



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월26일
(11) 등록번호 10-1412876
(24) 등록일자 2014년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/03 (2006.01) A61B 5/026 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0015527
(22) 출원일자 2013년02월13일
심사청구일자 2013년02월13일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120130858 A
KR100764022 B1
KR100721117 B1
JP2006145345 A

(73) 특허권자
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스
내 (서천동, 경희대학교)
(72) 발명자
박현국
서울 동대문구 무학로34길 8, (용두동)
남성원
서울 영등포구 국제금융로 79, D동 204호 (여의도
동, 한양아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 최성수

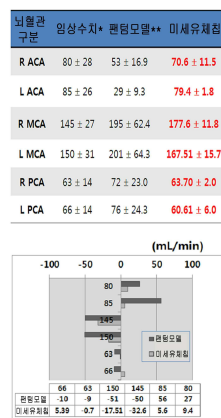
(54) 발명의 명칭 미세유체칩을 이용한 뇌혈관모델

(57) 요약

본 발명은 기관 상에, 사람의 윌리스 순환(circle of Willis)의 동맥혈관 구조로 패턴화한 미세채널을 포함하는 채널층; 및 각 동맥에서 유체의 흐름을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 포함하는, 인간의 뇌혈관 모델용 미세유체칩(microfluidic chip), 상기 미세유체칩, 유체 입력부 및 혈류 측정부를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템 및 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템을 이용한 뇌혈관질환 위험도를 평가하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 각각의 채널을 독립적으로 조절할 수 있는 밸브층을 포함하는 미세유체칩 및 이를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템은 실제 인간으로부터 획득한 임상 뇌혈관 모델을 패턴화하여 미세채널을 제작하였으며, 상기 미세채널은 임상 뇌혈관 규격과 비례하는 혈관 길이 및 직경을 가지므로 임상과 유사비용으로 유체를 주입하는 경우, 높은 정확도로 각 동맥혈관에서 임상 혈류 수치를 모방할 수 있다. 또한 밸브를 이용하여 개별 동맥혈관의 개폐가 가능하여 뇌경색 혈류를 모방할 수 있으므로, 특정 혈관의 경색으로 인한 뇌혈관질환 발병 위험도 및 예상 발병 부위까지 예측할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

최삼진

서울 동대문구 답십리로68길 101-2, 401호 (장안동, 공감대)

정유진

서울 동대문구 답십리로68길 101-2, 401호 (장안동, 공감대)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A110216

부처명 보건복지부

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 손상조직 치료용 천연물 기반 고기능성 생체접착제의 개발

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2011.05.01 ~ 2014.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

기관 상에, 사람의 윌리스 순환(circle of Willis)의 동맥혈관 구조로 패턴화한 미세채널을 포함하는 채널층; 및 각 동맥에서 유체의 흐름을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 포함하는, 인간의 뇌혈관 모델용 미세유체칩(microfluidic chip).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 동맥혈관은 온목동맥(Common carotid artery; CCA), 척추동맥(Vertebral artery; VA), 뒤대뇌동맥(posterior cerebral artery; PCA), 앞대뇌동맥(Anterior cerebral artery; ACA), 중간대뇌동맥(Middle cerebral artery; MCA), 바깥목동맥(External carotid artery; ECA), 속목동맥(Internal carotid artery; ICA), 앞교통동맥(anterior communicating artery, ACoA) 및 뒤교통동맥(posterior communicating artery; PCoA)을 포함하는 것인 미세유체칩.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 윌리스 순환의 동맥혈관 구조는 정상형, 이중 앞교통동맥형, 뒤교통동맥 소실형 및 뒤대뇌동맥 부분소실형으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 미세유체칩.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 미세채널은 실제 인간의 뇌혈관 길이 및 직경과 비례하도록 설계된 것인 미세유체칩.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 미세유체칩, 유체 입력부 및 혈류 측정부를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 유체 입력부는 좌측 온목동맥, 우측 온목동맥, 좌측 척추동맥 및 우측 척추동맥에 연결된 것인 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 유체입력부는 좌측 온목동맥, 우측 온목동맥, 좌측 척추동맥 및 우측 척추동맥에 독립적으로 연결되거나, 하나의 2채널 펌프를 이용하여 좌측 및 우측 온목동맥에 연결하고, 다른 2채널 펌프를 이용하여 좌측 및 우측 척추동맥에 연결된 것인 시스템.

청구항 8

제6항에 있어서,
상기 유체 입력부는 유입량의 조절이 가능한 것인 시스템.

청구항 9

제5항에 있어서,
상기 혈류 측정부는 레이저 도플러 유속계인 것인 시스템.

청구항 10

제5항에 있어서,
밸브 제어부를 추가로 포함하는 것인 시스템.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 미세유체칩에 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온몸동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하는 제1단계;

상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템의 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥목동맥에서 혈류 속도를 측정하는 제2단계;

밸브를 조절하여 미세유체칩 상의 하나 이상의 혈관을 차단하는 제3단계;

상기 하나 이상의 혈관을 차단한 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템에 제1단계와 동일하게 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온몸동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하면서, 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥목동맥에서의 혈류 속도를 측정하는 제4단계; 및

상기 제4단계에서 측정된 혈류 속도를 제2단계에서 측정된 동일한 혈관에 대한 혈류 속도와 비교하여 차이가 있는 혈관을 검출하는 제5단계를 포함하는 뇌혈관질환 위험도를 평가하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 기관 상에, 사람의 윌리스 순환(circle of Willis)의 동맥혈관 구조로 패턴화한 미세채널을 포함하는 채널층; 및 각 동맥에서 유체의 흐름을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 포함하는, 인간의 뇌혈관 모델용 미세유체칩(microfluidic chip), 상기 미세유체칩, 유체 입력부 및 혈류 측정부를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템 및 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템을 이용한 뇌혈관질환 위험도를 평가하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 뇌는 정상기능을 위하여 가용 산소의 약 20%를 사용하여 혈류 및 생존을 위해 필수적인 산소전달을 엄격히 조절한다. 정상적인 생리상태에서 뇌로의 총혈류는 혈관저항성에 대한 대동맥의 현저한 기여에 의해 일정하게 유지된다. 또한 실질세동맥은 상당한 기초긴장도(basal tone)를 가지며, 또한 뇌 내의 혈관저항성에 현저히 기여한

다. 신경조직의 높은 대사요구량은 기능성 충혈(functional hyperemia)로 알려진, 뇌실질 내에서 신경활성 및 혈류 간의 견고한 조화를 필요로 한다. 그러나, 뇌 내의 혈액을 요구하는 부분으로 흐름을 증가시키기 위해서는 하류 미세혈관압의 감소를 방지하기 위하여 상류혈관이 확장되어야 한다. 따라서, 말단으로부터 중심 동맥부위로 수행되거나 흐름에 의해 매개되는 혈관확장과 감소된 압력에 반응하여 흐름을 증가시키는 근원성기전으로 인해 조율된 흐름반응이 뇌에서 발생한다.

[0003] 뇌혈관질환은 우리나라 성인 사망원인에서 암 다음으로 두 번째에 위치할 정도로 건강을 위협하는 중요 질환으로, 뇌에 혈액을 공급하고 있는 혈관이 막히거나 터짐으로써 산소전달이 원활하지 못하여 해당 부분의 뇌조직이 손상되어 나타나는 신경학적 증상을 의미한다. 뇌는 신체의 조직 가운데 산소부족에 민감한 조직 중 하나이다. 뇌조직에 충분한 양의 산소가 공급되지 못하면 해당 부분의 뇌활동은 정지되고, 이러한 상태에서 시간이 지나면 뇌조직은 크게 손상을 받는다. 예컨대, 산소공급이 5분만 중단되어도 뇌조직은 크게 손상을 받으며, 수시간 지속될 경우 뇌조직은 회복이 불가능한 정도로 손상된다. 일단 발병하면 짧은 시간 내에 뇌조직의 손상을 야기하고 손상된 조직은 완전히 정상적으로 회복되기 어려우므로 무엇보다도 조기진단 및 예방이 필요한 질병이다. 또한 1년 안에 재발할 확률이 약 10%, 5년 안에 재발할 확률은 20 내지 30%로 재발 가능성이 낮지 않으며, 재발할 경우 증세는 훨씬 더 악화된다. 따라서, 일단 발병했다 치료한 환자도 재발을 예방하는 것이 매우 중요하다.

[0004] 현재 뇌혈관질환을 진단하는 방법은 CT 또는 MRI 등으로 질환의 종류를 판단하거나, 구체적으로 혈관조영술로 뇌혈관의 좁아지거나 막힌 부위를 직접 확인하는 방법, 경동맥 초음파 또는 경두개 혈류 초음파 등으로 뇌혈관의 혈류속도 등을 측정하여 폐쇄여부 및/또는 경화정도 등을 확인하는 방법이 있다. 그러나, 이들 진단방법은 비용이 매우 높아 질환이 의심되는 경우 실시하기에는 부담이 커서 조기진단에 사용되기 어렵다.

[0005] 이에 본 발명자들은 간편하면서도 임상 측정결과와 유사한 정도로 뇌혈관질환 발병 위험도 및 예상 발병 부위 등을 확인할 수 있는 방법을 예의 연구노력한 결과, 실제 임상 뇌혈관 구조를 모방한 동맥혈관 구조를 포함하는 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템으로 정상 혈류를 높은 정확도로 모방할 수 있음을 확인하였다. 또한 상기 미세유체칩은 개별 동맥혈관 구조를 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 구비함으로써 정상혈류 뿐만 아니라 특정 혈관의 폐쇄로 발생하는 이상 뇌경색 혈류를 구현할 수 있으므로, 특정 혈관 폐쇄시 뇌혈관질환 발병 위험도를 예측할 수 있으며, 또한 예상 발병 위치도 예측할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 하나의 목적은 기관 상에, 사람의 윌리스 순환(circle of Willis)의 동맥혈관 구조로 패턴화한 미세 채널을 포함하는 채널층; 및 각 동맥에서 유체의 흐름을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 포함하는, 인간의 뇌혈관 모델용 미세유체칩(microfluidic chip)을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 미세유체칩, 유체 입력부 및 혈류 측정부를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템에 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온목동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하는 제1단계; 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템의 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥목동맥에서 혈류 속도를 측정하는 제2단계; 밸브를 조절하여 미세유체칩 상의 하나 이상의 혈관을 차단하는 제3단계; 상기 하나 이상의 혈관을 차단한 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템에 제1단계와 동일하게 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온목동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하면서, 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥목동맥에서의 혈류 속도를 측정하는 제4단계; 및 상기 제4단계에서 측정된 혈류 속도를 제2단계에서 측정된 동일한 혈관에 대한 혈류 속도와 비교하여 차이가 있는 혈관을 검출하는 제5단계를 포함하는 뇌혈관질환 위험도를 평가하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 기관 상에, 사람의 윌리스 순환(circle of Willis)의 동맥혈관 구조로 패턴화한 미세채널을 포함하는 채널층; 및 각 동맥에서 유체의 흐름을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 포함하는, 인간의 뇌혈관 모델용 미세유체칩(microfluidic chip)을 제공한다.
- [0010] 본 발명의 용어 "윌리스 순환(circle of Willis 또는 Willis' circle)"은 뇌를 비롯한 주변 구조물에 혈액을 공급하는 동맥의 순환을 의미한다. 윌리스의 루프(loop of Willis), 뇌동맥순환(cerebral arterial circle) 또는 윌리스 다각형(Willis polygon)이라고도 한다. 상기 윌리스 순환은 뇌순환(cerebral circulation)의 일부분으로써, 하기의 동맥류들로 구성된다: 앞대뇌동맥(Anterior cerebral artery; ACA), 앞교통동맥(anterior communicating artery, ACoA), 속목동맥(Internal carotid artery; ICA), 뒤대뇌동맥(posterior cerebral artery; PCA) 및 뒤교통동맥(posterior communicating artery; PCoA). 또한 뇌기저동맥(basilar artery) 및 중간대뇌동맥(Middle cerebral artery; MCA)를 포함하기도 한다. 생리학적으로, 상기 순환의 일부분이 차단(blocked) 또는 좁아지거나(narrowed 또는 협착; stenosed) 상기 순환을 제공하는 동맥 중 하나가 차단되거나 좁아지면 허혈증상을 예방하기 위하여 다른 혈관으로부터의 혈류가 뇌관류(cerebral perfusion)를 유지할 수 있다.
- [0011] 따라서, 본 발명에 따른 뇌혈관 모델용 미세유체칩은 동맥혈관 구조로서, 온목동맥(Common carotid artery; CCA), 척추동맥(Vertebral artery; VA), 뒤대뇌동맥, 앞대뇌동맥, 중간대뇌동맥, 바깥목동맥(External carotid artery; ECA), 속목동맥, 앞교통동맥 및 뒤교통동맥이 패턴화된 것이 바람직하다.
- [0012] 한편 인간에게 있어서 해부학적으로 최대 다수가 도 2A에 나타난 바와 같은 윌리스 순환의 동맥혈관 구조를 갖는다. 이하, 이를 "정상형"이라고 표기한다. 그러나 이는 전체의 34.5%에 해당하는 것으로, 상당수의 인간에서 변이형 동맥혈관 구조가 관찰된다. 보편적으로 발견되는 변이형으로는 앞교통동맥이 이중으로 존재하는 변이형(V1형) 뒤교통동맥이 소실된 변이형(V2형) 및 뒤대뇌동맥의 뒤교통동맥과 연결되는 부분 즉, P1 부분이 소실된 변이형(V3형) 등이 있으며, 정상형과 이들 변이형을 나타내는 경우를 모두 합하면 전체 인구의 80% 이상을 포함할 수 있다.
- [0013] 따라서, 바람직하게 본 발명에 따른 뇌혈관 모델용 미세유체칩은 상기 동맥혈 중 일부 혈관이 소실되거나 중복되도록 미세채널을 제작함으로써 정상형, 이중 앞교통동맥형, 뒤교통동맥 소실형 또는 뒤대뇌동맥 부분소실형에 대한 동맥혈관 구조를 패턴화한 것일 수 있다.
- [0014] 또한, 상기 미세채널은 실제 인간의 뇌혈관 길이 및 직경과 비례하도록 설계되는 것이 바람직하다. 이와 같이 제작된 미세채널을 포함하는 미세유체칩은 미세채널 중 실제 임상적으로 뇌혈류가 유입되는 각 1쌍의 온목동맥 및 척추동맥을 통하여 임상 비율과 동일하게 일정한 속도로 유체를 주입함으로써, 미세유체칩에 포함된 전체 미세채널을 통하여 임상 혈류 속도에 비례하는 측정값을 획득할 수 있다.
- [0015] 바람직하게 상기 채널층은 바텀-업(bottom-up) 또는 탑-다운(top-down) 방식으로 제조될 수 있다. 상기 바텀-업 방식은 매우 작은 크기 예컨대 나노스케일의 원자 또는 분자의 결합에 의해 보다 큰 스케일의 구조물을 형성하는 방법을 의미하며, 이와는 반대로 탑-다운 방식은 일정크기의 구조물을 깎아서 원하는 구조물을 형성하는 방법을 의미한다. 이들의 비제한적인 예로는 자기조립, 포토리소그래피, 임프린트, 식각, 리소그래피 등이 있다. 상기 채널층은 고체의 기관 상에 형성될 수 있다. 바람직하게, 유리, 석영 또는 실리콘 재질의 기관 상에 제조할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 폴리디메틸실록산(poly(dimethylsiloxane); PDMS), 폴리메틸메타아크릴레이트(poly(methyl methacrylate); PMMA), 폴리카보네이트(polycarbonate; PC), 폴리스티렌(polystyrene), 셀룰로스아세테이트(cellulose acetate) 및 폴리에틸렌테레프탈레이트(poly(ethylene terephthalate); PETP) 등의 고분자가 사용될 수 있으며, 나노 리소그래피 등의 공지의 방법으로 미세유체채널을 형성할 수 있는 것이면 제한없이 사용될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 실리콘웨이퍼 상에 CAD로 설계한 뇌혈관 평면구조를 마스크 필름으로 이용하여 소프트 리소그래피 기법을 이용하여 미세채널을 포함하는 미세유체칩을 제작하였다(도 1 및 2).
- [0017] 바람직하게 본 발명에 따른 뇌혈관 모델용 미세유체칩은 정상 혈류 뿐만 아니라 이상 혈류(abnormal blood flow)를 시뮬레이션하기 위하여, 특정 혈관에서의 흐름을 제어할 수 있도록 각 동맥혈관을 독립적으로 제어가능한 밸브를 포함하는 밸브층을 포함한다. 따라서, 상기 밸브를 이용하여 특정 혈관을 차단함으로써 뇌경색 혈류를 모방할 수 있으며, 이에 따른 각 동맥혈관을 지나는 혈류 변화를 측정할 수 있다. 이에 제한되지 않으나, 바

람직하게 상기 밸브는 공압밸브(pneumatic valve) 또는 솔레노이드 밸브(solenoid valve)일 수 있다.

- [0018] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 미세유체칩, 유체 입력부 및 혈류 측정부를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템을 제공한다.
- [0019] 본 발명의 용어 "뇌혈류(cerebral blood flow; CBF)"는 주어진 시간에 뇌로 향하는 혈액공급이다. 성인의 경우 CBF는 보통 750 ml/min 또는 심박출량의 15%이다. 이는 분당 뇌조직 100 g당 50 내지 54 ml 혈액량에 상응한다. 뇌혈류는 뇌의 대사요구량(metabolic demands)을 만족하도록 엄격히 조절된다. 너무 많은 혈액(예컨대, 중혈(hyperemia))은 두개내압(intracranial pressure; ICP)을 상승시켜 섬세한 뇌조직을 압박하고 손상시킬 수 있다. 너무 적은 혈류(허혈; ischemia)는 분당 100 g 뇌조직에 18 내지 20 미만의 혈액이 흐를 때 발생하며, 혈류가 8 내지 10 ml/100 g/min 미만으로 떨어지면 조직괴사가 일어난다. 뇌조직에서 조직이 잠재적으로 뇌세포의 손상 및 사멸을 야기할 수 있는 허혈상태가 되었을 때 허혈연쇄반응(ischemic cascade)으로서 생화학적연쇄반응(biochemical cascade)을 유발한다. 쇼크, 뇌졸중 및 외상성 뇌손상과 같은 조건을 가진 환자에서 적절한 뇌혈류를 유지하기 위한 단계를 취하여야 한다.
- [0020] 뇌혈류는 혈액의 점도, 확장된 혈관의 상태와 체내혈압에 의해 결정되는 뇌관류압(cerebral perfusion pressure)으로 알려진 뇌 내로의 혈류의 알짜압력과 같은 다양한 인자에 의해 결정된다. 뇌혈관은 자동조절(autoautoregulation)이라는 과정을 통해 직경을 조절함으로써 이를 통과하는 혈류를 조절할 수 있다. 수축하여 전신혈압을 상승시키고 확장하여 이를 낮춘다. 세동맥(arteriole) 또한 다른 화합물 농도에 반응하여 수축 및 확장한다. 예를 들어, 혈액 중의 높아진 이산화탄소 수준에 반응하여 확장한다.
- [0021] 뇌혈류(CBF)는 뇌혈관저항(cerebrovascular resistance; CVR)에 대한 뇌관류압(cerebral perfusion pressure; CPP) 비와 동일하다.
- [0022] $CBF = CPP / CVR$
- [0023] CBF의 조절은 CPP에 영향을 주는 인자 및 CVR에 영향을 주는 인자들에 대해 관해 고려되며, CVR은 1) 대사성 조절(또는 대사성 자동조절; metabolic control or metabolic autoregulation), 2) 압력 자동조절, 3) 화학 조절(동맥 이산화탄소압 및 산소압에 의한) 및 4) 신경조절의 4가지 주된 메커니즘에 의해 조절된다. 기능적 자기공명이미징(functional magnetic resonance imaging) 및 양전자방출 단층촬영은 CBF를 측정하기 위해 사용되는 신경이미징 기법이다. 이들 기법은 특정한 뇌영역 내에서 국소CBF(regional CBF)의 측정에도 사용된다.
- [0024] 증가된 두개내압(ICP)은 주로 두가지 메커니즘에 의해 뇌세포로의 혈액관류 감소를 야기한다. 첫째, 증가된 ICP는 대뇌내혈관(intracerebral blood vessel)으로부터 모세관여과에 대한 추진력을 감소시키는 증가된 간질성정수압(interstitial hydrostatic pressure)에 의한다. 둘째, 증가된 ICP는 뇌동맥을 압박하여 뇌혈관저항성을 증가시킨다.
- [0025] 본 발명에 따른 뇌혈류 측정 시스템은 좌측 온몸동맥, 우측 온몸동맥, 좌측 척추동맥 및 우측 척추동맥에 연결된 유체 입력부를 포함한다. 바람직하게 상기 유체 입력부는 좌측 온몸동맥, 우측 온몸동맥, 좌측 척추동맥 및 우측 척추동맥에 독립적으로 연결되거나, 하나의 2채널 펌프를 이용하여 좌측 및 우측 온몸동맥에 연결하고, 다른 2채널 펌프를 이용하여 좌측 및 우측 척추동맥에 연결될 수 있으며, 상기 유체 입력부는 유입량의 조절이 가능한 것이 바람직하다. 따라서, 상기 뇌혈류 측정 시스템에 임상 측정치와 비례하는 일정한 유속으로 유체를 주입하기 위하여 유체 입력부로서 실린지 펌프를 이용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 또한 본 발명에 따른 뇌혈류 측정 시스템은 각 혈관을 지나는 혈류 속도를 측정하기 위하여 혈류 측정부를 포함한다. 바람직하게 상기 혈류 측정부는 레이저 도플러 유속계일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 나아가, 상기 뇌혈류 측정 시스템은 정상혈류 뿐만 아니라 뇌경색과 같은 임상의 이상 혈류를 모방하기 위하여 밸브 제어부를 추가로 포함할 수 있다.
- [0028] 진술한 바와 같이, 본 발명에 따른 뇌혈류 측정 시스템은 각각의 동맥혈관을 독립적으로 조절할 수 있는 밸브를 포함하는 밸브층을 구비한다. 상기 밸브는 외부에 추가적으로 구비된 밸브 제어부에 연결되어 용이하게 독립적으로 조절될 수 있다. 예컨대, ACA 즉, 앞대뇌동맥혈관에 해당하는 채널을 차단하여 ACA 경색으로 인해 유발되는 전체 뇌혈류에서의 변화를 확인할 수 있다. 이러한 구현 가능한 이상 혈류 모델의 예를 도 6에 예시하였으나, 이에 제한되지 않는다. 또한 2개 이상 복수 개의 혈관이 차단되어 발생하는 이상 혈류도 구현 가

능하다.

- [0029] 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템은 일반적인 유체에 적용되는 물리적 법칙인 포이쉴리의 법칙(Poiseuille's law)을 적용할 수 있다. 이는 긴 원통형 파이프를 통해 흐르는 유체에서 압력 강하를 나타내는 것으로 혈관을 흐르는 혈류에도 적용되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 상기 포이쉴리의 법칙에 따라 혈관의 평균 동맥압을 산출할 수 있다.
- [0030] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템에 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온몸동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하는 제1단계; 상기 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템의 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥쪽동맥에서 혈류 속도를 측정하는 제2단계; 밸브를 조절하여 미세유체칩 상의 하나 이상의 혈관을 차단하는 제3단계; 상기 하나 이상의 혈관을 차단한 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템에 제1단계와 동일하게 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 좌측 및 우측 온몸동맥, 및 좌측 및 우측 척추동맥을 통해 유체를 주입하면서, 좌측 또는 우측 앞대뇌동맥; 좌측 또는 우측 중간대뇌동맥; 좌측 또는 우측 뒤대뇌동맥; 또는 좌측 또는 우측 바깥쪽동맥에서의 혈류 속도를 측정하는 제4단계; 및 상기 제4단계에서 측정된 혈류 속도를 제2단계에서 측정된 동일한 혈관에 대한 혈류 속도와 비교하여 차이가 있는 혈관을 검출하는 제5단계를 포함하는 뇌혈관질환 위험도를 평가하는 방법을 제공한다.
- [0031] 본 발명의 용어 "임상 측정치"는 실제 인간에서 측정된 수치를 의미한다. 상기 인간은 정상인 또는 뇌혈관질환 발병 환자일 수 있다. 상기 뇌혈관질환은 뇌혈관 경색 또는 뇌혈관이 좁아짐으로 해서 유발되는 질환을 총칭한다.
- [0032] 본 발명에 따른 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템은 좌/우측 온몸동맥 및 좌/우측 척추동맥을 통해 임상 측정치에 비례하는 일정한 유속으로 유체를 주입할 경우 전체 동맥혈관 구조에서 임상 측정치에 유사한 혈류 속도 및 동맥압 수치를 나타냄으로써 정상 혈류를 모방할 수 있음을 확인하였다(도 4). 또한 이를 변이형 모델에 적용하여 정상 혈류 상태의 해당 모델에서 주요 동맥혈관들의 혈류 유출량을 측정하여 도식화하였다(도 5).
- [0033] 본 발명에 따른 미세유체칩 또는 뇌혈류 측정 시스템은 각각의 동맥혈관을 독립적으로 제어할 수 있는 밸브를 포함한다. 따라서, 제3단계에서는 상기 밸브를 이용하여 하나 이상의 혈관을 차단함으로써, 정상적인 뇌혈류를 벗어나는 이상 뇌혈류를 구현할 수 있다. 이때, 주입되는 유체의 양과 속도는 제1단계와 동일하게 하여 특정 혈관의 차단으로 발생하는 이상 뇌혈류의 효과를 확인할 수 있도록 한다.
- [0034] 제2단계 및 제4단계는 각각 정상혈류 및 혈관 차단에 의해 형성된 이상 뇌혈류에 대한 각 혈관에서의 혈류를 측정하는 단계이다.
- [0035] 제5단계는 상기 제2단계 및 제4단계에서 각각 측정된 혈류를 비교함으로써, 제3단계에서 형성한 이상 뇌혈류에 의한 혈류 변화를 확인할 수 있다. 구체적으로 어떤 혈관에서 혈류 변화가 현저히 나타나는지를 확인할 수 있으므로, 이상 징후를 예측할 수 있을 뿐만 아니라, 발병 가능한 구체적인 혈관의 위치까지 예측할 수 있다.

발명의 효과

- [0036] 본 발명의 각각의 채널을 독립적으로 조절할 수 있는 밸브층을 포함하는 미세유체칩 및 이를 포함하는 뇌혈류 측정 시스템은 실제 인간으로부터 획득한 임상 뇌혈관 모델을 패턴화하여 미세채널을 제작하였으며, 상기 미세채널은 임상 뇌혈관 규격과 비례하는 혈관 길이 및 직경을 가지므로 임상과 유사비율로 유체를 주입하는 경우, 높은 정확도로 각 동맥혈관에서 임상 혈류 수치를 모방할 수 있다. 또한 밸브를 이용하여 개별 동맥혈관의 개폐가 가능하여 뇌경색 혈류를 모방할 수 있으므로, 특정 혈관의 경색으로 인한 뇌혈관질환 발병 위험도 및 예상 발병 부위까지 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 (A) 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템 및 (B) 상기 미세유체칩에 패턴화된 각 동맥혈관을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명에 따른 정상 및 변이형 뇌혈관 모델에 대한 미세유체칩에 패턴화된 동맥혈관 구조를 나타낸 도이다.

도 3은 정상혈류 적용시 본 발명에 따른 정상 및 변이형 뇌혈관 모델에 대해 측정된 (A) 혈류 속도 및 (B) 동맥압을 나타낸 도이다.

도 4는 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템에 의해 측정된 뇌혈관 모델의 각 동맥혈관에서 측정된 동맥압을 나타낸 도이다. 비교를 위하여 실제 인간으로부터 측정한 임상 수치와 종래 사용되는 뇌혈관 모델인 팬텀에 의한 수치를 함께 나타내었다. 우측은 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템 및 팬텀에 의해 측정된 수치의 임상 수치로부터 변이를 나타낸 도이다.

도 5는 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템에 의해 측정된 정상 및 변이 뇌혈관 모델에서 유출량 측정 값을 나타낸 도이다.

도 6은 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템에 의해 구현가능한 정상 및 뇌경색 혈류 모델의 예를 나타낸 도이다.

도 7은 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템에 의해 측정된 특정 동맥혈관 경색 모델에서 정상 및 변이형 모델의 뇌경색 발생 증가율을 나타낸 도이다.

도 8은 본 발명에 따른 정상 및 변이형 뇌혈관 모델에서 특정 혈관 차단 시 발생하는 각 혈관의 동맥압 분포를 이중좌표로 나타낸 도이다.

도 9는 본 발명에 따른 정상 및 변이형 뇌혈관 모델에서 특정 혈관 차단 시 주요 동맥혈관에서의 동맥압 변화를 나타낸 도이다.

도 10은 본 발명에 따른 미세유체칩을 포함하는 뇌혈류 측정 시스템에 의해 정상 및 변이형 모델에서 좌측 온목 동맥을 차단한 뇌경색 혈류 모델에 대해 측정된 혈류 값을 시뮬레이션(ANSYS)으로 재구성한 이미지를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 실시예 1: 뇌혈관모델 미세유체칩의 제작

[0040] 뇌혈관모델을 제작하기 위하여 실제 인간 뇌혈관 구조를 분석하고 특히 윌리스 순환(circle of Willis) 주변으로 유입되는 동맥혈관들의 길이, 직경 및 상기 동맥혈관 내로 흐르는 혈류의 속도를 조사하였다. 이를 토대로 뇌혈관모델의 평면구조를 CAD 소프트웨어(AutoCAD)로 설계하였다. 또한 뇌혈관 변이모델의 제작을 동양인을 기준으로 정상모델을 설계하고 전체 인구비율의 80% 이상을 포함할 수 있도록 하기 4가지 유형의 변이모델을 선별하고 동일한 방식으로 평면구조를 설계하였다: 1) N형; 완전 CoW 모델(정상), 2) V1형; 이중 앞교통동맥(이중 ACoA; duplicated ACoA) 모델, 3) V2형; 뒤교통동맥 소실(PCoA 부재; absent PCoA) 모델 및 4) V3형; 뒤대뇌동맥 부분소실(P1 부재; absent P1).

[0041] 상기 CAD로 도안한 2차 평면 디자인을 마스크필름으로 본떠 미세유체 제조방식인 소프트 리소그래피(soft lithography) 기법을 이용하여 미세유체채널을 포함하는 미세유체칩을 제조하였다. 상기 미세유체칩은 공기로 조절가능한(pneumatic-valve control) 밸브를 포함하는 밸브층을 추가로 포함하여, 상기 혈관을 모방하여 패턴화한 미세채널을 포함하는 채널층과 2중층 구조로 제작하였다. 상기 추가적인 밸브층의 존재로 뇌혈관모델에서 원하는 특정혈관을 임의로 차단할 수 있도록 하였다.

[0042] 본 발명에 따른 미세유체칩 뇌혈관모델을 이용한 뇌혈류 측정시스템 및 상기 미세유체칩 상에 패턴화한 뇌혈관 모델의 윌리스 순환의 각 혈관 및 그 명칭을 도 1에 나타내었다. 구체적으로, 도면하부의 뇌혈류가 시작되는 각각 좌우 1쌍 씩의 CCA(Common carotid artery; 온목동맥)와 VA(Vertebral artery; 척추동맥)으로 주입된 유체가 하기 다른 혈관들을 순환하고 유출되는 구조를 갖는다: ACA(Anterior cerebral artery; 앞대뇌동맥), ACoA(anterior communicating artery, 앞교통동맥), ICA(Internal carotid artery; 속목동맥), PCA(posterior

cerebral artery; 뒤대뇌동맥), PCoA(posterior communicating artery; 뒤교통동맥) 및 ECA(External carotid artery; 바깥목동맥).

[0043] 도 2에는 본 발명에 따른 정상 및 변이 뇌혈관모델의 윌리스 순환 부위를 확대하여 아닐린블루(aniline blue)로 염색하여 가시화하였다. 상기한 바와 같이 정상형 이외에 앞교통동맥이 이중으로 되어있는 변이형, 뒤교통동맥 혈관이 소실된 변이형 및 뒤대뇌동맥 혈관의 일부가 소실된 변이형을 제작하였다.

[0044] 실시예 2: 미세유체칩 뇌혈관모델을 이용한 혈류측정

[0045] 상기 제작된 뇌혈관모델 미세유체칩의 윌리스순환으로 들어가는 두 개의 온목동맥(common carotid artery; CCA)과 두 개의 척추동맥(vertebral artery; VA)에 실제 임상에서 측정된 수치에 비례하도록 2 채널 실린지 펌프를 이용하여 일정속도로 유입되도록 혈류유사용액(blood mimicking fluid)을 흘려주었다. 출구저장소(outlet reservoir)와 도플러 측정장치를 이용하여 윌리스순환으로부터 나가는 좌우 각 한 쌍씩의 앞대뇌동맥(anterior cerebral artery; ACA), 중간대뇌동맥(middle cerebral artery; MCA), 뒤대뇌동맥(posterior cerebral artery; PCA) 및 바깥목동맥(external carotid artery; ECA)의 총 여덟 개의 혈관으로부터의 유출량을 측정하여 혈류 속도를 분석하였다. 동일한 혈류속도 측정방법을 이용하여 상기 제작한 4가지의 정상 및 변이모델에 적용하여 총 8가지의 정상혈류 및 이상혈류에 대하여 실험을 반복하여 각 케이스에 대한 데이터베이스를 구축하였다.

[0046] 상기 4가지 뇌혈관모델의 수출혈관(efferent vessels)에서 측정한 혈류 및 동맥압을 도 3에 비교하여 나타내었다. 그 결과, 정상모델과 변이모델 간의 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았으며, 뇌혈류 자동조절 기능에 의해 모든 혈관의 혈압은 정상 혈류압 범위 내에 해당함을 확인하였다.

[0047] 상기 정량적으로 측정한 뇌혈관의 유입 및 유출량으로부터 혈류속도를 계산하고, 혈류 등 관을 흐르는 점성 유체의 물리적 특성에 적용되는 포이쉴리법칙(Poiseuille's law)을 이용하여 혈관의 평균 동맥압을 계산하였다.

[0048] 상기 다양한 미세유체 뇌혈관모델로부터 획득한 혈류, 혈압 값을 토대로 미리 측정한 실제 임상 값과 비교하여 본 발명의 모델을 이용하여 얻어진 수치의 정확도를 확인하였다. 그 결과는 도 4에 나타내었으며, 비교군으로는 기존의 뇌혈관모델로 사용되는 3D 팬텀모델로부터 측정된 값을 사용하였다.

[0049] 상기 본 발명에 따른 미세유체 뇌혈관모델로부터 얻은 혈류값을 시뮬레이션으로 재구성하여 뇌혈관 전체의 혈류 속도 변화양상을 이미지화하였다.

[0050] 통계분석은 정상 및 변이의 4가지 뇌혈관모델과 8가지 혈류흐름(정상 및 7가지 혈관 뇌경색)에 대한 모든 혈관의 혈압을 나타내기 위하여 산포도(scattergram)를 이용하였고, 각 그룹간의 혈관별 혈류 및 동맥압의 변화 분석에는 일원변량분석(ANOVA)을 사용하였다.

[0051] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 미세유체칩 뇌혈관모델의 각 혈관에서 측정한 유출량으로부터 계산한 혈류속도 및 평균동맥압은 임상값과 98.90%의 높은 유사도를 갖는 상관관계를 가짐을 확인하였다. 이때, 유입되는 혈류는 임상과 유사한 비율을 유지하도록 온목동맥으로는 52.97 ml/min, 척추동맥으로는 16.77 ml/min의 일정한 속도로 유입량을 조절하였다. 한편, 기존의 팬텀모델로부터 얻어진 수치는 실제 임상값과 90.82%의 유사도를 나타냄을 확인하여, 본 발명에 따른 미세유체칩 뇌혈관모델이 실제 뇌혈류를 보다 정확하게 모사할 수 있음을 확인하였다.

[0052] 실시예 3: 정상 및 변이형 뇌혈관모델에서의 혈류측정

[0053] 뇌혈관모델의 정상(N형) 모델과 비교하여 이중 앞교통동맥(V1형), 뒤교통동맥 소실(V2형) 및 뒤대뇌동맥 부분소실(V3형)의 변이모델에서의 혈류량 변화는 뚜렷한 차이를 나타내지 않으며 유사한 경향성을 나타내었다. 정상 및 변이 뇌혈관모델에서 입력혈류를 임상수치에 비례하는 정상범위로 조절하였을 때 정상혈류를 벗어나는 뇌혈관질환을 유발할 만한 위험도를 가진 부위는 발견되지 않았다(도 3). 이는 뇌혈류 시스템에서 뇌 기저부에 존재하는 윌리스 순환의 기능이 공지된 수준의 변이 구조(V1 내지 3형) 또한 충분한 혈류 분산능력을 가지고 있음을

확인하였다. 실제 임상적으로 윌리스 순환에 변이가 있는 사람은 47.7%에 달하나 뇌혈류 흐름에 특별한 문제 없이 정상인과 동일한 기능을 수행함이 확인되었다.

[0054] 세부적으로 정상모델(N형)과 비교하여 뒤교통동맥 소실 모델(V2형)에서 뒤대뇌동맥(PCA)으로의 유출량에는 변화 없이 뒤교통동맥(PCoA)으로 흘러 들어가지 못한 온목동맥(CCA)으로부터의 혈류들이 바깥목동맥(ECA)쪽으로의 흐름이 증가하는 양상이나 정상모델에 비해 뒤대뇌동맥 부분소실모델(V3형)에서 뒤대뇌동맥(PCA)으로 흘러가지 못한 척추동맥(VA)으로부터의 혈류들이 앞대뇌동맥(ACA)이나 중간대뇌동맥(MCA)에는 영향을 주지 않으면서 반대쪽의 뒤대뇌동맥(PCA)으로만 흘러가는 양상을 통해 온목동맥(CCA)이 앞대뇌동맥(ACA)과 중간대뇌동맥(MCA)을 지원한다는 앞순환(anterior circulation) 시스템과 척추동맥(VA)은 뒤대뇌동맥(PCA)을 지원한다는 뒤순환(Posterior circulation) 시스템의 임상적 결과를 본 발명에 따른 미세유체칩 뇌혈관모델에서 확인하였다. 이러한 결과를 도 5에 나타내었다.

[0055] 실시예 4: 뇌경색혈류 모델에서 뇌혈류 시뮬레이션

[0056] 상기 실시예 3으로부터 정상 혈류 적용시에는 정상모델에서 뿐만 아니라 변이 뇌혈관모델에 있어서 현저한 차이가 관찰되지 않음을 확인하였다. 도 6은 뇌혈관모델에서 밸브가 설치된 위치와 특정 혈관을 차단하여 제조한 뇌경색모델의 예를 나타낸 도이다.

[0057] 도 6에 나타낸 바와 같이 특정혈관을 차단하였을 경우, 정상 및 변이모델에서 혈류 변화양상이 확연히 달라지는 것을 확인하였다. 특히, 뒤교통동맥 소실모델(V2형)에서 척추동맥(VA), 온목동맥(CCA), 뒤대뇌동맥(PCA)의 혈관이 차단되었을 때, 뇌 전반적으로 혈압이 급격히 하강하여 뇌혈관질환 유발위험도가 증가하고 뒤대뇌동맥 부분소실모델(V3형)에서도 온목동맥(CCA) 혈관이 차단되었을 때, 그 위험도가 급격히 증가하는 것을 확인하였다. 각종의 혈관 차단시 본 발명에 따른 4가지 모델에서 뇌경색발생 증가율을 도 7에 나타내었다.

[0058] 뇌혈관 정상 및 변이모델에서 특정 혈관을 차단할 경우 발생하는 각 혈관의 혈압 분포를 이중좌표로 나타내어도 도 8에 도시하였다. (A)에는 혈압데이터 분포의 이해를 돕기 위한 개념도로서, 앞대뇌동맥(ACA), 중간대뇌동맥(MCA), 뒤대뇌동맥(PCA) 및 바깥목동맥(ECA)의 4개 혈관에서의 혈압을 이용하여 ACA-MCA, ACA-PCA, ACA-ECA, MCA-PCA, MCA-ECA 및 PCA-ECA의 6개 이중 좌표값을 구분하여 도시하였다. (B)에는 혈관을 차단하지 않은 정상혈류 적용시 정상 및 변이 뇌혈관모델에서의 혈압 이중 좌표값을 나타낸 것으로, 모든 혈압값이 정상범위인 1사분면(50 내지 150 mmHg)에 위치하였다. (C)에는 우측 ACA 혈관이 폐색되었을 때의 혈압 이중 좌표값을 도시하였다. 이때, 막혀있는 우측 ACA 혈관에 대한 값은 0으로 y축 상에 존재하였다. (D)는 우측 MCA 혈관, (E)는 좌측 MCA 혈관, (F)는 우측 PCA 혈관, (G)는 우측 CCA 혈관, (H)는 좌측 CCA, (I)는 좌우 VA 혈관이 폐색된 경우의 혈압 이중 좌표값을 나타낸 것으로, CCA 또는 VA 혈관이 막힌 경우 정상혈압범위를 크게 벗어나는 혈관부위가 존재함을 확인하였다.

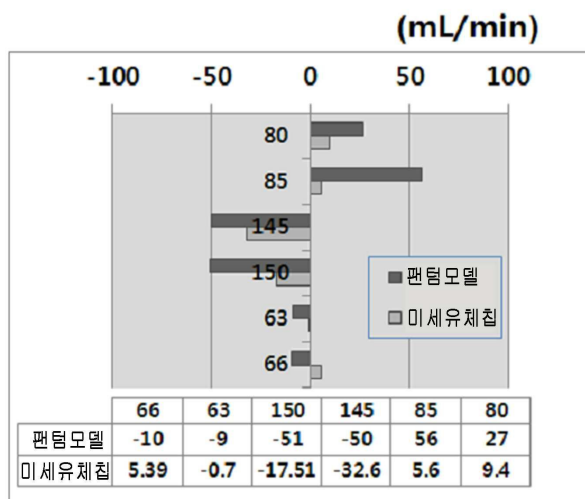
[0059] 도 9에는 특정 혈관들이 차단되었을 때, 정상과 변이 사이의 뇌혈관 양상의 차이를 동맥압으로 나타내었다. (A)는 N형 즉, 정상 윌리스 순환모델에 대한 것으로, 특정 혈관이 막힌 경우 해당 혈관의 혈압만이 정상범위에서 벗어남을 확인하였다. (B) 내지 (D)는 각각 변이모델인 V1형의 이중 앞교통동맥모델, V2형의 뒤교통동맥 소실모델 및 V3형의 뒤대뇌동맥 부분소실모델에 관한 것으로, 이들 모델에서는 직접적으로 폐색이 발생한 혈관 이외의 혈관에서도 정상 범위를 벗어나는 경우가 있음을 나타내었다.

[0060] 마지막으로 도 10에는 미세유체칩 뇌혈관모델을 이용한 뇌혈류 모방 시스템에서 측정한 혈류값을 시뮬레이션(ANSYS)으로 재구성한 이미지를 나타내었다. 이로부터 뇌혈류의 입력 및 출력값에 따른 뇌혈관 전체의 혈류속도 변화 양상을 확인할 수 있다. (A)는 정상모델에 정상 혈류를 적용한 경우를 나타낸다. (B)는 이중 앞교통동맥모델에서 왼쪽 온목동맥(L-CCA)이 차단된 상태를 나타내는 것으로, 오른쪽 혈류가 왼쪽 영역으로 지원되는 것을 확인하였다. (C)는 뒤교통동맥 소실모델에서 왼쪽 온목동맥이 차단된 상태를 나타내는 것으로, 상기 모델에서는 오른쪽 혈류의 왼쪽 영역지원이 불가능함을 확인하였다. (D)는 뒤대뇌동맥 부분소실모델에서 왼쪽 온목동맥이 차단된 상태를 나타내는 것으로, 뇌바닥동맥(BA)으로부터의 왼쪽 혈류 영역 지원이 가능함을 확인하였다.

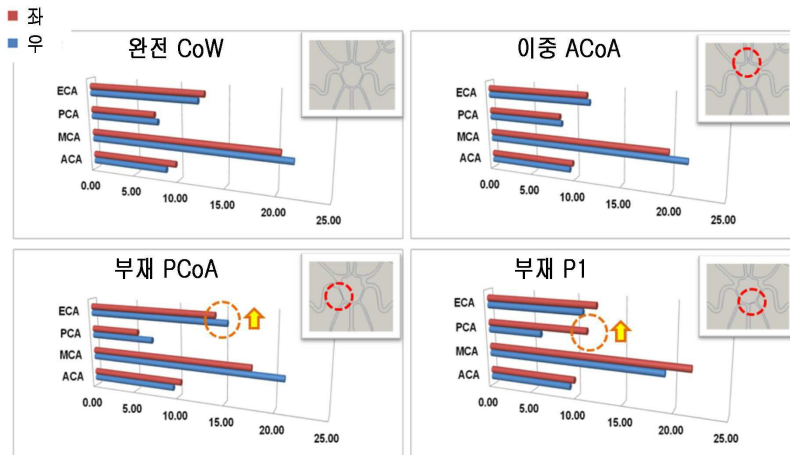
도면

도면1

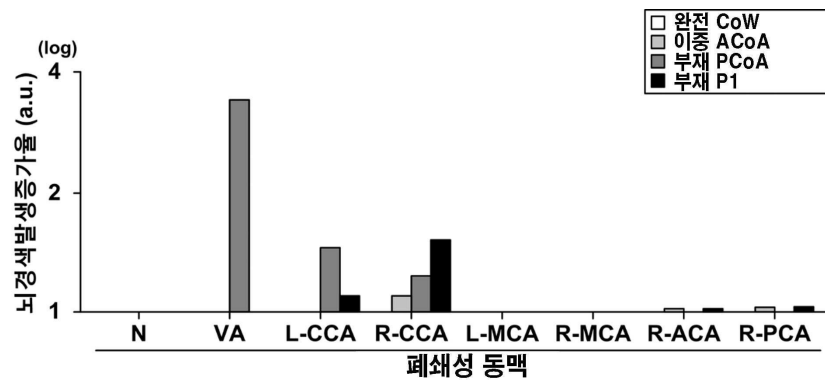
뇌혈관 구분	임상수치*	팬텀모델**	미세유체칩
R ACA	80 ± 28	53 ± 16.9	70.6 ± 11.5
L ACA	85 ± 26	29 ± 9.3	79.4 ± 1.8
R MCA	145 ± 27	195 ± 62.4	177.6 ± 11.8
L MCA	150 ± 31	201 ± 64.3	167.51 ± 15.7
R PCA	63 ± 14	72 ± 23.0	63.70 ± 2.0
L PCA	66 ± 14	76 ± 24.3	60.61 ± 6.0



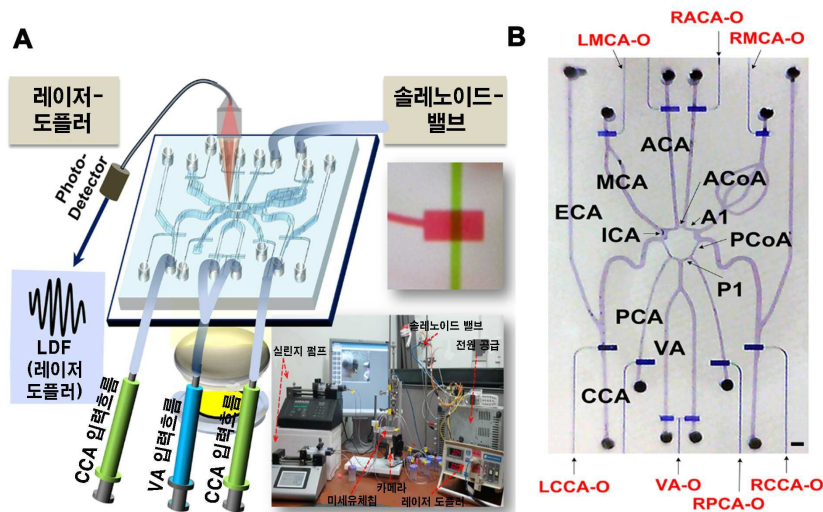
도면2



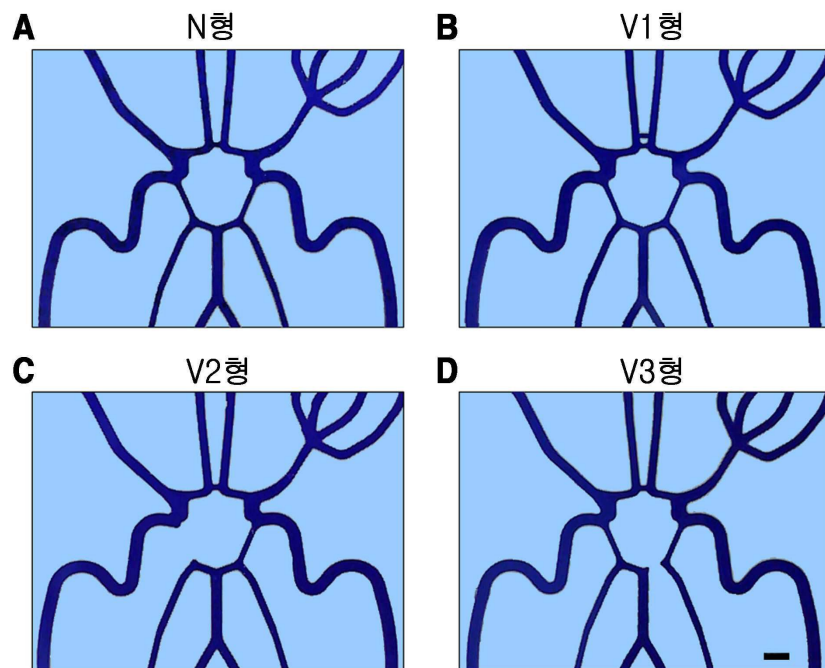
도면3



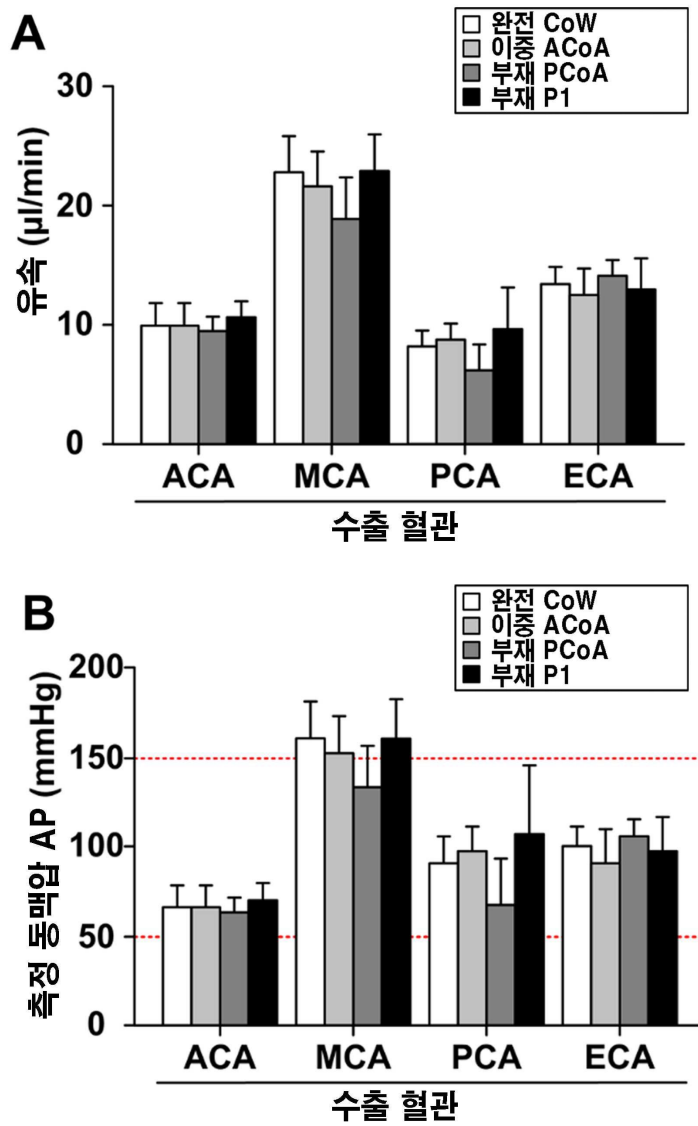
도면4



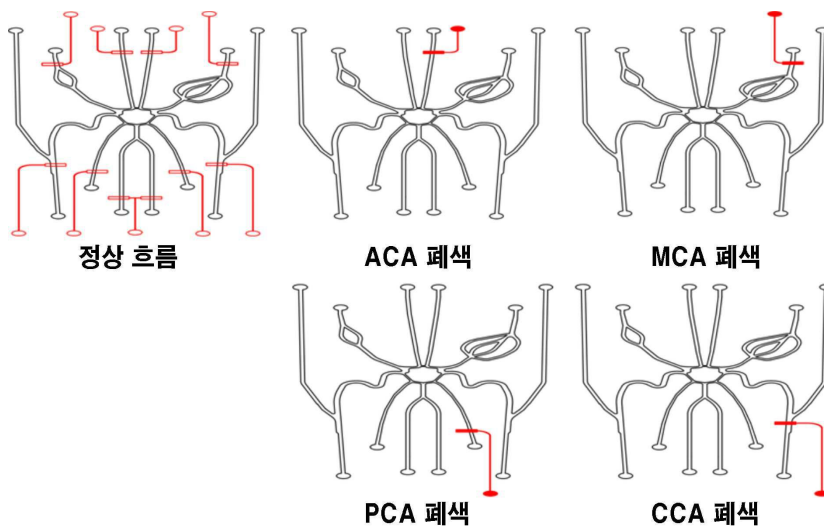
도면5



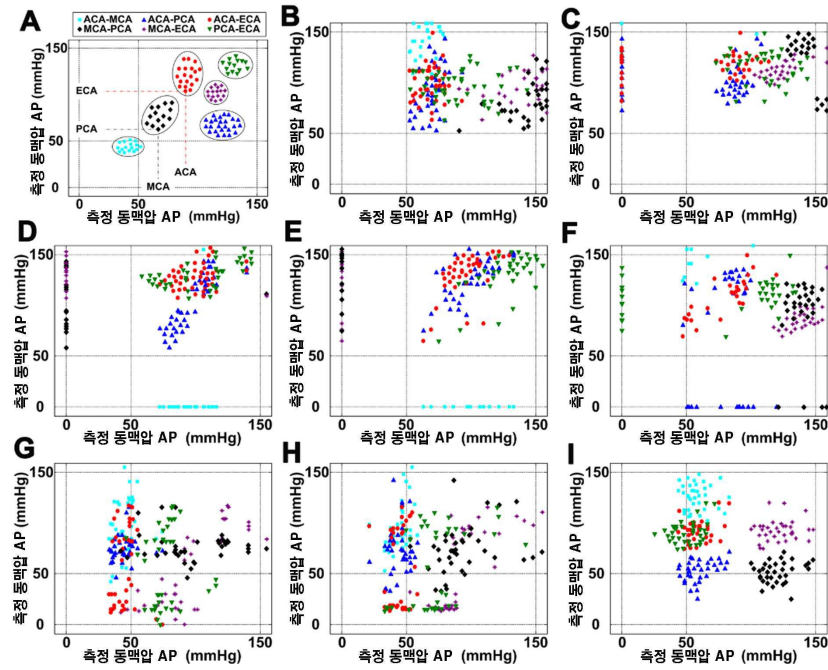
도면6



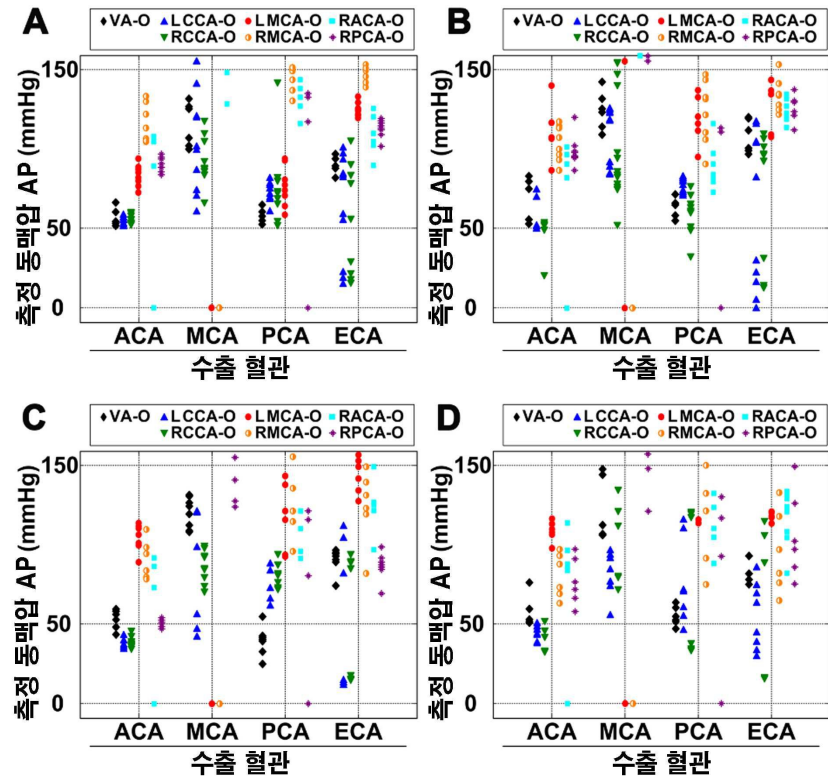
도면7



도면8



도면9



도면10

