신경신호가 중첩된 신호이며 일반적으로 원심성에 비해 구심성 신경신호가 큰 진폭으로 측정된다[11]. 본 실험의 목적은 개발한 커프 신경전극과 증폭기 시스템의 성능평가이므로 실험자가 제어가능한 구심성 신경신호를 유발시키고 이에 대한 증폭기 시스템의 출력을 평가하였다. 구심성 신경신호는 커프 신경전극이 이식된 오른쪽 뒷다리의 발바닥에 붓으로 주기적인 기계자극을 인가함으로써 유발되었다. 자극을 인가할 때 쥐 동물모델의 움직임에 따른 원심성 신경신호가 함께 검출되는 것을 최소화하기 위하여 이식수술에서와 동일한 마취상태에서 실험을 수행하였다. 전체 증폭기 시스템의 이득은 39601로 설정하였으며, 최종 출력은 아날로그-디지털 변환기 PCI-6034E(National Instruments)를 이용하여 16bit 분해능과 64 kHz 샘플링 주파수로 저장되었다. 쥐 동물모델의 좌골신경에서 획득된 신경신호를 그림 10에서 보인다. 측정된 신경신호는 자극이 없을 경우에 약 $4 \mu V_{p-p}$, 자극이 인가된 경우에 약 $6 \mu V_{p-p}$ 의 진폭을 보였다.

여기서 자극이 없을 경우의 신경신호는 낮은 빈도의 단위 활동전위를 포함하므로 작은 진폭으로 측정된다. 반면에 자극이 인가된 경우의 신경신호는 높은 빈도의 단위 활동전위가 중첩되어 큰 진폭으로 측정된다. 또한 두 경우의 신경신호는 모두 커프 신경전극 및 증폭기 시스템에 의한 약 $1 \mu V_{p-p}$ 의 총잡음을 포함하고 있다. 획득된 신경신호에 대하여 그림 11에서와 같이 주파수 분석을 수행하였다. 신경신호의 전력 스펙트럼 밀도는 주로 300~5000 Hz대역에 분포하였고 1.49 kHz의 평균 주파수(mean frequency)와 1.09 kHz의 중심 주파수(median frequency)를 보였다. 자극이 없는 경우에는 $0.3 \times 10^{-14} V^2/Hz$ 이하의 전력밀도를 보이며 자극이 인가된 경우에는 $0.8 \times 10^{-14} V^2/Hz$ 이상의 전력밀도를 확인하였다.

V. 결 론

본 논문에서는 신경손상을 최소화하면서 말초 신경신호를 획득할 수 있는 커프 신경전극과 저잡음 증폭기 시스템을 개발하였다. 먼저, 열잡음을 최소화하고 측정되는 신경신호의 진폭을 증가시키는 커프 신경전극을 제안하였다. 또한 잡음해석을 통해 전자잡음의 영향을 감소시킬 수 있는 증폭기 시스템을 설계하였으며 향상된 신호 대 잡음비를 달성할 수 있었다. 동물모델 실험에서 쥐의 좌골 신경신호를 측정하였으며 부가적인 신호처리 없이도 기계적 자극에 대한 구심성 신경신호를 확인할 수 있었다. 최근 들어, 환자의 증상에 따라 전기자극을 조절할 수 있는 폐회로 제어시스템이 활발히 연구되고 있으며 수면 무호흡, 배뇨장애, 간질, 하수족과 같은 신경계 장애에 적용을 시도하고 있다. 따라서 제안한 말초 신경신호 획득 시스템은 이와 같은 폐회로 제어시스템에서 환자의 증상을 감지할 수 있는 센서모듈로서 사용될 수 있을 것이다.

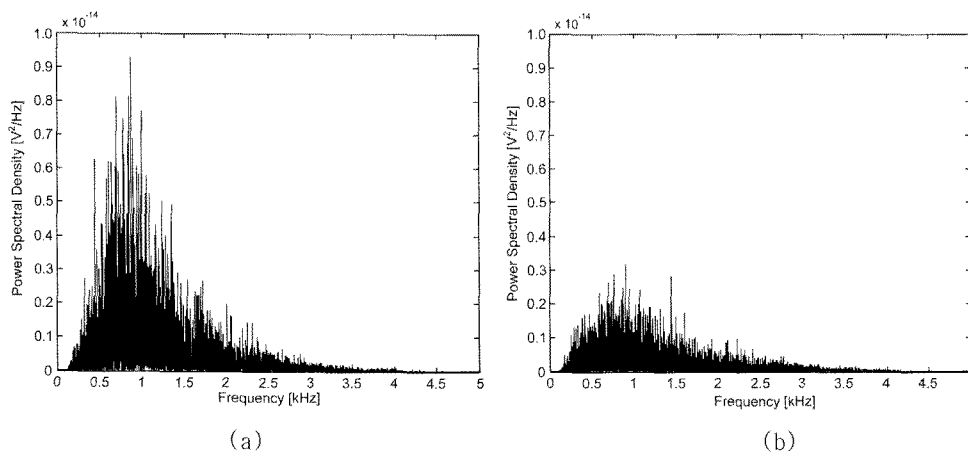


그림 11. (a) 자극이 인가된 경우와 (b) 자극이 없는 경우의 신경신호에 대한 전력 스펙트럼 밀도
 Fig. 11. Power spectral densities of nerve signals recorded during (a) stimulus-present and (b) stimulus-absent period

참고문헌

- [1] C.D. Motchenbacher and J.A. Connelly, *Low-Noise Electronic System Design*, New York: John Wiley & Sons, Inc. 1993, pp.38.
- [2] A. Demosthenous and I.F. Triantis, "An Adaptive ENG Amplifier for Tripolar Cuff Electrodes," *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 40, no. 2, pp. 412-421, 2005.
- [3] L.N.S. Andreassen and J.J. Struijk, "Signal Strength Versus Cuff Length in Nerve Cuff Electrode Recordings," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, no. 9, pp. 1045-1050, 2002.
- [4] M.F. Bear, B.W. Connors, M.A. Paradiso, *Neuroscience*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp. 393
- [5] I.F. Triantis, A. Demosthenous, and N. Donaldson, "On Cuff Imbalance and Tripolar ENG Amplifier Configurations," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, no. 2, pp. 314-320, 2005.
- [6] N. Donaldson, L. Zhou, T.A. Perkins, M. Munih, M. Haugland, T. Sinkjaer, "Implantable Telemeter for Long-Term Electroneurographic Recordings in Animals and Humans," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 41, pp. 654-664, 2003.
- [7] C. Kitchin and L. Counts, *A Designer's Guide to Instrumentation amplifiers*, Analog Devices, Inc., 2006. pp. 5-12.
- [8] E.M. Spinelli, R. Pallas-Areny, and M.A. Mayosky, "AC-Coupled Front-End for Biopotential Measurements," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, no. 3, pp. 391-395, 2003.
- [9] B. Carter and R. Mancini, *Op Amps for Everyone*, Burlington: Newnes, 2009, pp. 165.
- [10] B.R. Land, R.A. Wyttenbach, and B. R. Johnson, "Tool for Physiology Labs: An Inexpensive High-Performance Amplifier and Electrode for Extracellular Recording," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 106, pp. 47-55, 2001.
- [11] G. Tessa, J.A. Hoffer, J. Jhamandas and R.B. Stein, "Long-Term Effects of Axotomy on Neural Activity during Cat Locomotion," *J. Physiol*, vol. 303, pp. 243-636, 1980.