



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0136704

(43) 공개일자 2015년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/36 (2006.01) A61B 5/0478 (2006.01)

A61N 1/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0063891

(22) 출원일자 2014년05월27일

심사청구일자 2014년05월27일

(71) 출원인

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

김경환

강원 원주시 남원로469번길 82, 901동 405호 (명륜동, 구곡동보렉스9차아파트)

최정우

강원 원주시 흥업면 연세대길 1, 백운관 109호 (연세대학교원주캠퍼스)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김인철

전체 청구항 수 : 총 20 항

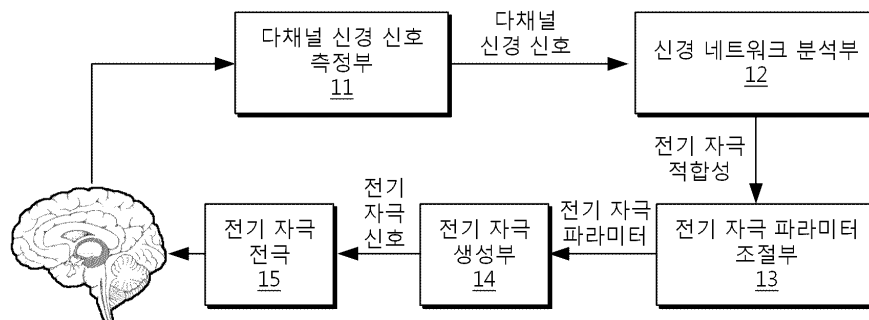
(54) 발명의 명칭 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법

(57) 요약

본 발명의 실시예들에 따른 페루프형 전기적 뇌 자극 장치는, 복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부, 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수 및 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부 및 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함할 수 있다.

대표도 - 도1

10



(72) 발명자

차광수

강원 원주시 흥업면 연세대길 1, 백운관 109호 (연세대학교원주캠퍼스)

전상범

서울 서대문구 이화여대길 52, 아산공학관 411호 (대현동, 이화여자대학교)

장진우

서울특별시 양천구 신정6동 85 삼성쉐르빌1단지 A-2204

신형철

강원 춘천시 한림대학길 1, 의학과 생리학교 3408호 실 (옥천동, 한림대학교)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20110031867
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	미래창조과학부
연구사업명	글로벌프론티어 사업 (다차원 스마트 IT 융합 연구)
연구과제명	신경접속 마이크로 시스템을 위한 뇌신경 신호처리
기 여 율	50/100
주관기관	연세대학교 원주산학협력단
연구기간	2013.09.01 ~ 2014.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	10033812
부처명	산학협력단
연구관리전문기관	연세대학교
연구사업명	산업원천기술개발사업
연구과제명	생체 안전형 신경자극 기술 개발
기 여 율	50/100
주관기관	연세대학교 산학협력단
연구기간	2013.06.01 ~ 2014.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수 및 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 신경 네트워크 분석부는

상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해, 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하도록 동작하는 것을 특징으로 하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 스파이크들의 분포 특성은 특정 시구간마다의 스파이크 개수에 기초하고, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 통계적 상관 관계에 기초하여 도출되는 것을 특징으로 하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 다음 수학적식

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(s_i(T), s_j(T))}{\sqrt{Var(s_i(T), s_i(T)) \cdot Var(s_j(T), s_j(T))}}$$

에 의해 도출되며,

여기서, ρ_{ij} 는 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수이고, T는 스파이크 분포 특성을 관찰하기 위한 시구간의 길이이며, $s_i(T)$ 와 $s_j(T)$ 는 시구간 길이 T 동안의 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수들이고, $Cov(x, y)$ 는 변수 x와 y의 공분산(covariance)이고, $Var(x, x)$ 는 변수 x의 분산(variance)인 것을 특징으로 하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 신경 네트워크 분석부는

상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출하도록 동작하는 것을 특징으로 하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 신경 네트워크 분석부는

상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\tilde{x}(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{(t-u)} du$$

에 따른 힐버트 변환을 수행하고, 다음 수학적식

$$\theta(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)}$$

에 따라 순간 위상 값 $\theta(t)$ 을 각각 연산하며,

두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들 사이의 순간 위상차에 기초하여 위상 동기화 지수를 도출하도록 동작하는 것을 특징으로 하는 페루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 위상 동기화 지수는

두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들의 차이인 상기 순간 위상차가 시간에 따라 얼마나 일정하게 유지되는지 정도에 따라 정량화되는 것을 특징으로 하는 페루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 위상 동기화 지수는 다음 수학적식

$$PLV_{i,k} = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{j(\theta_i - \theta_k)} \right|$$

에 따라 도출되며,

여기서 $PLV_{i,k}$ 는 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 위상 동기화 지수이고, T는 국소적 뇌전위 신호에서 위상 동기화 지수를 산출하기 위해 순간 위상 값들을 관찰하는 시구간의 길이이고, t는 한 샘플 시간이며, θ_i 와 θ_k 는 각각 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상 값들인 것을 특징으로 하는 페루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 신경 네트워크 분석부는,

상기 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정하도록 동작하고,

상기 전기 자극 파라미터 조절부는,

상기 전기 자극 신호의 적합성에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하도록 동작하는 것을 특징으로 하는 페루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 10

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 복수의 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 11

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 복수의 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함하는 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치.

청구항 12

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 단계;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수 및 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계; 및

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계를 포함하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는

상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해, 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 스파이크들의 분포 특성은

특정 시구간마다의 스파이크 개수에 기초하고, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 통계적 상관 관계에 기초하여 도출되는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 다음 수학적식

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(s_i(T), s_j(T))}{\sqrt{Var(s_i(T), s_i(T)) \cdot Var(s_j(T), s_j(T))}}$$

에 의해 도출되며,

여기서, ρ_{ij} 는 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수이고, T는 스파이크 분포 특성을 관찰하기 위한 시구간의 길이이며, $s_i(T)$ 와 $s_j(T)$ 는 시구간 길이 T 동안의 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수들이고, $Cov(x, y)$ 는 변수 x와 y의 공분산이고, $Var(x, x)$ 는 변수 x의 분산인 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 16

청구항 12에 있어서, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,

상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,
상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\tilde{x}(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{(t-u)} du$$

에 따른 힐버트 변환을 수행하는 단계;

상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\theta(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)}$$

에 따라 순간 위상 값 $\theta(t)$ 을 각각 연산하는 단계; 및

상기 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들 사이의 순간 위상차에 기초하여 위상 동기화 지수를 도출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 위상 동기화 지수는

두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들의 차이인 상기 순간 위상차가 시간에 따라 얼마나 일정하게 유지되는지 정도에 따라 정량화되는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 위상 동기화 지수는 다음 수학적식

$$PLV_{i,k} = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{j(\theta_i - \theta_k)} \right|$$

에 따라 도출되며,

여기서 $PLV_{i,k}$ 는 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 위상 동기화 지수이고, T는 국소적 뇌전위 신호에서 위상 동기화 지수를 산출하기 위해 순간 위상 값들을 관찰하는 시구간의 길이이고, t는 한 샘플 시간이며, θ_i 와 θ_k 는 각각 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상 값들인 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

청구항 20

청구항 12에 있어서, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,

상기 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정하는 단계를 더 포함하고,

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계는,

상기 전기 자극 신호의 적합성에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 전기적 뇌 자극 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 뇌자극 기술에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 심부 뇌자극 기술에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 인체에서 다양한 신경학적 기능은 뇌의 신경활동에 의해 조절되거나 영향을 받게 된다. 따라서, 뇌에 외상 또는 질환이 발생하면 뇌의 신경활동에 이상이 발생되고, 인체는 병적인 신경기능 이상을 초래하게 된다. 신경기능 이상으로 인한 질병의 치료를 위한 다양한 방법 중 하나로 뇌 조직에 전기자극을 가해 뇌의 신경활동을 개선시키는 뇌 전기자극 장치를 이용한 뇌 전기자극 방법이 각광받고 있다.

[0003] 일반적으로, 뇌 전기자극 장치는 파킨슨병, 간질, 언어장애, 지각장애, 신경병증성 통증 및 만성통증과 같은 육체적 통증뿐만 아니라, 중증 우울증 등 정신적 장애의 치료를 목적으로 활용되고 있다. 따라서, 이와 같은 치료를 위한 뇌 전기자극 장치의 개발이 활발히 이루어지고 있다.

[0004] 한국공개특허 제10-2011-0066460호의 "통증 치료용 심부뇌자극 장치 및 방법"은 통증 치료용 심부뇌자극 장치 및 방법에 관한 것으로, 심부뇌자극을 통해 통증을 완화할 수 있는 장치 및 방법에 관한 기술이다. 이를 위한, 통증 치료용 심부뇌자극 장치는 통증을 조절하는 뇌의 영역에 접촉하도록 두개골을 관통하여 삽입되는 적어도 하나의 양극성(Bipolar) 전극침 및 전극침에 연결되며 전기자극을 발생시키는 전기자극 발생장치를 포함한다.

[0005] 이 기술은 뇌에서 통증 전달을 담당하는 시상(VPM/VPL) 부분에 신경세포가 신호 전달을 차단할 때 사용하는 방법을 모방한 전기 자극을 줌으로써, 통증 신호 전달을 근본적으로 차단하여 통증을 완화할 수 있다.

[0006] 또한, 한국공개특허 제10-2011-0064071호의 "뇌 피질 전기 자극 장치"는 뇌피질에 전기자극을 가하는 전기자극 장치에 관한 기술이다. 이 기술은 광범위한 두피 및 두개골의 절개를 가능한 적게 하면서 넓은 범위의 뇌피질에 전기 자극을 제공할 수 있다.

[0007] 이를 위한 뇌 피질 전기 자극 장치는 전기 자극 신호를 뇌로 전송하거나 뇌로부터의 신호를 수신하는 회로부, 회로부에 연결되며 플렉서블한 재료(flexible material)로 형성되어 용이하게 변형되는 바디부, 바디부 상에 형성되며, 전기 자극 신호에 따라 전기 자극을 발생시키는 복수개의 전극을 포함하는 전극부, 바디부 상에 형성되며, 회로부와 상기 전극부를 연결하기 위한 배선부를 포함한다.

[0008] 하지만, 위에서 설명한 종래의 심부뇌자극 장치 및 뇌피질 전기자극 장치는 전기자극을 뇌 조직에 가할 때, 전기자극의 자극율 및 자극세기의 미세한 파라미터를 미리 결정한다. 결정된 파라미터는 고정되고, 고정된 파라미터를 기반으로 뇌 조직에 고정된 전기자극이 가해진다는 문제점이 있다. 따라서, 신경/정신과적 질환에 따른 통증 및 장애 정도 차이에 따른 적절한 전기자극을 뇌조직에 가하기 어렵다.

[0009] 페루프 방식의 파라미터 조절 뇌자극 기술에 대한 특허로는 한국공개특허 제10-2010-0056882호 "폐쇄형 심뇌자극시스템을 위한 광학적 뇌 반응 모니터링 장치"가 있으나 광학적으로 뇌반응을 모니터링하는 방식으로써, 수 milli-second 단위로 변화하는 전기적 신경활동을 직접적으로 모니터링하지 못한다는 단점이 있다.

[0010] 신경신호 반응에 기반한 페루프형 뇌자극 기술에 대한 특허로는 한국공개특허 제10-2012-0042558호 "뇌신경신호 반응에 기반한 페루프형 뇌 전기자극 장치"가 있으나, 이 선행기술은 단일신경활동 혹은 특정 뇌 영역에서의 신경집단 활동에 국한된 뇌신경활동만 모니터링 할 수 있다는 한계가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 1. 한국공개특허 제10-2011-0066460호
(특허문헌 0002) 2. 한국공개특허 제10-2011-0064071호
(특허문헌 0003) 3. 한국공개특허 제10-2010-0056882호
(특허문헌 0004) 4. 한국공개특허 제10-2012-0042558호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0013] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 다채널의 신경 신호들에 기초한 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0014] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 다채널의 신경 신호들 간의 네트워크 특성에 기반하여 질환특이적 지표 변화를 실시간으로 모니터링할 수 있는 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0015] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 다채널의 신경 신호들 간의 네트워크 특성에 기반하여 자극 파라미터들을 세부적으로 결정할 수 있는 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법을 제공하는 데에 있다.
- [0016] 본 발명의 해결과제는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 해결과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확히 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명의 일 측면에 따른 페루프형 전기적 뇌 자극 장치는
- [0018] 복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;
- [0019] 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수 및 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및
- [0020] 상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함할 수 있다.
- [0021] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크 분석부는
- [0022] 상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들로써 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해, 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하도록 동작할 수 있다.
- [0023] 일 실시예에 따라, 상기 스파이크들의 분포 특성은 특정 시구간마다의 스파이크 개수에 기초하고, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 통계적 상관 관계에 기초하여 도출될 수 있다.
- [0024] 일 실시예에 따라, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 다음 수학적식

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(s_i(T), s_j(T))}{\sqrt{Var(s_i(T), s_i(T)) \cdot Var(s_j(T), s_j(T))}}$$

[0025]

[0026] 에 의해 도출되며,

[0027] 여기서, ρ_{ij} 는 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수이고, T는 스파이크 분포 특성을 관찰하기 위한 시구간의 길이이며, $s_i(T)$ 와 $s_j(T)$ 는 시구간 길이 T 동안의 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수들이고, $Cov(x, y)$ 는 변수 x와 y의 공분산(covariance)이고, $Var(x, x)$ 는 변수 x의 분산(variance)이다.

[0028] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크 분석부는

[0029] 상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출하도록 동작할 수 있다.

일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크 분석부는

상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\tilde{x}(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{(t-u)} du$$

에 따른 힐버트 변환을 수행하고, 다음 수학적식

$$\theta(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)}$$

에 따라 순간 위상 값 $\theta(t)$ 을 각각 연산하며,

두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들 사이의 순간 위상차에 기초하여 위상 동기화 지수를 도출하도록 동작할 수 있다.

일 실시예에 따라, 상기 위상 동기화 지수는

두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들의 차이인 상기 순간 위상차가 시간에 따라 얼마나 일정하게 유지되는지 정도에 따라 정량화될 수 있다.

일 실시예에 따라, 상기 위상 동기화 지수는 다음 수학적식

$$PLV_{i,k} = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{j(\theta_i - \theta_k)} \right|$$

에 따라 도출되며,

여기서 $PLV_{i,k}$ 는 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 위상 동기화 지수이고, T는 국소적 뇌전위 신호에서 위상 동기화 지수를 산출하기 위해 순간 위상 값들을 관찰하는 시구간의 길이이고, t는 한 샘플 시간이며, θ_i 와 θ_k 는 각각 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상 값들이다.

일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크 분석부는,

상기 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정하도록 동작하고,

상기 전기 자극 파라미터 조절부는,

상기 전기 자극 신호의 적합성에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하도록 동작할 수 있다.

본 발명의 다른 측면에 따른 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치는,

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 복수의 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및

상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함할 수 있다.

본 발명의 또 다른 측면에 따른 폐루프형 전기적 뇌 자극 장치는,

복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 다채널 신경 신호 측정부;

상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 복수의 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 신경 네트워크 분석부; 및

[0054] 상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 전기 자극 파라미터 조절부를 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면에 따른 전기적 뇌 자극 방법은,

[0056] 복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득하는 단계;

[0057] 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수 및 상기 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하여 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계; 및

[0058] 상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0059] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는

[0060] 상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해, 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0061] 일 실시예에 따라, 상기 스파이크들의 분포 특성은

[0062] 특정 시구간마다의 스파이크 개수에 기초하고, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 통계적 상관 관계에 기초하여 도출될 수 있다.

[0063] 일 실시예에 따라, 상기 신경 신호쌍 상관 계수는 다음 수학적식

$$p_{ij} = \frac{Cov(s_i(T), s_j(T))}{\sqrt{Var(s_i(T), s_i(T)) \cdot Var(s_j(T), s_j(T))}}$$

[0064] 에 의해 도출되며,

[0065] 여기서, p_{ij} 는 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수이고, T는 스파이크 분포 특성을 관찰하기 위한 시구간의 길이이며, $s_i(T)$ 와 $s_j(T)$ 는 시구간 길이 T 동안의 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수들이고, $Cov(x, y)$ 는 변수 x와 y의 공분산이고, $Var(x, x)$ 는 변수 x의 분산이다.

[0066] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,

[0067] 상기 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0068] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,

[0069] 상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\tilde{x}(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{(t-u)} du$$

[0070] 에 따른 힐버트 변환을 수행하는 단계;

[0071] 상기 각각의 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적식

$$\theta(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)}$$

[0072] 에 따라 순간 위상 값 $\theta(t)$ 을 각각 연산하는 단계; 및

[0073] 상기 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들 사이의 순간 위상차에 기초하여 위상 동기화 지수를 도출할 수 있다.

- [0077] 일 실시예에 따라, 상기 위상 동기화 지수는
- [0078] 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들의 차이인 상기 순간 위상차가 시간에 따라 얼마나 일정하게 유지되는지 정도에 따라 정량화될 수 있다.
- [0079] 일 실시예에 따라, 상기 위상 동기화 지수는 다음 수학적식

$$PLV_{i,k} = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{j(\theta_i - \theta_k)} \right|$$

[0080]

[0081] 에 따라 도출되며,

[0082] 여기서 $PLV_{i,k}$ 는 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 위상 동기화 지수이고, T는 국소적 뇌전위 신호에서 위상 동기화 지수를 산출하기 위해 순간 위상 값들을 관찰하는 시구간의 길이이고, t는 한 샘플 시간이며, θ_i 와 θ_k 는 각각 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상 값들이다.

[0083] 일 실시예에 따라, 상기 신경 네트워크의 특성 분석을 수행하는 단계는,

[0084] 상기 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정하는 단계를 더 포함하고,

[0085] 상기 신경 네트워크 특성 분석 결과에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계는,

[0086] 상기 전기 자극 신호의 적합성에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0087] 본 발명의 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법에 따르면, 다채널의 신경 신호들에 기초하여 전기적 뇌 자극을 가변적으로 인가할 수 있다.

[0088] 본 발명의 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법에 따르면, 다채널의 신경 신호들 간의 네트워크 특성에 기반하여 질환특이적 지표 변화를 실시간으로 모니터링할 수 있다.

[0089] 본 발명의 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치 및 방법에 따르면, 다채널의 신경 신호들 간의 네트워크 특성에 기반하여 자극 파라미터들을 세부적으로 결정할 수 있다.

[0090] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0091] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치를 예시한 블록도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부를 세부적으로 예시한 블록도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부의 동작을 좀더 세부적으로 예시한 순서도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부의 신경 신호쌍 상관관계수 계산 절차를 좀더 도식적으로 예시한 개념도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부의 동작을 좀더 세부적으로 예시한 순서도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부의 위상 동기화 지수 계산 절차를 좀더 도식적으로 예시한 개념도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 방법을 예시한 순서도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0092] 본문에 개시되어 있는 본 발명의 실시예들에 대해서, 특정한 구조적 내지 기능적 설명들은 단지 본 발명의 실시예를 설명하기 위한 목적으로 예시된 것으로, 본 발명의 실시예들은 다양한 형태로 실시될 수 있으며 본문에 설명된 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 아니 된다.
- [0093] 이하, 첨부한 도면들을 참조하여, 본 발명의 바람직한 실시예를 보다 상세하게 설명하고자 한다. 도면상의 동일한 구성요소에 대해서는 동일한 참조부호를 사용하고 동일한 구성요소에 대해서 중복된 설명은 생략한다.
- [0094] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치를 예시한 블록도이다.
- [0095] 도 1을 참조하면, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)는 다채널 신경 신호 측정부(11), 신경 네트워크 분석부(12), 전기 자극 파라미터 조절부(13), 전기 자극 생성부(14) 및 전기 자극 전극(15)을 포함할 수 있다.
- [0096] 좀더 구체적으로, 다채널 신경 신호 측정부(11)는 예를 들어 복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득할 수 있다. 예를 들어, 복수의 신경 전극들은 미세 전극 어레이(MEA, multiple electrode array), 경막하전극, 또는 심부 전극의 형태로 구현될 수 있다.
- [0097] 실시예에 따라 미세 전극 어레이는 전기 자극 전극(15)의 일부로서, 미세 전극 어레이를 통해 전기 자극의 인가와 신경 신호 획득이 동시에 이루어질 수 있다.
- [0098] 좀더 세부적으로 다채널 신경 신호 측정부(11)는 미세 전극 어레이로부터 신경 신호들을 수신하는 입력단, 전치증폭기, 저주파 필터 및 전기 자극 아티팩트(artifact by electrical stimulation) 제거 필터와 신호 저장부를 포함할 수 있다. 미세 전극 어레이가 전기 자극 전극(15)을 겸할 경우에, 실질적인 신경 신호에 비해 전기 자극 신호는 훨씬 크기 때문에, 전기 자극이 인가되는 구간에 검출된 신경 신호의 파형은 전기 자극 신호의 파형에 가려지게 되는데, 이러한 전기 자극 신호 파형을 전기 자극 아티팩트라고 한다. 다만, 인가되는 전기 자극 신호의 파형을 알고 있기 때문에 검출된 신경 신호에서 전기 자극 신호의 파형을 제거하는 방식으로 실제 신경 신호를 복구할 수 있다.
- [0099] 획득된 다채널 신경 신호는 신경 네트워크 분석부(12)에 인가되어, 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수에 기반하는 신경 신호들 사이의 기능적 연결성 분석과, 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하는 신경 집단들 사이의 기능적 연결성 분석이 각각 수행된다.
- [0100] 여기서 단일 신경 신호는 다채널 신경 신호를 고대역 통과 필터에 통과시키고 스파이크 분류(spike sorting) 기법을 통해 특정 뉴런의 독특한 신경 신호로 식별한, 스파이크 트레인(spike train)을 가지는 신경 신호이다.
- [0101] 이를 위해 신경 네트워크 분석부(12)는 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하고, 또한 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출할 수 있다.
- [0102] 이때, 실시예에 따라, 신경 네트워크 분석부(12)는 단일 신경 신호 기반의 신경 신호쌍 상관 계수들만을 도출하거나 또는 국소적 뇌전위 신호 기반의 위상 동기화 지수들만을 도출할 수 있고, 두 가지를 함께 도출할 수도 있다.
- [0103] 나아가, 신경 네트워크 분석부(12)는 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들 중 어느 한 종류의 값들 또는 두 종류의 값들 모두를 기초로 전기 자극 신호의 적합성을

판정할 수 있다.

- [0104] 예를 들어, 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들이 높을수록, 또는 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들이 높을수록 전기 자극 신호의 적합성 값이 높게 산출될 수 있다.
- [0105] 통상적으로, 전기 자극 신호의 적합성은 전기 자극 신호가 환자의 신경/정신과적 질환에 따른 통증 또는 장애 정도에 부합하는 정도에 관한 지표로 알려져 있다.
- [0106] 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)의 궁극적인 목적은, 전기 자극을 인가함에 있어서, 단일 신경 간에, 신경집단 간에, 또는 뇌 영역 간의 상호 작용에 의한 뇌 신경 활동을 모니터링하고 환자의 신경/정신과적 질환과 통증 또는 장애 정도에 따라 적절한 전기 자극을 생성 및 인가하여 질환을 치료하고 통증을 경감하며 장애를 해소하는 것이다.
- [0107] 따라서, 전기 자극 신호의 적합성을 판단하는 구체적인 기준이나 절차, 적합성 지표의 구체적인 산출 방식은 환자의 질환, 통증, 장애 내지 그 밖의 조건에 따라 얼마든지 다르게 정의될 수 있다.
- [0108] 다만 전기 자극 신호의 적합성이 어떤 식으로 정의되더라도, 질환을 치료하고 통증을 경감하며 장애를 해소하는데에 효과적일수록 전기 자극 신호의 적합성이 우수하게 평가될 것이라는 점은 공통적이다. 이에 따라, 환자가 어떠한 상황에 있더라도, 적합성이 개선되는 방향으로 전기 자극 신호의 파라미터 값을 가변적으로 결정할 수 있음은 명백하다.
- [0109] 전기 자극 파라미터 조절부(13)는 신경 네트워크 분석부(12)의 적합성 판단에 따라 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정한다. 전기 자극의 파라미터 값은 예를 들어 전기 자극 신호의 주파수, 세기, 펄스 지속 시간, 파형, 포락선 등이다.
- [0110] 실시예에 따라, 전기 자극의 파라미터 값은 전기 자극 전극(15)의 복수 개의 전극 각각에 인가되는 전기 자극 신호들마다 다르게 결정될 수 있다.
- [0111] 전기 자극 생성부(14)는 전기 자극 파라미터 값에 따라 전기 자극 펄스 신호를 생성하여 뇌 신경에 부착된 전기 자극 전극(15)에 인가한다. 전기 자극 전극(15)은 전기 자극 펄스 신호를 인가하기 위해 별도로 뇌와 같은 생체 조직에 부착될 수도 있고, 실시예에 따라서는 다채널 신경 신호 측정부(11)에서 다채널 신경 신호를 획득하는 복수의 신경 전극들과 일체적으로 구현될 수 있다.
- [0112] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부를 세부적으로 예시한 블록도이다.
- [0113] 도 2를 참조하면, 신경 네트워크 분석부(12)는 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들로서 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해 스파이크들의 분포 특성의 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출하는 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121), 및/또는 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들로서 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출하는 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부(122)와 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들 및/또는 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정하는 전기 자극 적합성 판정부(123)를 포함할 수 있다.
- [0114] 실시예에 따라, 신경 네트워크 분석부(12)는 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121) 또는 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부(122) 중 어느 한 구성요소만 포함할 수 있다. 이 실시예에서는 전기 자극 적합성 판정부(123)는 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들 또는 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들 중 어느 한 종류의 값들에 기초하여 전기 자극 신호의 적합성을 판정할 수 있다.
- [0115] 다른 실시예에서는 신경 네트워크 분석부(12)는 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)와 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부(122)를 모두 포함할 수 있다. 이 실시예에서는 전기 자극 적합성 판정부(123)는 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들 및 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들 모두에 기초하여 전기 자극 신호의 적합성을 판정할 수 있다.
- [0116] 실시예에 따라, 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)는 다채널 신경 신호를 고대역 통과 필터링하고 스파이크 소팅(spike sorting) 기법을 이용하여 복수 개의 단일 신경 신호들을 생성하며, 복수 개의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들로서 구성되는 단일 신경 신호쌍마다, 스파이크들의 분포 특성에 기초

하여 신경 신호쌍 상관 계수를 도출한다.

- [0117] 좀더 구체적으로 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)의 동작을 설명하기 위해 도 3을 참조하면, 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)의 동작을 좀더 세부적으로 예시한 순서도이다.
- [0118] 도 3에서, 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)는, 단계(S31)에서, 다채널 신경 신호 측정부(11)로부터 다채널 신경 신호를 입력받는다.
- [0119] 단계(S32)에서, 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부(121)는, 다채널 신경 신호에 대해 고대역 통과 필터링을 수행하고 스파이크 소팅하여 복수 개의 단일 신경 신호들을 생성한다.
- [0120] 고대역 통과 필터링된 다채널 신경 신호는 스파이크 트레인이라고 불리는 일련의 피크 파형들을 가진다.
- [0121] 스파이크는 시냅스 사이에서 신경 전달 물질이 방출되고 신경 전달 물질이 수용체에 결합하는 과정에서 생체 전류가 급격히 늘었다가 줄어들면서 나타나는 신호 파형이다. 서로 다른 뉴론들에서 각자 스파이크들이 발생하는데, 각 뉴론마다 발생하는 스파이크들은 신호 파형이 독특하기 때문에 서로 쉽게 구별될 수 있다고 알려져 있다.
- [0122] 이에 따라, 독특한 신호 파형을 가지는 각각의 스파이크들을 소팅(sorting)하면 각 뉴론마다의 개별적인 단일 신경 신호를 분리해 낼 수 있다. 이를 스파이크 소팅 기법이라고 한다.
- [0123] 단계(S33)에서, 복수 개의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들으로써 구성되는 단일 신경 신호쌍을 생성한다.
- [0124] 예를 들어, n 개의 단일 신경 신호들에 의해 $n*(n-1)/2$ 개의 단일 신경 신호쌍들이 생성될 수 있다.
- [0125] 단계(S34)에서, 생성되는 단일 신경 신호쌍마다, 두 단일 신경 신호들 각각의 스파이크들의 분포 특성에 기초하여 신경 신호쌍 상관 계수를 도출한다.
- [0126] 구체적으로, 스파이크 분포 특성은 매 시구간마다의 스파이크 개수에 기초하고, 신경 신호쌍 상관 계수는 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 통계적 상관 관계에 기초하여, 예를 들어, 두 단일 신경 신호들의 스파이크 개수 값들의 공분산과 두 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수 값의 분산에 기초하여, 다음 수학적 식 1과 같이 도출될 수 있다.

수학적 식 1

$$\rho_{ij} = \frac{Cov(s_i(T), s_j(T))}{\sqrt{Var(s_i(T), s_i(T)) \cdot Var(s_j(T), s_j(T))}}$$

- [0127]
- [0128] 여기서, ρ_{ij} 는 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수이고, T는 스파이크 분포 특성을 관찰하기 위한 시구간의 길이이며, $s_i(T)$ 와 $s_j(T)$ 는 시구간 길이 T 동안의 i 번째와 j 번째 단일 신경 신호들 각각의 스파이크 개수들이고, $Cov(x, y)$ 는 x와 y의 공분산(covariance)이고, $Var(x, x)$ 는 x의 분산(variance)이다.
- [0129] 신경 신호쌍 상관 계수 ρ_{ij} 는 여러 단일 신경 신호들 중 임의의 두 단일 신경 신호들 사이에 기능적 연결성의 정도를 정량화할 수 있는 지표이다.
- [0130] 신경 신호쌍 상관 계수가 1에 가까울수록 두 단일 신경 신호가 기능적으로 강하게 연결(connected)되었거나 동기화(synchronized)되었다고 볼 수 있다.
- [0131] 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해 신경 신호쌍 상관 계수 값들을 도출함으로써, 본 발명의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)는 단일 신경 신호 기반으로 신경 네트워크의 동작 특성을 관찰할 수 있다.
- [0132] 예를 들어, 어떤 부위의 신경 네트워크에서 전체적으로 1에 가까운 높은 신경 신호쌍 상관 계수들이 도출되었다면, 그 부위가 전체적으로 특정 기능을 함께 수행하는 부위일 가능성이 높다고 볼 수 있다. 그러한 부위에 전기 자극 전극을 부착한다면 특정한 기능 장애나 질환에 대해 좀더 효과적인 모니터링할 수 있을 것이고, 적합성

높은 전기 자극 신호를 인가할 수 있을 것이다.

- [0133] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부의 신경 신호쌍 상관관계수 계산 절차를 도식적으로 예시한 개념도이다.
- [0134] 도 4를 참조하면, 좌상단의 그림에서, 다채널 신경 신호로부터 고주파 통과 필터링 및 스파이크 소팅 기법을 거쳐 n 개의 단일 신경 신호들 $s_1(t)$, $s_2(t)$, ..., $s_n(t)$ 이 생성된다. 각각의 단일 신경 신호들 $s_1(t)$, $s_2(t)$, ..., $s_n(t)$ 은 장시간에 걸쳐 분포하는 스파이크 파형들을 가진다.
- [0135] 우상단의 그림에서, n 개의 단일 신경 신호들 $s_1(t)$, $s_2(t)$, ..., $s_n(t)$ 은 소정의 시구간 T 마다 스파이크 분포 특성에 기초하여 상호 상관 관계의 정도가 분석될 수 있다. 만약 어떤 두 단일 신경 신호들 $s_i(t)$ 및 $s_j(t)$ 가 밀접한 관계를 가진다면, 스파이크들이 분포하는 양상도 비슷하게 나타날 것이다.
- [0136] 이러한 밀접한 상관 관계는 실시예에 따라 다양하게 정량화될 수 있다. 예를 들어, 상관 관계는 두 단일 신경 신호들의 파형을 상관 연산하여 연산된 상관 값으로써 정량화되거나, 두 단일 신경 신호들의 파형의 유사도으로써 정량화할 수도 있다.
- [0137] 실시예에 따라서는, 우상단의 그림과 같이, 각 시구간 T 마다 스파이크 개수의 유사성에 따라 상관 관계를 정량화할 수도 있다.
- [0138] 도 4의 우하단에서, $s(T)$ 를 T 마다의 스파이크 개수 값이라 하면, 두 단일 신경 신호들 $s_i(t)$ 및 $s_j(t)$ 의 신경 신호쌍 상관 계수 ρ_{ij} 는 예를 들어 상술한 수학적 식 1과 같이 주어질 수 있다.
- [0139] 좌하단에서, 모든 가능한 조합의 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해 신경 신호쌍 상관 계수들의 값이 계산되면, 이를 2차원적으로 배열하여 신경 네트워크 특성을 시각적으로 관찰할 수 있다. 음영이 진할수록 높은 상관 관계를 의미한다.
- [0140] 다시 도 2로 돌아가서, 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부(122)는 다채널 신경 신호를 관심 주파수 대역에서 대역 통과 필터링하여 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들을 생성하고, 생성된 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해, 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상차에 기초하여 국소적 뇌전위 신호쌍의 위상 동기화 지수를 도출한다.
- [0141] 좀더 구체적으로 국소적 뇌전위 신호 기반 네트워크 분석부(122)의 동작을 설명하기 위해 도 5를 참조하면, 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부의 동작을 좀더 세부적으로 예시한 순서도이다.
- [0142] 도 5를 참조하면, 국소적 뇌전위 신호 기반 네트워크 분석부(122)는, 단계(S51)에서, 다채널 신경 신호 측정부(11)로부터 다채널 신경 신호를 입력받는다.
- [0143] 단계(S52)에서, 국소적 뇌전위 신호 기반 네트워크 분석부(122)는, 다채널 신경 신호에 대해 소정의 관심 주파수 대역에 관한 대역 통과 필터링을 수행하여 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들을 생성한다.
- [0144] 예를 들어 파킨슨씨 병이나 신경병증성 통증 환자에게는 시상-피질 간의 비정상적인 상호 작용이 세타(theta) 대역, 즉 4 ~ 8 Hz 대역에서 발견된다고 알려져 있는데, 이 경우에 국소적 뇌전위 신호들을 생성하기 위한 통과 주파수 대역은 4 ~ 8 Hz 대역이다. 감마 대역이라면 통과 주파수 대역은 35 ~ 45 Hz 대역이다.
- [0145] 단계(S53)에서, 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들으로써 구성되는 국소적 뇌전위 신호쌍을 생성한다.
- [0146] 예를 들어 m 개의 국소적 뇌전위 신호들에 의해 $m*(m-1)/2$ 개의 국소적 뇌전위 신호쌍들이 생성될 수 있다.
- [0147] 단계(S54)에서, 생성되는 국소적 뇌전위 신호쌍마다, 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값에 기초하여 순간 위상차를 산출한다.
- [0148] 구체적으로, 국소적 뇌전위 신호쌍의 두 국소적 뇌전위 신호들에 대해 다음 수학적 식 2와 같은 힐버트 변환(Hilbert Transform)을 수행하고, 다음 수학적 식 3과 같이 순간 위상 값 $\theta(t)$ 을 각각 연산한다. 힐버트 변환의

물리적 의미는 어떤 신호를 모든 주파수 성분에 대해 90° , 즉 $\pi/2$ 위상만큼 지연시키는 변환이다. 어떤 신호 $x(t)$ 와 힐버트 변환 신호 $\tilde{x}(t)$ 에 의해 구성되는 복소 함수 $Z(t)$ 는 시간에 따라 변하는 임의의 신호 $x(t)$ 의 해석에 사용될 수 있으며, 복소 함수 $Z(t)$ 의 크기는 신호 $x(t)$ 의 포락(envelope)에 해당하고, 수학식 3과 같이 복소 함수 $Z(t)$ 의 위상 $\theta(t)$ 은 신호 $x(t)$ 의 위상이다.

수학식 2

$$\tilde{x}(t) = H[x(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(u)}{(t-u)} du$$

수학식 3

$$\theta(t) = \arctan \frac{\tilde{x}(t)}{x(t)}$$

단계(S55)에서, 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들 사이의 순간 위상차에 기초하여 위상 동기화 지수를 도출한다.

구체적으로, 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 값들의 차이인 순간 위상차가 시간에 따라 얼마나 일정하게 유지되는지 그 정도에 따라 두 국소적 뇌전위 신호들 사이의 위상 동기화 정도를 정량화하여 위상 동기화 지수(PLV, phase locking value)를 산출할 수 있다.

좀더 구체적으로, i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상 값 θ_i 와 θ_k 의 위상 동기화 지수(PLV)는 다음 수학식 4와 같이 산출될 수 있다.

수학식 4

$$PLV_{i,k} = \frac{1}{T} \left| \sum_{t=1}^T e^{j(\theta_i - \theta_k)} \right|$$

수학식 4에서 $PLV_{i,k}$ 는 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 위상 동기화 지수이고, T는 국소적 뇌전위 신호에서 위상 동기화 지수를 산출하기 위해 순간 위상 값들을 관찰하는 시구간의 길이이고, t는 한 샘플 시간이며, θ_i 와 θ_k 는 각각 i번째 및 k번째 국소적 뇌전위 신호들의 순간 위상들이다. j는 허수(imaginary number)이다.

수학식 4의 위상 동기화 지수(PLV)는 0부터 1 사이의 실수로 도출되며 1에 가까울수록 두 국소적 뇌전위 신호들이 기능적으로 강하게 연결되어 있거나 동기화되어 있음을 의미한다.

통상적으로 수학식 4와 같은 위상 동기화 지수는 인가하는 전기 자극과 검출되는 신경 신호 사이에 연관 관계를 정량화하여 전기 자극의 적합성을 높이기 위해 이용되는 수단이지만, 본 발명에서는 두 개의 검출 신호들 사이의 연관 관계를 정량화하여 서로 연관 관계가 높은 검출 신호들을 찾기 위한 수단이다.

모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 동기화 지수 값들을 도출함으로써, 본 발명의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)는 국소적 뇌전위 신호 기반으로 신경 네트워크의 동작 특성을 관찰할 수 있다.

- [0159] 예를 들어, 어떤 부위의 신경 네트워크에서 전체적으로 1에 가까운 높은 위상 동기화 지수들이 도출되었다면, 그 부위는 전체적으로 특정 기능을 함께 수행하는 부위일 가능성이 높다고 볼 수 있다. 그러한 부위에 전기 자극 전극을 부착한다면 특정한 기능 장애나 질환에 대해 좀더 효과적인 모니터링할 수 있을 것이고, 적합성 높은 전기 자극 신호를 인가할 수 있을 것이다.
- [0160] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치의 신경 네트워크 분석부 내의 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부의 위상 동기화 지수 계산 절차를 좀더 세부적으로 예시한 개념도이다.
- [0161] 도 6을 참조하면, 좌상단의 도식에서 예시되는 다채널 신경 신호를 관심 주파수 대역에 관하여 대역 통과 필터링하면, 중상단의 도식과 같이 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들이 생성된다.
- [0162] 우상단의 도식에서는, 임의의 두 개의 국소적 뇌전위 신호들로 이루어진 국소적 뇌전위 신호쌍에 관하여, 두 국소적 뇌전위 신호들 각각의 순간 위상 파형들 $\theta(t)$ 과 그 위상차가 관찰된다.
- [0163] 우하단의 도식에서는 두 위상 파형들의 위상차에 관하여 위상 동기화 지수가 산출되고, 좌하단에서는, 모든 가능한 조합의 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 동기화 지수들의 값이 계산되면, 이를 2차원적으로 배열하여 신경 네트워크 특성을 시각적으로 관찰할 수 있다. 음영이 진할수록 높은 상관 관계를 의미한다.
- [0164] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 방법을 예시한 순서도이다.
- [0165] 도 7을 참조하면, 단계(S71)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 복수의 신경 전극들을 이용하여 다채널 신경 신호를 획득한다.
- [0166] 단계(S72)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 다채널 신경 신호로부터 생성되는 단일 신경 신호들의 신경 신호쌍 상관 계수에 기반하는 신경 신호들 사이의 기능적 연결성 분석을 수행할 수 있다.
- [0167] 구체적으로, 단계(S72)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 단일 신경 신호들 중 선택되는 두 개의 단일 신경 신호들로서 구성되는 모든 가능한 단일 신경 신호쌍들의 각각에 대해 스파이크들의 분포 특성 분석을 통해 신경 신호쌍 상관 계수들을 도출함으로써 신경 신호들 사이의 기능적 연결성 분석을 수행할 수 있다.
- [0168] 좀더 구체적으로, 단계(S72)는, 도 3의 단계(S31) 내지 단계(S34)의 동작들을 포함할 수 있다.
- [0169] 단계(S73)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 다채널 신경 신호로부터 생성되는 국소적 뇌전위 신호들의 위상 차이에 기반하는 신경 집단들 사이의 기능적 연결성 분석을 수행할 수 있다.
- [0170] 구체적으로, 단계(S73)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 다채널 신경 신호에서 생성되는 복수 개의 국소적 뇌전위 신호들 중 선택되는 두 개의 국소적 뇌전위 신호들로서 구성되는 모든 가능한 국소적 뇌전위 신호쌍들의 각각에 대해 위상 차이 분석을 통해 위상 동기화 지수들을 도출함으로써 신경 집단들 사이의 기능적 연결성 분석을 수행할 수 있다.
- [0171] 좀더 구체적으로, 단계(S73)는 도 5의 단계(S51) 내지 단계(S55)의 동작들을 포함할 수 있다.
- [0172] 단계(S74)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 도출된 단일 신경 신호쌍들의 상관 계수 값들과 국소적 뇌전위 신호쌍들의 위상 동기화 지수 값들을 기초로 전기 자극 신호의 적합성을 판정할 수 있다.
- [0173] 단계(S75)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 전기 자극 신호의 적합성 판정 결과에 따라, 뇌에 가해질 전기 자극의 파라미터 값을 결정할 수 있다. 전기 자극의 파라미터 값은 예를 들어 전기 자극 신호의 주파수, 세기, 펄스 지속 시간, 파형, 포락선 등이다.
- [0174] 실시예에 따라, 전기 자극의 파라미터 값은 전기 자극 전극(15)의 복수 개의 전극 각각에 인가되는 전기 자극 신호들마다 다르게 결정될 수 있다.
- [0175] 단계(S76)에서, 신경 네트워크 반응 기반의 페루프형 전기적 뇌 자극 장치(10)가, 전기 자극 파라미터 값에 따라 전기 자극 펄스 신호를 생성하여 뇌 신경에 부착된 전기 자극 전극(15)에 인가할 수 있다. 전기 자극 전극(15)은 전기 자극 펄스 신호를 인가하기 위해 별도로 뇌와 같은 생체 조직에 부착될 수도 있고, 실시예에 따라

서는 다채널 신경 신호가 획득되는 복수의 신경 전극들과 일체적으로 구현될 수 있다.

[0176] 본 실시예 및 본 명세서에 첨부된 도면은 본 발명에 포함되는 기술적 사상의 일부를 명확하게 나타내고 있는 것에 불과하며, 본 발명의 명세서 및 도면에 포함된 기술적 사상의 범위 내에서 당업자가 용이하게 유추할 수 있는 변형예와 구체적인 실시예는 모두 본 발명의 권리범위에 포함되는 것이 자명하다고 할 것이다.

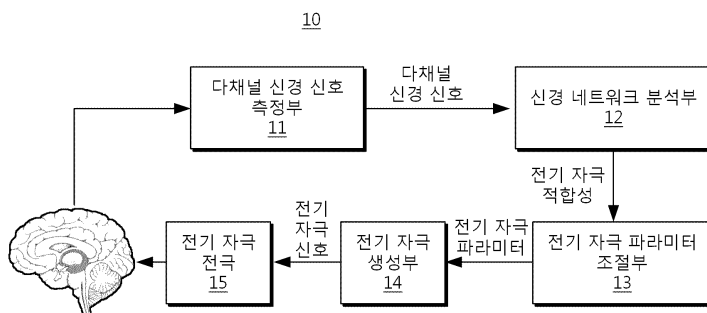
[0177] 또한, 본 발명에 따른 장치는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 컴퓨터가 읽을 수 있는 코드로서 구현하는 것이 가능하다. 컴퓨터가 읽을 수 있는 기록매체는 컴퓨터 시스템에 의하여 읽힐 수 있는 데이터가 저장되는 모든 종류의 기록장치를 포함한다. 기록매체의 예로는 ROM, RAM, 광학 디스크, 자기 테이프, 플로피 디스크, 하드 디스크, 비휘발성 메모리 등을 포함한다. 또한 컴퓨터가 읽을 수 있는 기록매체는 네트워크로 연결된 컴퓨터 시스템에 분산되어 분산방식으로 컴퓨터가 읽을 수 있는 코드가 저장되고 실행될 수 있다.

부호의 설명

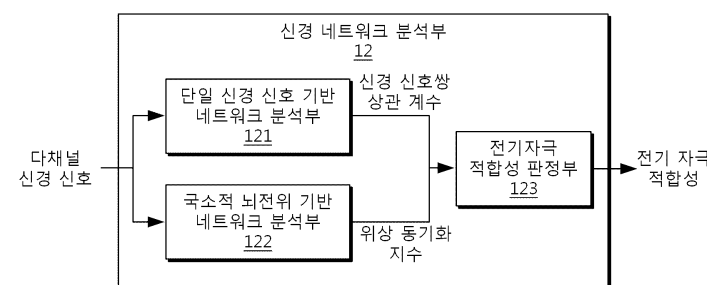
- [0178]
- 10 페루프형 전기적 뇌 자극 장치
 - 11 다채널 신경 신호 측정부
 - 12 신경 네트워크 분석부
 - 121 단일 신경 신호 기반 네트워크 분석부
 - 122 국소적 뇌전위 기반 네트워크 분석부
 - 123 전기 자극 적합성 판정부
 - 13 전기 자극 파라미터 조절부
 - 14 전기 자극 생성부
 - 15 전기 자극 전극

도면

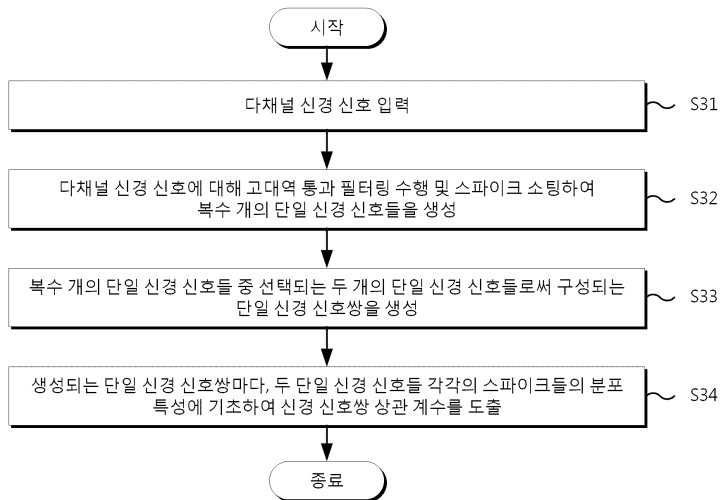
도면1



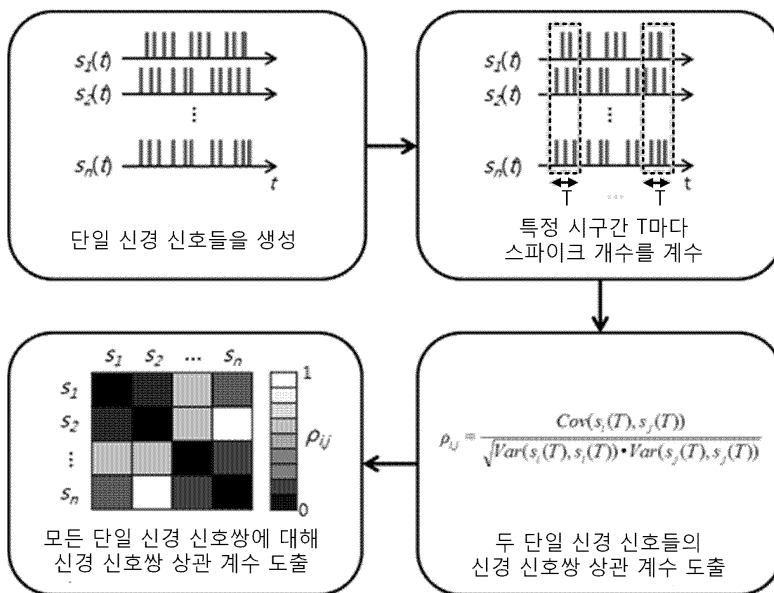
도면2



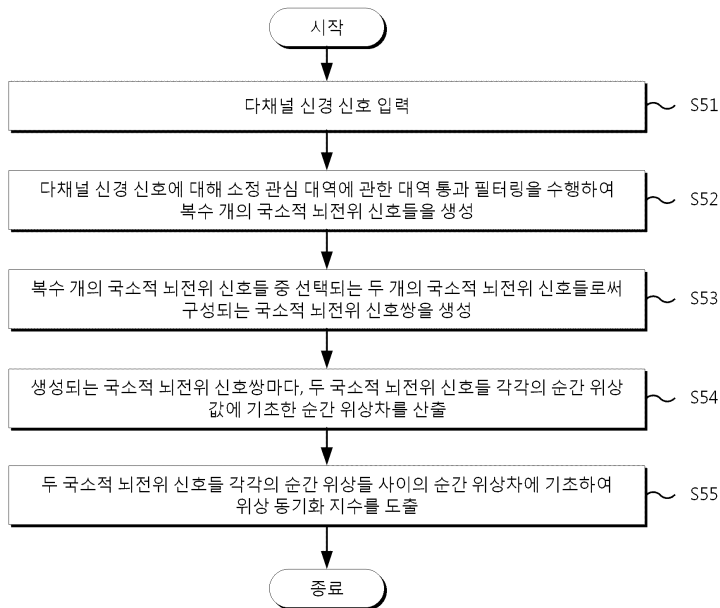
도면3



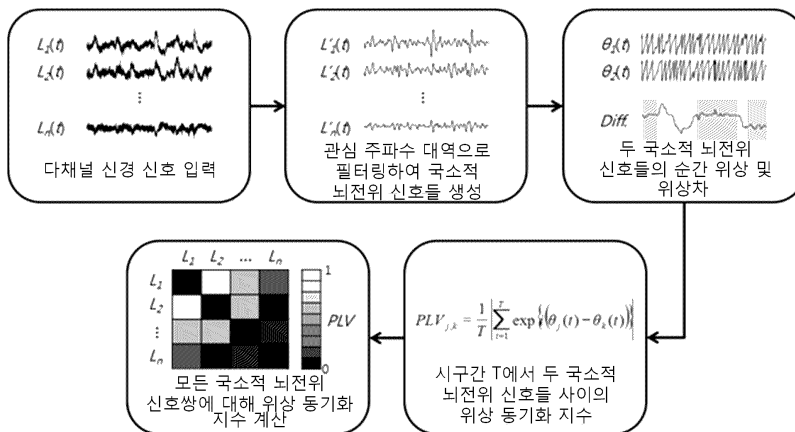
도면4



도면5



도면6



도면7

