비침습 다중지역 혈액-뇌 장벽 개방을 위한 자기공명 호환 저강도 집속 초음파 주사 장치

Magnetic Resonance Comparable Quadrisect Annular Array for Non-invasive Opening Blood-Brain-Barrier in Multiple Focal Regions

장서연[1,2] · 박진형[1,2,3] | Seoyun Chang · Jinhyoung Park

[1]Department of Biomedical Engineering,
[2]Department of Intelligent Precision Healthcare Convergence,
[3]Biomedical Institute for Convergence, Sungkyunkwan University,
2066, Seobu-ro, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi 16419, Korea
E-mail: jin.park@skku.edu

1. 서론

초음파는 20 kHz 이상의 주파수를 가진 음향 에너지로, 에너지가 매질을 통해 전파되는 동안 매질의 음향 임피던스 특성에 따라 초음파 에너지의 일부가 투과되고 반향되는 특성을 사용하여 영상 장치를 구현한다. 초음파 영상 장치는 전기 신호를 초음파 신호로 변환시키거나 반향되는 음향 신호를 감지하여 전기 신호로 변환시켜주는 초음파 변환자와, 전기신호의 송수신 및 수신된 신호를 영상화해주는 초음파 시스템으로 구성되어 있다. 초음파 변환자를 구성하는 주된 소자인 압전 소자의 양단에 전기 신호를 가하게 되면 압전소자의 전기적 편향 특성에 따라 음향 신호가 발생되는데, 이때 음향신호가 발생되는 초음파 변환자의 표면은 작은 그리드로 나누어져 개별 음향 신호를 발생하게 되며, 각각의 음향 신호가 매질 속으로 전파되어 특정 위치와 시간에서 동일한 위상을 가지게 될 때 초음파 에너지가 집속 되었다고 정의한다.

초음파 빔을 집속하는 방법에는 변환자의 표면을 구 표면의 일부분이 되도록 오목면으로 디자인하여 구의 중심에 초음파 빔이 집속되도록 하는 방법과, 초음파 빔을 굴절시키는 렌즈를 변환자의 전면에 부착시켜 초음파 빔을 특정 위치에 집속시키는 방법이 있다.[1] 이러한 방법들을 사용하면 단일 초음파 변환자와 이를 운영하는 단일 송신 채널을 가지는 시스템으로 초음파 빔을 단일 위치에 효율적으로 집속시킬 수 있어 그동안 고강도 집속 초음파(high intensity focused ultrasound, HIFU)를 만드는 데에 사용되어 왔다. 이를 사용한 HIFU의 경우 외과적인 수술 없이 국소 부위에 집중된 초음파 에너지를 전달하여 온도를 올려 병변을 제거할 수 있는데,[2] 치료 영역이 넓을 경우 초점의 위치를 변경하기 위해 기계적으로 변환자의 위치를 이동해야 한다는 한계점을 지닌다.[3] 이를 보완하기 위해, 전자적으로 초음파 빔의 집속 위치를 변경할 수 있는 헬맷형 위상 배열 초음파 변환자 및 구동 시스템이 개발되었으나, 이는 주로 뇌 심부에서 초음파 빔의 집속 위치를 변경시키는데 효율적이도록 디자인되어 있다.[4] 또한, HIFU용 단일 또는 어레이 초음파 변환자들은 초음파 집속 시 집속 위치

Author

장서연

2020 성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과 (학사)
2020-현재 성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과 (석사과정)

박진형

2002 서울대학교 천문학과 (학사)
2004 서울대학교 의용생체공학전공학과 (석사)
2004-2008 SIEMENS 선임연구원
2011 Univ. S. Calif. Biomedical Engineering학과 (박사)
2012-2012 Univ. S. Calif. (Post-Doc.)
2013-2016 Philips, CA, USA, Sr. Engineer
2016-현재 성균관대학교 글로벌바이오메디컬공학과 조교수

가 병변이 아닌 정상 조직에 있을 경우 정상 조직을 파괴할 수 있으므로 자기공명영상장치(magnetic resonance imaging, MRI)의 온도 영상으로 초음파 집속 위치의 확인이 필수적이므로 자기공명 호환이 되는 물질 또는 구조로 구성되어 있어야 한다.

집속 초음파의 에너지를 조직을 손상시키지 않을 정도로 약하게 주사하는 저강도 집속 초음파(low intensity focused ultrasound, LIFU) 기술은 뇌 내 혈액-뇌 장벽을 일시적으로 개방시켜 약물을 전달하는 수단으로 많은 연구가 이루어져 왔다.[5] 혈액-뇌 장벽은 뇌 혈관 내로 독성 물질의 침투를 막아 뇌를 보호하는 구조물로써, 뇌 질환 치료를 위한 약물 전달에도 큰 장벽이 되고 있다. 2-3 μm의 직경을 가지고, 불소 가스로 채워진 인지질 마이크로 버블은 보통 의료 초음파 영상의 조영제로 사용되어왔는데, 혈관 내로 주입 후 뇌 속에 도달하였을 때 저강도 초음파 에너지를 집속시켜주면, 마이크로 버블의 진동으로 인해 혈액-뇌 장벽이 개방된다는 많은 연구를 통해 혈액-뇌 장벽 개방의 매개체로의 효용성이 대두되었다.[6]

LIFU를 이용한 혈액-뇌 장벽 개방 기술은 뇌 종양 치료에서 유용할 것으로 예상되지만, 지금까지 LIFU 연구를 위해 사용되었던 초음파 장비들은 대부분 HIFU용으로 개발되었기 때문에 단일 집속 위치를 가지고 있거나 집속의 위치가 뇌 심부로 제한되어 있는 반면, 뇌종양과 같이 약물 전달이 필요한 질환은 뇌 심부뿐만 아니라 뇌 피질에 걸쳐 치료 지점이 존재하므로, 기존의 HIFU용으로 사용되던 초음파 시스템을 LIFU 약물 전달을 위한 용도로 사용하기에는 제약점이 있다. 초음파 영상을 위해 사용되던 어레이 구조 중, 환형 어레이 구조의 초음파 변환자는 깊이 방향의 집속 지점을 조절할 수 있다고 알려져 있다.[7] 최근에는 이를 기계적인 스캐너와 결합하거나 전기적으로 조절하여 여러 임의적인 지점에서의 집속이 가능하게 해[8] 혈액-뇌 장벽을 여는 연구가 진행되었다. 하지만, 환형 어레이가 가지고 있는 닫힌 루프 형태의 전극은 MRI에서 와전류를 쉽게 형성하고, 이로 인한 유도 자기장이 발생하여 MRI 영상 이미지에 왜곡을 가져올 수 있음이 보고되었다.[9] 따라서, 본 특집에서는 환형 어레이를 사분할시킨 구조의 초음파 변환자를 구현하여, 환형 어레이로써의 기능을 그대로 유지하면서 MRI 내에서 영상의 왜곡을 줄일 수 있는 기술을 제안하려 한다. 이 기술의 구현을 위해, 전통적인 환형 어레이와 분할 환형 어레이를 동시 제작하여 MRI 내에서의 호환성을 비교하고, 분할 환형 어레이의 성능을 선보이기 위해 두개골 통과시 발생하는 초음파 빔 왜곡 보상 및 다중 초음파 집속 기능과 다중지역 혈뇌장벽 개방 기능을 선보이려 한다.

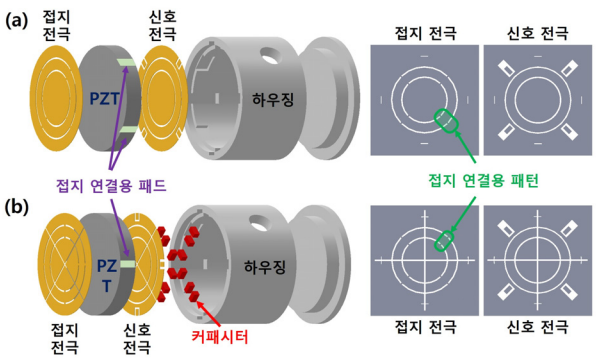

그림 1. (a) 분할되지 않은 환형 어레이 구조의 변환자(좌)와 리소그래피 마스크 패턴(우), (b) 사분할 된 환형 어레이 구조의 변환자(좌)와 리소그래피 마스크 패턴(우).

2. 본론

2.1 사분할 환형 어레이 변환자 제작

850 kHz의 중심주파수를 갖는 직경 31 mm, 두께 2 mm의 1-3 composite PZT(DL-53HD, Del Piezo, West Palm Beach, FL, USA)의 양면에 100 nm 두께의 Ti-Au 박막을 마그네트론 스퍼터를 사용하여 구현한 후, 포토리소그래피 방법을 사용하여 세 개의 링을 가지는 환형(그림 1a, 오른쪽) 및 사분할 환형(그림 1b, 오른쪽)의 금 전극 모양을 제작하였다. 사분할 전극들 중 신호면은 각각의 링 내의 분할된 소자들을 교류 신호 관점에서 연결된 회로로 구성하기 위해 분할된 전극을 커패시터를 사용하여 연결하였다. 접지 전극은 사분할 간 전극들은 연결하지 않고, 링과 링 사이에 500 μm 폭의 접지 연결 전극 패턴을 생성함으로써 연결하였고, 네 개의 접지 지역은 변환자의 옆면에 생성된 접지 연결된 패드를 통해 신호 전극 위에 접지 섬을 생성하여 접지선 연결이 가능하게 제작하였다. 세 개의 링만을 가지고 효율적으로 초음파 빔을 집속하기 위해 표면을 오목하게 가공하여, 물리적으로 초음파 빔을 깊이 60 mm에 집속시킴으로써 평면 표면을 가진 변환자의 경우보다 적은 송신 시간 지연 값을 사용할 수 있도록 디자인되었다. 1-3 composite는 에폭시가 부드러워지는 90 ℃로 예열된 오븐 내에 직경 120 mm를 가진 스테인리스스틸 공을 올려 두는 프레스-포커싱 공정을 사용하여 변환자의 표면을 오목하게 가공하였다. 사분할 환형 어레이 변환자의 성능을 시험하기 위해 분할되어 있지 않은 환형 어레이 변환자가 동일한 방법으로 제작되었다. 그림 1에서 하우징은 아크릴 재질로 제작되었으며, 커패시터는 자기공명 호환성을 가진다.

2.2 MRI와의 호환성 평가

제작된 환형 어레이는 자기공명에 호환되는 재질로 구성되었다. 하지만 폐루프를 가진 전극 형태는 인덕턴스를 가지는 코일의 기능을 수행하게 된다. 자기공명영상을 수행하

는 동안 그레디언트 또는 RF 펄스는 자성에 변화를 주게 되는데, 이때 발생하는 자성의 변화는 코일 내 와전류를 형성하고 이 와전류로 인한 유도 자기장이 발생하게 된다. 이로 인해 코일 내에서 자기장(B_1 field)의 왜곡이 생성된다. 이러한 자기장의 왜곡은 자기공명 신호의 강도를 약하게 하거나 강하게 하는 역할을 하여 환형 전극과 가까이 있는 영상 타겟에 왜곡을 유도하게 된다. 이러한 왜곡을 감쇄하기 위해 환형 어레이를 사분할하여 전극 표면 저항을 높여 코일의 Q 인자를 떨어뜨림으로써 코일로써의 기능을 저하시키고자 하였다. 반면, 환형 어레이 변환자로써의 기능을 유지하기 위하여 분할된 초음파 소자 간은 자기공명 호환 캐패시터를 사용하여 연결하였다.

제작된 변환자 패턴의 MRI 내 호환성을 평가하기 위해 American College of Radiology(ACR) 팬텀을 이용하여 B_1 mapping, spin-echo imaging, B_0 field mapping을 진행하였다. 변환자 패턴의 모양뿐만 아니라 변환자에 연결되는 케이블과 하우징의 영향도 확인하기 위해 각각의 테스트는 케이블과 하우징이 있는 경우와 없는 경우 모두에 대해 이루어졌다. 그 결과 케이블의 유무에 관계없이 사분할된 패턴의 변환자가 비분할 환형 변환자보다 영상 왜곡을 줄여줌을 확인할 수 있었다(그림 2). 예를 들면, 스핀-플립 각도가 사분할된 변환자에 비해 비분할 형태의 변환자에서 20% 정도 저하된 것을 확인할 수 있다(그림 2a).

2.3. 초음파 시스템의 제작

본 특집에서 제안한 사분할 환형 어레이 구조의 변환자를 이용하여 원하는 지점에 빔을 집속하고 혈액-뇌 장벽을 개방하는 실험을 진행하기 위한 초음파 다채널 송신 시스템을 제작하였다. 초음파 시스템은 크게 초음파 발생 장치와 신호 증폭 장치로 구성되어 있다(그림 3). 프로그래밍이 가능한 논리 회로 장치(complex programmable logic device, CPLD)를 이용하여 850 kHz의 신호를 생성하였고, 각각의 신호에 초음파 집속을 위한 초음파 송신 지연을 적용하여 신호를 증폭기로 이동시킨다. 신호 증폭기에서는 고전압 전원의 크기만큼 신호의 출력이 발생하는데, 고전압 전압을 변경함으로써 신호의 크기를 조절하였다. 증폭된 신호는 그림 3에서 보는 바와 같이 1:1 변압기를 거쳐 양극성 신호로 변환되고, 이후 변환자로 전달되었다.

2.4 사분할 환형 어레이 변환자를 이용한 경두개 집속

초음파 빔의 집속은 변환자의 표면에서 집속 위치까지 초음파 신호가 도달하기까지의 시간(time-of-flight, TOF)을 측정하고, 변환자 각각의 소자에 해당하는 TOF의 차이를 계산한 뒤, 각각의 소자에서 출발한 초음파 신호가 집속 지점에 동시에 도달하도록 TOF의 차이만큼 송신 시간 지연을 주는 방법으로 이루어진다. 개발된 변환자의 경우, 60 mm에 빔을 집속시킬 때에는 시간 지연이 필요하지 않지만, 변환자와 더 가까운 지역에 집속시킬 때에는 각 소자에서 집속 위치까지의 TOF가 다르므로 그 차이만큼 시간 지연을 가하여 초음파를 송신해야 한다(그림 4a). 한편, 초음파 진행 간에 두개골이 위치하였을 때 두개골 내 음향 전파 속도와 두개골 밀도는 뇌 조직 내의 속도와 밀도와는 차이가 있으므로 초음파 빔의 왜곡 현상이 발생한다. 그림 4b에서 보는 바와 같이, 두개골 내 초음파 빔의 굴절 및 전파 속도차

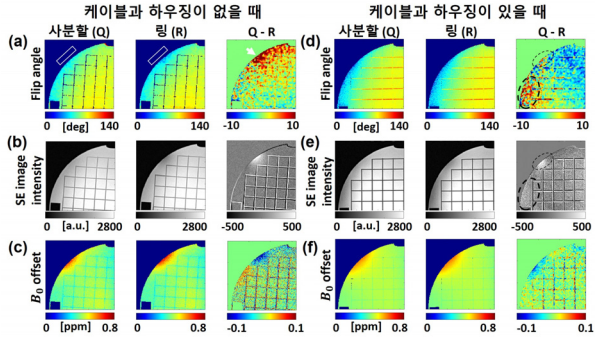

그림 2. (a,d) 스핀-플립 각도, (b,e) 스핀-에코 영상 각도와 (c,f) B_0 offset map. 사분할 환형 변환자(1열), 일반 환형 변환자(2열)와 1열과 2열의 차이(3열).

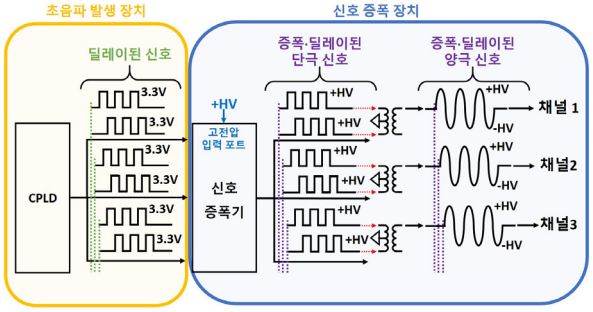

그림 3. 제작된 초음파 시스템의 모식도: (좌) 초음파 발생장치와 (우) 신호 증폭 장치.

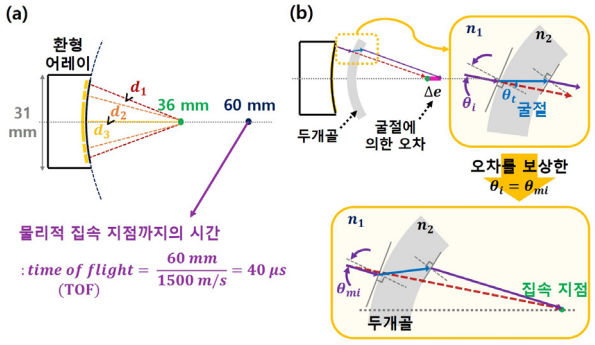

그림 4. (a) 두개골이 없을 때와 (b) 두개골이 있을 때 36 mm에 빔을 집속하기 위한 딜레이 계산 알고리즘.

를 감안하여 송신 시간 지연을 조절하면 두개골에 의한 왜곡 현상을 보상할 수 있다. 보상 값을 계산하는 알고리즘은 Matlab(Matlab2019a, Mathworks, Natick, MA, USA) 프로그래밍을 통하여 구현하였다.

계산된 송신 지연 시간으로 구현되는 집속의 정도를 확인하기 위해 하이드로폰을 이용하여 빔의 프로파일을 스캔하였다(그림 5). 36 mm에 집속시킬 때 사용한 딜레이를 원숭이 두개골이 있을 때 그대로 사용한 경우에는 두개골에 의한 왜곡이 일어나 목표한 지점보다 먼 곳에 집속이 되고 빔의 길이도 길어짐을 확인할 수 있고(그림 5b), 이를 두개골 왜곡을 보상한 값으로 집속한 결과 36 mm에 빔이 맺히는 것을 볼 수 있다(그림 5c). 각각의 채널에는 가운 데에서 바깥 순으로 두개골이 없을 때에는 750, 475, 0 ns의 딜레이를, 두개골이 있을 때에는 825, 550, 0 ns의 딜레이를 인가하였다. 이를 통해, 두개골을 보상하는 값을 사용하면 두개골이 없을 때와 유사한 초음파 빔 프로파일을 획득할 수 있다.

2.5 소동물의 다중지역 혈뇌 장벽 개방

위의 결과를 바탕으로 실제 소동물에서 혈액-뇌 장벽을 여는 연구가 진행되었다. 실험에는 16주 암컷 쥐가 사용되었고, 실험 동물 운영 위원회의 승인을 받아 진행되었다. 100 μL의 Evans blue를 대퇴부 정맥에 주입한 뒤, 5분 뒤 같은 곳에 200 μL의 마이크로버블을 주입하여 버블이 뇌 속에 도달하도록 기다린 후 초음파 자극을 가하였다. 쥐의 혈뇌 장벽을 개방하기 위해 28 mm와 32 mm에 집속할 수 있는 딜레이 값을 사용하였다. 하이드로폰 결과, 28 mm와 32 mm 각각의 집속 지점에서의 부압은 0.46, 0.31 MPa이었고

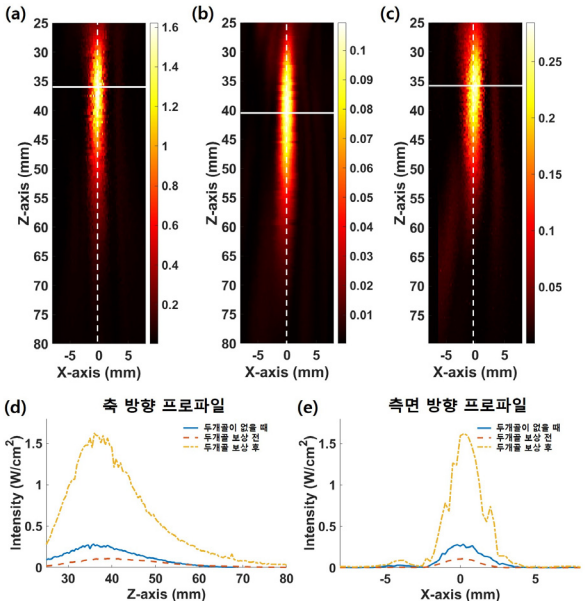

그림 5. (a) 원숭이 두개골 없이 36 mm에 집속했을 때, (b) 원숭이 두개골이 있을 때 왜곡 보상 없이 36 mm에 집속했을 때와 (c) 왜곡을 보상한 뒤 36 mm에 집속했을 때의 결과(단위: W/cm^2), 각 빔프로파일의 (d) 축방향 빔 프로파일과 (e) 측면 방향 빔 프로파일.

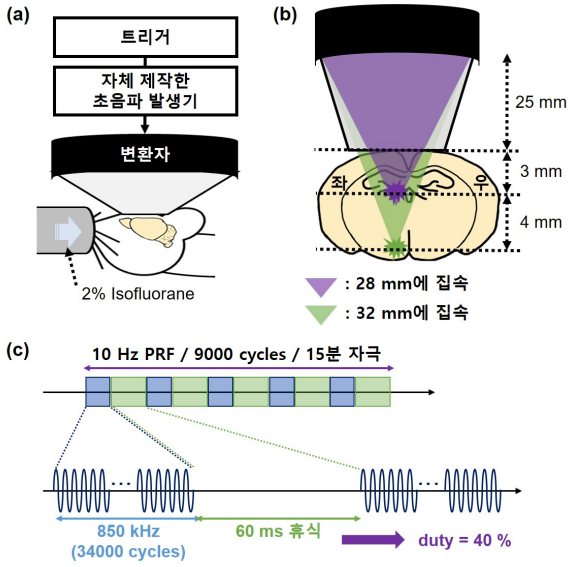

그림 6. (a) 쥐의 혈액-뇌 장벽을 개방하기 위한 실험 세팅, (b) 두 지점(기저 지역, 해마)을 목표로 하는 변환자와 (c) 실험에 이용된 초음파 자극 프로토콜.

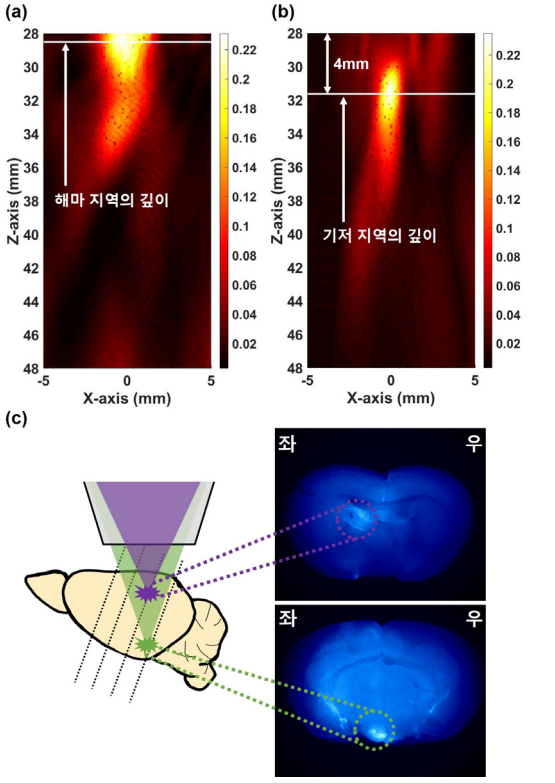

그림 7. (a) 28 mm와 (b) 32 mm에서의 하이드로폰 빔 프로파일 결과(단위: W/cm^2), (c) 해마(우측 상단)와 기저 지역(우측 하단)에 Evans blue로 염색된 결과.

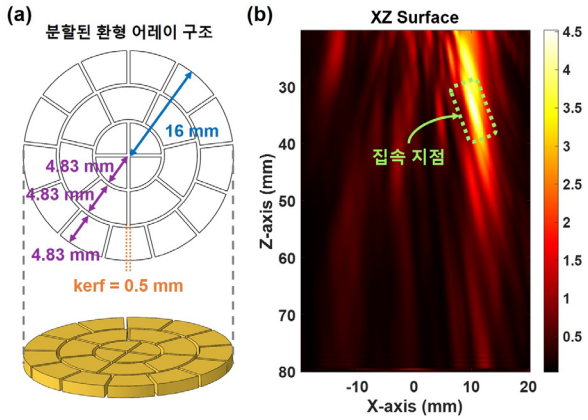

그림 8. (a) 시뮬레이션에 사용된 분할 환형 어레이의 구조와 (b) 임의의 지역에 초음파 빔을 집속시킨 시뮬레이션 결과.

(그림 7a,b), 초음파 자극은 10 Hz의 PRF와 40%의 duty cycle로 15분간 이루어졌다(그림 6c). 초음파 자극 30분 후 뇌를 관류한 뒤 형광현미경을 이용하여 Evans blue가 혈액-뇌 장벽을 지나 염색 유무를 확인하였다.

28 mm와 32 mm에 집속하였을 때 축 방향 -3 dB 빔 사이즈는 각각 3.76, 2.75 mm이고, 일반적으로 다 자란 쥐의 뇌 크기는 축방향으로 8-10 mm이므로 충분히 두 지점에 집속 초음파가 전달되었다고 볼 수 있다. 실험 후 쥐의 뇌를 얇게 자른 결과 서로 다른 두 깊이의 지점이 Evans blue로 염색된 것을 확인할 수 있다(그림 7c).

3. 결론

기존의 고강도 집속 초음파에서 사용되던 단일 초음파 또는 헬멧형 어레이 초음파 변환자들이 가지고 있던 집속 지점의 한계를 극복하기 위해, 본 특집에서는 뇌 피질과 심부를 동시에 집속 가능한 환형 어레이를 제안하였고 이의 자기공명 호환을 향상시키기 위해 사분할 된 환형 어레이 구조에 대해 소개하였다. 자기공명 호환성이 분할 구조의 사용으로 개선됨을 확인하였고, 분할 환형 어레이가 환형 어레이로써 두개골의 왜곡을 보상하고, 다중지역의 혈뇌장벽 개방을 수행할 수 있음을 보여주었다. 더 나아가, 축방향으로만 집속이 가능하다는 사분할 환형 어레이의 한계점을 해결하기 위해 분할을 더욱 많이 실시하여 소자 사이의 간격이 3λ 이하로 구성된다면(그림 8a), 축 방향뿐만 아니라 횡방향으로도 초음파 빔의 위치 변경이 가능함을 확인하였다(그림 8b). 이러한 구조가 향후 구현이 된다면 뇌 속 임의의 다중 지역에 혈액-뇌 장벽을 개방하여 뇌 질환 치료의 효율성을 높일 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. J. Cannata, T. Ritter, W. H. Chen, R. Silverman, and K. K. Shung, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec. Freq. Contrl.*, **50**, 1548 (2003).
2. Y. F. Zhou, *World J. Clin. Oncol.*, **2**, 8 (2011).
3. X. Zou, S. Qian, Q. Tan, and H. Dong, *Symmetry*, **12**, 1386 (2020).
4. K. Hynynen and F. Jolesz, *Ultrasound Med. Biol.*, **24**, 275 (1998).
5. A. Abrahao, Y. Meng, M. Llinas, Y. Huang, C. Hamani, T. Mainprize, I. Aubert, C. Heyn, S. E. Black, K. Hynynen, N. Lipsman, and L. Zinman, *Nat. Commun.*, **10**, 4373 (2019).
6. N. McDannold, N. Vykhodtseva, and K. Hynynen, *Ultrasound Med. Biol.*, **34**, 834 (2008).
7. C. P. Pacia, L. Zhu, Y. Yang, Y. Yue, A. Nazeri, H.M. Gach, M.R. Talcott, E.C. Leuthardt, and H. Chen, *Sci. Rep.*, **10**, 7449 (2020).
8. E. Choi and Y. Roh, *J. Acoust. Soc. Korea*, **35**, 452 (2016).
9. L. W. Kuo, L. C. Chiu, W. L. Lin, J. J. Chen, G. C Dong, S. F. Chen, and G. S. Chen, *IEEE Trans. Ultrason., Ferroelec. Freq. Contrl.*, **65**, 1423 (2018).