



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0033090
(43) 공개일자 2018년04월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 21/00 (2006.01) A61N 1/36 (2006.01)
A61N 2/00 (2006.01) A61N 5/06 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01) A61N 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61M 21/00 (2013.01)
A61N 1/36025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-0121854
(22) 출원일자 2017년09월21일
심사청구일자 2017년09월21일
- (30) 우선권주장
1020160122501 2016년09월23일 대한민국(KR)
1020170085097 2017년07월04일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
기초과학연구원
대전광역시 유성구 엑스포로 55(도룡동)
- (72) 발명자
신희섭
대전광역시 유성구 유성대로1689번길 70
샤호르 프랑스와 뽕상 랫츨만
대전광역시 유성구 유성대로1689번길 70
- 안 본
독일, 72076 튀빙겐, 오프리트- 뮐러-스트라세 25, 튀빙겐 대학, 의학생리학 및 행동신경학 연구소
- (74) 대리인
이처영, 장제환

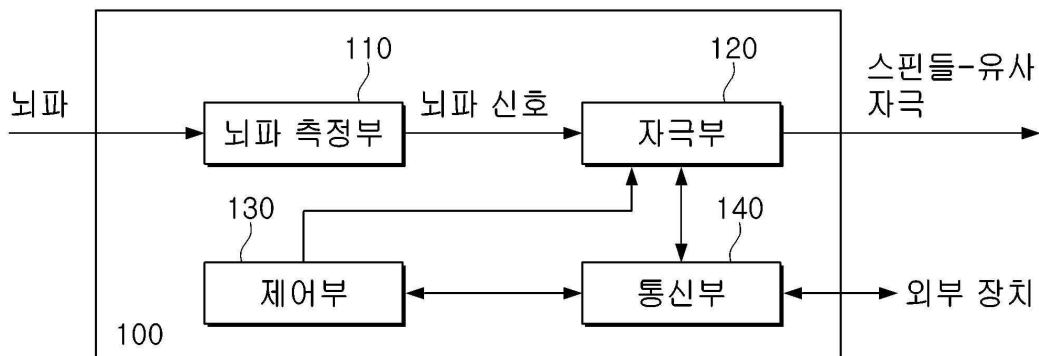
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 뇌 자극 장치

(57) 요약

본 발명은 뇌 자극 장치에 관한 것으로, 구체적으로는 뇌파 신호를 출력하는 뇌파 측정부; 및 상기 뇌파 신호에 포함된 느린진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 상기 뇌에 인가하는 자극부를 포함하는 뇌 자극 장치에 관한 것이다. 본 발명에 따른 뇌 자극 장치는 기억을 강화시키거나, 치매로 인한 기억 저하를 줄일 수 있다는 장점이 있다. 또한, 본 발명에 따른 뇌 자극 장치는 해마-의존성 기억(hippocampus-dependent memory)을 강화시킬 수 있다는 장점이 있다. 또한 본 발명에 따른 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치를 제어 및 모니터링 할 수 있다는 장점이 있다. 또한 본 발명에 따른 상기 뇌 자극 장치 성능 평가 방법은 뇌 자극 장치의 성능을 평가할 수 있다는 장점이 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61N 2/004 (2013.01)

A61N 5/0613 (2013.01)

A61N 5/0622 (2013.01)

A61N 7/00 (2013.01)

A61M 2021/0022 (2013.01)

A61N 2005/0651 (2013.01)

A61N 2005/067 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 IBS-R001-D1-2017-a00

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 기초과학연구원

연구사업명 기초과학연구단사업

연구과제명 의식, 인지 및 사회성에 대한 뇌의 기전 연구 (6/6)

기 여 율 1/1

주관기관 기초과학연구원

연구기간 2017.01.01 ~ 2017.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

뇌파 신호를 측정하는 뇌파 측정부; 및

상기 뇌파 신호에 포함된 느린진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 상기 뇌에 인가하는 자극부를 포함하는 뇌 자극 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극은 스핀들 성분 및 느린진동 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극의 느린진동 성분은 상기 뇌파의 느린진동에 실질적으로 동위상인 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극의 스핀들 성분의 주파수는 상기 뇌파의 스핀들 주파수의 범위 내에 위치하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극의 스핀들 성분의 주파수는 11 내지 16Hz 범위 내에 위치하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극의 스핀들 성분은 상기 뇌파의 스핀들에 실질적으로 동위상인 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 스핀들-유사 자극은 서파수면(slow wave sleep) 상태일 때 인가되는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 뇌파 측정부는 측정 전극을 포함하며,

상기 측정 전극은 전전두엽(prefrontal lobe)의 두피(scalp)에 배치되도록 디자인 된 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 뇌파 측정부는 기준 전극(reference electrode)를 추가로 포함하며,

상기 기준 전극은 후두엽(occipital lobe)의 두피, 좌측 귀 및 우측 귀로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나에 배치되도록 디자인 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 자극부는 집속 초음파(focused ultrasound) 소자를 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 스피들-유사 자극은 진동, 전기적 자극, 자기적 자극, 전자기파적 자극, 음파적 자극, 초음파적 자극 및 광유전자적 자극으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 자극부는 상기 뇌의 시상망상핵(thalamic reticular nucleus)에 상기 스피들-유사 자극을 인가하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 자극부는

상기 뇌파 신호를 입력받아 상기 느린진동의 주파수 대역에 해당하는 신호를 통과시키는 필터;

상기 필터의 출력으로부터 상기 느린진동의 발생을 감지하여 느린진동 감지 신호를 출력하는 느린진동 감지부;

상기 느린진동 감지 신호에 따라 상기 느린진동의 업-상태에 대응하는 업-상태 신호를 출력하는 업-상태 감지부;

상기 업-상태 신호가 출력되는 동안 자극 제어 신호를 생성하는 자극 제어 신호 생성부; 및

상기 자극 제어 신호에 따라 상기 뇌에 상기 스피들-유사 자극을 인가하는 자극 소자를 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 느린진동의 업-상태인 기간에 인가되는 상기 스피들-유사 자극의 세기는 상기 업-상태인 기간 이외의 기간에 인가되는 상기 스피들-유사 자극의 세기의 2배 이상인 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 자극부는

상기 뇌파 신호 또는 이로부터 유도된 신호로부터 수면 상태를 판단하는 수면상태 판단부를 추가로 포함하고, 상기 수면 상태가 서파수면 상태일 경우, 상기 자극부의 일부를 동작시키는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 자극부는 11 내지 16Hz 범위 내에 위치하는 스핀들 주파수를 가지는 스핀들-유사 신호를 출력하는 스핀들-유사 신호 생성부를 추가로 포함하고,

상기 자극 제어 신호 생성부는 상기 업-상태 신호가 출력되는 동안 상기 스핀들 주파수를 가지는 상기 자극 제어 신호를 생성하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 스핀들-유사 신호 생성부는 상기 뇌파 신호에 대응하는 신호로부터 상기 스핀들-유사 신호의 스핀들 성분의 위상을 결정하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 18

제13항에 있어서,

상기 자극부는 상기 뇌파 신호에 포함된 스핀들을 감지하는 스핀들 감지부를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 자극부의 동작을 제어하는 제어부를 추가로 포함하며,

상기 제어부는

상기 스핀들 유사-자극의 세기;

상기 스핀들 유사-자극의 느린진동 성분과 상기 뇌파 신호에 포함된 상기 느린진동 사이의 위상 차; 및

상기 자극부의 온/오프로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 제어하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 20

제1항에 있어서,

뇌 또는 머리의 위치를 인식하는 위치 인식부를 추가로 포함하고,

상기 자극부는 인식된 상기 위치에 따라 자극 위치를 변경하는 것을 특징으로 하는 뇌 자극 장치.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서,

상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 터치 표시 장치를 포함하고,

상기 터치 표시 장치는 스핀들 유사-자극의 세기를 제어하기 위한 이미지; 상기 스핀들 유사-자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상을 제어하기 위한 이미지; 및 상기 뇌 자극 장치의 온/오프를 제어하기 위한 이미지로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 것을 특징으로 하는 휴대용 장치.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항의 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서,

상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 표시 장치를 포함하고,

상기 표시 장치는 스핀들-유사 자극이 인가된 정도; 스핀들-유사 자극에 의하여 뇌에 스핀들이 유도된 정도; 상기 뇌 자극 장치의 동작 정도로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 것을 특징으로 하는 휴대용 장치.

청구항 23

다음의 단계를 포함하는 뇌 자극 장치의 성능 평가 방법:

- (a) 수면 전에 사용자에게 압기 대상을 제21항의 휴대용 장치의 터치 표시 장치에 제공하는 단계;
- (b) 수면 중에 상기 뇌 자극 장치를 동작시키거나 동작 시키지 아니하는 단계; 및
- (c) 수면 후에 상기 사용자의 상기 압기 대상의 압기 정도를 테스트하는 화면을 제공하는 단계를 복수 회 수행한 후에, 상기 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시하는 단계.

청구항 24

다음의 단계를 포함하는 뇌 자극 장치의 성능 평가 방법:

- (a) 수면 전에 사용자에게 압기 대상을 제22항의 휴대용 장치의 터치 표시 장치에 제공하는 단계;
- (b) 수면 중에 상기 뇌 자극 장치를 동작시키거나 동작 시키지 아니하는 단계; 및
- (c) 수면 후에 상기 사용자의 상기 압기 대상의 압기 정도를 테스트하는 화면을 제공하는 단계를 복수 회 수행한 후에, 상기 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 뇌 자극 장치에 관한 것으로, 구체적으로는 뇌파 신호를 출력하는 뇌파 측정부; 및 상기 뇌파 신호에 포함된 느린진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 상기 뇌에 인가하는 자극부를 포함하는 뇌 자극 장치에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 두뇌활동을 평가하기 위한 지표로서 뇌파와 심전도가 활용되고 있다. 뇌파 즉 뇌전도(electroencephalogram, EEG)는 대뇌기능을 평가할 수 있는 검사법이다. 뇌파로 알 수 있는 것은 예로서 뇌의 기능, 특히 뇌의 활동성이 약해지고 있는가, 반대로 높아지고 있는가 라는 점이다. 따라서时时刻刻 변화하는 뇌활동의 변동을 공간적 시간적으로 파악할 수 있는 것으로 뇌파 검사의 가치는 인정받고 있다. 한국등록특허 제10-1465613호(발명의 명칭: 머리 착용 장치 및 이를 이용한 경두개 전기 자극 시스템)는 머리(경두개)에 착용되어 뇌의 특정 영역에 전기 자극을 가함과 동시에 뇌파 측정이 가능한 머리착용 장치가 기재되어 있다.
- [0003] 뇌파에 반영되는 뇌의 전기적 활동은 신경세포(neurons), 교세포(glia cells) 및 혈뇌장벽(blood-brain barrier)에 의해 결정되고, 주로 신경세포에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 뇌무계의 반을 차지하는 교세포들은 신경세포가 연결해 있는 부위인 시냅스에서 이온, 분자의 흐름을 조정하고 신경세포들 간 구조 유지, 지탱, 보수 역할 등을 한다. 혈뇌장벽은 뇌혈관 속에 있는 각종 물질 중 필요한 물질만 선별해서 통과시키는 역할을 한다. 교세포와 혈뇌장벽에 의한 뇌파의 변화는 조금씩 천천히 일어나며 이에 비해 신경세포의 활동에 의한 뇌파의 변화는 크고, 빠르게 다양하게 발생한다.
- [0004] 한편, 잠은 기억을 통합하는 것으로 알려져 있다. 대뇌피질의 느린진동(slow oscillation, 주로 1Hz 미만의 주파수를 가짐), 시상 대뇌 스핀들(thalamo-cortical spindles, 주로 7 내지 15 Hz의 주파수를 가짐) 및 해마의 샤프 웨이브 리플(sharp-wave ripples, 주로 100 내지 250 Hz의 주파수를 가짐)은 서파수면 상태의 기본적인 리듬을 나타내며, 이러한 모든 리듬은 수면 중 해마 의존적 기억의 통합과 관련 있는 것으로 알려져 있다(미국공개특허 제2016-0220783호, 미국공개특허 제2011-0015469호, PCT국제공개특허 제W02016-005870호).
- [0005] 이러한 배경하에, 본 특허의 발명자는 효과적인 뇌 자극을 통한 기억력 향상 방법을 개발하기 위하여 예의 노력한 결과, 인공적인 스핀들-유사 신호를 뇌에 인가할 경우, 뇌에 실질적인 스핀들이 유도되며 유도된 실질적인 스핀들이 기억(예로서 해마-의존성 기억(hippocampus-dependent memory))을 강화시킨다는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006]

- (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1465613호 (머리 착용 장치 및 이를 이용한 경두개 전기 자극 시스템)
- (특허문헌 0002) 한국공개특허 제2016-0108091호 (수면 유도 장치 및 이를 포함하는 수면 관리 시스템)
- (특허문헌 0003) 미국공개특허 제2016-0220783호 (SYSTEM AND METHOD FOR DETERMINING TIMING OF SENSORY STIMULATION DURING SLEEP)
- (특허문헌 0004) 미국공개특허 제2015-0066104호 (Method and system for providing electrical stimulation to a user)
- (특허문헌 0005) 미국공개특허 제2011-0015469호 (BRAIN STIMULATION SYSTEMS AND METHODS)
- (특허문헌 0006) PCT국제공개특허 제W02016-005870호 (SYSTEM AND METHOD FOR ADJUSTING THE INTENSITY OF SENSORY STIMULATION DURING SLEEP BASED ON SLEEP SPINDLES)

비특허문헌

[0007]

- (비특허문헌 0001) Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory, Gabrielle Girardeau et al., 2009, Nature Neuroscience.
- (비특허문헌 0002) Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing, Matthias Molle et al., 2011, SLEEP.
- (비특허문헌 0003) Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations, Til O. Bergmann et al., 2011, NeuroImage.
- (비특허문헌 0004) Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice, Angela Kim et al., 2012, PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).
- (비특허문헌 0005) Reduced Sleep Spindles and Spindle Coherence in Schizophrenia: Mechanisms of Impaired Memory Consolidation, Erin J. Wamsley et al., 2012, BIOL PSYCHIATRY.
- (비특허문헌 0006) Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory, Shantanu P. Jadhav et al., 2012, Science.
- (비특허문헌 0007) Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory, Hong-Viet V. Ngo et al., 2013, Neuron Article, Cell press.
- (비특허문헌 0008) The Critical Role of Sleep Spindles in Hippocampal-Dependent Memory: A Pharmacology Study, Sara C. Mednick et al., 2013, The Journal of Neuroscience.
- (비특허문헌 0009) Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation, HONG-VIET V. NGO et al., 2013, The Journal of Sleep
- (비특허문헌 0010) Transcranial Slow Oscillation Stimulation During Sleep Enhances Memory Consolidation in Rats, Sonja Binder et al., 2014, Brain Stimulation
- (비특허문헌 0011) Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles, Robert Goder et al., 2015, Sleep Medicine

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

본 발명의 목적은 기억을 강화시키거나, 치매로 인한 기억 저하를 줄일 수 있는 뇌 자극 장치를 제공하는 것이

다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 뇌 자극 장치를 제어 및 모니터링 할 수 있는 휴대용 장치를 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌 자극 장치의 성능을 평가할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 뇌파 신호를 측정하는 뇌파 측정부; 및 상기 뇌파 신호에 포함된 느린 진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 상기 뇌에 인가하는 자극부를 포함하는 뇌 자극 장치를 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 상기 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서, 상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 터치 표시 장치를 포함하며, 상기 터치 표시 장치는 스핀들 유사-자극의 세기를 제어하기 위한 이미지; 상기 스핀들 유사-자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상을 제어하기 위한 이미지; 및 상기 뇌 자극 장치의 온/오프를 제어하기 위한 이미지로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 휴대용 장치를 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 상기 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서, 상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 표시 장치를 포함하며, 상기 표시 장치는 스핀들-유사 자극이 인가된 정도; 스핀들-유사 자극에 의하여 뇌에 스핀들이 유도된 정도; 상기 뇌 자극 장치의 동작 정도로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 휴대용 장치를 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한, (a) 수면 전에 사용자에게 압기 대상을 제22항 또는 제23항의 휴대용 장치의 터치 표시 장치에 제공하는 단계; (b) 수면 중에 상기 뇌 자극 장치를 동작시키거나 동작 시키지 아니하는 단계; 및 (c) 수면 후에 상기 사용자의 상기 압기 대상의 압기 정도를 테스트하는 화면을 제공하는 단계를 복수 회 수행한 후에, 상기 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시하는 단계를 포함하는 뇌 자극 장치의 성능 평가 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 뇌 자극 장치는 기억을 강화시키거나, 치매로 인한 기억 저하를 줄일 수 있다는 장점이 있다. 또한, 본 발명에 따른 뇌 자극 장치는 해마-의존성 기억(hippocampus-dependent memory)을 강화시킬 수 있다는 장점이 있다. 또한 본 발명에 따른 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치를 제어 및 모니터링 할 수 있다는 장점이 있다. 또한 본 발명에 따른 상기 뇌 자극 장치 성능 평가 방법은 뇌 자극 장치의 성능을 평가할 수 있다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명의 실시예에 의한 뇌 자극 장치를 나타내는 도면이다.

도 2는 느린진동과 스핀들-유사 자극과의 관계를 설명하기 위한 도면으로, (a)는 느린진동의 일례를 도식화 한 것이고, (b)는 스핀들-유사자극의 스핀들 성분의 일례를 도식화 한 것이며, (c)는 스핀들-유사자극의 느린진동 성분의 일례를 도식화 한 것이고, (d)는 스핀들-유사자극의 스핀들 성분이 일정 간격을 두고 인가되는 한 예를 도식화 한 것이다.

도 3은 도 1에 도시된 자극부(120)의 일례를 나타내는 도면이다.

도 4는 도 3에 포함된 신호들의 일례를 나타내는 도면으로, (a)는 뇌파 측정부에서 측정한 신호가 필터를 통과한 뒤의 상태를 나타낸 일례이고, (b)는 (a) 신호에서 느린진동 감지 신호를 나타낸 것이며, (c)는 느린진동의 업 상태에 대응하는 업-상태 신호를 나타낸 것이고, (d)는 업-상태 신호가 출력되는 동안 자극 제어 신호 생성부에서 생성되는 자극 제어 신호를 나타낸 것이며, (e)는 자극 제어 신호에 따라 두뇌에 인가되는 스핀들-유사 자극을 나타낸 것이다.

도 5는 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 머리띠(headband) 형태로 구현한 예를 나타내는 도면이다.

도 6은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 모자 형태로 구현한 예를 나타내는 도면이다.

도 7은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 접착 형태로 구현한 예를 나타내는 도면이다.

도 8은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 시스템 형으로 구현한 예를 나타내는 도면이다.

도 9는 도 1에 도시된 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치(900)의 일례를 나타내는 도면이다.

도 10은 도 9에 도시된 표시장치(930)에 표시되는 화면의 예들을 나타내는 도면이다.

도 11은 뇌 자극 장치의 성능을 평가하기 위한 방법을 나타내는 도면이다.

도 12는 실험에서 마우스의 뇌에 전극들 및 광섬유 케블라가 배치된 위치를 나타내는 도면이다.

도 13은 신호/상황별 공포 조건화 실험 절차를 설명하기 위한 도면이다.

도 14는 마우스의 뇌에 가해지는 동위상 자극, 역위상 자극 및 무자극을 설명하기 위한 도면이다.

도 15는 기억 회수 단계에서 상황별 기억 및 신호 기억의 회수 정도를 나타내는 도면이다.

도 16의 (a), (d) 및 (g)는 동위상, (b), (e) 및 (h)는 무위상, (c), (f) 및 (i)는 역위상으로 스핀들 유사 자극으로 가하였을 경우 나타나는 대표적인 전전두엽 뇌파(PFC-EEG) 측정 결과이다.

도 17은 자극 개시 시작에 맞추어 측정된 뇌파를 나타낸 것이다.

도 18은 광유전적 자극이 시작된 후 750MS의 시간 간격 내에서 발생하는 스핀들의 비를 나타내는 도면으로, (a)는 스핀들 유사-자극 이후 750ms 시간 간격 내에서 측정된 전전두엽(FRO) 뇌파를 나타낸 것이며, (b)는 스핀들 유사-자극 이후 750ms 시간 간격 내에서 측정된 해마(CA1)에서의 뇌파를 나타낸.

도 19의 (a)는 전체 수면 시간 동안 전체 느린진동 수에 대한 전체 스핀들 수의 비율을 나타내는 도면이고, (b)는 느린진동-스핀들 연관을 나타내는 도면이다.

도 20은 광유전적 자극을 받는 동안 스핀들 변조가 광유전적 자극의 스핀들 주기로부터 유도됨을 나타내는 도면이다.

도 21은 광유전적 자극 동안 또는 상응하는 무자극 간격 동안 발생한 스핀들의 골에서의 리플 활동이 강력하게 발생함을 나타내는 도면이다.

도 22의 (a)는 리플 발생률, (b)는 스핀들에 중첩된 리플의 비율, 및 (c)는 리플과 중첩된 스핀들과 중첩된 느린진동의 비율을 각각 나타내는 도면들이다.

도 23은 느린진동 및 리플과 함께 발생하는 FRO-PAR, FRO-CA1, PAR-CA1 및 FRO-PAR-CA1 교차 지역 스핀들을 나타내는 도면이다.

도 24는 스핀들-유사 자극을 초음파로 인가하는 방법에 관한 것으로, (a)는 초음파 자극 및 EEG 측정을 위한 전극을 나타낸 모식도이고, (b)는 마우스 뇌에서 실제로 초음파 자극실험을 수행하는 장면을 찍은 사진이며, (c)는 자극 방법을 나타낸 것으로 150KHz에서 5만번 반복으로 자극을 준 것을 나타내는 모식도이고, (d)는 자극을 가하는 동안 발생하는 뇌파를 측정한 EEG 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 이하 설명하는 기술은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 이하 설명하는 기술을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 이하 설명하는 기술의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0018] 제1, 제2, A, B 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 해당 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되지는 않으며, 단지 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 이하 설명하는 기술의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 및/또는 이라는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용되는 용어에서 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 해석되지 않는 한 복수의 표현을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, "포함한다" 등의 용어는 설시된 특징, 개수, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 의미하는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 개수, 단계 동작 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

- [0020] 도면에 대한 상세한 설명을 하기에 앞서, 본 명세서에서의 구성부들에 대한 구분은 각 구성부가 담당하는 주기능 별로 구분한 것에 불과함을 명확히 하고자 한다. 즉, 이하에서 설명할 2개 이상의 구성부가 하나의 구성부로 합쳐지거나 또는 하나의 구성부가 보다 세분화된 기능별로 2개 이상으로 분화되어 구비될 수도 있다. 그리고 이하에서 설명할 구성부 각각은 자신이 담당하는 주기능 이외에도 다른 구성부가 담당하는 기능 중 일부 또는 전부의 기능을 추가적으로 수행할 수도 있으며, 구성부 각각이 담당하는 주기능 중 일부 기능이 다른 구성부에 의해 전담되어 수행될 수도 있음은 물론이다.
- [0021] 또, 방법 또는 동작 방법을 수행함에 있어서, 상기 방법을 이루는 각 과정들은 문맥상 명백하게 특정 순서를 기재하지 않은 이상 명기된 순서와 다르게 일어날 수 있다. 즉, 각 과정들은 명기된 순서와 동일하게 일어날 수도 있고 실질적으로 동시에 수행될 수도 있으며 반대의 순서대로 수행될 수도 있다.
- [0023] 본 발명에서 용어 "스핀들(spindle)"은 뇌파 측정시 나타나는 스핀들 모양의 뇌파를 의미하며, 뇌파 측정시 약 11 내지 16Hz 범위 내에 나타날 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 본 발명에서 용어 "느린진동(Slow oscillation)"은 서파수면(slow wave sleep) 중에 발생하는 뇌파로서, 신피질 네트워크(neocortical networks)에서 주로 발생할 수 있으며, 뇌파 측정시 약 1Hz 이하의 주파수를 나타낼 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명에 용어 "스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)"은 스핀들 성분 및 느린진동 성분으로 구성되며, 두뇌에서 스핀들 모양의 뇌파를 유도하기 위하여 생성시키는 신호로서, 스핀들 유사 자극의 스핀들 성분은 인간 뇌파의 스핀들과 유사한 주파수를 가질 수 있으며, 느린진동 성분은 인간 뇌파의 느린진동과 유사한 주파수를 가지는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 용어 "리플(ripple)"은 뇌파 측정시 해마(hippocampus)에서 나타나는 뇌파로서, 인간의 경우 140-220Hz의 주파수로 측정될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명에서 용어 "동위상"은 뇌파의 파장, 진폭, 진동수 및 파형이 모두 일치하여 같은 형태를 나타내는 것을 의미한다.
- [0029] 본 발명에서는, 수면시에 반복된 스핀들-유사 자극이 서파수면 상태에서 대뇌피질 느린진동(the cortical slow oscillation), 피질시상 스핀들(the cortico-thalamic spindle), 해마 리플 진동(hippocampal ripple oscillation)에 의한 기억 처리와 같은 효과를 나타내는 것을 확인하였다.
- [0030] 특히 시상 스핀들(thalamic spindle)은 들뜬 상태의(up-state) 대뇌피질의 느린진동(cortical slow oscillation)을 유발하고, 수면 상태에서 해마에 의존적 기억(hippocampus-dependent memory)의 통합을 촉진시키는 것으로 나타났다. 또한 스핀들(spindle)사이의 해마의 리플(hippocampal ripples)과 대뇌피질의 느린진동(cortical slow oscillation)의 리듬을 연결하는 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 이를 통하여 스핀들이 신피질(neocortical)의 장기저장 사이트로 자극이 전달(ripple)되는 동안 해마간의 효율적 메모리정보 통합을 지원하는 것을 확인하였다.
- [0031] 본 발명의 일양태에서 서파 수면(slow wave sleep) 상태의 마우스에 4 광펄스(light-pulses), 62.5 ms on/off 기간동안의 스핀들-유사 자극을 인가할 경우, 스핀들(spindle) 자극과 같은 효과를 나타내는 것으로 나타났으며, TRN 억제에 민감한 상태의 마우스에 느린진동(slow oscillation)을 500ms 지속적으로 가할 경우, 공포 기억이 획기적으로 사라지는 것으로 나타났으며, 또한 서파수면 상태에서 느린진동(slow oscillation) 자극을 받은 마우스는 장소 기억력이 향상되는 것을 확인하였다.
- [0033] 따라서, 본 발명은 일 관점에서, (a) 뇌파 신호를 측정하는 측정부; 및 (b) 상기 뇌파 신호에 포함된 느린진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 상기 뇌에 인가하는 자극부를 포함하는 뇌 자극 장치에 관한 것이다.
- [0035] 도 1은 본 개시의 실시예에 의한 뇌 자극 장치를 나타내는 도면이다. 도 2는 느린진동과 스핀들-유사 자극과의

관계를 설명하기 위한 도면이다. 이하 도 1 및 2를 참조하여 뇌 자극 장치를 설명하도록 하겠다.

- [0036] 도 1을 참조하면 뇌 자극 장치(100)는 뇌파 측정부(110) 및 자극부(120)를 포함한다. 뇌 자극 장치(100)는 제어부(130) 및 통신부(140)를 더 포함할 수 있다.
- [0037] 뇌파 측정부(110)는 뇌의 뇌파(EEG)에 대응하는 뇌파 신호를 출력한다. 뇌파 측정부(110)는 일례로 두피 뇌파(scalp EEG)를 측정한다. 뇌파 측정부(110)는 일례로 전전두엽(prefrontal lobe)의 뇌파를 측정한다. 이를 위하여 뇌파 측정부(110)는 전전두엽의 두피에 배치된 적어도 하나의 측정 전극(미도시)을 구비한다. 측정 전극은 전전두엽의 두피의 좌측, 중앙 및 우측 중 적어도 한 곳에 배치될 수 있다. 추가적인 측정 전극들이 전두엽(frontal lobe) 또는 두정엽(parietal lobe)의 두피에 배치될 수 있다. 뇌파 측정부(110)는 기준 전극(미도시)을 더 포함한다. 기준 전극은 예로서 후두엽(occipital lobe)의 두피, 좌측 귀, 및 우측 귀 중 적어도 한 곳에 배치될 수 있다.
- [0038] 자극부(120)는 뇌파 신호에 포함된 느린진동(slow oscillation)의 발생에 따라 스핀들-유사 자극(spindle-like stimulation)을 뇌에 인가한다. 느린진동은 서파수면(slow wave sleep) 중에 주로 발생하는 뇌파로서 1Hz 이하의 주파수를 가지는 것으로 알려져 있다. 느린진동은 주로 신피질 네트워크(neocortical networks)에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 느린 진동은 논문 "Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing, Matthias M?lle et al., 2011, SLEEP" 및 "Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory, Hong-Viet V. Ngo et al., 2013, Neuron Article, Cell press" 등을 포함하며 많은 문헌에 기재되어 있다. 느린진동의 일례가 도 2의 (a)에 도시되어 있다. 도면에서 느린진동(210)은 음의 정점(negative peak, 211)을 기준으로 도시되었다. 느린진동(210)이 음의 정점(211)을 포함하며, 음의 전압을 가지는 기간을 다운-상태(down-state, 212)라 한다. 다운-상태(212)의 다음에 오며 느린진동(210)이 양의 전압을 가지는 기간을 업-상태(up-state, 213)라 한다.
- [0039] 느린진동의 발생은 다양한 방법에 의하여 판단될 수 있다. 예로서, 필터(미도시)를 통과한 뇌파 신호가 임계값 이하인 경우, 느린진동이 발생한 것으로 판단될 수 있다. 임계값은 고정된 값이거나, 가변되는 값일 수 있다. 가변되는 임계값으로서, 사용자에게 의하여 입력되는 값, 제조자에 의하여 입력되는 값 또는 뇌파 신호에 따라 변경되는 값이 사용될 수 있다. 뇌파 신호에 따라 변경되는 값으로서 필터를 통과한 뇌파 신호의 평균 또는 표준 편차에 소정의 상수를 곱한 값이 사용될 수 있다. 도 2의 (a)에는 고정된 임계값(예: 80uV)에 따라 느린진동의 발생(214)이 판단되는 예가 도시되어 있다.
- [0040] 스핀들-유사 자극은 느린진동의 발생에 따라 뇌에 인가된다. 예로서 느린진동의 발생 후에 스핀들-유사 자극이 출력된다. 스핀들-유사 자극은 느린진동이 발생한 직후에 시작될 수도 있지만, 도 2의 (a) 및 (b)에 도시된 바와 같이 스핀들-유사 자극(220)은 느린진동의 발생(214)과 시간적 간격을 두고 시작될 수도 있다. 제1 예로서, 스핀들-유사 자극(220)은 느린진동의 발생(214) 후 제1 기간이 경과한 후에 시작될 수 있다. 제2 예로서 스핀들-유사 자극(220)은 느린진동의 발생하고 음의 피크(211)가 발생한 후 제2 기간이 경과한 후에 시작될 수 있다. 제3 예로서 스핀들-유사 자극(220)은 느린진동이 발생하고 느린진동이 음에서 양으로 변경되는 이벤트(215)가 발생한 직후에 시작될 수 있다. 제4 예로서, 스핀들-유사 자극(220)은 느린진동이 발생하고 느린진동의 양의 정점(positive peak, 217)이 발생한 직후에 시작될 수 있다. 제1 및 제2 기간은 고정된 값들이거나, 가변되는 값들일 수 있다. 가변되는 값으로서, 사용자에게 의하여 입력되는 값 또는 제조자에 의하여 입력되는 값 등이 사용될 수 있다.
- [0041] 스핀들-유사 자극(220)이 지속되는 기간은 다양하게 정해질 수 있다. 제1 예로서, 도 2의 (b)에 도시된 바와 같이, 스핀들-유사 자극(220)은 시작 후 제1 기간(예: 0.6초)이 경과한 후에 종료될 수 있다. 제2 예로서 스핀들-유사 자극은 느린진동(210)이 양에서 음으로 변경되는 이벤트(216)가 발생될 때까지 지속될 수 있다. 제3 예로서, 도2의 (d)에 도시된 바와 같이 스핀들-유사 자극(250)은 시작 후 제2 기간(251)동안 지속되고, 제3 기간동안 휴지하였다가, 다시 제4 기간(252)동안 지속될 수 있다. 제1 내지 제4 기간은 고정된 값들이거나, 가변되는 값들일 수 있다. 가변되는 값으로서, 사용자에게 의하여 입력되는 값 또는 제조자에 의하여 입력되는 값 등이 사용될 수 있다.
- [0042] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들-유사 자극(220)은 두뇌의 스핀들과 유사한 주파수를 가지는 스핀들 성분(230)과 두뇌의 느린진동과 유사한 주파수를 가지는 느린진동 성분(240)을 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다. 느린진동 성분(240)은 스핀들-유사 자극(220)의 포락선(envelope)과 유사한 개념으로서, 스핀들-유사 자극(220)의 고주파 성분을 제거한 신호일 수 있다.

- [0043] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들-유사 자극(220)의 느린진동 성분(240)은 느린진동(210)에 실질적으로 동위상인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0044] 본 발명에서 실질적으로 동위상이라 함은 느린진동 성분(240)과 느린진동(210)의 위상이 완전히 일치함보다 넓은 개념이다. 즉, 구현 상의 이슈 또는 다른 이유(예: 다른 개선을 위하여 본 발명의 효과의 희생) 등으로 인하여 느린진동 성분(240)과 느린진동(210)의 위상이 불일치 할 수 있는데, 실질적으로 동위상이라 함은 이러한 경우도 포함하는 넓은 개념이다. 느린진동(210)의 발생을 감지한 후에, 느린진동(210)이 음에서 양으로 변경되는 이벤트(215)의 발생 즉시 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 개시하고, 느린진동(210)이 양에서 음으로 변경되는 이벤트(216)의 발생 즉시 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 중단하더라도, 느린진동(210)을 추출하기 위한 필터 및 뇌 자극 장치에 포함된 각종 회로들의 지연으로 인하여 느린진동 성분(240)과 느린진동(210)의 위상은 다소 불일치하게 된다. 구현의 간소함을 고려한 제1 예로서, 느린진동의 발생(214) 후 제1 기간(예: 0.4초)의 경과 후에 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 개시하고, 스핀들-유사 자극(220)의 생성의 개시 후 제2 기간(예: 0.5초)의 경과 후에 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 중단할 수 있다. 구현의 간소함을 고려한 제2 예로서, 음의 피크(211) 발생 후 제3 기간(예: 0.3초)의 경과 후에 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 개시하고, 스핀들-유사 자극(220)의 생성의 개시 후 제4 기간(예: 0.5초)의 경과 후에 스핀들-유사 자극(220)의 생성을 종료할 수 있다. 제1 내지 제4 기간은 여러 사람들에게 대한 측정 실험을 통하여 얻어진 값일 수 있다. 또한, 제1 내지 제4 기간은 하드웨어적으로 고정된 값일 수 있으며, 소프트웨어적으로 변경될 수 있는 값일 수 있다. 느린진동 성분(240)이 느린진동(210)에 실질적으로 동위상인 예로서, 느린진동(210)이 음에서 양으로 변경되는 이벤트(215) 발생 전 0.2초 및 발생 후 0.2초 사이의 기간에 스핀들-유사 자극(220)이 개시될 수 있다. 또한 느린진동(210)이 양에서 음으로 변경되는 이벤트(216) 발생 전 0.2초 및 발생 후 0.2초의 사이의 기간에 스핀들 유사 자극(220)이 종료될 수 있다.
- [0045] 본 발명에서, 스핀들-유사 자극은 다양하게 변형될 수 있다. 예로서 도 2의 (d)에 도시된 바와 같이 스핀들-유사 자극(250)이 서로 이격된 2개의 영역(251, 252)으로 분리될 수 있다. 이 경우에도 느린진동(210)의 업-상태인 기간(213)에 인가되는 스핀들-유사 자극(250)의 양이 그 이외의 기간에 인가되는 스핀들-유사 자극(250)의 양보다 많다. 예로서 느린진동(210)의 업-상태인 기간(213)에 인가되는 스핀들-유사 자극(250)의 세기는 그 이외의 기간에 인가되는 스핀들-유사 자극(250)의 세기의 2배 이상인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0046] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들-유사 자극의 스핀들 성분(230)의 주파수는 두뇌에서 발생하는 스핀들 주파수의 범위 내에 위치하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명에 있어서, 상기 두뇌에서 발생하는 스핀들의 주파수는 11 내지 16Hz 범위 내에 위치하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명에서 상기 스핀들 성분(230)의 주파수가 반드시 상기 범위 이내여야만 하는 것은 아니다. 스핀들 성분(230)의 주파수는 하드웨어적으로 고정될 수 있으며, 소프트웨어적으로 가변될 수 있으며, 뇌에서 측정된 실제 스핀들의 주파수에 따라 가변될 수도 있다. 따라서, 스핀들 성분(230)의 주파수는 고정된 값이거나, 가변되는 값일 수 있다. 가변되는 주파수로서, 사용자에게 의하여 입력되는 값, 제조자에 의하여 입력되는 값 또는 뇌파 신호로부터 측정된 스핀들 주파수에 따라 변경되는 값이 사용될 수 있다.
- [0047] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들 성분(230)의 위상은 뇌파에 포함된 스핀들에 실질적으로 동위상일 수 있다.
- [0048] 본 발명에서, 실질적으로 동위상이라 함은 스핀들 성분(230)과 스핀들의 위상이 완전히 일치함보다 넓은 개념이다. 즉, 구현 상의 이슈 또는 다른 이유 등으로 인하여 스핀들 성분(230)과 스핀들의 위상이 불일치 할 수 있는데, 실질적으로 동위상이라 함은 이러한 경우도 포함하는 넓은 개념이다.
- [0049] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들-유사 자극(220)은 비렘(NREM, non-rapid eye movement) 수면 기간에 인가될 수 있다. 예로서 스핀들-유사 자극(220)은 비렘 수면 기간 중에서도 서파수면(slow wave sleep) 상태일 때 인가되는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0050] 본 발명에 있어서, 상기 스핀들-유사 자극은 다양한 방식의 자극이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 진동, 전기적 자극, 자기적 자극, 전자기파적 자극, 음파적 자극, 초음파적 자극 및 광유전자적 자극으로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다. 도 2의 (b)에서, 스핀들-유사 자극(220)이 높은 값을 가질 때(221) 자극 예로서 초음파가 인가되고, 낮은 값을 가질 때(222) 자극이 전혀 인가되지 않거나, 매우 낮은 자극이 인가된다. 즉, 초음파의 진폭이 0이 되도록 제어하는 것이다. 자극부(120)는 뇌에 직접적으로 자극을 가할 수도 있으나, 간접적으로 자극을 가할 수도 있다. 간접적으로 가하는 자극의 예로서, 시각, 청각, 촉각, 미각 또는 후각에 자극이 가해지고, 이 자극이 뇌에 전달된다. 예를 들어, 특정한 주파수의 소리를 이용하여 두뇌를 자극할 수 있고, 특정한 주파수의 광펄스를 이용하여 눈의 자극을 통해 두뇌를 자극할 수 있으며,

특정 화합물을 이용하여 후각 또는 미각을 자극하여 두뇌를 자극할 수 있다.

- [0051] 자극부(120)는 일례로 뇌의 불특정 영역에 즉 뇌에 전체적으로 자극을 가할 수도 있고, 다른 예로 뇌의 일부 영역에 자극을 가할 수도 있다. 일부 영역은 예로서 시상망상핵(thalamic reticular nucleus)일 수 있다.
- [0052] 본 발명에 있어서, 상기 자극은 진동, 전기적 자극, 자기적 자극, 전자기파적 자극, 음파적 자극, 초음파적 자극, 및 광유전학적 자극으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있다. 뇌의 일부 영역에 자극을 가하기 위하여 집속 초음파(focused ultrasound) 장치가 사용될 수 있다. 집속 초음파 장치는 자극을 가하려는 일부 영역에 초음파가 집속되도록 한다. 자극부(120)로 사용되는 집속 초음파 장치는 수술 대용으로 사용되는 HIFU(high-intensity focused ultrasound)에 비하여 상대적으로 낮은 에너지를 전달한다. 집속 초음파 장치의 예들이 미국공개번호 제2016-0242648호(발명의 명칭: SYSTEMS AND METHODS FOR NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION WITH ULTRASOUND), 미국공개번호 제2015-0148710호(발명의 명칭: Ultrasound Modulation of the Brain for Treatment of Stroke, Brain Injury, and Other Neurological Disorders), 미국등록번호 제8617073호(발명의 명칭: Focusing ultrasound into the brain through the skull by utilizing both longitudinal and shear waves) 및 미국공개번호 제2011-0112394호(발명의 명칭: NEUROMODULATION OF DEEP-BRAIN TARGETS USING FOCUSED ULTRASOUND) 등에 개시되어 있다.
- [0053] 본 발명에 있어서, 상기 자극부(120)로 진동 장치를 이용할 경우, 상기 진동장치는 회로와 진동용 마이크로 모터에 전원을 공급하는 전원부; 진동모터의 진동강도를 설정하는 진동강도 설정부; 진동강도 설정값을 입력받아 진동모터의 회전을 제어하는 구동부; 마이크로 컴퓨터의 출력신호를 마이크로 모터를 구동할 수 있는 신호로 증폭하여 마이크로 모터를 구동시키는 증폭부; 및 두뇌에 밀착되어 진동을 두뇌에 제공하는 진동발생 모터부를 포함하는 진동발생장치일 수 있다.
- [0054] 본 발명에 있어서, 상기 자극부(120)로 전기자극을 이용할 경우, 상기 전기 자극술은 심부 전기 자극법(deep electrical stimulation), 경두개 자기 자극법(TMS: transcranial magnetic stimulation) 및 경두개 전기 자극법(TES:transcranial electrical stimulation), 특히 경두개 직류 자극법(tDCS: transcranial direct current stimulation) 및 경두개 랜덤 노이즈 자극법(tRNS: transcranial random noise stimulation)을 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명에 있어서, 상기 자극부(120)로 전자기파적 자극 장치를 이용할 경우, 상기 전자기파적 자극 장치는 전류를 생성하는 하나 이상의 코일과 상기 전류가 두뇌를 자극할 수 있도록 피부등을 통과 할 수 있게 해주는 자기장 생성 장치를 포함할 수 있다. 또는 다양한 이온 형태의 철 이온을 포함하는 나노입자를 정맥 주입한 다음, 낮은 에너지의 자기장을 가하여 상기 나노입자로 하여금 국소적 전하진동(electric charge oscilation)을 발생시켜 두뇌를 자극하는 장치를 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명에 있어서, 상기 자극부(120)로 광유전학적 자극 장치를 이용할 경우, 상기 자극 장치는 광섬유 게늘라(OPT)를 통하여 광 자극을 두뇌의 특정 부위에 침습적으로 전달하는 장치를 포함할 수 있다.
- [0058] 제어부(130)는 자극부(120)의 동작을 제어한다. 예로서, 제어부(130)는 스핀들-유사 자극(220)의 세기(intensity)를 제어한다. 여기서, 스핀들-유사 자극의 세기란, 스핀들-유사 자극의 진동수, 진동폭, 진동 주기 등 두뇌에 자극을 가할 수 있는 스핀들-유사 자극의 크기를 의미한다. 제1 예로서 스핀들-유사 자극(220)의 세기는 사용자의 설정에 따라 제어될 수 있다. 제2 예로서 스핀들-유사 자극(220)의 세기는 시기에 따라 제어될 수 있다. 제어부(130)는 전체 수면 기간 중에서 초기의 서파수면 기간에는 세기를 약하게 하고, 중기 이후의 서파수면 기간에는 세기를 강하게 할 수 있다. 또는, 제어부(130)는 제1 기간(예: 오전 1 내지 2시)에는 세기를 약하게 하고, 제2 기간(예: 오전 2 내지 6시)에는 세기를 강하게 하고, 제3 기간(예: 오전 6 내지 8시)에는 세기를 약하게 할 수 있다. 제3 예로서 스핀들-유사 자극의 세기는 스핀들-유사 자극에 의하여 유도된 스핀들의 세기에 따라 제어될 수 있다. 제어부(130)는 유도된 스핀들의 세기가 제1 기준 값보다 높은 경우 스핀들-유사 자극의 세기를 약하게 조절하고, 유도된 스핀들의 세기가 제2 기준 값(제2 기준 값은 제1 기준 값보다 낮음)보다 낮은 경우 스핀들-유사 자극의 세기를 강하게 조절할 수 있다.
- [0059] 제어부(130)는 느린진동 성분(240)과 느린진동(210) 사이의 위상 차를 제어한다. 예로서 제어부(130)는 느린진동 성분(240)의 개시 시점이 느린진동(210)의 업-상태의 개시 시점보다 0.2초 지연되도록 조절하거나, 0.1초 앞서도록 조절할 수 있다. 예로서 제어부(130)는 느린진동 성분(240)의 종료 시점이 느린진동(210)의 업-상태의 종료 시점보다 0.3초 지연되도록 조절하거나, 0.2초 앞서도록 조절할 수 있다.

- [0060] 제어부(130)는 자극부(120)의 온-오프를 제어한다. 예로서 제어부(130)는 자극부(120)에 대한 전원의 공급 여부를 제어함으로써 이들의 온-오프를 제어한다. 예로서 제어부(130)는 사용자 또는 소프트웨어 프로그램에 의하여 설정된 타이머 값에 따라 온-오프를 제어할 수 있다. 타이머를 이용한 제1 예로서, 타이머 값이 1시간으로 설정된 경우, 1시간이 경과되기 이전까지 자극부(120)가 오프 상태를 유지하다가 1시간이 경과된 이후부터 자극부(120)가 온 상태를 유지할 수 있다. 또한, 추가적인 타이머 값이 5시간으로 설정된 경우, 자극부(120)가 온 상태를 유지한 지 5시간이 경과된 후부터 자극부(120)가 오프 상태를 유지할 수 있다. 타이머를 이용한 제2 예로서, 타이머 값이 오전 1시로 설정된 경우, 오전 1시 이전까지 자극부(120)가 오프 상태를 유지하다가 오전 1시가 경과된 이후부터 자극부(120)가 온 상태를 유지할 수 있다. 또한 추가적인 타이머가 오전 5시로 설정된 경우, 오전 5시가 경과된 후부터 자극부(120)가 오프 상태를 유지할 수 있다.
- [0061] 통신부(140)는 외부의 장치와 유선 또는 무선으로 통신을 수행한다. 제1 예로서 외부의 장치는 휴대용 장치일 수 있다. 휴대용 장치는 스마트 폰, 노트북 또는 스마트 패드일 수 있다. 제2 예로서 외부의 장치는 고정된 장치일 수 있다. 고정된 장치는 예로서 퍼스날 컴퓨터, 서버, 기타 뇌 자극 장치(100)를 제어하고 모니터링 하기 위한 전용 장치일 수 있다. 통신부(140)를 통하여 자극부(120) 등에서 획득된 각종 정보가 외부의 장치에게 전송될 수 있고, 외부로부터 각종 제어에 관련된 정보가 제어부(130) 및/또는 자극부(120) 등에 전달될 수 있다.
- [0063] 도 3은 도 1에 도시된 자극부(120)의 일례를 나타내는 도면이다. 도 4는 도 3에 포함된 신호들의 일례를 나타내는 도면이다. 도 3 및 4를 참조하면 자극부(300)는 필터(310), 느린진동 감지부(320), 업-상태 감지부(330) 자극 제어 신호 생성부(340) 및 자극 소자(350)를 포함한다. 자극부(120)는 수면 상태 판단부(360), 스핀들-유사 신호 생성부(370) 및 스핀들 감지부(380)를 더 포함할 수 있다.
- [0064] 필터(310)는 뇌파 신호를 입력받아 느린진동의 주파수 대역에 해당하는 신호를 통과시킨다. 뇌파 신호는 도 1에 도시된 뇌파 측정부(110)로부터 전달된다. 제1 예로서 필터(310)는 저역 통과 필터(low pass filter)일 수 있다. 저역 통과 필터의 차단 주파수는 3.5Hz일 수 있다. 또는 저역 통과 필터의 차단 주파수는 2 내지 8Hz의 범위에서 선택된 주파수일 수 있다. 제2 예로서 필터(310)는 대역 통과 필터(band pass filter)일 수 있다. 대역 통과 필터의 저역 차단 주파수(lower cutoff frequency)는 0.02 내지 0.5Hz 사이에 배치되고, 고역 차단 주파수(upper cutoff frequency)는 2 내지 8Hz 사이에 배치될 수 있다. 필터(310)를 통과한 뇌파 신호(410)의 일례가 도4의 (a)에 도시되어 있다.
- [0065] 느린진동 감지부(320)는 필터(310)의 출력(410)으로부터 느린진동의 발생을 감지하여 느린진동 감지 신호(420)를 출력한다. 예로서 느린진동 감지부(320)는 필터(310)를 통과한 뇌파 신호(410)가 임계값 이하인 경우, 느린진동이 발생된 것으로 판단한다. 임계값은 고정된 값 일례로 80uV일 수 있고, 사용자 또는 제조자의 입력에 따라 변경될 수 있고, 적응적으로 변경될 수도 있다. 적응 임계값은 예로서 필터(310)를 통과한 뇌파 신호(410)의 평균 또는 RMS(root means square)에 비례 상수를 곱함으로써 얻은 값일 수 있다.
- [0066] 업-상태 감지부(330)는 느린진동 감지 신호(420)에 따라 느린진동의 업-상태에 대응하는 업-상태 신호(430)를 출력한다. 제1 예로서 업-상태 감지부(330)는 느린진동이 감지된 후에 느린진동이 음에서 양으로 변경될 때(413) 업-상태 신호를 개시하고, 양에서 음으로 변경될 때(414) 업-상태 신호를 종료한다. 제2 예로서 업-상태 감지부(330)는 느린진동이 감지되고, 느린진동의 음의 피크(412)가 발생하고 제1 기간이 경과한 후에 업-상태 신호를 개시하고, 업-상태의 개시 후 제2 기간이 경과한 후에 업 상태 신호를 종료한다. 제3 예로서 업-상태 감지부(430)는 느린진동이 감지되고 제3 기간이 경과한 후에 업-상태 신호를 개시하고, 업-상태의 개시 후 제4 기간이 경과한 후에 업 상태 신호를 종료한다. 제4 예로서 업-상태 감지부(330)는 느린진동이 감지된 후에 느린진동의 양의 정점(415)이 발생된 때 업-상태 신호를 개시하고, 양에서 음으로 변경될 때(414) 업-상태 신호를 종료한다. 도 4의 (c)에는 제3 예가 도시되어 있다. 제1 내지 제4 기간은 고정된 값들이거나 가변되는 값들일 수 있다. 가변되는 값으로서, 사용자 또는 제조자에 의하여 입력되는 값이 사용될 수 있다.
- [0067] 자극 제어 신호 생성부(340)는 업-상태 신호(430)가 출력되는 동안 자극 제어 신호(440)를 생성한다. 도 4의 (d)에는 정형파인 자극 제어 신호(440)가 도시되어 있으나, 자극 제어 신호는 다양하게 변형될 수 있다. 예로서 자극-제어 신호는 도면과 달리 사인파, 톱니파 또는 삼각파일 수 있다.
- [0068] 자극 소자(350)는 자극 제어 신호(440)에 따라 뇌에 스핀들-유사 자극(450)을 인가한다.
- [0069] 수면 상태 판단부(360)는 뇌파 신호 또는 이로부터 유도된 신호(예: 느린진동 감지 신호)로부터 수면 상태를 판단한다. 제1 예로서 수면 상태 판단부(360)는 느린진동의 발생 빈도(예: 분당 20회 이상)로부터 서파수면 상태

인지 여부를 판단할 수 있다. 이를 위하여 수면 상태 판단부(360)는 느린진동 감지부(320)로부터 느린진동 감지 신호를 전달받을 수 있다. 제2 예로서 서파수면 또는 비렘수면 상태인지 여부는 다양한 종래 기술을 활용하여 판단할 수 있으며 그 예로서 "Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: US Department of Health, Education and Welfare, 1968."이 있다. 수면 상태 판단부(360)는 수면 상태를 판단하기 위하여 근전도 검사(electromyography) 장치(미도시)를 더 구비할 수 있다. 수면 상태 판단부(360)는 판단된 수면 상태가 서파수면 이면 자극부(300)의 일부(예: 업-상태 감지부(330), 자극 제어 신호 생성부(340), 자극 소자(350), 스핀들-유사 신호 생성부(370) 및 스핀들 감지부(380))를 온(on) 시키고, 그렇지 아니하면 자극부의 일부를 오프(off) 시킨다. 또는 수면 상태 판단부(360)는 판단된 수면 상태가 비렘수면이면 자극부(300)의 일부를 온(on) 시키고, 그렇지 아니하면 자극부의 일부를 오프(off) 시킨다.

[0070] 스핀들-유사 신호 생성부(370)는 스핀들 주파수를 가지는 스핀들-유사 신호를 출력한다. 스핀들 주파수는 일례로 11 내지 16Hz 범위 내에 위치한다. 출력된 스핀들-유사 신호는 자극 제어 신호 생성부(340)로 전달되고, 자극 제어 신호 생성부(340)는 스핀들-유사 신호를 이용하여 스핀들 주파수를 가지는 자극 제어 신호를 생성한다. 예로서 스핀들-유사 신호의 주파수는 고정된 값(예: 13.5Hz)을 가질 수 있다. 예로서 스핀들-유사 신호의 주파수는 뇌파 신호에 포함된 스핀들과 동일한 주파수를 가지도록 적응적으로 변경될 수 있다. 예로서 스핀들-유사 신호의 위상은 뇌파 신호에 포함된 스핀들과 동일하도록 결정될 수도 있으며, 이와 무관하게 결정될 수도 있다. 스핀들-유사 신호의 위상이 뇌파 신호에 포함된 스핀들과 동일하도록 하기 위하여 스핀들-유사 신호 생성부(370)는 스핀들 감지부(380)로부터 전달된 신호에 기초하여 스핀들-유사 신호의 위상을 결정한다.

[0071] 스핀들 감지부(380)는 뇌파 신호에 포함된 스핀들을 감지한다. 이를 위하여 스핀들 감지부(380)는 뇌파 신호로부터 스핀들 대역에 해당하는 신호를 통과시키는 대역 통과 필터를 구비할 수 있다. 예로서 대역 통과 필터의 저역 차단 주파수(lower cutoff frequency)는 8 내지 11Hz 사이에 배치되고, 고역 차단 주파수(upper cutoff frequency)는 16 내지 30Hz 사이에 배치된다. 스핀들 감지부(380)에서 감지된 스핀들의 주파수 및/또는 위상은 스핀들-유사 신호 생성부(370)로 전달되어 스핀들-유사 신호의 생성에 활용될 수 있다. 스핀들 감지부(380)는 유도된 스핀들을 감지할 수 있다. 예로서 유도된 스핀들은 스핀들-유사 자극이 종료된 시점부터 소정 기간동안 감지된 스핀들일 수 있다. 소정 기간은 예로서 0.3초일 수 있다. 소정 기간은 예로서 0.1 내지 0.5초 중에서 선택된 값일 수 있다.

[0073] 도 5는 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 머리띠(headband) 형으로 구현한 예를 나타내는 도면이다. 도 5를 참조하면, 뇌 자극 장치(500)는 머리띠(510), 측정 전극들(520), 기준 전극(530), 초음파 생성기들(540), 제어부(550) 및 통신부(560)를 구비한다.

[0074] 측정 전극들(520)은 머리띠(510)에 배치된다. 측정 전극들(520)은 머리띠(510)가 착용되었을 때 이마에 전기적으로 접촉된다. 측정 전극들(520)은 이마의 좌측, 중앙 및 우측에 각각 접촉된다. 도면에 3개의 측정 전극들(520)이 도시되어 있으나, 측정 전극들(520) 중 일부는 생략될 수 있다. 측정 전극들(520)은 배선들(521)을 통하여 프로세서(550)와 전기적으로 연결된다.

[0075] 기준 전극(530)은 머리띠(510)와 분리되어 있다. 기준 전극(530)은 배선(531)을 통하여 물리적으로 머리띠(510)와 연결되며, 전기적으로 프로세서(550)와 연결된다. 기준 전극(530)은 뒤통의 상부 또는 귀에 접촉될 수 있다. 기준 전극(530)의 표면이 피부에 용이하게 접촉될 수 있도록 처리될 수 있다. 또는 접촉 시트(532)를 이용하여 기준 전극(530)이 피부에 부착될 수 있다. 측정 전극들(520) 및 기준 전극(530)이 도 1의 뇌파 측정부(110)에 대응한다.

[0076] 초음파 생성기들(540)은 머리띠(510)에 배치된다. 초음파 생성기들(540)은 뇌 방향으로 초음파를 방사한다. 초음파 생성기들(540)은 뇌의 좌측, 우측 및 뒤에 각각 배치된다. 도면에 3개의 초음파 생성기들(540)이 도시되어 있으나, 초음파 생성기들(540) 중 일부는 생략될 수 있다. 초음파 생성기들(540)은 배선들(541)을 통하여 프로세서(550)와 전기적으로 연결된다. 초음파 생성기들(540)은 예로서 피에조(piezo) 초음파 생성기일 수 있다. 상술한 바와 같이, 초음파 생성기들(540)을 대신하여, 귀 또는 뇌에 음향을 전달할 수 있는 스피커, 두피에 접촉하여 진동을 제공할 수 있는 진동 발생기, 두피에 전기적으로 접속하여 전기적 자극을 전달할 수 있는 자극 전극, 눈 또는 뇌에 빛을 제공할 수 있는 광원, 뇌에 자기적 자극을 인가하는 코일, 뇌에 전자기파적 자극을 인가하는 안테나들 중 어느 하나가 머리띠(510)에 배치될 수 있다. 초음파 생성기들(540)은 도 3의 자극 소자(350)에 대응한다.

- [0077] 프로세서(550)는 측정 전극들(520), 기준 전극(530), 초음파 생성기들(540) 및 통신부(560)와 전기적으로 연결된다. 프로세서(550)는 도 1의 자극부(120)의 일부 기능(또는 도 3의 자극부(300)에서 자극 소자(350)를 제외한 나머지 구성 요소의 기능) 및 제어부(130)의 기능을 수행할 수 있다. 예로서 프로세서(550)는 하나의 하드웨어로 구현되나, 논리적으로 자극부(120) 및 제어부(130)로 구분될 수 있다. 예로서 프로세서(550)는 자극부(120)용 하드웨어(예: DSP(digital signal processor))와 제어부(130)용 하드웨어(예: CPU(central processing unit)) 또는 마이크로 프로세서)를 구비할 수 있다. 프로세서(550)는 아날로그 칩을 추가적으로 구비할 수 있다. 아날로그 칩은 증폭, 필터링, 아날로그-디지털 변환(ADC, analog-to-digital conversion) 등을 수행할 수 있다.
- [0078] 통신부(560)는 외부에 위치한 휴대용 장치 및/또는 고정된 장치와 통신을 수행한다. 통신은 Wi-Fi, LTE 및 Zigbee 등 다양한 통신 방식들 중 한 방식으로 수행될 수 있다. 통신부(560)는 배선(561)을 통하여 프로세서(550)와 전기적으로 연결된다. 도면과 달리 통신부(560)는 생략될 수 있다.
- [0080] 도 6은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 모자 형태로 구현한 예를 나타내는 도면이다. 도 6을 참조하면 뇌 자극 장치(600)는 모자(610), 전극 어레이(620), 초음파 생성기 어레이(630) 프로세서(640), 및 통신부(650)를 구비한다.
- [0081] 전극 어레이(620)은 모자(610)에 배치된다. 전극 어레이(620)는 국제 10-20 전극 배치법에 따라 배치될 수도 있으며, 좀 더 간략한 방식으로 배치될 수도 있다. 전극 어레이(620)는 두피(scalp)와 전기적으로 연결된다. 전극 어레이(620)가 직접 두피와 접촉하여 두피와 전기적으로 연결될 수도 있고, 도전 젤 또는 머리카락 등을 통하여 간접적으로 두피와 전기적으로 연결될 수도 있다. 전극 어레이(620)는 배선들(미도시)을 통하여 프로세서(640)와 전기적으로 연결된다. 전극 어레이(620)가 도 1의 뇌파 측정부(110)에 대응한다.
- [0082] 초음파 생성기 어레이(630)는 모자(610)에 배치된다. 초음파 생성기 어레이(630)는 뇌 방향으로 초음파를 방사한다. 초음파 생성기 어레이(630)는 배선들(미도시)을 통하여 프로세서(640)와 전기적으로 연결된다. 초음파 생성기 어레이(630)는 예로서 피에조(piezo) 초음파 생성기일 수 있다. 상술한 바와 같이, 초음파 생성기 어레이(630)를 대신하여, 귀 또는 뇌에 음향을 전달할 수 있는 스피커, 두피에 접촉하여 진동을 제공할 수 있는 진동 발생기, 두피에 전기적으로 접촉하여 전기적 자극을 전달할 수 있는 자극 전극, 눈 또는 뇌에 빛을 제공할 수 있는 광원, 뇌에 자기적 자극을 인가하는 코일, 뇌에 전자기파적 자극을 인가하는 안테나들 중 어느 하나가 모자(610)에 배치될 수 있다. 초음파 생성기 어레이(630)는 도 3의 자극 소자(350)에 대응한다.
- [0083] 프로세서(640)는 전극 어레이(620), 초음파 생성기 어레이(630) 및 통신부(650)와 전기적으로 연결된다. 프로세서(640)는 도 1의 자극부(120)의 일부 기능(또는 도 3의 자극부(300)에서 자극 소자(350)를 제외한 나머지 구성 요소의 기능) 및 제어부(130)의 기능을 수행할 수 있다. 예로서 프로세서(640)는 하나의 하드웨어로 구현되나, 논리적으로 자극부(120) 및 제어부(130)로 구분될 수 있다. 예로서 프로세서(640)는 자극부(120)용 하드웨어(예: DSP(digital signal processor))와 제어부(130)용 하드웨어(예: CPU(central processing unit)) 또는 마이크로 프로세서)를 구비할 수 있다. 프로세서(640)는 아날로그 칩을 추가적으로 구비할 수 있다. 아날로그 칩은 증폭, 필터링, 아날로그-디지털 변환(ADC, analog-to-digital conversion) 등을 수행할 수 있다.
- [0084] 통신부(650)는 외부에 위치한 휴대용 장치 및/또는 고정된 장치와 통신을 수행한다. 통신은 Wi-Fi, LTE 및 Zigbee 등 다양한 통신 방식들 중 한 방식으로 수행될 수 있다. 통신부(650)는 배선(651)을 통하여 프로세서(640)와 전기적으로 연결된다. 도면과 달리 통신부(650)는 생략될 수 있다.
- [0086] 도 7은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 접착 형태로 구현한 예를 나타내는 도면이다. 도 7을 참조하면 뇌 자극 장치(700)는 측정 전극(710), 기준 전극(720), 자극 소자(730), 프로세서(740) 및 통신부(750)를 구비한다.
- [0087] 측정 전극(710)은 두피에 부착될 수 있다. 제1 예로, 도면에 표현된 바와 같이 접착 시트(712)를 이용하여 측정 전극(710)이 두피에 부착될 수 있다. 제2 예로, 도면과 달리 측정 전극(710)의 표면이 피부에 용이하게 부착될 수 있도록 처리될 수 있다. 측정 전극(710)은 배선(711)을 통하여 프로세서(740)와 전기적으로 연결된다.
- [0088] 기준 전극(720)은 두피, 뒷목의 상부 또는 귀에 부착될 수 있다. 제1 예로, 도면에 표현된 바와 같이 접착 시트(722)를 이용하여 기준 전극(720)이 부착될 수 있다. 제2 예로, 도면과 달리 기준 전극(720)의 표면이 피부에

용이하게 접촉될 수 있도록 처리될 수 있다. 기준 전극(720)은 배선(721)을 통하여 프로세서(740)와 전기적으로 연결된다. 측정 전극(710) 및 기준 전극(720)이 도 1의 뇌파 측정부(110)에 대응한다.

[0089] 자극 소자(730)는 배선(731)을 통하여 프로세서(740)에 전기적으로 연결된다. 도면과 같이 자극 소자(730)가 기준 전극용 접촉 시트(712)에 배치될 수 있다. 또한, 도면과 달리 자극 소자(730)는 측정 전극용 접촉 시트(722) 또는 별도의 접촉 시트에 배치될 수 있다. 자극 소자(730)는 도 3의 자극 소자(350)에 대응한다.

[0090] 프로세서(740)는 측정 전극(710), 기준 전극(720), 자극 소자(730) 및 통신부(750)와 전기적으로 연결된다. 도면과 같이 프로세서(740)가 기준 전극용 접촉 시트(712)에 배치될 수 있다. 또한, 도면과 달리 프로세서(740)는 측정 전극용 접촉 시트(722) 또는 별도의 접촉 시트에 배치될 수 있다. 프로세서(740)는 도 1의 자극부(120)의 일부 기능(또는 도 3의 자극부(300)에서 자극 소자(350)를 제외한 나머지 구성 요소의 기능) 및 제어부(130)의 기능을 수행할 수 있다. 예로서 프로세서(740)는 하나의 하드웨어로 구현되나, 논리적으로 자극부(120) 및 제어부(130)로 구분될 수 있다. 예로서 프로세서(740)는 자극부(120)용 하드웨어(예: DSP(digital signal processor))와 제어부(130)용 하드웨어(예: CPU(central processing unit) 또는 마이크로 프로세서)를 구비할 수 있다. 프로세서(740)는 아날로그 칩을 추가적으로 구비할 수 있다. 아날로그 칩은 증폭, 필터링, 아날로그-디지털 변환(ADC, analog-to-digital conversion) 등을 수행할 수 있다.

[0091] 통신부(750)는 외부에 위치한 휴대용 장치 및/또는 고정된 장치와 통신을 수행한다. 통신은 Wi-Fi, LTE 및 Zigbee 등 다양한 통신 방식들 중 한 방식으로 수행될 수 있다. 통신부(750)는 배선(751)을 통하여 프로세서(740)와 전기적으로 연결된다. 도면과 같이 통신부(750)가 기준 전극용 접촉 시트(712)에 배치될 수 있다. 또한, 도면과 달리 통신부(750)는 측정 전극용 접촉 시트(722) 또는 별도의 접촉 시트에 배치될 수 있다. 도면과 달리 통신부(750)는 생략될 수 있다.

[0093] 도 8은 도 1에 도시된 뇌 자극 장치(100)를 시스템 형으로 구현한 예를 나타내는 도면이다. 도 8을 참조하면, 뇌 자극 장치(800)는 뇌파 측정 모듈(810), 신호 처리 모듈(820) 및 자극 모듈(830)을 포함한다.

[0094] 뇌파 측정 모듈(810)은 모자(811), 적어도 하나의 전극(812), 아날로그 신호 처리부(813), 및 통신부(814)를 구비한다. 모자(811)에 배치된 전극(812)으로부터 측정된 뇌파 신호들은 아날로그 신호 처리부(813) 및 통신부(814)를 경유하여 신호 처리 모듈(820)로 전달된다. 아날로그 신호 처리부(813)는 증폭, 필터링 및 아날로그-디지털 변환 등을 수행한다. 통신부(814)는 디지털 변환된 뇌파 신호를 신호 처리 모듈(820)로 전달한다. 도면에는 무선으로 뇌파 신호가 전달되는 예가 도시되어 있으나, 도면과 달리 뇌파 신호는 유선으로 전달될 수도 있다. 모자(811)를 대신하여 머리띠 또는 다른 것이 사용될 수 있다. 아날로그 신호 처리부(813) 및 통신부(814) 사이에 디지털 신호 처리부(미도시)가 전기적으로 연결될 수 있다.

[0095] 신호 처리 모듈(820)은 CPU(central processing unit, 미도시), 표시장치(821), 입력 장치(822) 및 통신부(미도시)를 구비한다. CPU는 도 1의 자극부(120)의 기능들 중 일부를 수행한다. 도 1의 자극부(120)의 나머지 기능들은 뇌파 측정 모듈(810) 및 자극 모듈(830)에서 수행될 수 있다. CPU는 추가적으로 도 1의 제어부(130)의 기능도 수행할 수 있으며, 도 9의 프로세서(920)의 기능도 수행할 수 있다. 표시장치(821)는 디지털 변환된 뇌파 신호, 측정된 느린진동, 측정된 스핀들, 뇌에 인가되는 스핀들-유사 신호, 수면 단계(렘 수면, 비렘 수면 stage 1, 비렘 수면 stage 2 및 비렘 수면 stage 3, 비렘 수면 stage 4, 서파수면 등), 비렘 수면 여부, 비렘 수면 기간, 서파수면 여부, 서파 수면 기간, 느린진동의 발생 빈도, 스핀들-유사 신호의 세기, 스핀들-유사 자극이 인가된 정도, 스핀들-유사 자극에 의하여 뇌에 스핀들이 유도된 정도 중 하나 또는 그 이상을 표시할 수 있다. 입력 장치(822)는 스핀들-유사 자극의 세기를 제어하기 위한 입력 수단, 스핀들-유사 자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상을 제어하기 위한 입력 수단, 뇌파 측정 모듈(810)의 온/오프를 제어하기 위한 입력 수단, 및 자극 모듈(830)의 온/오프를 제어하기 위한 입력 수단 중 하나 또는 그 이상을 구비할 수 있다. 입력 장치(822)는 예로서 터치 입력 장치일 수 있다. CPU는 표시장치(821) 및 입력 장치(822)와 연동하여 도 11에 도시된 뇌 자극 장치의 성능 평가를 수행할 수 있다. 통신부는 신호 처리 모듈(820)과 뇌파 측정 모듈(810) 및 신호 처리 모듈(820)과 자극 모듈(830) 사이의 통신을 수행한다. 예로서, 신호 처리 모듈(820)과 뇌파 측정 모듈(810)은 서로 무선으로 통신을 수행하고 신호 처리 모듈(820)과 자극 모듈(830)은 서로 유선으로 통신을 수행할 수 있다.

[0096] 자극 모듈(830)은 통신부(831), 위치 인식부(832) 및 하나 이상의 자극 소자(833)를 구비한다. 통신부(831)는 신호 처리 모듈(820)과 통신을 수행한다. 위치 인식부(832)는 뇌의 위치 또는 머리의 위치를 인식한다. 제1 예

로서 위치 인식부(832)는 적외선 발광 소자(IR LED) 및 적외선 카메라를 구비하고, 촬영된 영상에 대한 이미지 프로세싱을 통하여 뇌의 위치를 인식한다. 제2 예로서 위치 인식부(832)는 열화상 카메라를 구비하고, 촬영된 영상에 대한 이미지 프로세싱을 통하여 뇌의 위치를 인식한다. 제3 예로서 위치 인식부(832)는 뇌파 측정 모듈(810)로부터 전달되는 신호(예: 적외선 신호, 초음파 신호 등)를 하나 이상의 수신기들을 통하여 수신하고, 수신된 신호를 이용하여 뇌 또는 뇌파 측정 모듈(810)의 위치를 인식한다. 이를 위하여 뇌파 측정 모듈(810)은 하나 이상의 송신기들(미도시)을 구비한다. 자극 소자(833)는 신호 처리 모듈(820)로부터 통신부(831)를 경유하여 전달된 자극 제어 신호에 따라 자극을 인가한다. 자극 소자(833)는 하나 이상의 자극원들 예로서 좌측, 우측 및 상부 자극원들(834, 835, 836)을 구비한다. 자극 소자(833)는 인식된 뇌의 위치에 따라 자극 위치를 변경한다. 자극 위치를 변경하는 제1 예로서, 자극원들(834, 835, 836)은 지향성을 가지며, 인식된 뇌의 위치에 따라 자극원들(834, 835, 836)의 자극 방향이 변경된다. 지향성을 가지는 자극원들(834, 835, 836)은 예로서 집속 초음파(focused ultrasound) 장치일 수 있다. 자극 위치를 변경하는 제2 예로서, 자극원들(834, 835, 836)은 무지향성(omnidirectional) 자극원이며, 뇌의 위치가 좌측 자극원(834)에 인접하면 좌측 자극원(834)의 자극의 세기가 강화되고, 우측 자극원(835)의 자극의 세기가 약화될 수 있다.

- [0098] 본 발명은 다른 관점에서, 상기 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서, 상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 터치 표시 장치를 포함하며, 상기 터치 표시 장치는 스핀들 유사-자극의 세기를 제어하기 위한 이미지; 상기 스핀들 유사-자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상을 제어하기 위한 이미지; 및 상기 뇌 자극 장치의 온/오프를 제어하기 위한 이미지로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 휴대용 장치에 관한 것이다.
- [0099] 본 발명은 또한, 상기 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치에 있어서, 상기 휴대용 장치는 상기 뇌 자극 장치와 통신을 수행하는 통신부; 및 표시 장치를 포함하며, 상기 표시 장치는 스핀들-유사 자극이 인가된 정도; 스핀들-유사 자극에 의하여 뇌에 스핀들이 유도된 정도; 상기 뇌 자극 장치의 동작 정도로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나를 표시하는 휴대용 장치에 관한 것이다.
- [0100] 도 9는 도 1에 도시된 뇌 자극 장치와 연동하는 휴대용 장치(900)의 일례를 나타내는 도면이다. 도 9를 참조하면 휴대용 장치(900)는 통신부(910), 프로세서(920), 표시장치(930) 및 입력 장치(940)를 구비한다. 통신부(910)는 도 1의 뇌 자극 장치(100)와 통신을 수행한다. 프로세서(920)는 통신부(910) 및 표시장치(930)를 제어하고, 통신부(910)를 경유하여 뇌 자극 장치(100)를 제어한다. 프로세서(920)는 입력장치(940) 및 뇌 자극 장치(100)로부터 전달된 정보에 기초하여 각종 연산을 수행한다. 표시장치(930)는 프로세서(920)의 제어에 따라 이미지들을 표시한다. 입력장치(940)는 사용자의 입력을 프로세서(920)로 전달한다. 입력장치(940)는 일례로 터치 입력 장치일 수 있다. 휴대용 장치(900)는 예로서 스마트 폰, 스마트 패드 또는 노트북일 수 있다.
- [0101] 도 10은 도 9에 도시된 표시장치(930)에 표시되는 화면의 예들을 나타내는 도면이다. 도 10의 (a)는 스핀들-유사 자극의 세기를 제어하기 위한 화면을 나타낸다. 도 10의 (a)에서 도면부호 1011, 1012 및 1013은 수면기간의 초기, 중기 및 말기에 가해지는 스핀들-유사 자극의 세기들을 조절하기 위한 화면들을 각각 나타낸다. 화면에서 + 영역(1014) 또는 - 영역(1015)을 터치함으로써 스핀들-유사 자극의 세기를 제어할 수 있다. 도면부호 1016은 바(bar)의 개수를 사용하여 스핀들-유사 자극의 세기를 표시하는 영역이다. 도면에는 수면 기간을 3개의 기간으로 나누어서 스핀들-유사 자극의 세기를 제어하는 예가 도시되어 있으나, 도면과 달리 수면 기간이 1개, 2개 또는 3개 이상의 기간으로 나눌 수 있다.
- [0102] 도 10의 (b)는 스핀들-유사 자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상을 제어하기 위한 화면을 나타낸다. 도면에서 도면부호 1021 및 1022는 느린진동 성분의 개시 및 종료 시점을 조절하기 위한 화면을 각각 나타낸다. 화면에서 + 영역(1023)을 터치하면, 개시 시점 또는 종료 시점이 증가하는 방향으로 변경되고, - 영역(1024)을 터치하면, 개시 시점 또는 종료 시점이 감소하는 방향으로 변경된다.
- [0103] 도 10의 (c)는 뇌 자극 장치(100)의 온/오프를 제어하기 위한 화면을 나타낸다. 도면에서 도면부호 1031 및 1032는 뇌 자극 장치(100)의 온 시간 및 오프 시간 제어하기 위한 화면들을 각각 나타낸다. 도면에 도시된 예에 의하면 뇌 자극 장치(100)의 일부 또는 전부는 23시에 켜지고, 05시에 꺼진다.
- [0104] 도 10의 (a) 내지 (c)의 화면들로부터 정해진 스핀들-유사 자극의 세기, 스핀들-유사 자극의 느린진동 성분과 뇌파 신호에 포함된 느린진동 사이의 위상 및 뇌 자극 장치의 온/오프 시간은 프로세서(920) 및 통신부(910)를 경유하여 뇌 자극 장치(100)로 전달된다.

- [0105] 도 10의 (d)는 스핀들-유사 자극이 인가된 정도를 나타내는 도면이다. 도면에서 도면부호 1041 및 1042는 지난 밤 및 한 주간에 스핀들-유사 자극이 인가된 정도를 각각 나타낸다. 예로서 인가된 정도는 스핀들-유사 자극의 느린진동 성분이 생성된 횟수일 수 있다. 예로서 인가된 정도는 느린진동 성분의 생성 횟수, 스핀들-유사 자극의 세기 및 느린진동 성분의 유지 기간 중 적어도 어느 하나에 따라 결정될 수 있다.
- [0106] 도 10의 (e)는 스핀들-유사 자극에 의하여 뇌에 스핀들이 유도된 정도를 나타내는 도면이다. 도면을 참조하면, 도면부호 1051 및 1052는 지난 밤 및 한 주간에 스핀들이 유도된 정도를 각각 나타낸다. 예로서 스핀들이 유도된 정도는 유도된 스핀들의 개수, 유도된 스핀들의 세기 및 스핀들이 유도되는 기간 중 적어도 어느 하나에 따라 결정될 수 있다.
- [0107] 도 10의 (f)는 서파수면 기간을 나타내는 도면이다. 도면을 참조하면 도면부호 1061 및 1062는 지난 밤 및 한 주간에 이루어진 서파수면 기간을 각각 나타낸다.
- [0108] 도 10의 (d) 내지 (f)와 같이 각종 정보들이 화면에 표시되기 위해서는 이러한 정보들이 뇌 자극 장치(100)로부터 통신부(910) 및 프로세서(920)를 경유하여 표시장치(930)에 전달되어야 한다.
- [0109] 도 10의 (g)는 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 나타내는 도면이다. 본 도면에 대한 설명은 도 11을 참조하여 후술할 예정이다.
- [0111] 본 발명은 또다른 관점에서, (a) 수면 전에 사용자에게 압기 대상을 제22항 또는 제23항의 휴대용 장치의 터치 표시 장치에 제공하는 단계; (b) 수면 중에 상기 뇌 자극 장치를 동작시키거나 동작 시키지 아니하는 단계; 및 (c) 수면 후에 상기 사용자의 상기 압기 대상의 압기 정도를 테스트하는 화면을 제공하는 단계를 복수 회 수행한 후에, 상기 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시하는 단계를 포함하는 뇌 자극 장치의 성능 평가 방법에 관한 것이다.
- [0112] 도 11은 뇌 자극 장치의 성능을 평가하기 위한 방법을 나타내는 도면이다. 도 11을 참조하면, 휴대용 장치는 뇌 자극 장치를 동작시켰을 때의 압기 테스트 결과를 저장한다(1110). 이를 위하여, 휴대용 장치는 수면 전에 압기 대상을 표시장치에 표시하고(1111), 수면 중에 뇌 자극 장치를 동작시키고(1112), 수면 후에 테스트 이미지를 표시 장치에 표시하고(1113), 테스트 후에 테스트 결과를 저장한다(1114).
- [0113] 휴대용 장치는 뇌 자극 장치를 동작시키지 않았을 때의 압기 테스트 결과를 저장한다(1120). 이를 위하여, 휴대용 장치는 수면 전에 압기 대상을 표시장치에 표시하고(1121), 수면 중에 뇌 자극 장치를 동작시키지 아니하고(1122), 수면 후에 테스트 이미지를 표시 장치에 표시하고(1123), 테스트 후에 테스트 결과를 저장한다(1124).
- [0114] 휴대용 장치는 도면 부호 1110 및 1120에 해당하는 단계들을 복수 회 수행한 후에 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시 장치에 표시한다(1130). 뇌 자극 장치의 동작 유무에 따른 압기 정도의 차이를 표시하는 화면이 도 10의 (g)에 도시되어 있다. 도 10의 (g)를 참조하면, 도면부호 1071 및 1072는 뇌 자극 장치를 동작시켰을 때 및 동작시키지 않았을 때의 점수들을 각각 나타낸다.
- [0116] 이전에 언급된 바와 같이, 본 특허의 발명자는 실험을 통하여 인공적인 스핀들-유사 신호를 뇌에 인가하면 뇌에 실질적인 스핀들이 유도된다는 것과, 유도된 실질적인 스핀들이 기억(예로서 해마-의존성 기억(hippocampus-dependent memory))을 강화시킨다는 것을 입증하였고, 이러한 입증들에 기반하여 연구와 개발을 수행한 결과 본 발명에 이르게 되었다. 이하에서는 본 발명의 발명자가 수행한 실험을 참조로 개시토록 하겠다.
- [0118] **실시예 1: 상황에 따른 공포 조절 및 위치 인식 평가를 통한 스핀들 자극의 효과 확인**
- [0119] 들뜬 상태의 느린진동과 동위상 스핀들 유사 자극은 기억을 향상시킨다.
- [0120] 본 발명자들은 시상 핵 주위의 시상망상핵(TRN)에 많이 존재하는 파르브알부민(Prv)-발현 억제 뉴런(parvalbumin (Prv)-expressing inhibitory neurons; Prv-mhChR2-EYFP; n = 26)에서 채널로돕신(channelrhodopsin-2)을 발현하는 형질전환 마우스를 이용하여 신호/상황별 공포 조건화 실험을 수행하였다.
- [0121] 광유전적 자극을 인가하고 뇌파 등을 측정하기 위하여 도 12에 도시된 바와 같이, 마우스의 뇌에는 4개의 전극들(FRO, PAR, CA1, EMG) 및 광 섬유 케블라(OPT)가 배치된다. 4개의 전극들(FRO, PAR, CA1, EMG)은 전전두엽

(prefrontal lobe)의 뇌파를 측정하기 위한 전극(FR0), 두정엽(parietal lobe)의 뇌파를 측정하기 위한 전극(PAR), 지역장 전위(local field potential)를 측정하기 위한 전극(CA1) 및 근전도검사(electromyography)를 위한 전극(EMG)를 포함한다. 광 섬유 케블라(OPT)를 통하여 광유전적 자극이 시상망상핵(thalamic reticular nucleus; TRN)에 인가된다.

[0122] 도 13에 도시된 바와 같이, 공포 조건화는 상황 A에서 마우스에 신호로서 음(tone)을 주고 이어서 충격을 주는 방법으로 실시하였다(1310). 조건화 실험 후 마우스에 6시간 동안 도 14에 도시된 세 가지 자극 프로토콜 중 하나를 실시하였다(1320). 24시간 후 기억 회수 단계에서는 (i) 상황에 따른 공포 기억의 관독을 위해 해마의 기록과 같은 상황 A에서 마우스의 얼어붙은 행동을 관찰하여 평가하였고(1330) (ii) 해마에 의존적이지 않은 신호에 의한 공포기억의 관독을 위해 다른 상황 B에서 신호로서 음(tone)을 주고 마우스의 얼어붙은 행동을 관찰하여 평가하였다(1340).

[0123] 설명의 편의를 위하여 도 14에서 느린진동의 업-상태에 가해진 광유전적 자극을 동위상 자극이라 하고, 동위상 자극을 받은 마우스를 동위상 마우스라 한다. 또한, 느린진동의 음의 정점에서 0.6 내지 1.1 초 지연된 광유전적 자극을 역위상 자극이라 하고, 역위상 자극을 받은 마우스를 역위상 마우스라 한다. 동위상 마우스(IN)에는 NREM 수면 동안 시상망상핵에 스핀들과 유사한 광유전적 자극을 주었으며, 이는 온라인으로(뇌로부터 실시간으로) 검출된 느린진동의 업-상태에 맞추어 발생하도록 하였다. 역위상 마우스(OUT)에도 마찬가지로 NREM 수면 중에 자극을 주었으나 느린진동의 발생을 확인한 후 0.6에서 1.1초 사이의 임의적으로 지연된 자극을 주었다. 광유전적 자극으로 도면에 도시된 바와 같이 스핀들과 유사한 주파수를 가지는 4개의 광펄스(8Hz, 62.5ms on/off)가 사용되었다. 대조군 마우스(NoSTIM-IN, NoSTIM-OUT)에는 아무 자극도 주지 않았다. 실험 결과 회수 단계에서 동위상 마우스(IN)에서는 무자극 대조군(NoSTIM)과 비교하여 상황별 공포 기억이 향상되었지만, 역위상 마우스(OUT)는 무자극 대조군(NoSTIM)과 비교하여 상황별 공포 기억이 개선되지 않는 것을 확인하였다.(도 15). 종합적으로, 상기 결과는 스핀들 자체가 효과적이지는 않지만, 업-상태의 느린진동과 함께 일어나는 경우에 해마 의존적 기억을 향상 시킨다는 것을 의미한다. 또한 신호에 의한 공포 기억은 동위상과 역위상 자극들(IN, OUT) 모두에서 무자극(NoSTIM) 대조군 마우스와 비교하여 변화가 없었으며, 이를 통해 NREM 수면이 해마 의존성 기억에 도움이 된다는 것을 알 수 있었다.

[0125] 실시예 2: 자극에 따른 수면 단계별 스핀들의 강도 확인

[0126] 느린진동과 스핀들 사이의 연관의 증가는, 수면 구조의 변화 없이, 상황별 기억의 증가를 야기한다.

[0127] 기억 형성에 있어서 동위상 자극의 효과는 수면 구조의 전체적인 변화를 의미하지 않는다. 수면이 시작되고 6시간 간격 동안 서로 다른 수면 단계에서 소비된 시간을 확인한 결과 3 가지 자극 조건간에 매우 유사하게 나타나는 것을 확인하였다(표 1). 또한 느린진동, 스핀들, 및 리플(ripple)의 전체적인 밀도는 조건들 간에 차이가 없이 모두 동일하게 나타났다(표 2).

표 1

	In-phase	Out-of-phase	No-stimulation	One-way ANOVA	
				$F_{2,26}$	P
Sleep onset (min)	18.4 ± 3.4	13.6 ± 2.1	25.3 ± 5.4	$U_2 = 0.705$	0.703
Wake (min)	116.5 ± 9.4	126.7 ± 7.1	133.2 ± 5.6	0.156	0.857
NREM (min)	169.1 ± 11.3	189.1 ± 5.7	179.1 ± 5.4	$U_2 = 0.560$	0.756
REM (min)	23.2 ± 1.7	24.5 ± 0.9	24.5 ± 1.1	$U_2 = 4.319$	0.115

[0128]

표 2

		In-Phase	Out-of-Phase	No-Stimulation	One-way ANOVA	
					$F_{2,26}$	P
Slow oscillations	FRO	37.82 ± 0.86	39.64 ± 0.52	37.88 ± 0.79	1.8404	0.185
	PAR	38.58 ± 0.87	39.76 ± 0.78	38.92 ± 0.69	0.580	0.567
Spindles	FRO	5.42 ± 0.13	5.33 ± 0.08	5.11 ± 0.10	2.567	0.096
	PAR	6.83 ± 0.22	6.96 ± 0.21	6.65 ± 0.23	0.513	0.605
	CA1	5.25 ± 0.35	5.11 ± 0.20	5.25 ± 0.35	0.058	0.944
Ripples	CA1	22.18 ± 1.50	19.56 ± 1.20	23.01 ± 1.26	3.397*	0.183

[0130]

[0131]

그러나, 광유전적 스핀들 자극은 3가지 리듬 사이의 미세조정된 상호작용을 변형시켰다(도 16). 도 16은 3가지 실험 프로토콜(동위상((a), (d), (g)), 역위상((b), (e), (h)) 및 무자극((c), (f), (i))) 각각에 대한 3개의 대표적인 전전두엽 뇌파(PFC-EEG) 결과를 보여준다. 상단의 2개의 결과((a) 내지 (f))는 스핀들 유도가 성공적임을 보여주며, 하단의 결과((g) 내지 (i))는 스핀들 유도가 실패한 경우를 보여준다. 도 16의 (a) 내지 (i) 각각은 3초간의 원시 신호와 7 내지 10 Hz 스핀들 밴드에서 필터링된 신호를 도시하고 있다. 온라인으로 탐지된 자극을 유발하는 느린진동은 진한 선(1610)으로 표시하였다. 광 자극에 해당하는 간격은 막대(1620)로 표시되어 있다. 동위상 및 역위상 프로토콜에 상응하는 무자극 조건(NoSTIM-IN, NoSTIM-OUT)에 대한 간격의 시작은 각각 채워진 삼각형(1630)과 비어있는 삼각형(1640)으로 표시하였다. 확인된 스핀들 발생은 점선 박스(1650)로 표시하였다.

[0132]

도 17에는 자극 개시 시작에 맞추어 기록된 뇌파가 도시되어 있다. 도 17을 참조하면, 동위상 자극 동안 업-상태의 느린진동과 함께 스핀들과 유사한 활동이 발생하는 것을 확인하였다. 반면에, 역위상 자극 동안 업-상태의 느린진동이 나타나지 않았다. 도면은 앞쪽 시상망상핵의 광유전적 스핀들-유사 자극이 대부분 전전두엽 피질(FRO) 스핀들을 유도한다는 것을 나타내며, 이는 평균적으로 자극과 동시에 발생하였다. 놀랍게도, 광유전적 자극에 의해 발생한 스핀들은 해마(CA1) 영역에서도 관찰되었지만 두정엽(PAR)에서는 관찰되지 않았으며, 이는 시상망상핵 자극이 짧은 지연 내에서 해마의 지역장 전위에 영향을 줄 수 있음을 나타낸다.

[0133]

광유전적 자극이 시작된 후 750ms의 시간 간격 내에서 스핀들들은 역위상 자극 조건에 비하여 동위상 자극 조건에서 현저히 높은 스핀들 발생을 나타내었다(도 18의 (a)). 또한 광유전적 자극이 시작된 후 750ms의 시간 간격 내에서 스핀들들은 상응하는 무자극 조건과 비교했을 때 뚜렷한 상승을 보이는 것을 확인하였다. 무자극 조건에서, 동위상 프로토콜에 대응하는 간격의 스핀들 밀도(NoSTIM-IN)는 역위상 프로토콜에 대응하는 간격의 스핀들 밀도(NoSTIM-OUT)보다 유의하게 높았다. 또한 자극이나 느린진동의 감지 후 CA1 스핀들의 발생에서 주 효과의 차이는 발견되지 않았다(도 18의 (b)).

[0134]

중요한 것은 전체 수면 시간 동안 전체 느린진동 수에 대한 전체 스핀들 수의 비율은 3 가지 조건 모두에서 유사하며(도 19의 (a)), 그 결과 느린진동-스핀들 연관(즉, 느린진동의 검출로부터 750ms 이내에 발생한 스핀들과 중첩된 느린진동의 비율)은 역위상 및 무자극 조건 모두에 비해 동위상 조건에서 분명히 증가하는 것으로 나타났다(도 19의 (b)).

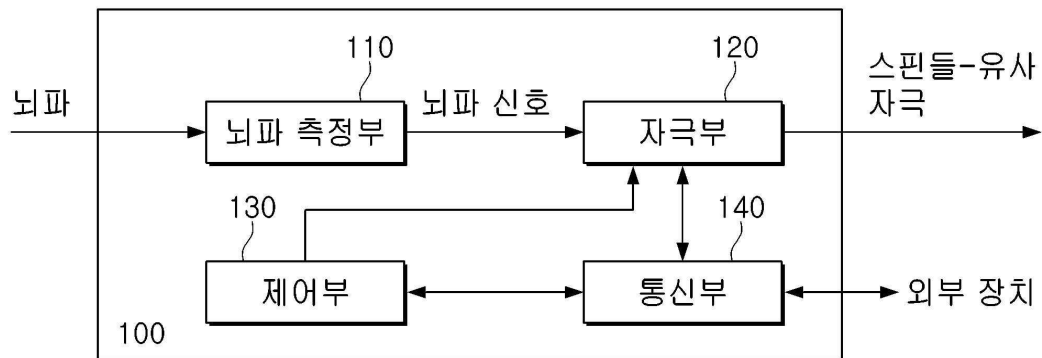
[0135]

또한 시간-이벤트 관련 히스토그램을 통해, 대뇌피질의 뇌파 기록뿐만 아니라 CA1의 지역장 전위(LFP) 기록에서 관찰된 바와 같이, 광유전적 자극을 받는 동안 스핀들 변조가 광유전적 자극의 스핀들 주기로부터 유도됨을 확인하였으며, 이러한 현상은 무자극 조건에서는 나타나지 않았다(도 20). 다음으로 본 발명자들은 자극의 1.5 내지 2 초 사이의 시간 범위에서 스핀들 발생 정도를 확인함으로써, TRN 자극이 이벤트 사이(inter-event) 간격에 영향을 끼치는지 시험하였다. 그 결과, TRN 자극이 이벤트 사이(inter-event) 간격 동안 스핀들의 발생에 영향을 끼치지 않음을 확인하였다.

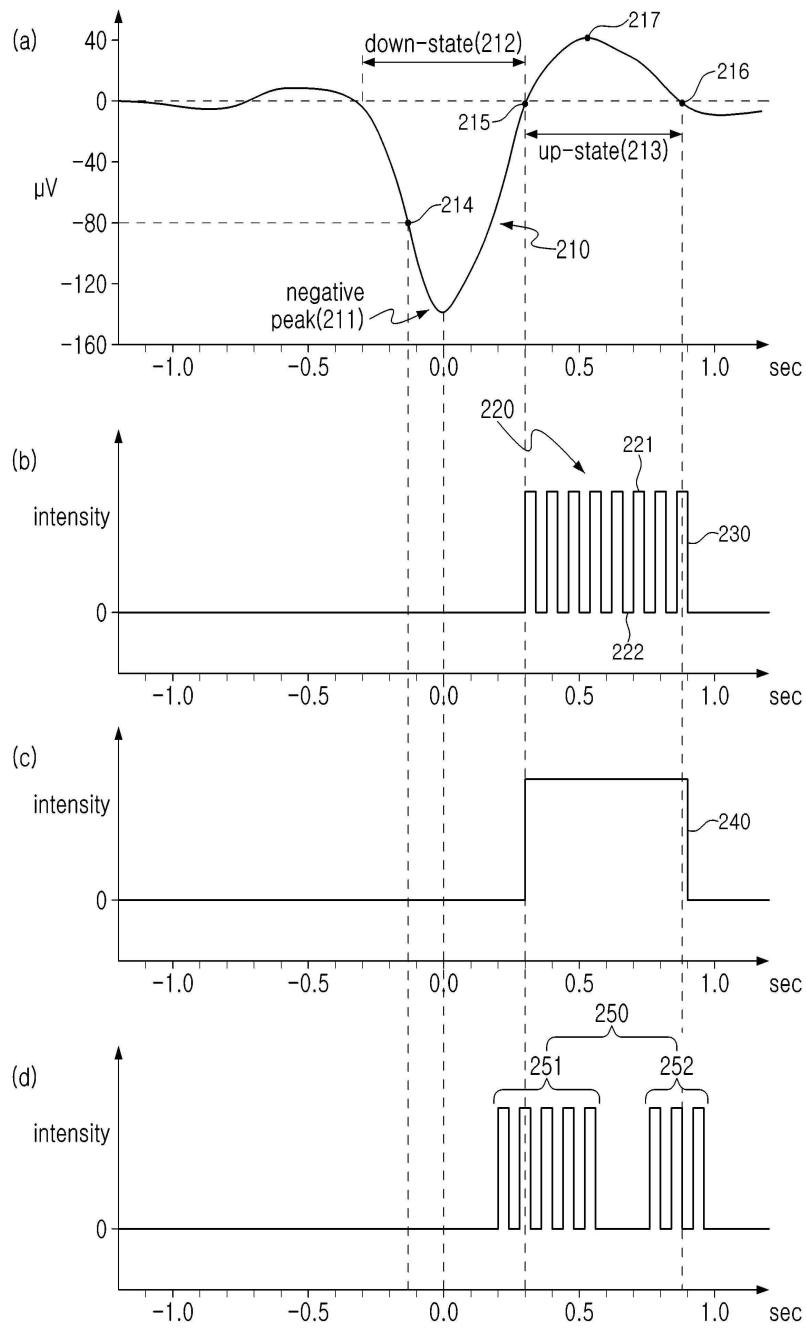
- [0137] **실시예 3: 해마리플(hippocampal ripples)에서의 광유전적으로 유도된 스핀들의 기억향상 효과 확인**
- [0138] 광유전적으로 유도된 스핀들은 자연적인 해마 중첩을 보존하고 느린진동, 스핀들 및 리플의 3중 결합을 통해 기억을 향상시킨다.
- [0139] 다음으로 본 발명자들은 본 발명에 따른 프로토콜을 사용하여 광유전적으로 유도된 스핀들이 해마 리플에 미치는 영향에 관하여 자발적으로 유도되는 스핀들과 유사한지를 알아보고자 하였다. 인간과 설치류에 대한 이전의 연구들은 수면 스핀들이 해마의 리플을 스핀들의 골과 일치시키는 경향이 높다는 것을 보여 주었다. 광유전적 자극 동안 또는 상응하는 무자극 간격 동안 발생한 스핀들의 골에서의 시간-주파수 분석 결과 스핀들 주기의 골로 리플 활동의 강력한 중첩을 확인하였다(도 21).
- [0140] 본 발명자들은 광유전적 자극이 어떤 조건 하에서도 리플 발생률에 영향을 미치지 않는 것을 발견했다 (도 22의 (a)). 그러나, 광유전적 자극 동안 스핀들에 중첩된 해마 리플의 비율은 무자극 조건과 비교하여 동위상 자극 조건에서 증가하였다(도 22의 (b)). 리플과 중첩된 스핀들(느린진동의 감지로부터 750ms 범위 내의 스핀들)과 중첩된 느린진동의 비율도 역위상 그룹과 무자극 그룹과 비교하여 동위상 그룹에서 증가하였다(도 22의 (c)). 느린진동-스핀들 연관에서 볼 수 있듯이, 느린진동, 스핀들, 및 리플의 3중 연관의 정도는 동위상 마우스에서 회수된 상황별 기억의 강도와 양의(positive) 상관 관계가 있는 것을 알 수 있다.
- [0141] 수면 스핀들은 공간적으로 분산된 진동으로 알려져 있으므로, 본 발명자들은 자극 시 스핀들의 교차 지역 발생을 더 조사하였다. 동위상 자극은 역위상과 무자극에 비하여 FRO와 PAR의 교차 발생, FRO와 CA1의 교차 발생 및 3개 위치들(FRO, PAR, CA1)의 교차 발생이 크게 증가하였다. 발명자들은 스핀들이 해마 리플을 포함하는지 조사하였다. 도 23에 도시된 바와 같이, 느린진동 및 리플과 함께 발생하는 FRO-PAR, FRO-CA1 및 FRO-PAR-CA1 교차 지역 스핀들은 역위상과 무자극에 비하여 동위상 자극에서 크게 증가하였다.
- [0142] 요약하면, 이러한 결과들은 동위상 자극이 느린진동, 스핀들 및 리플의 독특한 시공간적 패턴을 형성함을 알려 준다. 즉, 동위상 자극은 느린진동, 스핀들 및 리플의 중첩을 증가시킨다. 또한, 동위상 자극은 FRO와 PAR의 스핀들 교차 발생, FRO와 CA1의 스핀들 교차 발생 및 3개 위치들(FRO, PAR, CA1)의 스핀들 교차 발생을 증가시킨다.
- [0144] **실시예 4: 초음파 자극장치를 이용한 뇌파 측정**
- [0145] 도 24에 개시된 바와 같이, 32개의 채널을 가지는 집속 초음파 장치를 마우스 두뇌에 부착하여, 도 24의 (c)와 같은 방식으로 스핀들-유사 자극을 가한 결과, 도 24의 (d)에 개시된 바와 같이, 초음파 자극을 가할 경우, 뇌파의 변화가 관찰되는 것을 확인할 수 있었다.
- [0147] 본 실시예 및 본 명세서에 첨부된 도면은 전술한 기술에 포함되는 기술적 사상의 일부를 명확하게 나타내고 있는 것에 불과하며, 전술한 기술의 명세서 및 도면에 포함된 기술적 사상의 범위 내에서 당업자가 용이하게 유추할 수 있는 변형 예와 구체적인 실시예는 모두 전술한 기술의 권리범위에 포함되는 것이 자명하다고 할 것이다.

도면

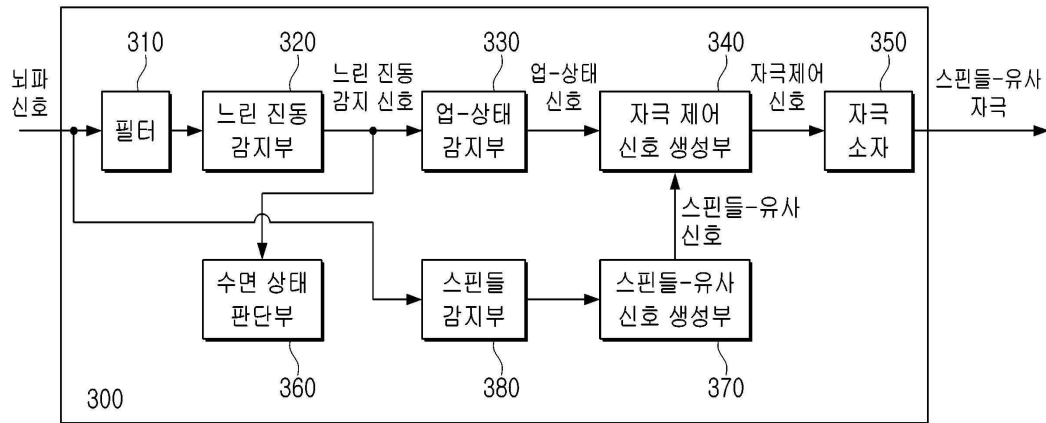
도면1



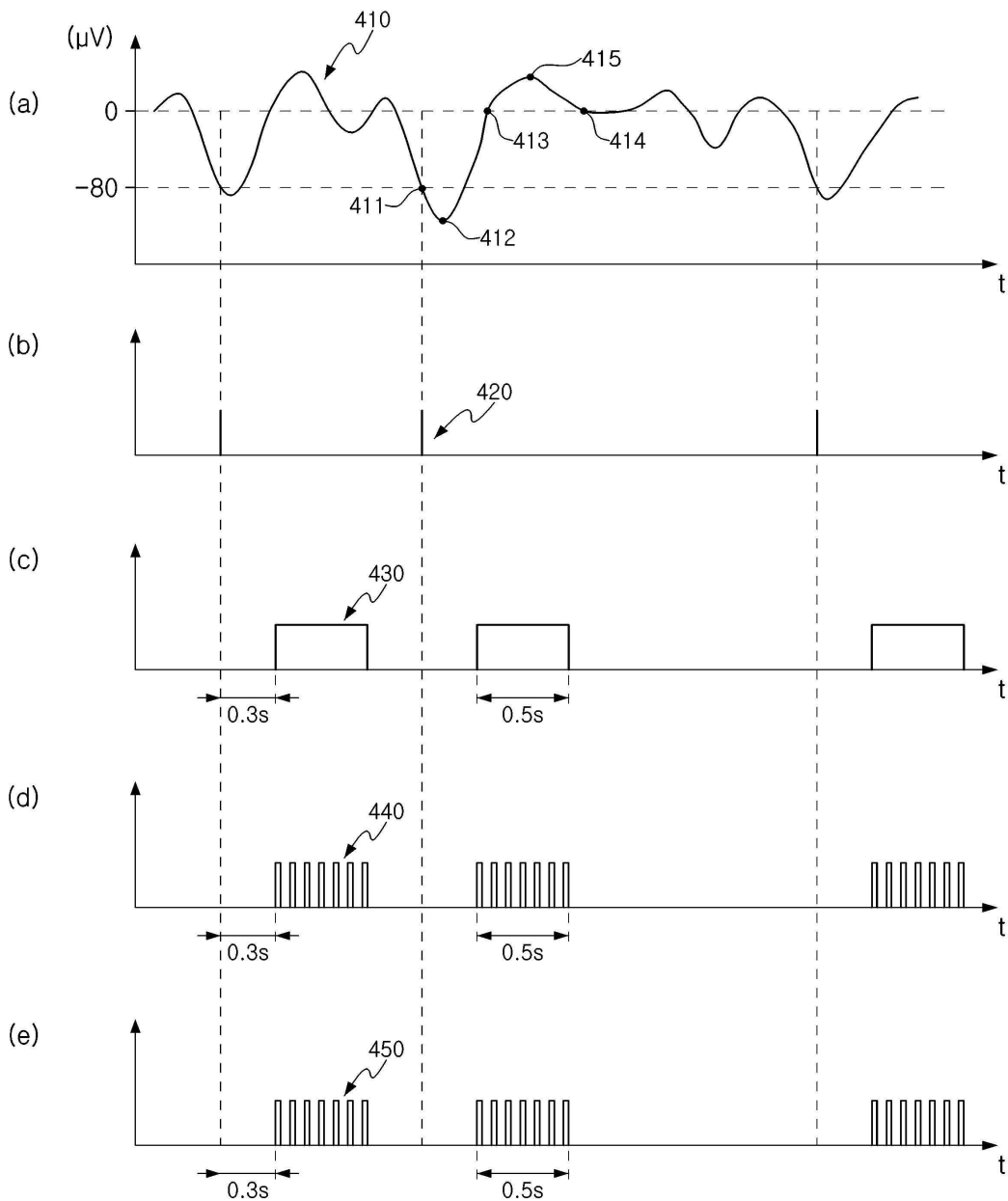
도면2



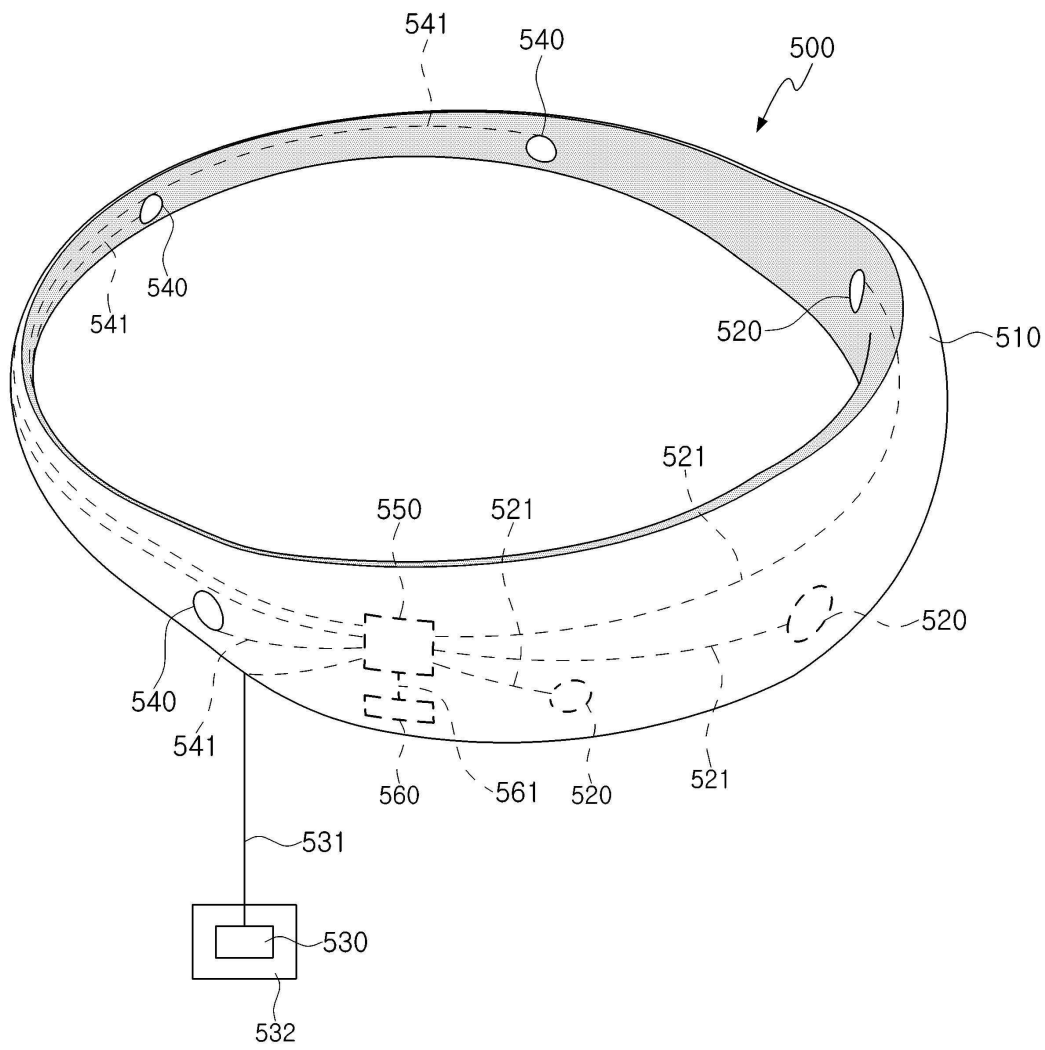
도면3



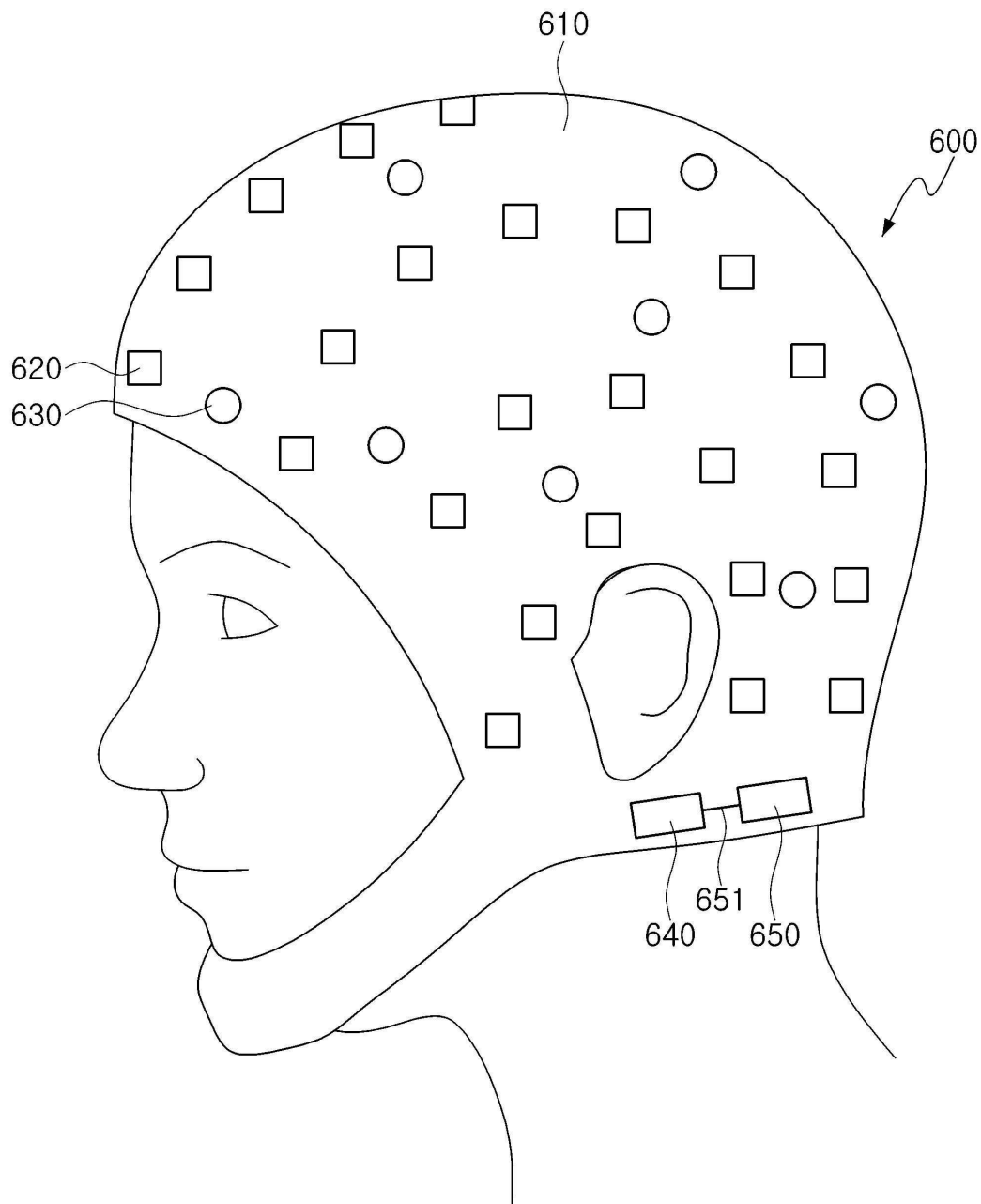
도면4



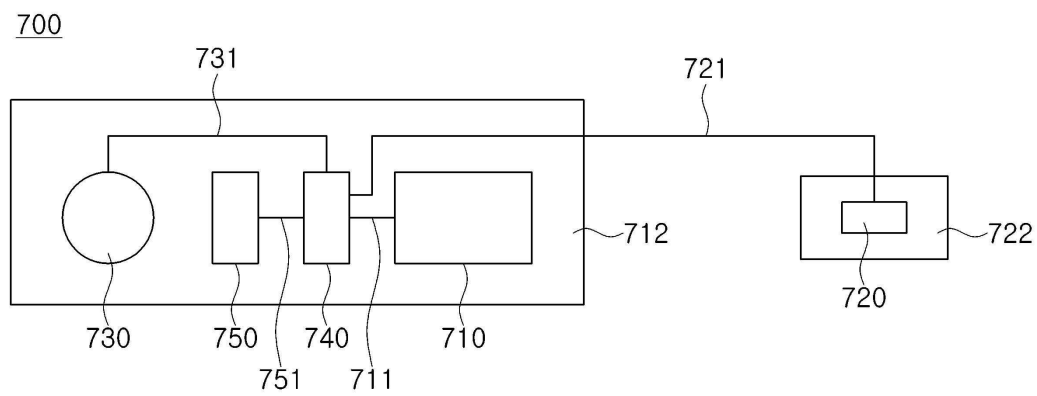
도면5



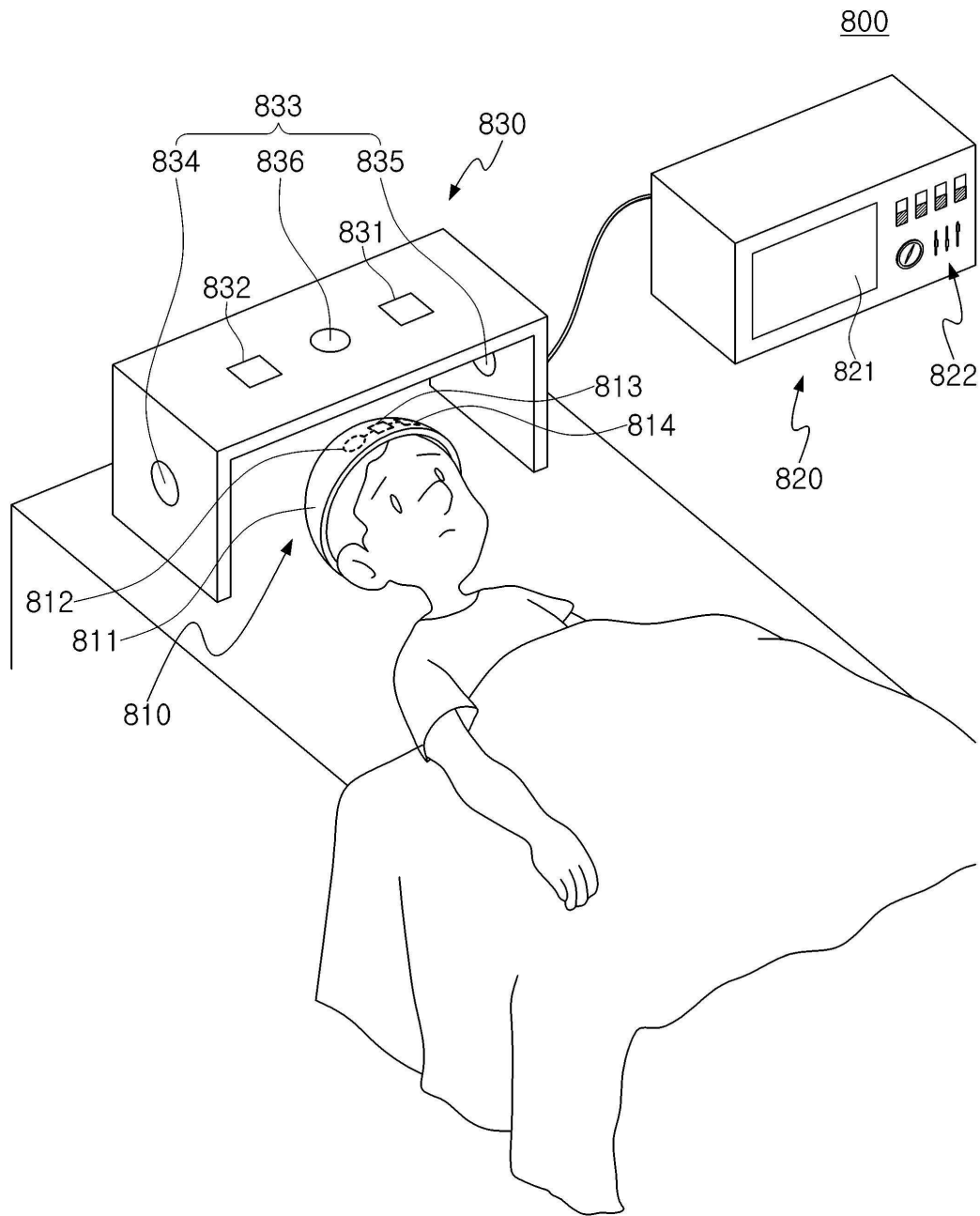
도면6



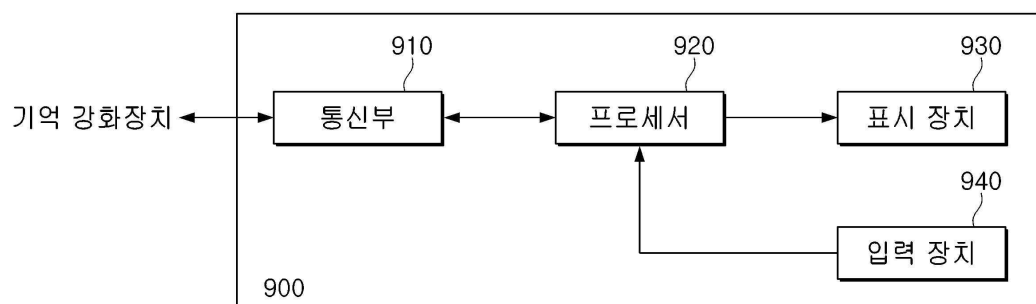
도면7



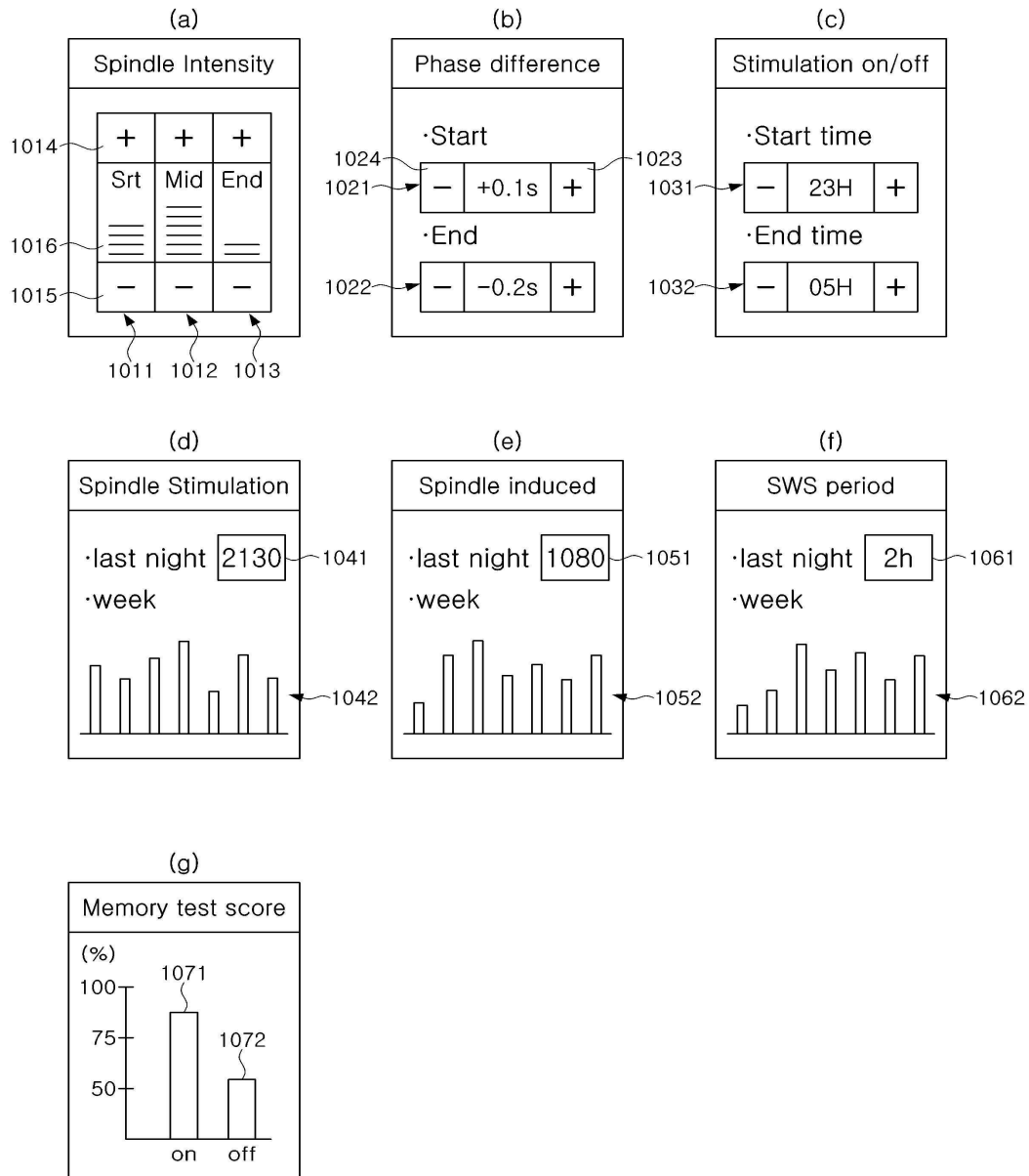
도면8



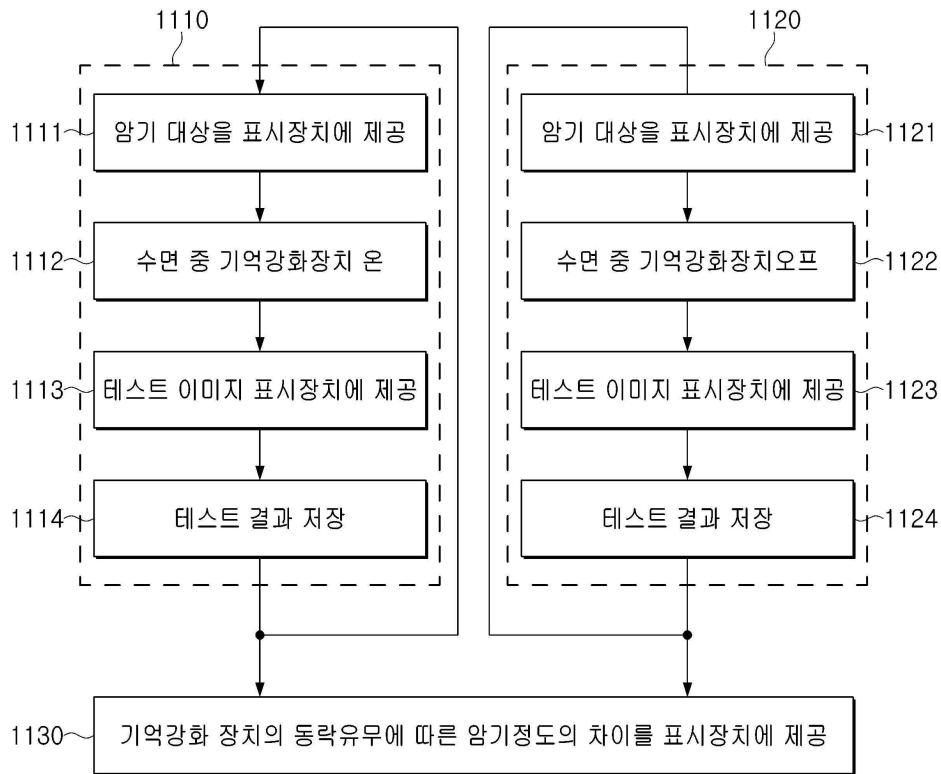
도면9



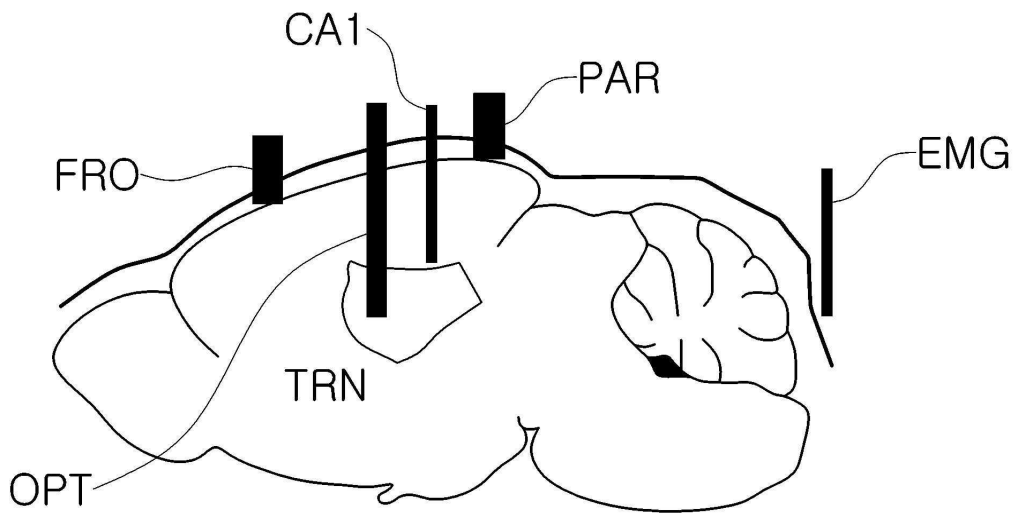
도면10



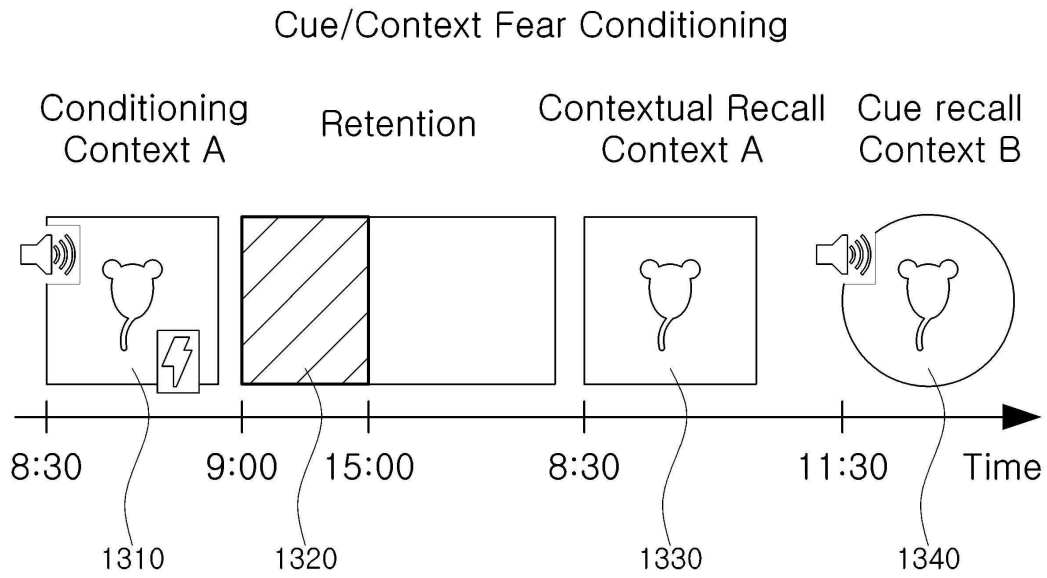
도면11



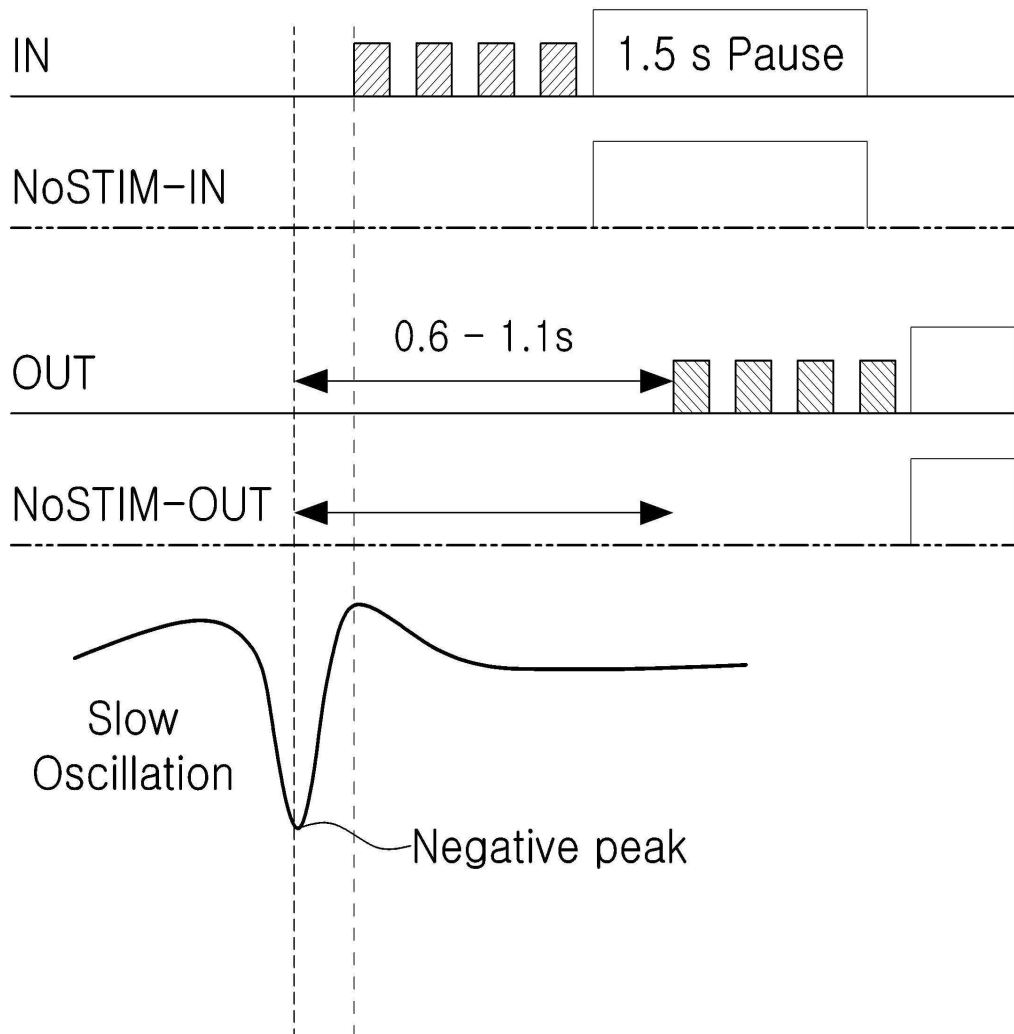
도면12



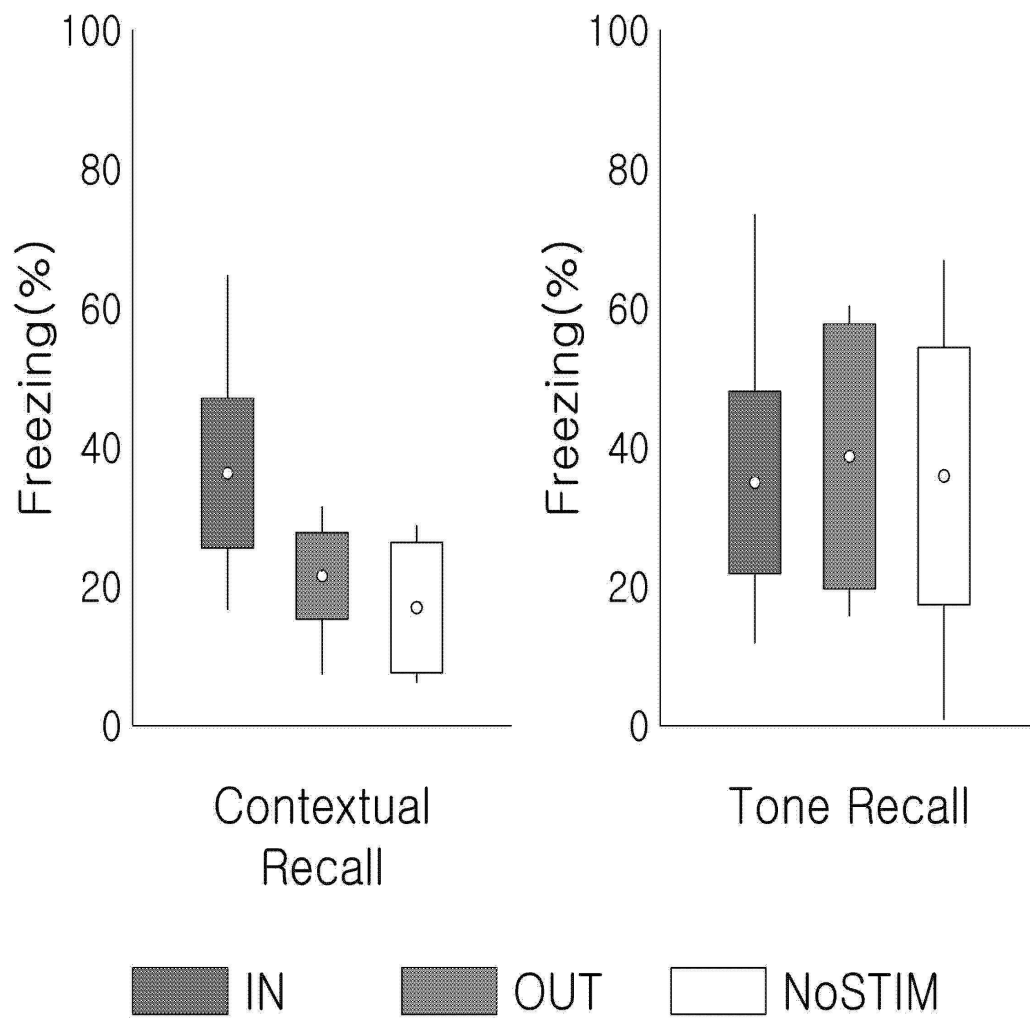
도면13



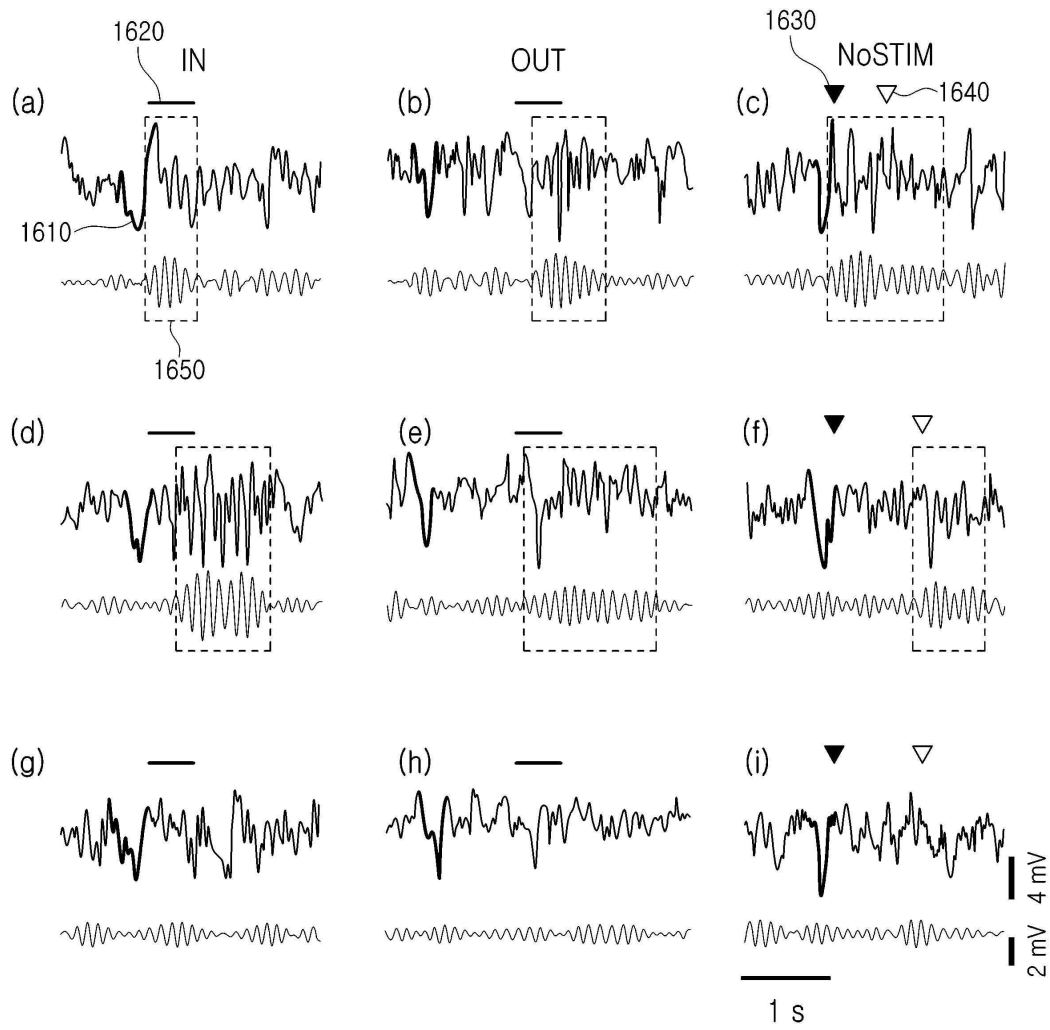
도면14



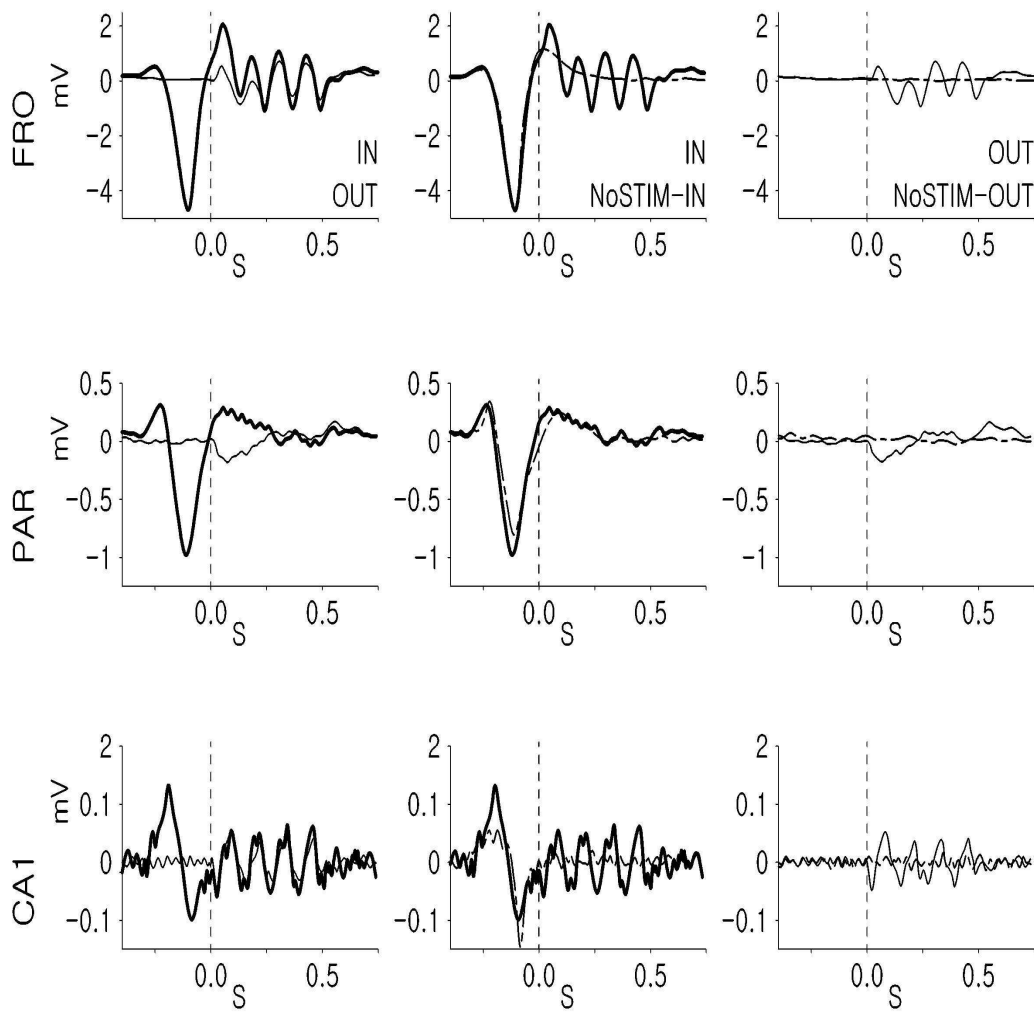
도면15



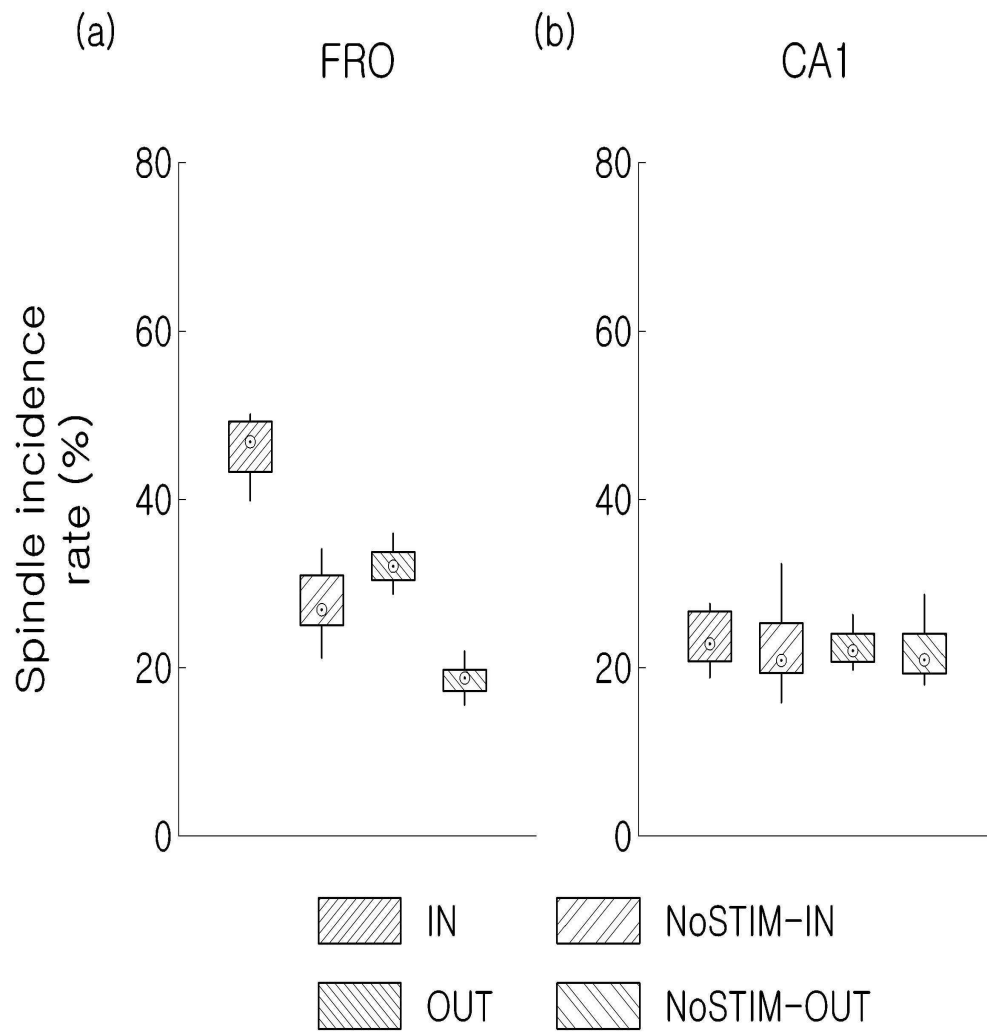
도면16



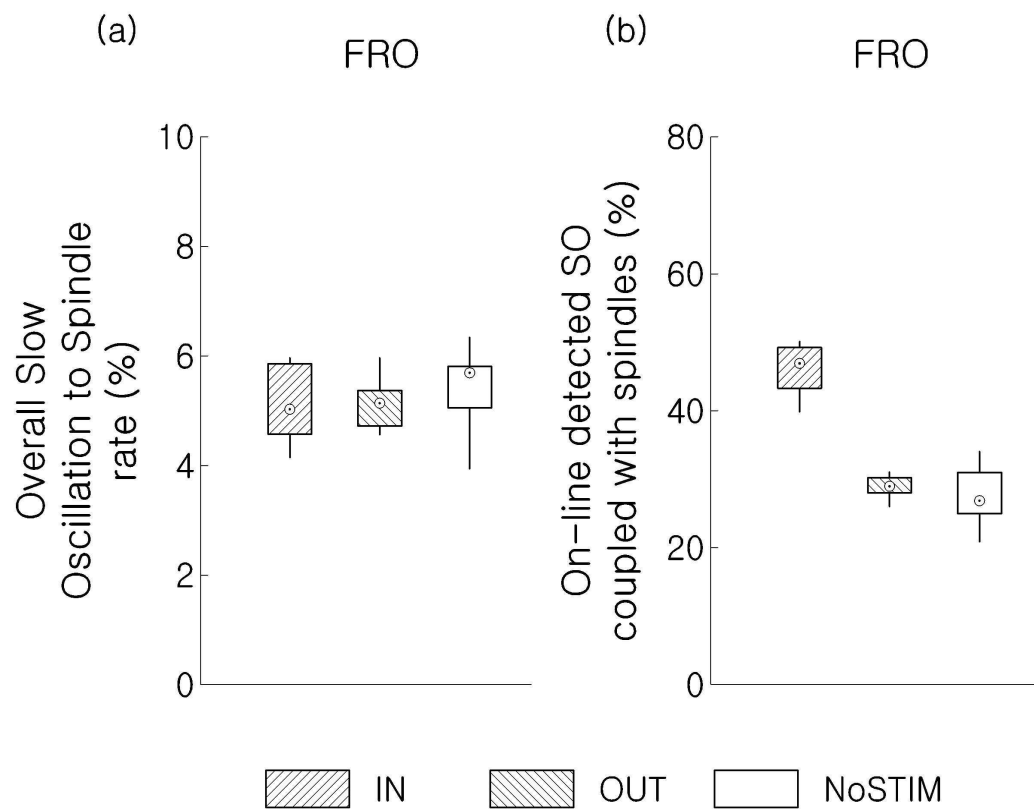
도면17



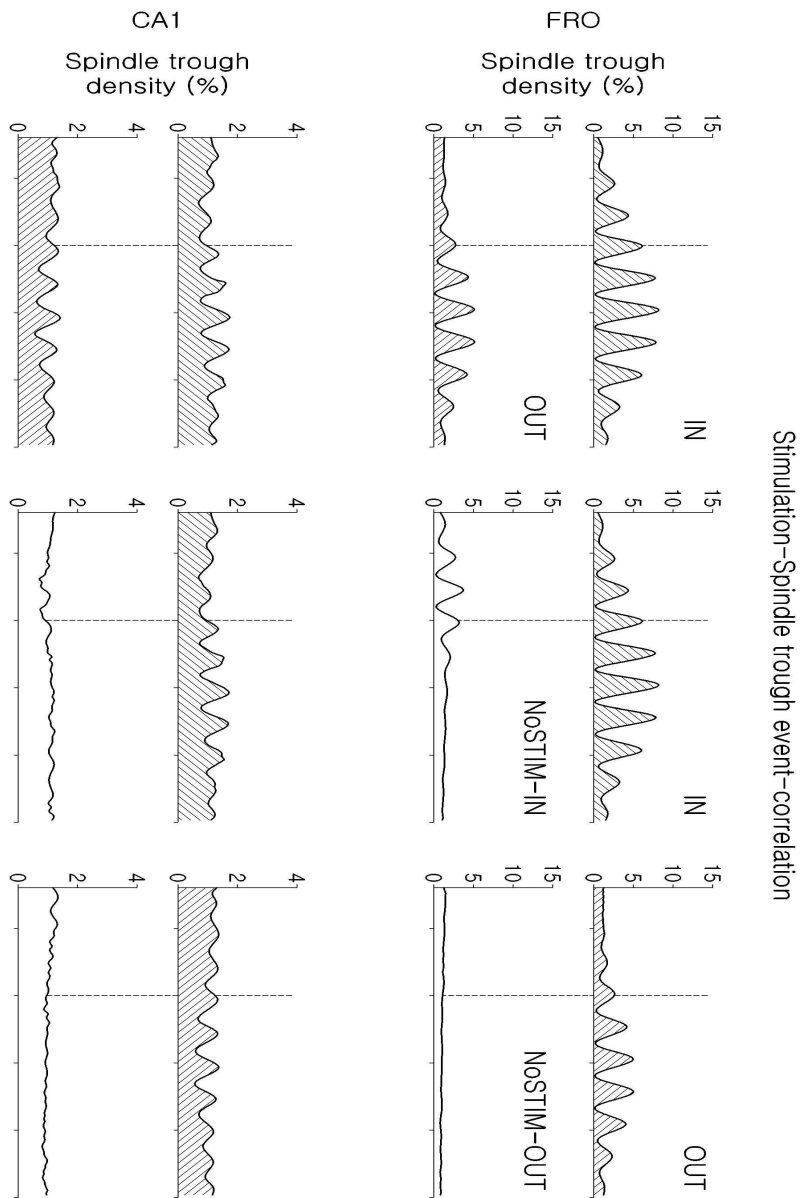
도면18



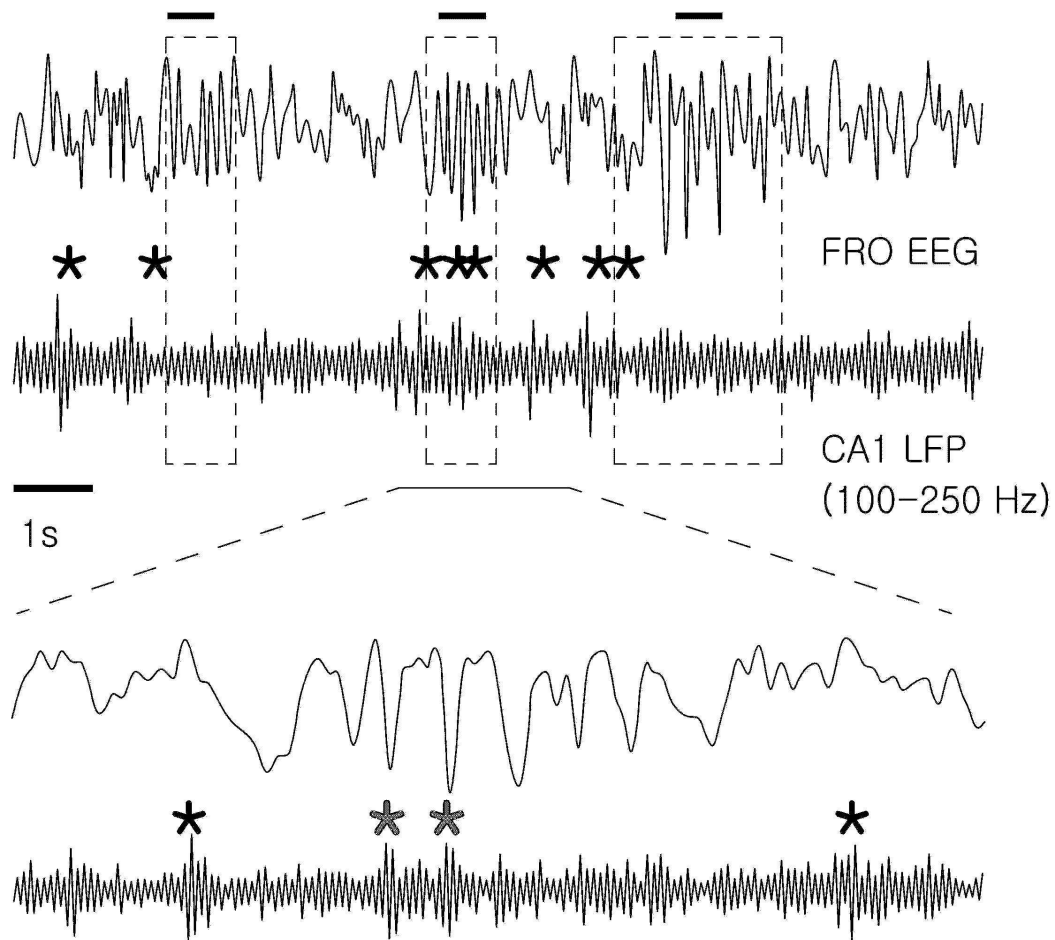
도면19



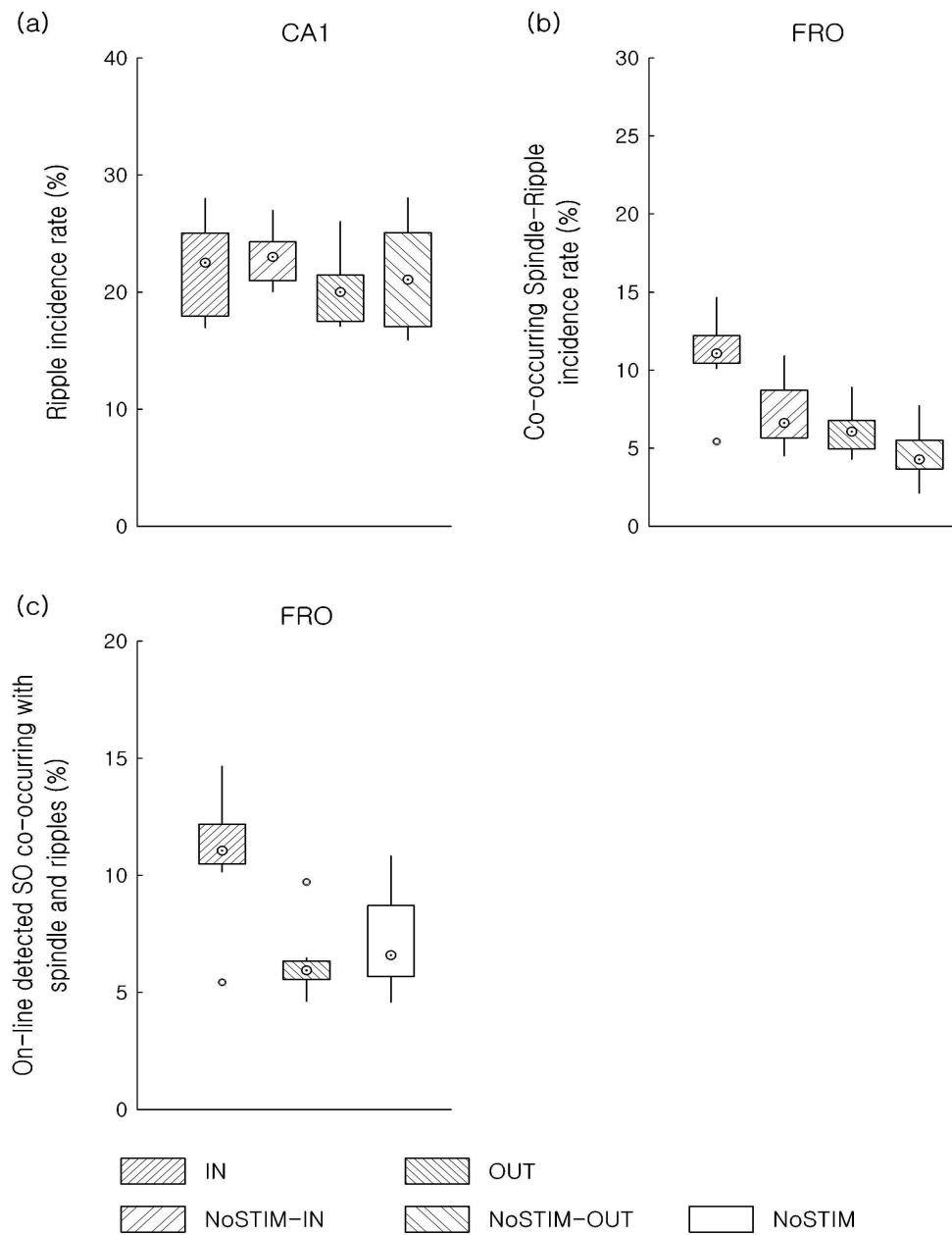
도면20



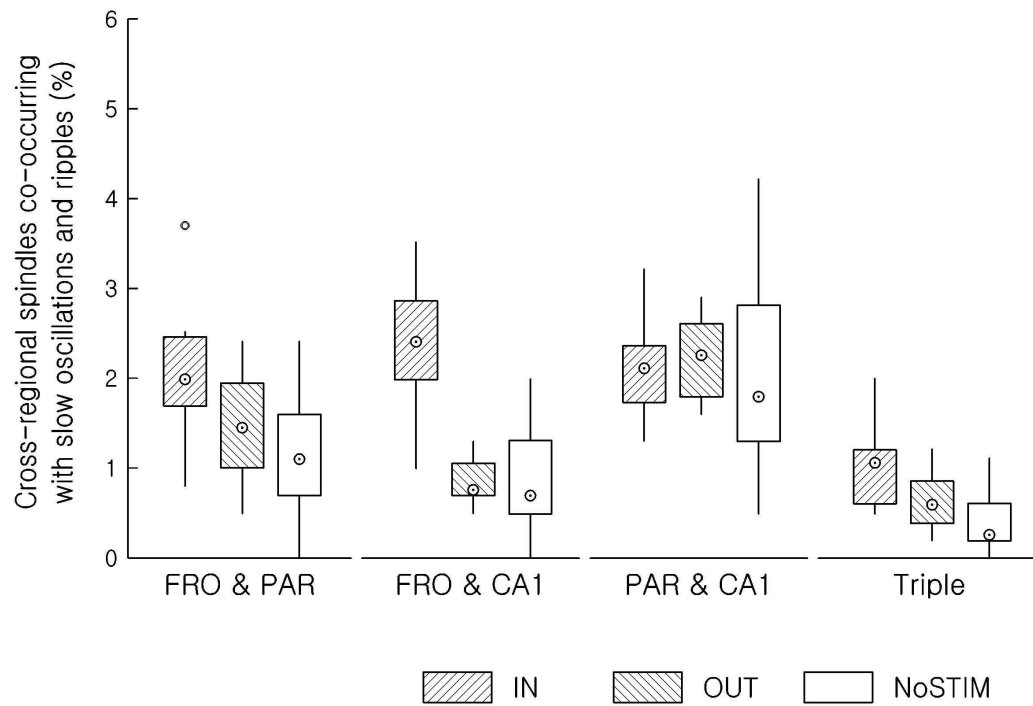
도면21



도면22



도면23



도면24

