(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0066794
(43) 공개일자 2025년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/372 (2021.01) *A61B 5/00* (2021.01)
A61B 5/374 (2021.01) *A61N 1/36* (2006.01)
G16H 50/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/372 (2022.01)
A61B 5/374 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-0152754
(22) 출원일자 2023년11월07일
심사청구일자 2023년11월07일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 갯벌로 27, 인천대학교 이노베이션센터(송도동)
(72) 발명자
김지범
경기도 광명시 광명역로 26 (일직동, 광명역파크자이) 102동 1701호
양성구
인천시 연수구 랜드마크로 68, 108동 1404호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 에스제이파트너스

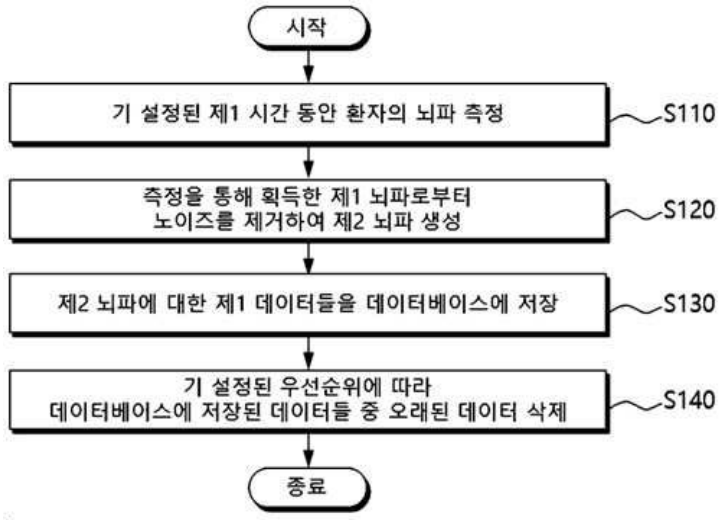
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법 및 장치**

(57) 요 약

파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법이 개시된다. 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하는 단계, 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하는 단계, 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계 및 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계를 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61B 5/4836 (2021.08)
A61B 5/72 (2025.05)
A61B 5/7203 (2013.01)
A61B 5/7221 (2025.05)
A61B 5/7264 (2025.05)
A61N 1/36067 (2013.01)
A61N 1/36135 (2013.01)
G16H 50/20 (2018.01)
(72) 발명자
이재승
인천광역시 계양구 계산로 171

최한슬
인천광역시 서구 가현로 33

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1415184360
과제번호 20012355
부처명 산업통상자원부
과제관리(전문)기관명 한국산업기술기획평가원
연구사업명 산업기술알키미스트프로젝트사업
연구과제명 음성의사소통을 위한 완전이식형 폐회로 Brain to X 개발
기 여 율 1/2
과제수행기관명 서울대학교산학협력단
연구기간 2020.09.01 ~ 2026.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711180669
과제번호 2022R1A4A5034121
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 첨단 바이오소재 기반 뇌졸중 치료 및 기전 연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 인천대학교산학협력단
연구기간 2022.06.01 ~ 2025.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하는 단계;

상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하는 단계;

상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계; 및

기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은,

다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고,

상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 환자의 뇌파를 측정하는 단계 전,

기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정하는 단계;

상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성하는 단계;

뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하는 단계; 및

상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 제4 뇌파를 생성하는 단계 후,

상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계; 및

기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 제2 뇌파를 생성하는 단계 후,

상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출하는 단계;

상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하는 단계;

상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정하는 단계; 및

기 설정된 제3 시간이 경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하는 단계 후,

상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 뇌파 이진 분류기는,

획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델

을 포함하고,

상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하는 단계 후,

상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링하는 단계;

기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하여 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링하는 단계; 및

라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행하는 단계

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법.

청구항 8

환자의 뇌파를 측정하는 뇌파 측정부;

뇌파로부터 노이즈를 제거하는 노이즈 제거부; 및

뇌파 데이터들을 저장하는 데이터 저장부

를 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 9

제8 항에 있어서,

상기 뇌파 측정부는,

기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하고,

상기 노이즈 제거부는,

상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하고,

상기 데이터 저장부는,

상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하고,

기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 10

제9 항에 있어서,

상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은,

다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고,

상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 11

제10 항에 있어서,

뇌파의 정상 여부를 판단하고, 뇌파의 대역별 PSD 비율 분포를 산출하고, 특정 뇌파의 비율 감소 여부를 판단하는 뇌파 분석부; 및

뇌파 데이터들을 라벨링하는 라벨링부

를 더 포함하고,

상기 뇌파 측정부는,

기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정하고,

상기 노이즈 제거부는,

상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성하고,

상기 뇌파 분석부는,

뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하고,

상기 라벨링부는,

상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링하는,

파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 12

제11 항에 있어서,

상기 데이터 저장부는,

상기 제4 뇌파를 생성한 후, 상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장하고,

기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 13

제12 항에 있어서,

뇌파 분석부의 판단 결과에 따라 전기 자극 치료 여부를 결정하는 치료 결정부

를 더 포함하고,

상기 뇌파 분석부는,

상기 제2 뇌파를 생성한 후, 상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출하고,

상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하고,

상기 치료 결정부는,

상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정하고,

상기 뇌파 측정부는,

상기 전기 자극 치료를 수행한 다음 기 설정된 제2 시간이 경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 14

제13 항에 있어서,

상기 뇌파 측정부는,

상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제3 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 15

제14 항에 있어서,

인공지능 학습 모델을 학습시키는 학습부

를 더 포함하고,

상기 뇌파 이진 분류기는,

획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델

을 포함하고,

상기 라벨링부는,

상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링하고,

상기 뇌파 측정부는,

기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하고,

상기 라벨링부는,

상기 측정을 통해 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링하고,

상기 학습부는,

라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치.

청구항 16

적어도 하나의 프로그램이 기록된 메모리; 및

상기 프로그램을 실행하는 프로세서

를 포함하고,

상기 프로그램은,

기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하는 단계;

상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하는 단계;

상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계; 및

기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계

를 수행하기 위한 명령어들을 포함하는, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 이하에 기술되는 내용은 단순히 본 발명에 따른 일 실시예와 관련되는 배경 정보만을 제공할 뿐 종래기술을 구성하는 것은 아니다.

[0004] 파킨슨병은 도파민 시스템의 퇴행으로 인해 나타나는 흔하게 나타나는 신경퇴행성 질환 중 하나로 파킨슨병의 주요 원인은 노화다. 풍부한 의료 서비스와 영양을 갖춘 선진 문명에서는 기대 수명이 급격히 증가하고 파킨슨병 환자 수도 늘어난다. 성인의 약 2%는 떨림, 운동완만증 또는 운동불능증, 근육 경직, 구부정한 자세와 같은 심각한 운동 장애를 갖고 있어 즉각적인 치료가 필요하다. 도파민 저장소 중 하나인 흑색질(SNc)의 강장성 도파민 방출은 선조체의 피각으로 운동 계획 및 실행을 조절하는 데 중심적인 역할을 한다. 흑색질에서 피각으로의

도파민 입력의 변성은 시상피질 운동 회로의 활동을 감소시켜 운동 계획에 어려움을 초래한다. 한편, 감소된 도파민 방출은 운동 피질의 뇌 진동을 변화시켜 비정상적인 운동 명령 및 제어를 초래했다. 파킨슨병은 종종 치매, 우울증, 불안, 불면증(또는 REM 수면 장애), 의사소통 장애, 후각 장애 등의 비운동 증상을 동반하여 사회적 고립을 초래하고, 이는 삶의 질을 현저하게 저하시킨다. 환자와 보호자의 일상. 현재까지 파킨슨병 환자를 위한 효과적인 치료 방법은 개발되지 않은 상태이다.

[0005] 파킨슨병의 초기 치료에는 약리학적 개입이 효과적이다. 그러나 이는 약물 내성 및 비특이적 결과(예: 부작용, 전체적 및 마모 효과)를 초래한다. 이에 대한 대안으로 미주신경자극(VNS), 심부뇌자극(DBS), 반복경두개자기자극(rTMS), 자기공명영상(MRI) 유도집속초음파(MRgFUS) 등의 전기치료법이 특이성과 효율성으로 주목받고 있다. 목의 미주신경을 따라 설치되는 전기 펄스 발생기인 VNS는 일부 동물 및 인간 연구에서 효과를 보였지만, 오프타겟(off-target) 효과로 인해 임상에서의 사용은 제한적이다. DBS는 심부 뇌 구조, 특히 선조체, 시상하핵, 시상의 중심핵에 전극을 이식하는 것을 포함하며 파킨슨병을 해결하는 치료 효능을 입증한다. 그러나 수술 중 및 수술 후에 상당한 뇌 손상의 위험이 있으므로 보다 비침습적인 방법의 개발이 시급히 요구된다. 비침습적 방법인 rTMS는 머리 위에서 작동하여 운동 피질에 신호 간섭을 유발하여 파킨슨병 환자의 운동 회복으로 이어지는 경우가 많다. MRgFUS는 MRI와 초음파를 사용하여 각각 목표 부위를 찾고 자극하는 또 다른 비침습적 방법이다. 모든 비침습적 장치는 약물 치료에 대한 보완적인 치료 옵션으로 간주된다. 그러나 비특이성으로 인해 효과가 모호한 경우가 많아 두통, 국소 통증, 작열감, 보행 악화, 이명, 인지 장애 등 자극으로 인한 부작용을 일으키는 경우가 많다. 이러한 원치 않는 측면을 예방하려면 따라서 치료 특이성을 극대화하기 위해 특정 뇌 영역을 정확하게 표적으로 삼을 수 있는 새로운 신경 자극제가 시급히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한, 본 발명은 정해진 우선순위에 따라 저장된 데이터를 처리하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하는 단계, 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하는 단계, 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계 및 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계를 포함할 수 있다.

[0011] 상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은 다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고, 상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거할 수 있다.

[0012] 상기 환자의 뇌파를 측정하는 단계 전, 기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정하는 단계, 상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성하는 단계, 뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하는 단계 및 상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링하는 단계를 포함할 수 있다.

[0013] 상기 제4 뇌파를 생성하는 단계 후, 상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계 및 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계를 포함할 수 있다.

[0014] 상기 제2 뇌파를 생성하는 단계 후, 상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출하는 단계, 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하는 단계, 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정하는 단계 및 기 설정된 제3 시간이

경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하는 단계 후, 상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 뇌파 이진 분류기는 획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델을 포함하고, 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하는 단계 후, 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링하는 단계, 기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하여 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링하는 단계 및 라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치는 환자의 뇌파를 측정하는 뇌파 측정부, 뇌파로부터 노이즈를 제거하는 노이즈 제거부 및 뇌파 데이터들을 저장하는 데이터 저장부를 포함할 수 있다.

[0018] 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 노이즈 제거부는 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하고, 상기 데이터 저장부는 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하고, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다.

[0019] 상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은 다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고, 상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거할 수 있다.

[0020] 뇌파의 정상 여부를 판단하고, 뇌파의 대역별 PSD 비율 분포를 산출하고, 특정 뇌파의 비율 감소 여부를 판단하는 뇌파 분석부 및 뇌파 데이터들을 라벨링하는 라벨링부를 더 포함하고, 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 노이즈 제거부는 상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성하고, 상기 뇌파 분석부는 뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하고, 상기 라벨링부는 상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링할 수 있다.

[0021] 상기 데이터 저장부는 상기 제4 뇌파를 생성한 후, 상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장하고, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다.

[0022] 뇌파 분석부의 판단 결과에 따라 전기 자극 치료 여부를 결정하는 치료 결정부를 더 포함하고, 상기 뇌파 분석부는 상기 제2 뇌파를 생성한 후, 상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출하고, 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하고, 상기 치료 결정부는 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정하고, 상기 뇌파 측정부는 상기 전기 자극 치료를 수행한 다음 기 설정된 제2 시간이 경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다.

[0023] 상기 뇌파 측정부는 상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제3 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다.

[0024] 인공지능 학습 모델을 학습시키는 학습부를 더 포함하고, 상기 뇌파 이진 분류기는 획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델을 포함하고, 상기 라벨링부는 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링하고, 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 라벨링부는 상기 측정을 통해 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링하고, 상기 학습부는 라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행할 수 있다.

[0025] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 시

스템은 적어도 하나의 프로그램이 기록된 메모리 및 상기 프로그램을 실행하는 프로세서를 포함하고, 상기 프로그램은 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하는 단계, 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하는 단계, 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하는 단계 및 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제하는 단계를 수행하기 위한 명령어들을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0027] 본 발명에 따르면, 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리할 수 있다.

[0028] 또한, 본 발명에 따르면, 정해진 우선순위에 따라 저장된 데이터를 처리할 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명에 따르면, 저장된 데이터 처리 효율을 증대시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치의 구성을 나타낸 도면이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 컴퓨터 시스템을 나타낸 도면이다.

도 9는 무선 피질 기록 및 자극을 통해 반파킨슨병 쥐의 행동과 뇌파를 교정하는 전략을 나타낸 도면이다.

도 10은 파킨슨병 동물 모델에서 운동 피질 자극의 치료 효과를 나타낸 도면이다.

도 11은 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 뇌파의 변화를 나타낸 도면이다.

도 12는 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 mGluR 매개 장기 시냅스 가소성의 변화를 나타낸 도면이다.

도 13은 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 글루타메이트성 시냅스 경로의 유전자 발현의 변화를 나타낸 도면이다.

도 14는 운동 피질에 이식된 그래핀 자극이 어떻게 파킨슨병 증상을 완화할 수 있는지에 대한 회로 메커니즘을 보여주는 개략도를 나타낸 도면이다.

도 15는 무선 엣지 컴퓨팅 신경보철 장치를 나타낸 도면이다.

도 16은 파킨슨병의 운동 증상을 확인하기 위한 아포모르핀 투여 후의 실린더 테스트를 나타낸 도면이다.

도 17은 글루타메이트성 시냅스 관련 유전자의 유전자 발현 차이를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명을 첨부된 도면을 참조하여 상세히 설명하면 다음과 같다. 여기서, 반복되는 설명, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능, 및 구성에 대한 상세한 설명은 생략한다. 본 발명의 실시형태는 당 업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 따라서, 도면에서의 요소들의 형상 및 크기 등은 보다 명확한 설명을 위해 과장될 수 있다.

[0033] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0034] 이하, 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.

[0035] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0036] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 먼저, 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정할 수 있다(S110).

[0037] 다음으로, 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성할 수 있다(S120).

[0038] 다음으로, 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장할 수 있다(S130).

[0039] 다음으로, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다(S140).

[0040] 여기서, 상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은 다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고, 상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거할 수 있다.

[0041] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0042] 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 상기 환자의 뇌파를 측정하는 단계 전, 기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정할 수 있다(S210).

[0043] 다음으로, 상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성할 수 있다(S220).

[0044] 다음으로, 뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단할 수 있다(S230).

[0045] 다음으로, 상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링할 수 있다(S240).

[0046] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0047] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 상기 제4 뇌파를 생성하는 단계 후, 상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장할 수 있다(S310).

[0048] 다음으로, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다(S320).

[0049] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0050] 도 4를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 상기 제2 뇌파를 생성하는 단계 후, 상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출할 수 있다(S410).

[0051] 다음으로, 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단할 수 있다(S420).

[0052] 다음으로, 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정할 수 있다(S430).

[0053] 다음으로, 기 설정된 제3 시간이 경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다(S440).

[0054] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0055] 도 5를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하는 단계 후, 상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다(S510).

[0056] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법을 나타낸 동작 흐름도이다.

[0057] 도 6을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 방법은 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부를 판단하는 단계 후, 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링할 수 있다(S610).

[0058] 다음으로, 기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하여 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링할 수 있다(S620).

[0059] 다음으로, 라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행할 수 있다(S630).

[0060] 이 때, 상기 뇌파 이진 분류기는 획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델을 포함할 수 있다.

[0061] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치의 구성을 나타낸 도면이다.

[0062] 도 7을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치는 환자의 뇌파를 측정하는 뇌파 측정부, 뇌파로부터 노이즈를 제거하는 노이즈 제거부 및 뇌파 데이터들을 저장하는 데이터 저장부를 포함할 수 있다.

[0063] 일 실시예에 따르면, 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제1 시간 동안 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 노이즈 제거부는 상기 측정을 통해 획득한 제1 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제2 뇌파를 생성하고, 상기 데이터 저장부는 상기 제2 뇌파에 대한 제1 데이터를 데이터베이스에 저장하고, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다.

[0064] 일 실시예에 따르면, 상기 우선순위에 따른 데이터 처리 방법은 다른 환자에 대한 제2 데이터가 학습 데이터셋에 포함되어 있는 경우, 상기 환자의 제1 데이터와의 유사도가 낮은 순으로 제거하고, 상기 학습 데이터셋에 상기 환자의 제1 데이터만 존재하는 경우, 가장 오래된 데이터를 제거할 수 있다.

[0065] 일 실시예에 따르면, 뇌파의 정상 여부를 판단하고, 뇌파의 대역별 PSD 비율 분포를 산출하고, 특정 뇌파의 비율 감소 여부를 판단하는 뇌파 분석부 및 뇌파 데이터들을 라벨링하는 라벨링부를 더 포함하고, 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제2 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 노이즈 제거부는 상기 측정을 통해 획득한 제3 뇌파로부터 노이즈를 제거하여 제4 뇌파를 생성하고, 상기 뇌파 분석부는 뇌파 이진 분류기를 이용하여, 상기 제4 뇌파의 정상 여부를 판단하고, 상기 라벨링부는 상기 제4 뇌파가 비정상이라고 판단한 경우, 비정상으로 판단하기 전의 제3 데이터들을 정상으로 라벨링할 수 있다.

[0066] 일 실시예에 따르면, 상기 데이터 저장부는 상기 제4 뇌파를 생성한 후, 상기 제4 뇌파에 대한 제4 데이터를 데이터베이스에 저장하고, 기 설정된 우선순위에 따른 데이터 처리 방법에 따라 상기 데이터베이스에 저장된 데이터들 중 오래된 데이터를 삭제할 수 있다.

[0067] 일 실시예에 따르면, 뇌파 분석부의 판단 결과에 따라 전기 자극 치료 여부를 결정하는 치료 결정부를 더 포함하고, 상기 뇌파 분석부는 상기 제2 뇌파를 생성한 후, 상기 제2 뇌파를 기초로 대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포를 산출하고, 상기 제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이 기 설정된 비율 이하로 감

소하였는지 여부를 판단하고, 상기 치료 결정부는 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우, 상기 환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정하고, 상기 뇌파 측정부는 상기 전기 자극 치료를 수행한 다음 기 설정된 제2 시간이 경과한 후, 상기 제1 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다.

[0068] 일 실시예에 따르면, 상기 뇌파 측정부는 상기 제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우, 상기 제3 시간 동안 상기 환자의 뇌파를 재측정할 수 있다.

[0069] 일 실시예에 따르면, 인공지능 학습 모델을 학습시키는 학습부를 더 포함하고, 상기 뇌파 이진 분류기는 획득한 데이터들을 이용하여 머신러닝을 수행한 인공지능 학습 모델을 포함하고, 상기 라벨링부는 상기 베타파 및 감마파 대역의 비율이 상기 기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우, 비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링하고, 상기 뇌파 측정부는 기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 상기 환자의 뇌파를 측정하고, 상기 라벨링부는 상기 측정을 통해 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링하고, 상기 학습부는 라벨링된 상기 제3 데이터, 상기 제5 데이터 및 상기 제6 데이터들을 이용하여 상기 뇌파 이진 분류기의 재학습을 수행할 수 있다.

[0070] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 컴퓨터 시스템을 나타낸 도면이다.

[0071] 본 발명의 일 실시예에 따른 파킨슨병 치료를 위해 획득한 뇌파 데이터 중 오래된 데이터를 처리하는 장치는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체와 같은 컴퓨터 시스템(1000)에서 구현될 수 있다.

[0072] 도 8을 참조하면, 컴퓨터 시스템(1000)은 버스(1020)를 통하여 서로 통신하는 하나 이상의 프로세서(1010), 메모리(1030), 사용자 인터페이스 입력 장치(1040), 사용자 인터페이스 출력 장치(1050) 및 스토리지(1060)를 포함할 수 있다. 또한, 컴퓨터 시스템(1000)은 네트워크(1080)에 연결되는 네트워크 인터페이스(1070)를 더 포함할 수 있다. 프로세서(1010)는 중앙 처리 장치 또는 메모리(1030)나 스토리지(1060)에 저장된 프로세싱 인스트럭션들을 실행하는 반도체 장치일 수 있다. 메모리(1030) 및 스토리지(1060)는 다양한 형태의 휘발성 또는 비휘발성 저장 매체일 수 있다. 예를 들어, 메모리는 ROM(1031)이나 RAM(1032)을 포함할 수 있다.

[0073] 도 9는 무선 피질 기록 및 자극을 통해 반파킨슨병 쥐의 행동과 뇌파를 교정하는 전략을 나타낸 도면이다.

[0074] 도 9를 참조하면, a는 기록 및 자극을 위해 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 장착된 그래핀 전극 구성 및 무선 장치를 나타낸 것이다. b는 파킨슨병으로 유발되는 보행(왼쪽)에서 고주파를 이용하여 대뇌 피질 자극 후 완화된 보행(오른쪽)으로 변화를 평가하기 위해 설계된 보행 테스트를 도식적으로 묘사한 것인다. c는 대뇌 피질 자극 전후의 뇌파의 변화를 나타낸 것이다. d는 대뇌 피질 자극 후 자극에 의해 유발된 시냅스 가소성의 분자 변화를 나타낸 것이다.

[0075] 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 대한 고주파 자극의 효능을 입증하기 위해 도 15와 같은 미세 가공된 그래핀 미세전극 배열을 갖춘 무선 신경 임플란트를 사용할 수 있다.

[0076] 대뇌 피질 표면의 자극은 파킨슨병의 행동 증상이 크게 개선시킬 수 있다. 고주파 자극으로 인해 뇌파 중 베타파 및 감마파와 같은 고주파가 감소하는 반면 델타파 및 세타파와 같은 저주파는 증가할 수 있다. 자극에 의해 유발된 운동 기능 향상은 강화된 시냅스 가소성과 글루타메이트성 시냅스 경로에서의 관련 유전자 발현에 기인할 수 있다.

[0077] 도 10은 파킨슨병 동물 모델에서 운동 피질 자극의 치료 효과를 나타낸 도면이다.

[0078] 도 10을 참조하면, a는 실험 일정 개요를 나타낸 것이다. b는 운동 피질과 시상하핵(STN, Subthalamic Nucleus)에서 그래핀과 DBS 전극의 위치를 각각 보여주는 개략도를 나타낸 것이다. c는 쥐의 보행 지수를 나타낸 것으로 병변이 있는 뒷발은 반대쪽 피질의 6-OHDA 주사로 만들어질 수 있다. d는 OHDA에 중독된 파킨슨병 쥐는 보행이 크게 손상된 것을 보여준다. 왼쪽부터 순서대로 대조군과 6-OHDA 그룹의 보폭 비율(대조군, n=5 vs. 6-OHDA, n=4, 독립 표본 t-테스트), 대조군과 6-OHDA 그룹의 지지 기반(BOS, Base of Support)(대조군, n=6 vs. 6-OHDA, n=5, 독립 표본 t-테스트), 대조군 및 6-OHDA 그룹의 속도(대조군, n=6 vs. 6 OHDA, n=5, 독립 샘플 t-테스트)를 나타낸다. e는 Scheffe 사후 테스트를 사용한 일원 분산 분석을 통해 DBS 그룹과 GS 그룹 모두 보폭 비율이 증가하여 자극 첫 주부터 두 번째 주까지 보행이 개선된 것으로 나타났다. (사전 - DBS sham, n=5, DBS, n=8, GS, n=13 / 1주 - DBS sham, n=3, DBS, n=8, GS, n=13 / 2주 - DBS sham, n=3, DBS, n=7, GS, n=11) f는 Scheffe 사후 테스트를 사용한 일원 분산 분석을 통해 DBS 그룹과 GS 그룹 모두 자극 2주차부터 BOS(Base of Support) 비율이 감소된 것으로 나타났다. (사전 - DBS sham, n=5, DBS, n=8, GS, n=13 / 1주 - DBS sham,

n=5, DBS, n=7, GS, n=11 / 2주 - DBS sham, n=5, DBS, n=8, GS, n=13) g는 Scheffe 사후 테스트를 통한 일원 분산 분석을 통해 2주 자극 속도 변화가 없는 것으로 나타났다.(사전 - DBS sham, n=5, DBS, n= 8, GS, n=13 / 1주 - DBS sham, n=5, DBS, n=7, GS, n=12 / 2주 - DBS sham, n=5, DBS, n=8, GS, n=12) h는 Scheffe의 사후 테스트를 사용한 일원 분산 분석을 통해 대뇌 피질 표면과 심부 뇌의 전기 자극은 도파민 뉴런의 손실을 촉진하지 않은 것으로 나타났다. 왼쪽부터 순서대로 SN(흑색질) 및 STR(선조체) 절편에서 TH 양성 염색의 대표적인 이미지, SN의 그룹 간 셀 손실률(DBS sham, n=10, DBS, n=12, GS, n=10), STR의 그룹 간 셀 손실률(DBS sham, n=4, DBS, n=6, GS, n=4)을 나타낸다. 그룹 간에는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 모든 데이터는 평균 ± 표준 오차(SEM)로 표시된다.

[0079] 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하면 운동 기능이 향상될 수 있다.

[0080] 파킨슨병에 대한 피질 표면 자극의 전기 치료 효과를 평가하기 위해 도 2의 a와 같이 6-OHDA에 중독된 반파킨슨병 설치류 모델의 운동 피질에 완전히 이식 가능한 장치를 통해 전기 자극을 사용한 후 행동 테스트, 뇌파 측정 및 면역 조직 화학을 사용했다. 한쪽 피질 반구(같은 쪽 피질)에 6-OHDA 주사 후 파킨슨병 모델 생성을 보장하기 위해 아포모르핀 회전 테스트를 수행했다. 도 16와 같이 최소 3rpm으로 반대쪽 회전 동작을 보이는 쥐는 파킨슨병 증상으로 간주되었다. 그 후, 도 2의 b와 같이 DBS(Deep Brain Stimulation, 심부 뇌 자극) 또는 그래핀 피질 자극이 각각 STN 또는 운동 피질에 설치되었다. 다음으로, 도 2의 c와 같이 파킨슨병 쥐의 뒷발 보행을 측정했다. 다음으로, 도 2의 d와 같이 파킨슨병 쥐는 보폭(오른쪽-왼쪽 뒷발 보폭 차이) 비율과 지지 기반(BOS, 오른쪽-왼쪽 보폭) 및 속도(보행 속도)에서 상당한 이상을 나타냈다. (보폭 길이 비율; 대조군: 1.05±0.09, 6-OHDA: 0.80±0.74 / BOS, 대조군: 3.53±0.67, 6-OHDA: 5.40±0.26 / 속도, 대조군: 20.98±2.45, 6-OHDA: 15.37±0.71) 측정 결과 OHDA에 중독된 파킨슨병 쥐가 보행을 크게 손상시키는 것으로 나타났다.

[0081] 2주 동안 자극을 주었을 때 도 2의 e와 같이 GS(Graphene 자극), DBS 및 DBS sham 그룹 간에 보폭 비율의 중요한 차이가 관찰되었다. DBS 그룹과 GS 그룹 모두 보폭 비율이 증가하여 자극 첫 주부터 두 번째 주까지 향상된 보행을 나타냈다. (사전 - DBS sham: 0.76±0.10, DBS: 0.65±0.09, GS: 0.66±0.07 / 1주 - DBS sham: 0.05±0.03, DBS: 0.88±0.08, GS: 0.99±0.05 / 2주 - DBS sham: 0.67±0.01, DBS: 0.80±0.05, GS: 1.11±0.05) 또한, BOS 비율은 자극 후 BOS 길이를 자극 전 BOS 길이로 나누어 계산했으며, 이는 자극 전 BOS 길이를 1로 정규화한 것이다. 도 2의 f와 같이 DBS 그룹과 GS 그룹 모두 자극 2주차부터 BOS 비율이 감소하여 오른쪽-왼쪽 발 거리가 교정된 것으로 나타났다. (1주 - DBS sham: 1.08±0.05, DBS: 1.08±0.02, GS: 0.98±0.03 / 2주 - DBS sham: 1.14±0.04, DBS: 1.03±0.04, GS: 0.97±0.03) 도 2의 g과 같이 그룹 간 속도에는 중요한 차이가 없는 것으로 나타났다.(1주 - DBS sham: 1.04±0.19, DBS: 1.09±0.14, GS: 1.11±0.14 / 2주 - DBS sham: 0.99±0.28, DBS: 1.22±0.23, GS: 1.06) ±0.15) 다음으로, 흑질선조체 경로의 도파민 뉴런과 그 섬유의 밀도를 평가하여 대뇌 피질 표면과 심부 뇌의 전기 자극이 도파민 뉴런의 회복과 상관 관계가 있는지 조사했다. 조사 결과 도 2의 h와 같이 흑색질 및 선조체의 TH 양성 세포 손실은 2주 자극 후 측정되었으며, 이는 그룹 간 TH 양성 세포 손실에 유의미한 차이가 없음을 나타낸다. (SN - DBS sham: 89.04±3.68%, DBS: 82.74±1.64%, GS: 77.41±4.23%, STR - DBS sham: 98.67±0.72%, DBS: 98.78±0.48%, GS: 93.60±4.76%)

[0082] 도 11은 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 뇌파의 변화를 나타낸 도면이다. 도 12는 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 mGluR 매개 장기 시냅스 가소성의 변화를 나타낸 도면이다. 도 13은 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하는 실험에 따른 글루타메이트성 시냅스 경로의 유전자 발현의 변화를 나타낸 도면이다.

[0083] 도 11을 참조하면, 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 고주파 자극을 가하면 고주파 뇌파가 감소하고 저주파 뇌파가 증가한다. 자극에 따른 뇌파의 변화를 시각적으로 관찰한 결과, 2주간의 연속적인 자극은 예시적인 그래핀 채널로부터 뇌파의 변화를 유도했다. 파형은 예시 베타 범위(13 - 30Hz, 도 3의 a 중간 행) 및 감마 범위(30 - 50Hz, 도 3의 a 하단 행)와 함께 전체 주파수 범위(도 3의 a 상단 행)에 표시되었다. 전체 주파수 범위에 대한 스펙트로그램 분석을 통해 도 3의 b와 같이 뇌파가 저주파 파형에서 고주파 파형으로 변화하는 것을 확인할 수 있다. 도 3의 c와 같이 2주 자극 후 델타파(0.1~3.5Hz)는 증가한 반면, 베타파와 감마파는 감소했으며 일시적으로 세타파(4~7Hz)가 증가하고 알파파(9~11Hz)에는 변화가 없었다. (델타파 - 사전: 0.44±0.01, 1주: 0.47±0.03, 2주: 0.53±0.03 / 세타파 - 사전: 0.23±0.01, 1주: 0.28±0.01, 2주: 0.24±0.01 / 알파파 - 사전: 0.10±0.01, 1주: 0.12±0.07, 2주: 0.10±0.52 / 베타파 - 사전: 0.15±0.01, 1주: 0.10±0.01, 2주: 0.09±0.01 / 감마파 - 사전: 0.07±0.01, 1주: 0.03±0.00, 2주: 0.04±0.01). 각 그래핀 채널은 도 3의 d와 같이 작은 형태의 몸체(호문쿨루스라고 함)의 운동 영역을 포함한다. 도 3의 f에서 스피어만 상관계수 히트맵은 2주 자극 후 5개의 주파수 대역(y축)으로 표시되는 각 신체 부위에 해당하는 32개 채널(x축)에서 통계적 상관 관계

를 보여주었다. 이는 대뇌 피질의 자극이 뇌파의 동적 변화를 일으킨다는 것을 입증했다.

[0084] 도 12를 참조하면, 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 대한 고주파 자극은 mGluR 매개 장기 시냅스 가소성을 향상시킬 수 있다.

[0085] 파킨슨병에 대한 대뇌 피질 표면 자극에 의한 치료 효과의 기본 분자 및 세포 메커니즘을 탐색하기 위해 일차 운동 피질 슬라이스를 사용하여 세포 외 현장 기록을 수행했다. 도 12의 a와 같이 두 가지 자극이 두 개의 서로 다른 위치에 적용되었다. 하나는 피질 표면인 2층의 자극(stim1)이고 다른 하나는 피질 4층의 자극(stim2)이다. 이러한 자극은 피질 표면 자극(예: 그래핀 자극)과 시상피질 자극(예: DBS 기반 입력)을 각각 모방했다. 자극 유발 시냅스 반응은 도 12의 b와 같이 레이어 2(Stim 1) 및 4(Stim 2) 자극(대조군: 100.00±0.00, NBQX: 48.71±7.52, NBQX+TTX: 8.70±3.77)에 대한 빠른 TTX 종속 시냅스 전 발리와 느린 NBQX 민감 시냅스 후 반응으로 구성된다. 도 12의 c는 순진 그룹과 파킨슨병 그룹 모두에서 대뇌 피질 표면의 시냅스 입출력 기능과 시상피질 반응은 자극 강도와 필드 흥분성 시냅스 후 전위(fEPSP) 사이의 비례 관계를 보여준다. 피질 표면 자극에서 파킨슨병 그룹은 다른 그룹에 비해 시냅스 전달이 향상되었다. (Ctrl stim1 - 50㎂: 0.35±0.03, 100㎂: 0.79±0.05, 150㎂: 0.99±0.06, 200㎂: 1.11±0.06, 250㎂: 1.22±0.06, 300㎂: 1.31±0.06, 350㎂: 1.39±0.06, 400㎂: 1.46±0.63 / Ctrl stim2 - 50㎂: 0.40±0.05, 100㎂: 0.76±0.05, 150㎂: 0.95±0.05, 200 ㎂: 1.07±0.06, 250㎂: 1.14±0.05, 300㎂: 1.22±0.05, 350㎂: 1.29±0.06, 400㎂: 1.35±0.06 / PD stim1 - 50㎂: 0.43±0.05, 100㎂: 0.91±0.07, 150㎂: 1.17±0.07 , 200㎂: 1.35±0.08, 250㎂ : 1.50±0.08, 300㎂: 1.61±0.09, 350㎂: 1.72±0.10, 400㎂: 1.78±0.10 / PD stim2 - 50㎂: 0.41±0.03, 100㎂: 0.78±0.03, 150㎂: 1.17±0.07, 200㎂: 1.13±0.04, 250㎂: 1.30±0.03, 300㎂: 1.34±0.05, 350㎂: 1.29±0.06, 400㎂: 1.35±0.06) 특히, 파킨슨병 그룹(PD stim1) 내에서 자극을 받았을 때 레이어 II의 NBQX 민감성 시냅스 반응은 다른 그룹에 비해 현저한 증가를 나타냈는데, 이는 파킨슨병에서 레이어 II 운동 뉴런의 과흥분성을 암시한다. 도 12의 d에서는 시냅스 전 반응이 피질 표면 자극에 의해 변경되는지 여부를 조사하기 위해 대조군과 파킨슨병 그룹 모두에서 다양한 펄스 간 간격(1000ms, 500ms, 250ms, 100ms 및 50ms)에 걸쳐 쌍 펄스 반응을 탐색했다. 그룹 간 쌍 펄스 비율에서는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. (Ctrl stim1 - 1000ms: 95.70±1.48, 500ms: 93.41±1.70, 250ms: 90.58±2.38, 100ms: 103.98±2.89, 50ms: 119.96±3.37 / Ctrl stim2 - 1000ms: 93.74±2.14, 500ms: 88.77±3.58, 250ms: 82.30±4.67, 100ms: 99.22±3.98, 50ms: 116.92±4.55 / PD stim1 - 1000ms: 95.37±1.29, 500ms: 92.57±1.27, 250ms: 90.60± 1.87, 100ms: 109.74±2.29, 50ms: 129.52±3.97 / PD stim2 - 1000ms: 93.57±1.39, 500ms: 89.66±2.24, 250ms: 85.15±3.44, 100ms: 94.41±4.21, 50ms: 116.26±4.21) 이러한 결과는 대뇌 피질 표면 자극이 운동 활동을 증폭시키기 위해 우선적으로 시냅스 후 변형을 유도한다는 것을 나타낸다.

[0086] 다음으로, 도 12의 e에서는 대뇌 피질의 자극이 장기적으로 행동 변화와 관련이 있는 것으로 보이는 장기적인 시냅스 강화를 유도할 수 있는지 여부를 조사했다. 세 번의 연속 130Hz 고주파 자극(HFS)은 네 그룹 모두에서 장기적인 시냅스 강화를 유도했다. 여기서, 도 12의 f와 같이 PD stim1 그룹의 시냅스 변형은 다른 그룹에 비해 현저히 더 큰 fEPSP를 나타냈다. (Ctrl stim1: 117.11±4.07% / Ctrl stim2: 118.03±7.42% / PD stim1: 141.43±6.26 / PD stim2: 114.18± 3.71%) 이는 아마도 도파민 변성에 의해 조정된 감소된 시상피질 입력에 대한 보상 때문일 수 있다. 장기 시냅스 변형의 기본 분자 메커니즘을 입증하기 위해 도 12의 g와 같이 장기 시냅스 가소성에 관여하는 여러 수용체 차단제를 사용하여 길항 테스트를 수행했다. 입력-출력 관계는 대조군과 파킨슨병 그룹에서 NMDAR 길항제인 D-AP5(D-2-Amino-5-phosphonopentanoic Acid)를 사용하여 대뇌 피질 표면의 시냅스에서 평가되었다. 그 결과 도 12의 h와 같이 AP5 존재와 관계없이 파킨슨병 그룹은 대조군에 비해 향상된 반응을 보여 파킨슨병 피질 표면에서 시냅스 전달이 증가한 것으로 나타났다. (Ctrl stim1 - 50㎂: 0.51±0.04, 100㎂: 0.97±0.05, 150㎂: 1.19±0.05, 200㎂: 1.33± 0.06, 250㎂: 1.43±0.06, 300㎂: 1.50±0.06, 350㎂: 1.57±0.06, 400㎂: 1.64±0.06 / Ctrl AP5 - 50㎂: 0.60±0.3,100㎂: 0.98±0.04, 150㎂: 1.16±0.04, 200㎂: 1.31 ±0.06, 250㎂: 1.43±0.06, 300㎂: 1.50±0.07, 350㎂: 1.56±0.07, 400㎂: 1.62±0.07 / PD - 50㎂: 0.64±0.44, 100㎂: 1.08±0.05, 150㎂: 1.31±0.06, 200㎂: 1.46 ±0.06, 250㎂: 1.59±0.06, 300㎂: 1.68±0.06, 350㎂: 1.77±0.05, 400㎂: 1.82±0.03 / PD AP5 - 50㎂: 0.60±0.03, 100㎂: 0.98±0.04, 150㎂ A: 1.17±0.05, 200㎂: 1.31±0.06, 250㎂: 1.43±0.07, 300㎂: 1.50±0.07, 350㎂: 1.56±0.07, 400㎂: 1.62±0.07) 도 12의 i와 같이 AP5 조건 하에서 4개 그룹 모두에서 쌍 펄스 비율도 테스트되었다. 예상대로 AP5가 있는 경우 쌍 펄스 비율은 중요한 변화를 나타내지 않았으며 이는 피질 표면 자극에 시냅스 전 변형이 관여하지 않음을 나타낸다. (Ctrl - 1000ms: 96.82±1.21, 500ms: 95.79±1.49, 250ms: 95.39±2.08). , 100ms: 108.88±2.73, 50ms: 102.93±19.90 / Ctrl AP5 - 1000ms: 96.57±0.95, 500ms: 94.47±1.33, 250ms: 92.97±1.62, 100ms: 105.79±2.63, 50ms : 118.93±2.63 / PD - 1000ms:

97.56±0.64, 500ms: 96.34±0.97, 250ms: 95.24±1.46, 100ms: 107.99±2.24, 50ms: 120.14±2.78 / PD AP5 - 1000ms: 98.64±1.09, 500ms: 96.46±1 .50, 250ms: 94.19±7.67, 100ms : 107.23±9.97, 50ms: 116.62±2.43) 그러나 D-AP5는 도 12의 k와 같이 대조 쥐의 장기 시냅스 강화를 완전히 차단했지만 도 12의 j와 같이 파킨슨병 쥐의 장기 시냅스 강화를 부분적으로 차단했다. 그런 다음 파킨슨병 그룹의 남은 잠재력의 실체를 조사해본 결과 도 12의 l과 같이 MPEP(2-메틸-6-페닐에티닐-피리딘), mGluR5 차단제 및 LY 367385((S)-(+)-α-Amino-4-카르복시-2-메틸벤젠아세트산), mGluR1 차단제의 추가 적용으로 완전히 제거되었다. 이는 파킨슨병 쥐의 HFS 유발 시냅스 강화는 파킨슨병에 의한 mGluR의 보상 활성화를 암시할 수 있다. (PD: 141.66±6.68%, PDAP5: 118.51±9.32%, PDAP5+MPEP+LY: 97.01±2.56% / Ctrl: 119.53±5.02% , CtrlAP5: 100.04±1.97%)

[0087] 도 13을 참조하면, 반파킨슨병 쥐의 운동 피질에 대한 고주파 자극은 글루타메이트성 시냅스 경로의 유전자 발현을 변경할 수 있다.

[0088] 그래핀 자극 후, 글루타메이트성 시냅스 경로와 관련된 유전자 발현을 NGS(차세대 시퀀싱)를 사용하여 측정했다. 여기서, 도 13의 a와 같은 글루타메이트성 시냅스 경로의 중요한 유전자 발현 패턴을 설명하기 위해 히트맵이 활용되었다. 그 결과 도 13의 b와 같이 파킨슨병 쥐(GS 그룹)에 대한 그래핀 자극은 일반적으로 그래핀 자극이 없는 파킨슨병 그룹에 비해 다양한 글루타메이트 수용체/채널의 증가된 유전자 발현을 보여주었다. 예를 들어, D5 도파민 수용체(Drd5), mGluR(Grm5), VGCC(Cacna1a, Cacna1c, Cacna1d), AMPAR(Gria2,3,4) 및 NMDAR(Grin2a)은 GS 그룹에서 중요한 증가를 보여주었다. 또한, 도 13의 c 및 도 17과 같이 아데닐레이트 시클라제(Adcy4 및 Adcy7), G-단백질(Gng11), 칼슘 신호(Itpr2) 및 포스포리파제(Pla2g4a 및 Plcb2)와 같은 세포내 신호 전달 경로와 관련된 유전자 발현도 GS 그룹에서 증가했다. 데이터는 그래핀 자극이 G 단백질 매개 세포내 신호 전달을 통해 시냅스 전달 및 가소성과 관련된 많은 양이온 채널의 유전자 발현을 촉진할 수 있음을 시사할 수 있다.

[0089] 도 14는 운동 피질에 이식된 그래핀 자극이 어떻게 파킨슨병 증상을 완화할 수 있는지에 대한 회로 메커니즘을 보여주는 개략도를 나타낸 도면이다.

[0090] 도 14를 참조하면, 파킨슨병에 대한 그래핀 자극(GS)의 치료 효과를 DBS의 치료 효과와 비교할 수 있다. DBS는 도파민 변성에 의해 시상피질 네트워크의 원치 않는 활성화를 간접적으로 향상시키는 반면 GS는 대뇌 피질 활동을 직접적으로 향상시킬 수 있다.

[0091] 본 발명에서 설명하는 특정 실행들은 일 실시예들로서, 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 명세서의 간결함을 위하여, 종래 전자적인 구성들, 제어 시스템들, 소프트웨어, 상기 시스템들의 다른 기능적인 측면들의 기재는 생략될 수 있다. 또한, 도면에 도시된 구성 요소들 간의 선들의 연결 또는 연결 부재들은 기능적인 연결 및/또는 물리적 또는 회로적 연결들을 예시적으로 나타낸 것으로서, 실제 장치에서는 대체 가능하거나 추가의 다양한 기능적인 연결, 물리적인 연결, 또는 회로 연결들로서 나타내어질 수 있다. 또한, "필수적인", "중요하게" 등과 같이 구체적인 언급이 없다면 본 발명의 적용을 위하여 반드시 필요한 구성 요소가 아닐 수 있다.

[0092] 따라서, 본 발명의 사상은 상기 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 특허청구범위뿐만 아니라 이 특허청구범위와 균등한 또는 이로부터 등가적으로 변경된 모든 범위는 본 발명의 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

부호의 설명

[0094] 700: 데이터 처리 장치

710: 뇌파 측정부 720: 노이즈 제거부

730: 데이터 저장부

1000: 컴퓨터 시스템 1010: 프로세서

1020: 버스 1030: 메모리

1031: 롬 1032: 램

1040: 사용자 인터페이스 입력 장치

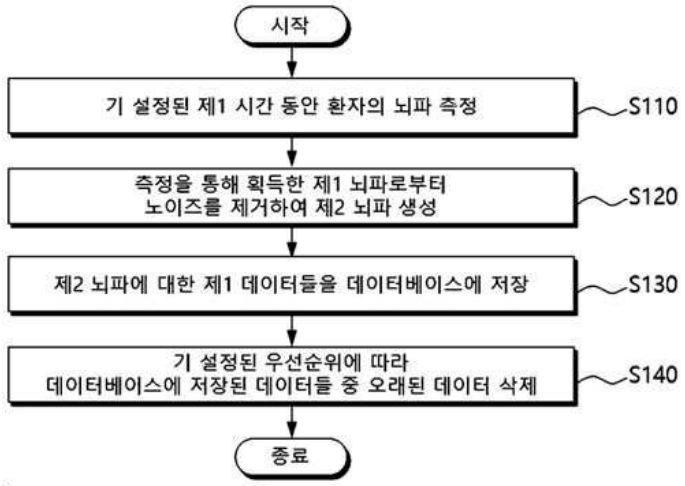
1050: 사용자 인터페이스 출력 장치

1060: 스토리지 1070: 네트워크 인터페이스

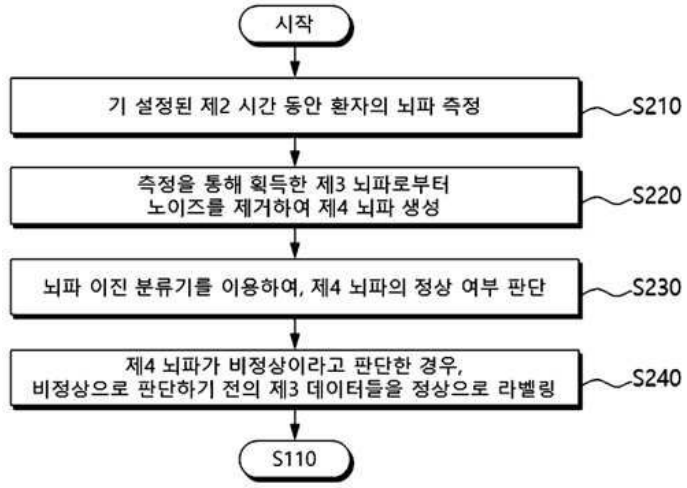
1080: 네트워크

도면

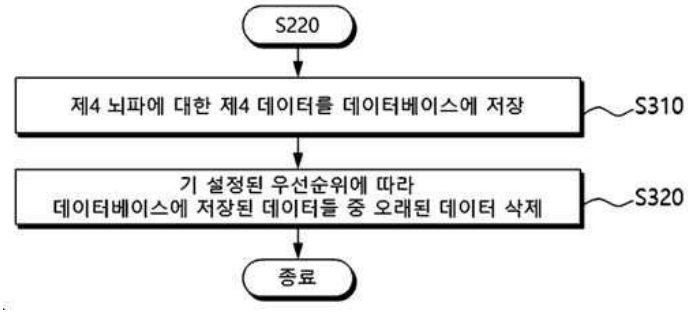
도면1



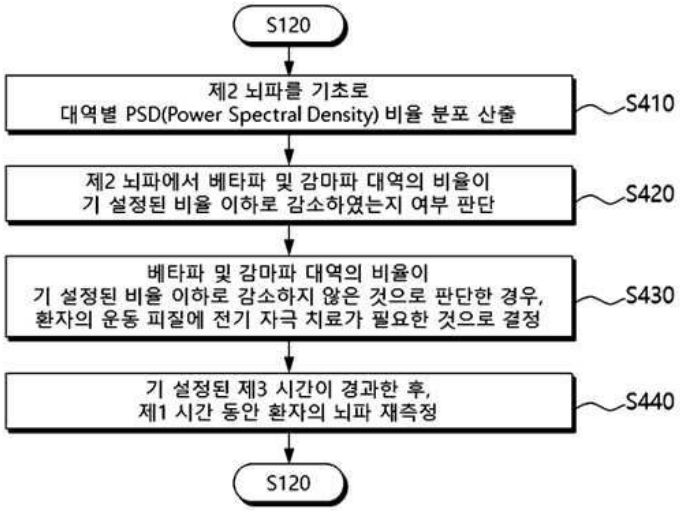
도면2



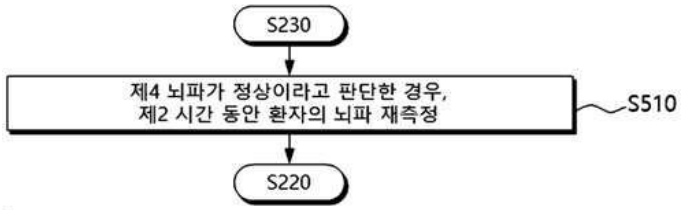
도면3



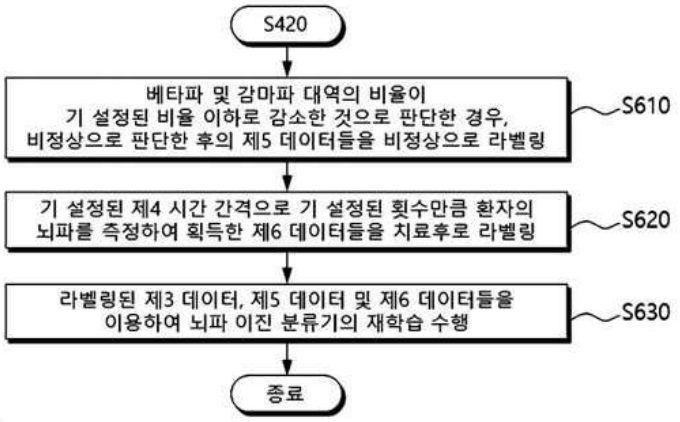
도면4


S120
제2 뇌파를 기초로
대역별 PSD(Power Spectral Density) 비율 분포 산출
S410
제2 뇌파에서 베타파 및 감마파 대역의 비율이
기 설정된 비율 이하로 감소하였는지 여부 판단
S420
베타파 및 감마파 대역의 비율이
기 설정된 비율 이하로 감소하지 않은 것으로 판단한 경우,
환자의 운동 피질에 전기 자극 치료가 필요한 것으로 결정
S430
기 설정된 제3 시간이 경과한 후,
제1 시간 동안 환자의 뇌파 재측정
S440
S120

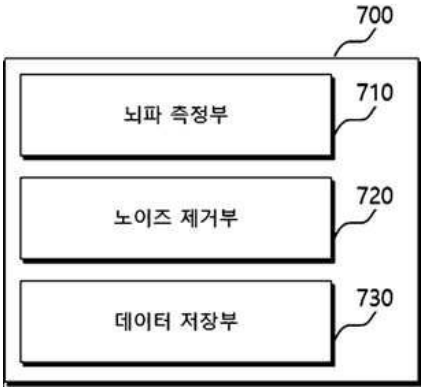
도면5


S230
제4 뇌파가 정상이라고 판단한 경우,
제2 시간 동안 환자의 뇌파 재측정
S510
S220

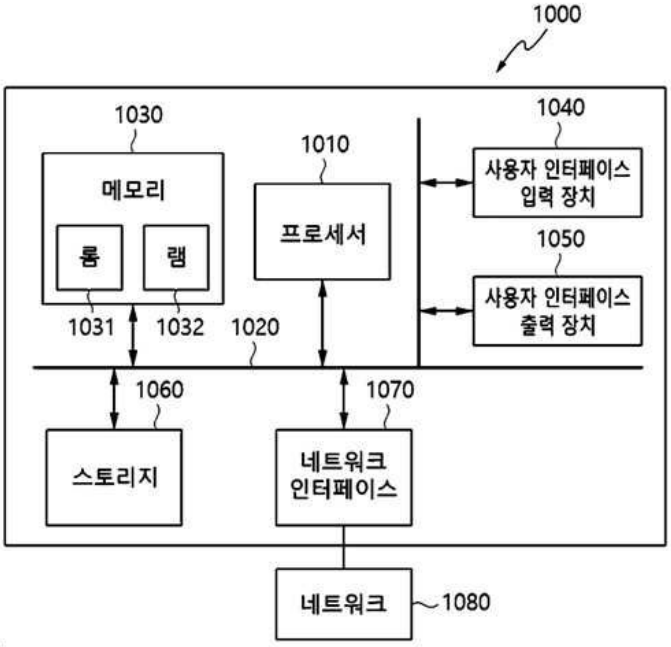
도면6


S420
베타파 및 감마파 대역의 비율이
기 설정된 비율 이하로 감소한 것으로 판단한 경우,
비정상으로 판단한 후의 제5 데이터들을 비정상으로 라벨링
S610
기 설정된 제4 시간 간격으로 기 설정된 횟수만큼 환자의
뇌파를 측정하여 획득한 제6 데이터들을 치료후로 라벨링
S620
라벨링된 제3 데이터, 제5 데이터 및 제6 데이터들을
이용하여 뇌파 이진 분류기의 재학습 수행
S630
종료

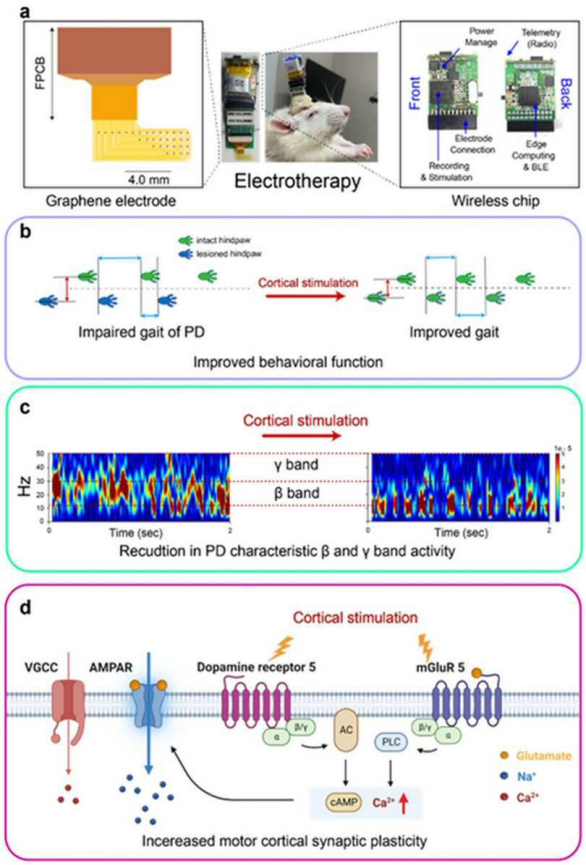
도면7


700
뇌파 측정부
710
노이즈 제거부
720
데이터 저장부
730

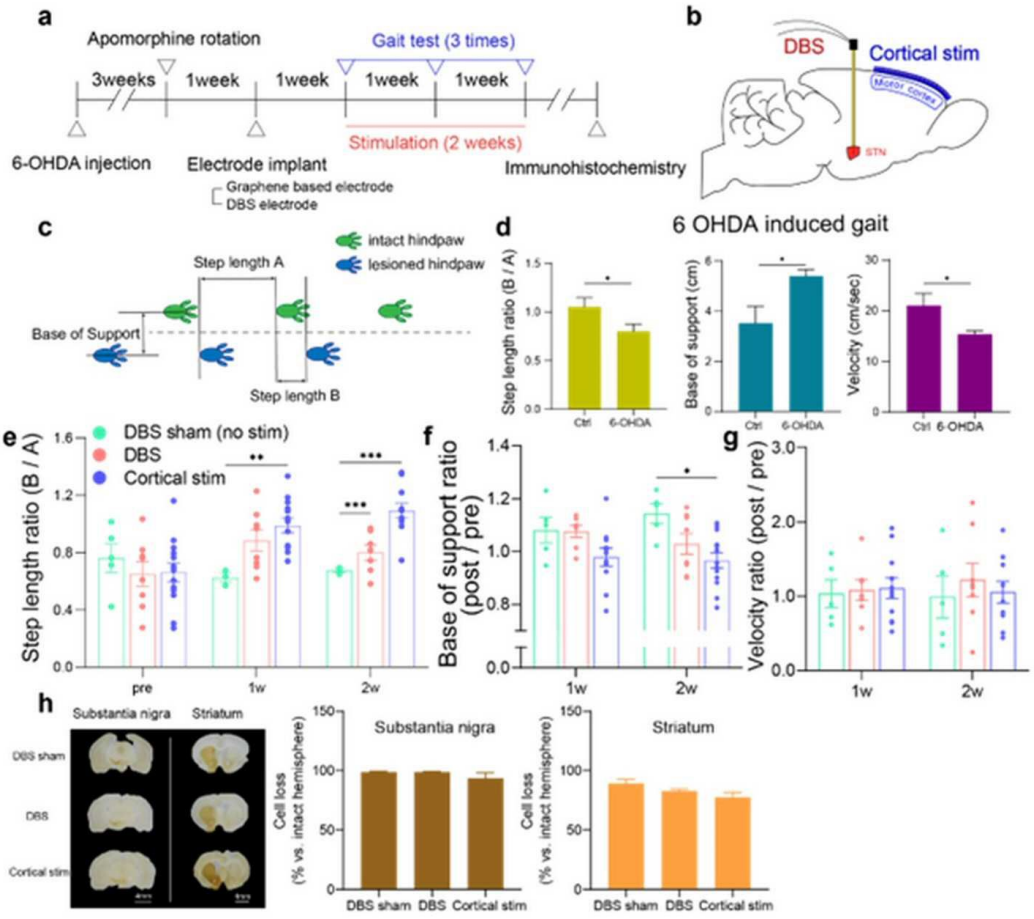
도면8


1000
1030
메모리
롬
램
1031
1032
1010
프로세서
1020
1040
사용자 인터페이스
입력 장치
1050
사용자 인터페이스
출력 장치
1060
스토리지
1070
네트워크
인터페이스
네트워크
1080

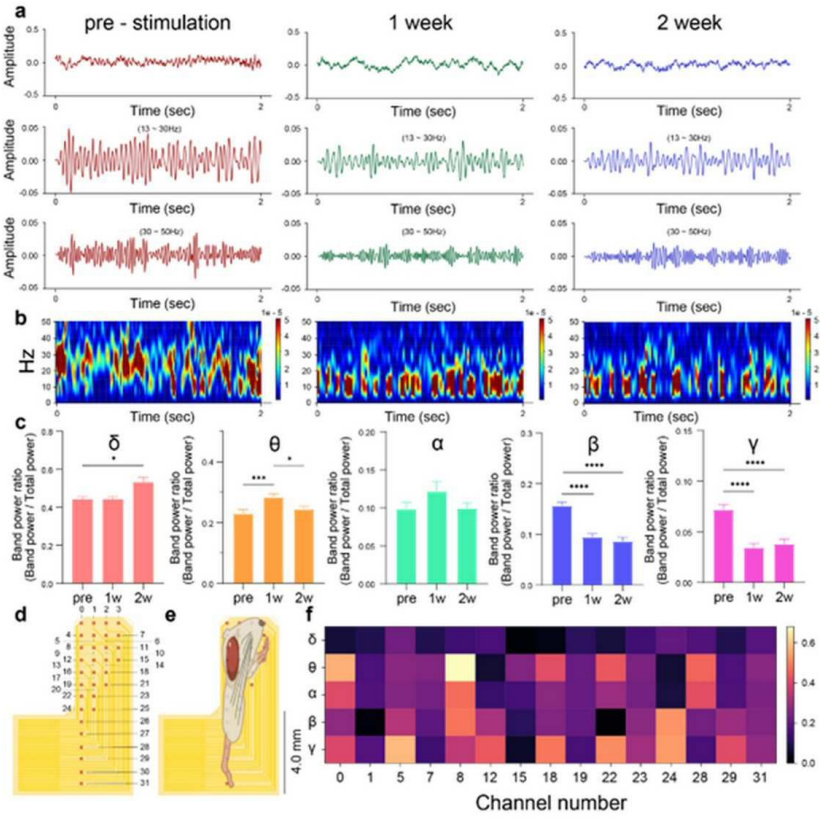
도면9


a
FPCB
4.0 mm
Graphene electrode
Electrotherapy
Power Manage
Telemetry (Radio)
Front
Back
Electrode Connection
Recording & Stimulation
Edge Computing & BLE
Wireless chip
b
intact hindpaw
lesioned hindpaw
Cortical stimulation
Impaired gait of PD
Improved gait
Improved behavioral function
c
Cortical stimulation
Hz
γ band
β band
Time (sec)
Time (sec)
Recudtion in PD characteristic β and γ band activity
d
Cortical stimulation
VGCC
AMPAR
Dopamine receptor 5
mGluR 5
α
β/γ
AC
PLC
cAMP
Ca2+
Glutamate
Na+
Ca2+
Increased motor cortical synaptic plasticity

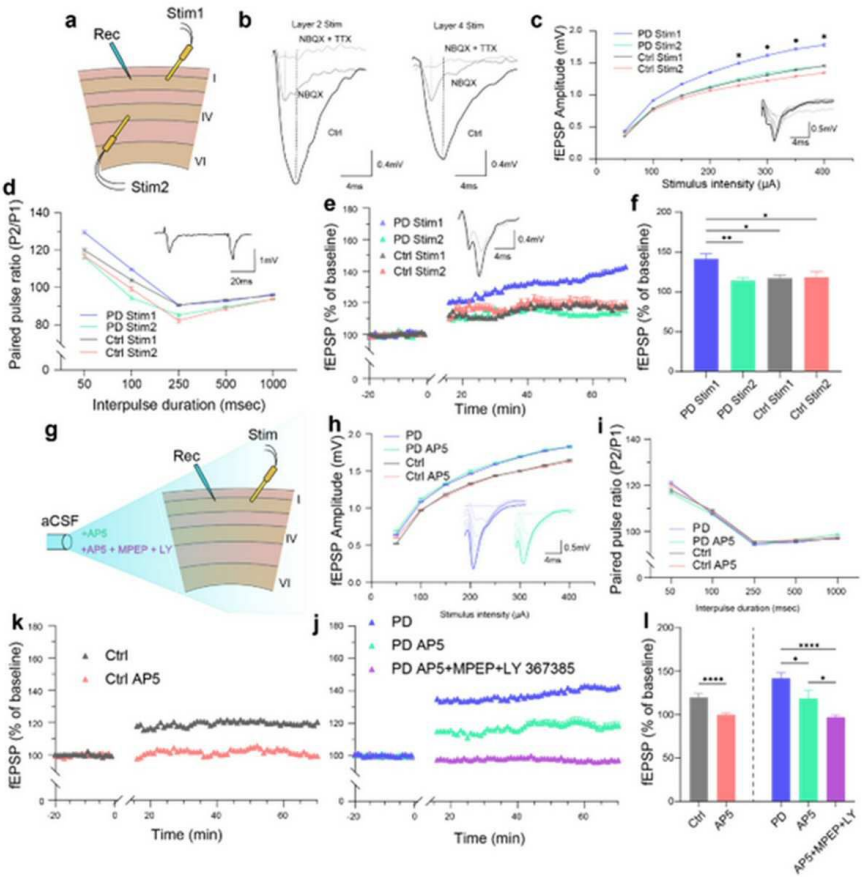
도면10


a
Apomorphine rotation
Gait test (3 times)
3weeks
1week
1week
1week
1week
Stimulation (2 weeks)
6-OHDA injection
Electrode implant
Graphene based electrode
DBS electrode
Immunohistochemistry
b
DBS
Cortical stim
Motor cortex
STN
c
intact hindpaw
lesioned hindpaw
Step length A
Base of Support
Step length B
d
6 OHDA induced gait
Step length ratio (B / A)
Base of support (cm)
Velocity (cm/sec)
Ctrl
6-OHDA
e
DBS sham (no stim)
DBS
Cortical stim
Step length ratio (B / A)
pre
1w
2w
f
Base of support ratio (post / pre)
g
Velocity ratio (post / pre)
h
Substantia nigra
Striatum
DBS sham
DBS
Cortical stim
Cell loss (% vs. intact hemisphere)

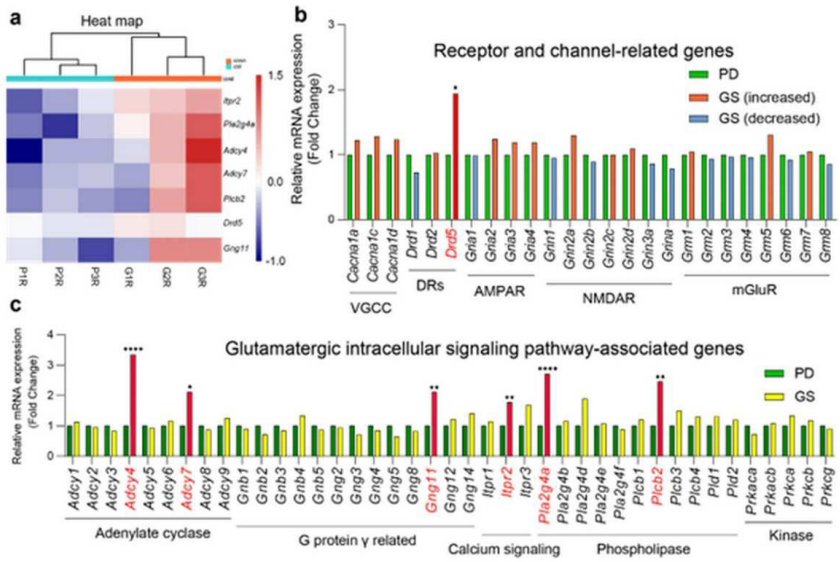
도면11


a
pre - stimulation
1 week
2 week
Amplitude
Time (sec)
(13 ~ 30Hz)
(30 ~ 50Hz)
b
Hz
c
δ
θ
α
β
γ
Band power ratio (Band power / Total power)
pre
1w
2w
d
e
4.0 mm
f
Channel number

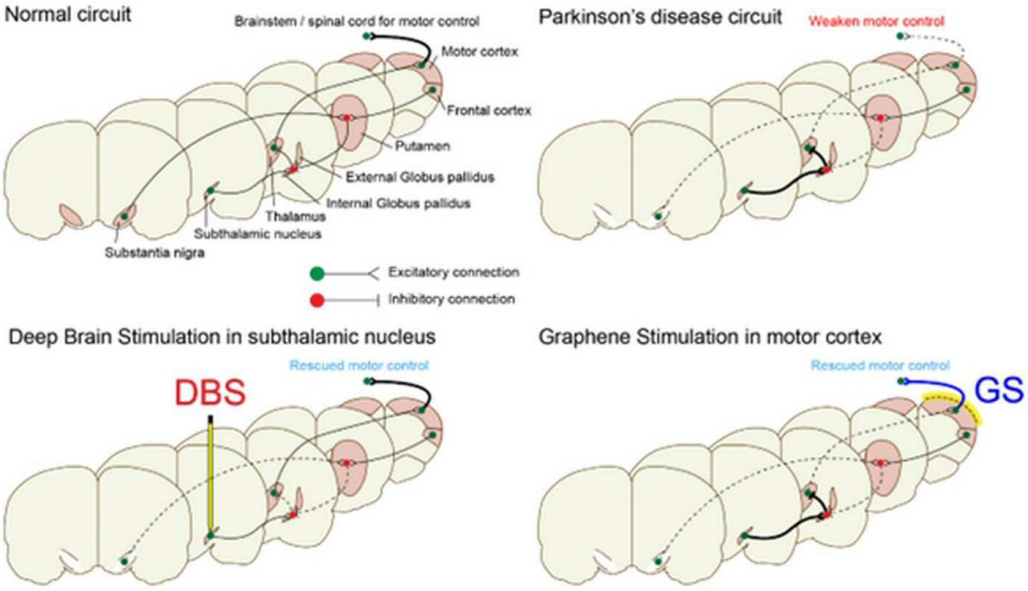
도면12


a
Stim1
Rec
Stim2
I
IV
VI
b
Layer 2 Stim
Layer 4 Stim
NBQX + TTX
NBQX
Ctrl
c
PD Stim1
PD Stim2
Ctrl Stim1
Ctrl Stim2
fEPSP Amplitude (mV)
Stimulus intensity (μA)
d
Paired pulse ratio (P2/P1)
Interpulse duration (msec)
e
fEPSP (% of baseline)
Time (min)
f
g
Stim
aCSF
+AP5
+AP5 + MPEP + LY
h
PD
PD AP5
Ctrl
Ctrl AP5
i
j
PD AP5+MPEP+LY 367385
k
l
AP5+MPEP+LY

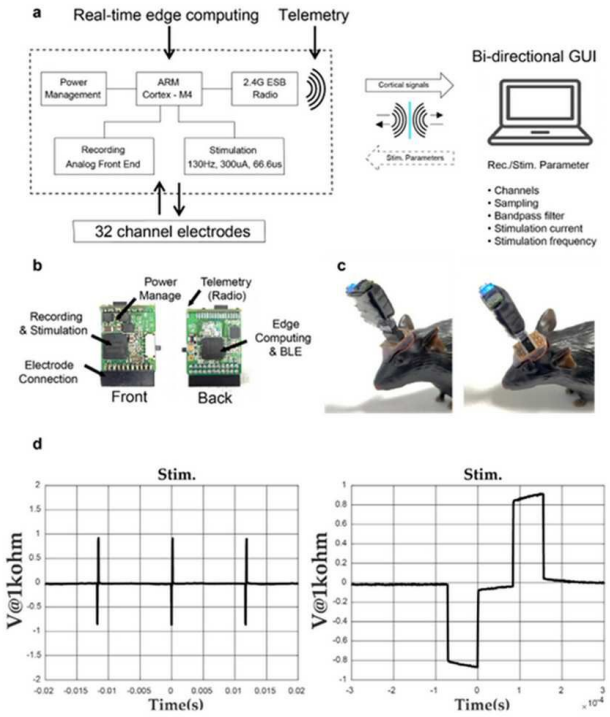
도면13


a
Heat map
Itpr2
Pla2g4a
Adcy4
Adcy7
Plcb2
Drd5
Gng11
1.5
0.0
-1.0
b
Receptor and channel-related genes
PD
GS (increased)
GS (decreased)
Relative mRNA expression (Fold Change)
Cacna1a
Cacna1c
Cacna1d
Drd1
Drd2
Drd5
Gria1
Gria2
Gria3
Gria4
Grin1
Grin2a
Grin2b
Grin2c
Grin2d
Grin3a
Grina
Grm1
Grm2
Grm3
Grm4
Grm5
Grm6
Grm7
Grm8
VGCC
DRs
AMPAR
NMDAR
mGluR
c
Glutamatergic intracellular signaling pathway-associated genes
PD
GS
Relative mRNA expression (Fold Change)
Adcy1
Adcy2
Adcy3
Adcy4
Adcy5
Adcy6
Adcy7
Adcy8
Adcy9
Gnb1
Gnb2
Gnb3
Gnb4
Gnb5
Gng2
Gng3
Gng4
Gng5
Gng8
Gng11
Gng12
Gng14
Itpr1
Itpr2
Itpr3
Pla2g4a
Pla2g4b
Pla2g4d
Pla2g4e
Pla2g4f
Plcb1
Plcb2
Plcb3
Plcb4
Pld1
Pld2
Prkaca
Prkacb
Prkca
Prkcb
Prkcg
Adenylate cyclase
G protein γ related
Calcium signaling
Phospholipase
Kinase

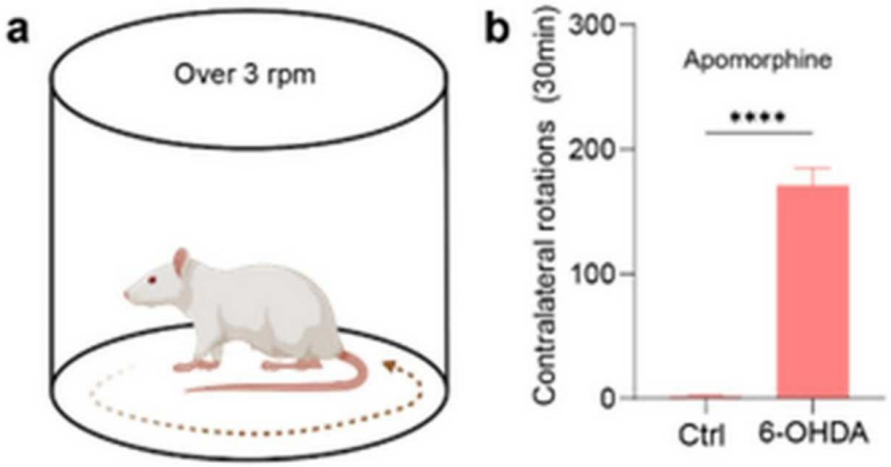
도면14


Normal circuit
Brainstem / spinal cord for motor control
Motor cortex
Frontal cortex
Putamen
External Globus pallidus
Internal Globus pallidus
Thalamus
Subthalamic nucleus
Substantia nigra
Excitatory connection
Inhibitory connection
Parkinson's disease circuit
Weaken motor control
Deep Brain Stimulation in subthalamic nucleus
Rescued motor control
DBS
Graphene Stimulation in motor cortex
Rescued motor control
GS

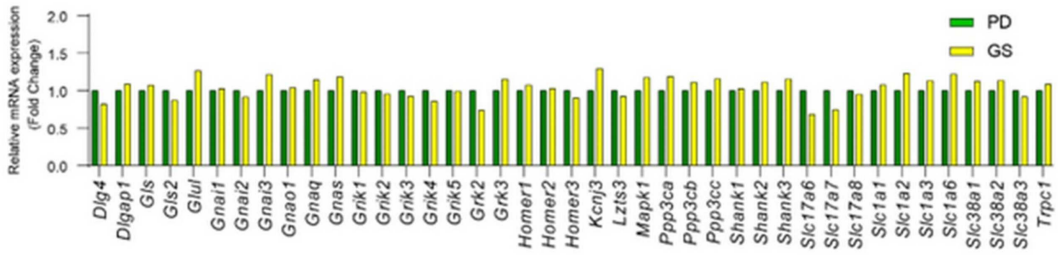
도면15


a
Real-time edge computing
Telemetry
Power Management
ARM Cortex - M4
2.4G ESB Radio
Recording Analog Front End
Stimulation 130Hz, 300uA, 66.6us
32 channel electrodes
Cortical signals
Stim. Parameters
Bi-directional GUI
Rec./Stim. Parameter
• Channels
• Sampling
• Bandpass filter
• Stimulation current
• Stimulation frequency
b
Power Manage
Telemetry (Radio)
Recording & Stimulation
Electrode Connection
Edge Computing & BLE
Front
Back
c
d
Stim.
V@1kohm
Time(s)
Stim.
V@1kohm
Time(s)

도면16


a
Over 3 rpm
b
Contralateral rotations (30min)
300
200
100
0
Apomorphine
****
Ctrl
6-OHDA

도면17


Relative mRNA expression
(Fold Change)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
PD
GS
Dlg4
Dlgap1
Gls
Gls2
Glul
Gnai1
Gnai2
Gnai3
Gnao1
Gnaq
Gnas
Grik1
Grik2
Grik3
Grik4
Grik5
Grk2
Grk3
Homer1
Homer2
Homer3
Kcnj3
Lzts3
Mapk1
Ppp3ca
Ppp3cb
Ppp3cc
Shank1
Shank2
Shank3
Slc17a6
Slc17a7
Slc17a8
Slc1a1
Slc1a2
Slc1a3
Slc1a6
Slc38a1
Slc38a2
Slc38a3
Trpc1