



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0129577
(43) 공개일자 2009년12월17일

(51) Int. Cl.

A01K 13/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0055565

(22) 출원일자 2008년06월13일

심사청구일자 2008년06월13일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제 캠퍼스내

(72) 발명자

박현국

서울특별시 동대문구 용두동 119-21

오범석

서울특별시 동작구 대방동 대림아파트 104-601

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

조영현, 나승택

전체 청구항 수 : 총 6 항

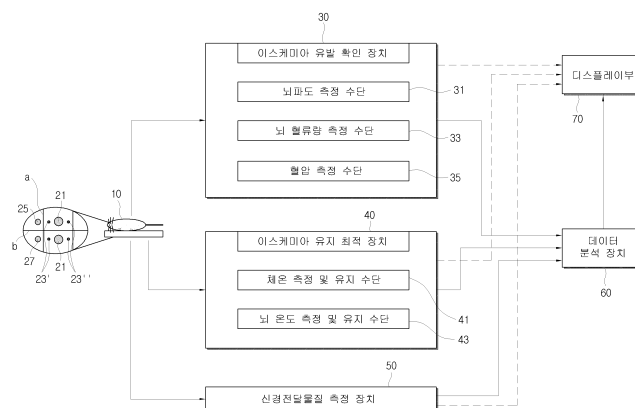
(54) 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템

(57) 요약

본 발명은 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 관한 것으로, 특히 동물의 이스케미아 상태에서 동물의 최적 상태 조건(체온 및 뇌의 온도)을 충족하고, 이스케미아 유발이 정상적으로 이루어졌는지를 확인하면서 뇌의 신경전달물질의 변화량 값을 측정하여, 상기 측정된 데이터 값들을 동일한 윈도우 또는 서로 다른 윈도우에 실시간 디스플레이함으로써, 측정된 데이터들의 변화량을 실시간으로 서로 비교하면서 효과적인 진단을 가능하게 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 관한 것이다.

본 발명인 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 있어서, 상기 동물의 이스케미아(ischemia) 유발 확인을 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정하는 이스케미아 유발 확인 장치, 상기 이스케미아에 따라 상기 동물의 생존을 유지시키고 신경 변화의 실시간 측정을 최적화시키기 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정 및 유지시키는 이스케미아 유지 최적 장치, 상기 동물의 이스케미아 상태에서 방출되는 신경전달물질의 변화량을 측정하는 신경전달물질 측정 장치, 상기 장치들로부터 데이터들을 전달받아 저장하고 분석하는 데이터 분석 장치, 상기 데이터 분석 장치로 입력되는 데이터들을 실시간으로 디스플레이하는 디스플레이부를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이기자

서울특별시 노원구 월계3동 그랑빌아파트 104-1504

최석근

서울특별시 서초구 잠원동 65-1 메이플라워APT 402

한중호

경기도 김포시 풍무동 삼성APT 111-1004

어윤혜

강원도 강릉시 안현동 403-3번지

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 CR070054

부처명 서울특별시

연구사업명 서울시 산학연 협력사업(2007년 기술기반 구축핵심사업)

연구과제명 나노 기반 차세대 방사선 진단기 연구단

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2007.08.01~2009.07.31

특허청구의 범위

청구항 1

허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 있어서,

상기 동물의 이스케미아(ischemia) 유발 확인을 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정하는 이스케미아 유발 확인 장치;

상기 이스케미아에 따라 상기 동물의 생존을 유지시키고 신경 변화의 실시간 측정을 최적화시키기 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정 및 유지시키는 이스케미아 유지 최적 장치;

상기 동물의 이스케미아 상태에서 방출되는 신경전달물질의 변화량을 측정하는 신경전달물질 측정 장치;

상기 장치들로부터 데이터들을 전달받아 저장하고 분석하는 데이터 분석 장치;

상기 데이터 분석 장치로 입력되는 데이터들을 실시간으로 디스플레이하는 디스플레이부를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 이스케미아 유발 확인 장치는 동물의 뇌파도 값, 뇌의 혈류량 및 혈압을 실시간으로 측정하는 것을 특징으로 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 이스케미아 유지 최적 장치는 이스케미아 상태에서 상기 동물의 급격한 체온 저하를 방지하기 위하여 동물의 체온을 실시간으로 측정하여, 정해진 온도로 유지시키고, 스트로크 볼륨(stroke volume)을 최대화하기 위해 뇌의 온도를 실시간으로 측정하여, 정해진 온도로 유지시키는 것을 특징으로 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 신경전달물질 측정 장치는 마이크로다이얼리시스(microdialysis) 바이오 센서 또는 CNT 프로브를 이용하여 글루타메이트(Glutamate)의 방출량을 측정하는 것을 특징으로 하는 동물 모델을 이용한 이스케미아에 따른 신경 변화의 실시간 모니터링 시스템.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 디스플레이부에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이고, 이들 값들의 실시간 변화량은 그래프 형태로 디스플레이되되, 서로 다른 윈도우 상에 각각 정렬 배치되어 디스플레이되는 것을 특징으로 하는 동물 모델을 이용한 이스케미아에 따른 신경 변화의 실시간 모니터링 시스템.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 디스플레이부에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이고, 이들 값들의 실시간 변화량은 그래프 형태로 디스플레이되되, 상기 데이터 값들의 실시간 변화량 그래프가 하나의 윈도우 상에서 함께 디스플레이되는 것을 특징으로 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 관한 것으로, 특히 동물의 이스케미아 상태에서 동물의 최적 상태 조건(체온 및 뇌의 온도)을 충족하고, 이스케미아 유발이 정상적으로 이루어졌는지를 확인하면서 뇌의 신경전달물질의 변화량 값을 측정하여, 상기 측정된 데이터 값들을 동일한 윈도우 또는 서로 다른 윈도우에 실시간 디스플레이함으로써, 측정된 데이터들의 변화량을 실시간으로 서로 비교하면서 효과적인 진단을 가능하게 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 현재 동물을 모델로 하여 다양한 의학 실험이 진행되고 있는데, 이 동물 모델을 이용한 실험의 결과 데이터를 의학용의 유효 데이터로 결정하고 사용하기 위해서는 실험 과정 중에 동물의 상태는 최적의 상태를 유지하여야 한다. 즉, 생존 상태를 유지함을 물론, 일정한 정상 체온을 유지해야 할 필요성이 있다.
- <3> 또한, 이스케미아 상태의 신경전달물질의 방출에 대한 실시간 변화량을 측정하기 위해서는 동물의 이스케미아 상태가 정상적으로 도달했는지도 실시간으로 측정할 필요가 있다.
- <4> 한편, 이스케미아가 유발되었을 때 발생하는 신경 변화 중, 뇌에서 방출되는 흥분독성을 가진 신경전달물질의 변화가 어떻게 변화하는지에 대한 측정도 필요하다.
- <5> 정리하면, 동물의 세포 공간(interstitial space)에서의 glutamate level을 실시간으로 측정하기 위해서는 가능한 완벽하게 전뇌(forebrain) 이스케미아(ischemia)를 구현할 수 있고, 동물이 건강한 상태로 수분간의 이스케미아(ischemia)와 함께 재관류(reperfusion)까지도 견딜 수 있는지도 확인할 필요가 있다.
- <6> 이와 같이, 동물 모델에 대하여 이스케미아 상태에서 신경 변화를 실시간으로 측정하기 위해서는 종합적인 생체 파라미터의 측정 및 유지가 필요하고, 이 상태에서 신경전달물질의 변화량을 측정하여야 하는데, 현재까지는 이와 같은 종합적인 측정 및 유지 상태에서 신경전달물질인 글루타메이트의 변화량을 측정하지 못하고 있는 실정이다.
- <7> 한편, 상기 측정된 생체 파라미터 값들의 변화량 및 상기 글루타메이트의 변화량을 실시간으로 확인하고, 효과적인 진단을 위한 디스플레이 방법이 요청되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <8> 본 발명은 상기와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여 창안된 것으로, 동물의 이스케미아 상태에서 동물의 최적 상태 조건(체온 및 뇌의 온도)을 충족하고, 이스케미아 유발이 정상적으로 이루어졌는지를 확인하면서 뇌의 신경전달물질의 변화량 값을 측정하여, 상기 측정된 데이터 값들을 동일한 윈도우 또는 서로 다른 윈도우에 실시간 디스플레이함으로써, 측정된 데이터들의 변화량을 실시간으로 서로 비교하면서 효과적인 진단을 가능하게 하는 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

과제 해결수단

- <9> 상기와 같은 과제를 해결하기 위하여 제안된 본 발명인 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 있어서, 상기 동물의 이스케미아(ischemia) 유발 확인을 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정하는 이스케미아 유발 확인 장치, 상기 이스케미아에 따라 상기 동물의 생존을 유지시키고 신경 변화의 실시간 측정을 최적화시키기 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정 및 유지시키는 이스케미아 유지 최적 장치, 상기 동물의 이스케미아 상태에서 방출되는 신경전달물질의 변화량을 측정하는 신경전달물질 측정 장치, 상기 장치들로부터 데이터들을 전달받아 저장하고 분석하는 데이터 분석 장치, 상기 데이터 분석 장치로 입력되는 데이터들을 실시간으로 디스플레이하는 디스플레이부를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 한다.
- <10> 또한, 상기 이스케미아 유발 확인 장치는 동물의 뇌파도 값, 뇌의 혈류량 및 혈압을 실시간으로 측정하는 것을

특징으로 한다.

- <11> 또한, 상기 이스케미아 유지 최적 장치는 이스케미아 상태에서 상기 동물의 급격한 체온 저하를 방지하기 위하여 동물의 체온을 실시간으로 측정하여, 정해진 온도로 유지시키고, 스트로크 볼륨(stroke volume)을 최대화하기 위해 뇌의 온도를 실시간으로 측정하여, 정해진 온도로 유지시키는 것을 특징으로 한다.
- <12> 또한, 상기 신경전달물질 측정 장치는 마이크로다이얼리시스(microdialysis) 바이오 센서 또는 CNT 프로브를 이용하여 글루타메이트(Glutamate)의 방출량을 측정하는 것을 특징으로 한다.
- <13> 또한, 상기 디스플레이부에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이고, 이들 값들의 실시간 변화량은 그래프 형태로 디스플레이되되, 서로 다른 윈도우 상에 각각 정렬 배치되어 디스플레이되는 것을 특징으로 한다.
- <14> 또한, 상기 디스플레이부에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이고, 이들 값들의 실시간 변화량은 그래프 형태로 디스플레이되되, 상기 데이터 값들의 실시간 변화량 그래프가 하나의 윈도우 상에서 함께 디스플레이되는 것을 특징으로 한다.

효 과

- <15> 상기와 같은 목적 및 해결 수단을 가지는 본 발명인 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 의하면, 동물의 이스케미아 상태에서 동물의 최적 상태 조건(체온 및 뇌의 온도)을 충족하고, 이스케미아 유발이 정상적으로 이루어졌는지를 확인하면서 뇌의 신경전달물질의 변화량 값을 측정하여, 상기 측정된 데이터 값들을 동일한 윈도우 또는 서로 다른 윈도우에 실시간 디스플레이하기 때문에, 측정된 데이터들의 변화량을 실시간으로 서로 비교하면서 효과적인 진단을 가능하게 하는 장점이 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <16> 이하, 첨부된 도면을 참조하여 상기와 같은 과제, 해결 수단 및 효과를 가지는 본 발명인 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템에 관한 바람직한 실시예를 상세하게 설명한다.
- <17> 본 발명은 동물의 생리적 조건에서 최소한의 변형을 허락하면서 혈류역학적으로 안정하면서도 스스로 호흡하여 생명을 유지할 수 있으며 동시에 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate) 방출을 최대한 유도할 수 있는 동물 모델로서 11VO 모델을 기반으로 한다.
- <18> 본 발명에 따른 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템은 11 vessel occlusion(VO) rat model을 이용하여 이스케미아(ischemia) 유발에 따라 수반되는 신경 변화(neurological changes)를 여러 생체변수들과 동시에 실시간적으로 측정하고, 이 측정된 값들을 실시간으로 디스플레이하여 각 종 진단 및 평가를 가능하게 하는 시스템이다.
- <19> 본 발명에 적용되는 11VO stroke model에서는 단면이 원통인 고무밴드(rubber band)를 이용하여 고리를 만들어 클램핑(clamping) 준비를 해 놓은 CCA와 ECA snare를 트랙킹(traction)하면서 10분 동안 cerebral ischemia를 유발한다. 10분동안 ischemia를 유발하고 나면 혈관을 막았던 고리를 풀어주어 다시 재관류(reperfusion)시킨다. Ischemia 유발은 EEG 신호가 완전히 flat하게 사라지고 CBF의 현격한 감소를 확인하면서 진행된다.
- <20> 도 1은 본 발명에 따른 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템의 전체 블록도이다.
- <21> 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 허혈성 동물 모델 실시간 모니터링 시스템은 11VO rat 모델에서 이스케미아 유발 확인을 위한 생체 파라미터를 측정하는 이스케미아 유발 확인 장치(30), 11VO rat 모델에서 이스케미아 유발 실험의 최적화를 위해 온도와 관련된 생체 파라미터를 일정하게 유지시키는 이스케미아 유지 최적 장치(40), 11VO rat 모델에서 이스케미아 유발에 의해 나타나는 대표적인 신경전달물질인 글루타메이트의 변화량을 측정하는 신경전달물질 측정 장치(50), 상기 장치들(30, 40, 50)로부터 측정되는 데이터들을 전달받아 저장하고, 이를 이용하여 분석하는 데이터 분석 장치(60) 및 상기 측정된 데이터들을 다양한 형태 및 방법에 의하여 실시간으로 디스플레이하는 디스플레이부(70)를 포함하여 이루어진다.
- <22> 본 발명에 따른 동물 모델은 11VO rat(10) 모델이다. rat의 세포 공간(interstitial space)에서의 글루타메이트 레벨(glutamate level)을 실시간으로 측정 및 모니터링하기 위해서는 가능한 완벽하게 전뇌(forebrain) 이스케미아(ischemia)를 구현할 수 있고, rat의 상태가 건강하여 10분간의 이스케미아(ischemia)와 함께 재관류(reperfusion)까지도 견딜 수 있는 새로운 rat 모델이 필요하게 되었다.

- <23> 이를 충족시키고자 동물의 생리적 조건에서 최소한의 변형을 허락하면서 혈류역학적으로 안정하면서도 스스로 호흡하여 생명을 유지할 수 있으며 동시에 신경전달물질인 glutamate 방출을 최대한 유도할 수 있는 동물 모델로서 11V0 모델을 적용한다. 이러한 11V0 모델을 통하여 뇌파, 뇌혈류, 혈압, 온도 및 신경전달물질의 변화를 실시간으로 측정 가능하게 할 수 있다.
- <24> 상기 이스케미아 유발 확인 장치(30)는 모델로 사용되는 동물(10 : rat)의 이스케미아 유발 확인을 위하여 상기 동물의 생체 파라미터들을 측정하는 장치이다. 이와 같이 생체 파라미터를 측정하는 이유는 실험 모델로 사용되는 동물이 정상적으로 이스케미아 상태에 있는지를 실시간으로 확인하기 위해서이다.
- <25> 상기 이스케미아 유발 확인 장치(30)는 크게 동물의 뇌파도(EEG : electroencephalogram)를 측정하는 수단, 동물의 뇌 혈류량(CBF : cerebral blood flow) 변화를 측정하는 수단 및 동물의 혈압(BP : blood pressure)을 측정하는 수단으로 구성된다.
- <26> 상기 동물의 뇌파도 변화를 측정하는 뇌파도 측정 수단(31)은 실험 모델인 동물의 뇌파도 변화를 측정하는 기능을 수행한다. 상기 실험 모델인 동물의 뇌파도 변화를 측정하는 방법에 대하여 설명하면 다음과 같다.
- <27> 도 2는 본 발명에서 사용되는 실시간 측정을 위한 rat 모델의 두개골 개두(craniotomy)(20) 및 생체 변수 측정을 위한 각각의 위치를 보여주는 개략도이다.
- <28> 상기 rat 모델의 두개골 개두(craniotomy)의 Coronal suture(도 1에서 "a") 후방 1mm, 미드라인(midline)으로부터 양방향으로 4mm에 2개의 홈(23')을 만들고, 이들 홈(23')으로부터 후방으로 4mm에 2개의 홈(23'')을 만든다. 그런 후 상기 총 네개의 홈(23', 23'') 각각에 스컬 스크류(skull screw)를 박는다.
- <29> 상기 실험 모델인 rat의 양 쪽 귀에 electrode cream으로 고정하여 그라운드(ground)를 만들고, 상기 두 개의 전극(electrode)과 상기 네 개의 스크류는 각각 와이어로 연결하였다.
- <30> 상기와 같이 구성하여 측정되는 뇌파도 값은 상기 네 개의 채널(네 개의 스크류)을 통해 입력되고, 입력되는 아날로그 신호는 D/A 컨버터를 통하여 디지털 값으로 변환되어 출력된다. 이 출력되는 디지털 값은 상기 데이터 분석 장치(60)에 저장된다. 그리고, 상기 디스플레이부(70)를 통하여 실시간으로 변화되는 값들이 그래프 형태로 디스플레이된다.
- <31> 상기와 같이 측정되는 뇌파도 값은 이스케미아가 유발되면 그 이전에 비하여 급격하게 감소될 것이다. 즉, 측정되는 뇌파도 값의 급격한 감소를 확인하여 이스케미아가 발생되고 있음을 알 수 있다.
- <32> 상기 뇌파도 값과 더불어 측정되는 생체 파라미터는 뇌 혈류량이다. 이는 뇌 혈류량 측정 수단(33)에 의하여 측정된다. 상기 뇌 혈류량 측정 방법 역시 도 2를 참조하여 설명한다.
- <33> 상기 rat 모델의 두개골 개두(craniotomy)의 Coronal suture(도 1에서 "a")로부터 후방 3mm, 미드라인(midline)으로부터 4mm 위치에 한 쌍의 1.5mm 직경의 홈(21)을 형성하고, 이 홈에 혈류량 측정용 프로브를 삽입하여 혈류량을 측정한다. 이 뇌 혈류량 역시 이스케미아 상태에 들어가면 급격하게 감소하는 경향을 보인다.
- <34> 따라서, 측정되는 뇌 혈류량의 급격한 감소를 확인하여 이스케미아가 발생되고 있음을 알 수 있다. 상기 동물 모델이 마취된 동물인 경우에는 상기 이스케미아 유발 확인을 위하여 상기 뇌 혈류량 측정은 필수적이다.
- <35> 상기 측정된 뇌 혈류량 값들은 A/D 컨버터를 통하여 디지털 값으로 변환된 후 상기 데이터 분석 장치(60)에 저장 및 분석 데이터로 사용된다. 그리고, 상기 디스플레이부(70)를 통하여 실시간으로 변화되는 값들이 그래프 형태로 디스플레이된다.
- <36> 상기 뇌파도 변화 및 뇌 혈류량 변화와 더불어 이스케미아 유발 확인을 위해 측정되는 생체 파라미터는 동물의 혈압이다. 상기 동물 혈압은 혈압 측정 수단(35)에 의하여 이루어진다.
- <37> 동맥 라인(Arterial line)을 이용한 혈압 그리고 맥박의 측정을 위해서 우측 대퇴부(femoral) 동맥(artery)을 박리한 후에 지름 0.2mm인 튜브를 이용하여 동맥에 삽입하고 4.0 black silk를 이용하여 고정하였다. 혈압은 동물 모델에 부착해 놓은 A-라인을 Pressure transducer(Harvard apparatus)와 연결하여 측정한다.
- <38> 격렬한 ischemia stroke이 유발되었을 경우 혈압이 일시적으로 상승한다고 알려져 있으므로 혈압의 변화를 연속적으로 측정하여 11V0에서 ischemia 유발시 혈압의 상승 여부를 확인해야 한다.
- <39> 상기 뇌파도 측정 수단(31), 뇌 혈류량 측정 수단(33) 및 혈압 측정 수단(35)에서 측정된 값들은 A/D 컨버터를 통하여 디지털 값으로 변환된 후, 상기 데이터 분석 장치(60)에 저장되고, 필요에 따라 분석된다. 그리고, 상기

측정된 데이터 값들은 실시간으로 디스플레이부(70)를 통하여 그래프 형태로 디스플레이된다. 이 디스플레이되는 상기 데이터 값들을 사용자가 확인하면서 각 종 진단 및 평가를 실시간으로 내릴 수 있게 된다.

- <40> 상술한 이스케미아 유발 확인 장치(30)는 동물의 이스케미아가 잘 이루어지고 있는지를 확인하는 장치인데, 이와 더불어 상기 이스케미아에 따라 상기 동물의 생존을 유지시키고 신경 변화의 실시간 측정을 최적화시키기 위하여 상기 동물의 생체 파라미터를 측정 및 유지시키는 기능도 수행해야 한다. 이는 이스케미아 유지 최적 장치(40)에서 수행한다.
- <41> 상기 이스케미아 유지 최적 장치(40)는 이스케미아 상태에서 상기 동물의 급격한 체온 저하를 방지하기 위하여 동물의 체온을 실시간으로 측정하고, 정해진 온도로 유지시키는 체온 측정 및 유지 수단(41)과 스트로크 볼륨(stroke volume)을 최대화하기 위해 뇌의 온도를 실시간으로 측정하고 정해진 온도로 유지시키는 뇌 온도 측정 및 유지 수단(43)으로 구성된다.
- <42> 상기 체온 측정 및 유지 수단(41)은 Homeothermic Blanket Control Unit(Harvard apparatus)을 이용하여 실시간으로 동물 모델의 온도를 측정하면서, 상기 동물의 체온이 정해진 온도(약 37.5℃)로 유지될 수 있도록 조절한다. 이와 같이 동물의 체온을 정해진 온도로 유지시키는 이유는 이스케미아와 같은 데미지로 인한 급격한 체온 저하를 방지하여 실험용 동물 모델의 생존을 유지시키기 위함이다.
- <43> 또한, 상기 뇌 온도 측정 및 유지 수단(43)은 cerebral ischemia 동안 온도가 내려가면서 protecting effect가 나타나는데 이를 방지하여 스트로크 볼륨(stroke volume)을 최대화시킨다. 이를 통하여 글루타메이트 방출(glutamate release)을 최대화시키고, 글루타메이트(glutamate) 감지를 위해 사용되는 효소의 최적 온도를 유지하여 반응을 최대화시킨다.
- <44> 상기 뇌(brain) 온도는 도 2에 도시된 바와 같이, Coronal suture 전방 1mm, 미드라인(midline)으로부터 4mm에 다이아몬드 드릴(diamond drill)을 이용하여 홈(25)을 형성한다. 여기에 thermocouple을 접촉시키고 온도 컨트롤러(controller)를 이용하여 뇌의 온도(brain temperature)를 정해진 온도(약 37.5℃)로 유지하도록 한다.
- <45> 상기 동물의 체온 및 뇌의 온도는 실시간으로 측정되고, 이 측정된 값들은 실시간으로 디스플레이부(70)를 통하여 그래프 형태로 디스플레이된다.
- <46> 상기와 같은 생체 파라미터(뇌파도, 뇌 혈류량, 혈압, 체온 및 뇌 온도)를 측정하여 최적의 상태를 유지하면서 동물의 이스케미아 상태에서 방출되는 신경전달물질의 변화량을 측정한다. 이는 신경전달물질 측정 장치(50)를 통해 이루어진다.
- <47> 본 발명에 적용되는 11VO rat 모델에서 이스케미아 유발에 의해 나타나는 대표적인 신경 변화는 흥분독성을 가진 신경전달물질인 글루타메이트의 변화이다. 이를 측정하기 위하여 상기 신경전달물질 측정 장치(50)는 마이크로다이알리시스(microdialysis) 바이오 센서(biosensor) 또는 CNT 프로브를 이용하여 글루타메이트의 방출량을 측정한다.
- <48> 상기 글루타메이트를 측정하는 방법은 Calibration을 마친 마이크로 다이알리시스 바이오 센서를 미리 37.5℃로 설정되어 있는 버퍼용액이 담겨있는 항온 셀에서 1시간 이상 안정화시킨다. 그리고 나서 도 2에 도시된 바와 같이, Coronal suture 전방 1mm, 미드라인(midline)으로부터 4mm에 다이아몬드 드릴(diamond drill)을 이용하여 구멍(27)을 뚫어놓은 11VO rat model에 상기 안정화시킨 microdialysis biosensor를 천천히 삽입한다. 그리고 케이블을 통해 상기 바이오 센서와 측정 장치를 연결한 후 동작시킴으로써 데이터를 수집한다. 또는 효소를 고정시킨 CNT probe를 삽입하여 데이터를 수집한다. 여기서 상기 CNT 프로브는 특허출원 10- 2007-0032581에 기재된 센서를 이용한다.
- <49> 이스케미아(ischemia)가 유발되어 뇌로 혈액의 공급이 중단되면 흥분독성 물질인 글루타메이트(glutamate) 분비가 촉진되어 결국은 세포(cell)의 apoptosis를 초래하게 된다. 그러므로 glutamate 변화량에 대한 실시간적인 관찰은 수술중이나 후에 수반될 수 있는 brain injury를 평가하는데 큰 도움을 줄 수 있을 뿐 아니라 여러 약물들의 효과를 동시에 실시간으로 확인할 수 있다. 따라서 11VO 동물모델을 통해 이스케미아(ischemia)에 따른 글루타메이트 방출(Glutamate release)이라는 신경학적인 변화(neurological change)를 실시간적으로 측정하고 관찰한다.
- <50> 상기 장치(30, 40, 50)들로부터 측정된 데이터들은 모두 D/A 컨버터들을 통하여 디지털 값으로 변환된다. 이 디지털로 변환된 값들은 데이터 분석 장치(60)에 전달되어 저장된다. 그러면, 상기 데이터 분석 장치(60)는 상기 데이터들을 이용하여 생체 파라미터들 간의 관계 및 이와 관련된 신경전달물질의 변화량을 분석할 수 있다. 또

한 이러한 생체 파라미터 값들과 신경전달물질의 변화량을 실시간으로 모니터링될 수 있다.

- <51> 상기와 같이, 상기 데이터 분석 장치(60)로 입력되는 데이터 값들은 디스플레이부(70)를 통하여 실시간으로 디스플레이된다. 이와 같이, 상기 실시간으로 측정되는 데이터 값들은 상기 데이터 분석 장치(60)로 입력되고, 이 데이터들이 동시에 실시간으로 디스플레이될 수도 있지만, 상기 장치(30, 40, 50)에서 측정된 데이터들이 바로 상기 디스플레이부(70)로 전달되어 디스플레이될 수도 있다.
- <52> 상기 디스플레이부(70)는 상기 실시간으로 측정되는 데이터 값들을 다양한 형태 및 방법으로 디스플레이할 수 있다. 예를 들면, 데이터 값들을 그대로 숫자 값으로 디스플레이할 수도 있고, 실시간 변화량을 보여주는 그래프 형태로 디스플레이할 수도 있다. 상기 그래프 형태는 다양하게 변형할 수 있을 것이다.
- <53> 상기 디스플레이부(70)를 통하여 디스플레이되는 값들은 상기 장치(30, 40, 50)에서 실시간으로 측정한 값들이다. 즉, 상기 디스플레이부(70)에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이다.
- <54> 도 3은 상기 측정된 데이터 값들을 실시간으로 디스플레이하는 형태를 보여준다. 도 3에 도시된 바와 같이, 상기 실시간으로 측정된 값들은 실시간 변화량을 확인할 수 있도록 그래프 형태로 디스플레이된다. 더 구체적으로 상기 각각의 데이터 변화량의 그래프는 도 3에 도시된 바와 같이 서로 다른 윈도우 상에 각각 정렬 배치되어 디스플레이된다. 즉, 좌우 뇌파도 값(71', 71"), 좌우 뇌 혈류량 값(73', 73"), 체온 값(75), 뇌 온도 값(77), 혈압 값(79) 및 글루타메이트 방출 값(81)들에 관한 변화량 값의 그래프가 각각의 윈도우 상에 디스플레이된다.
- <55> 이를 통하여 사용자는 각 데이터 값들의 상호 연관성을 확인할 수 있고, 글루타메이트 방출량을 확인하면서 실시간으로 모니터링을 수행할 수 있다.
- <56> 도 3에 대해서 구체적으로 설명하면 다음과 같다.
- <57> 도 3은 11VO 동물 모델에서 ischemia를 유발시 나타나는 변화를 감지하기 위한 8가지 파라미터들을 동시에 측정한 결과이다. 뇌파도(EEG) 좌우, 뇌 혈류량(CBF) 좌우, 체온, 뇌의 온도, 혈압, 글루타메이트(glutamate) 총 8가지 파라미터를 가지고 stroke model에서 occlusion이 실행될 때 나타나는 생체신호의 변화를 측정한 것이다.
- <58> 여기서 글루타메이트(glutamate)는 microdialysis amperometric biosensor를 사용하여 시행되었다. 그 결과를 살펴보면 ischemia가 유발되면서 뇌 혈류량(CBF)이 급격히 감소되고 뇌파도(EEG) 신호가 급격히 사라지는 것을 알 수 있으며 그와 함께 글루타메이트(glutamate) 농도가 급격히 변하는 것을 확인할 수 있다.
- <59> 또한 유발이 끝나 재관류(reperfusion)가 시작되면 뇌 혈류량(CBF)이 다시 급격히 증가하고 글루타메이트(glutamate)는 짧은 시간 계속 상승을 유지하다가 급격히 원래 농도로 감소되는 것을 관찰할 수 있었다. 하지만 뇌파도(EEG)의 경우는 재관류(reperfusion)가 시작되어도 다시 원래의 activity로 돌아가는데 꽤 오랜 시간이 걸리는 것을 알 수 있다.
- <60> 상기와 같이 실시간으로 측정된 값들은 실시간 변화량을 확인할 수 있도록 그래프 형태로 디스플레이된다. 더 구체적으로 상기 각각의 데이터 변화량의 그래프는 도 3에 도시된 바와 같이 서로 다른 윈도우 상에 각각 정렬 배치되어 디스플레이된다.
- <61> 한편, 상기 실시간으로 디스플레이되는 데이터 값들은 도 4에 도시된 바와 같이 하나의 윈도우 상에서 동시에 디스플레이될 수 있다. 즉 상기 디스플레이부에 실시간으로 디스플레이되는 데이터들은 뇌파도 값, 뇌 혈류량 값, 체온 값, 뇌 온도 값, 혈압 값 및 글루타메이트 방출 값이고, 이들 값들의 실시간 변화량은 그래프 형태로 디스플레이되되, 상기 데이터 값들의 실시간 변화량 그래프가 하나의 윈도우 상에서 함께 디스플레이될 수 있다.
- <62> 상기 도 4에 도시된 바와 같이, 데이터 값들의 실시간 변화량이 그래프 형태로 하나의 윈도우 상에 함께 디스플레이됨으로써, 각 데이터 값들의 연관성을 한 눈에 파악할 수 있고, 이들을 통해 효과적인 진단 및 평가를 모니터링할 수 있다.
- <63> 도 4에서는 이스케미아(ischemia)를 유발하고 다시 재관류(reperfusion)하면서 microdialysis biosensor를 사용하여 그에 따른 glutamate 농도의 변화를 디스플레이하고 있다. 11VO의 경우 유발이 시작되면 약간의 시간 차는 있지만 약 1분을 전후로 하여 glutamate가 방출되면서 농도가 점차 상승하여 $137.5 \pm 77.7 \mu\text{M}$ 까지 올라갔으며, 10분간의 occlusion이 끝나고 다시 reperfusion하면 짧은 시간 동안 증가세를 유지하다가 급격히 감소하여 $157.2 \pm 80.8 \text{ sec}$ 내에 원래 농도로 다시 돌아가는 것을 확인할 수 있다. 이와 같이, 하나의 윈도우 상에

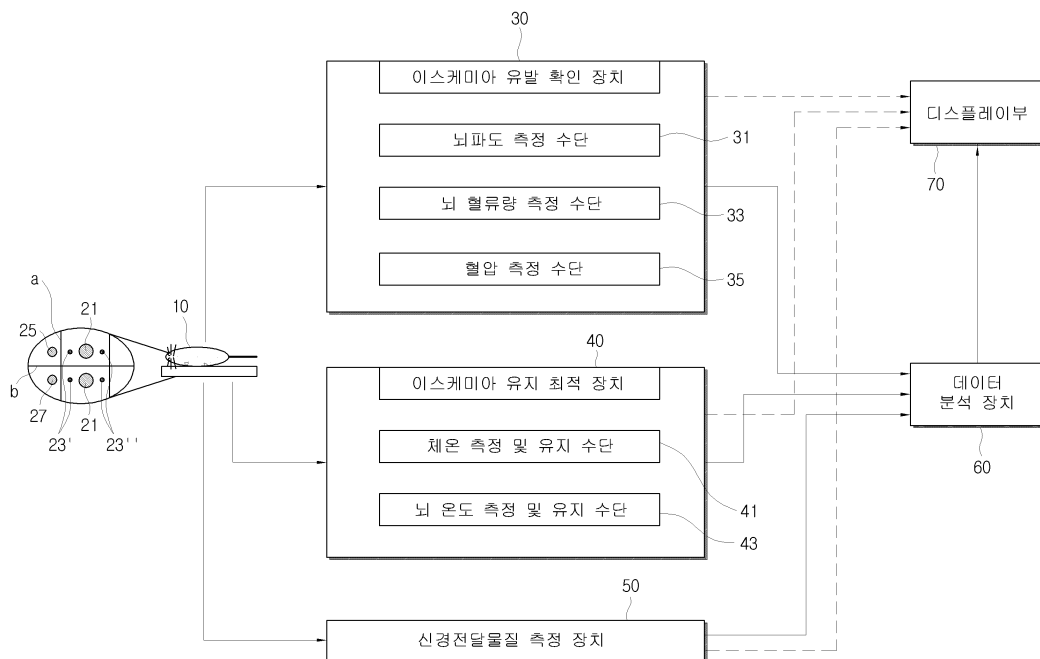
복수개의 데이터 값들의 변화량을 그래프로 디스플레이하면, 보다 나은 분석이 가능하다.

도면의 간단한 설명

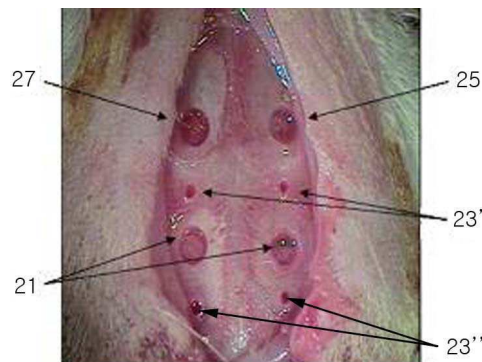
- <64> 도 1은 본 발명에 적용되는 동물 모델을 이용한 이스케미아(ischemia)에 따른 신경 변화의 실시간 모니터링 시스템의 전체 블록도이다.
- <65> 도 2는 본 발명에 사용되는 실시간 측정을 위한 rat 모델의 두개골 개두(craniotomy) 및 생체 변수 측정을 위한 각각의 위치를 보여주는 개략도이다.
- <66> 도 3 및 도 4는 본 발명에 적용되는 디스플레이부를 통한 생체 파라미터 값들과 신경전달물질 방출량 값들의 변화량을 보여주는 그래프이다.

도면

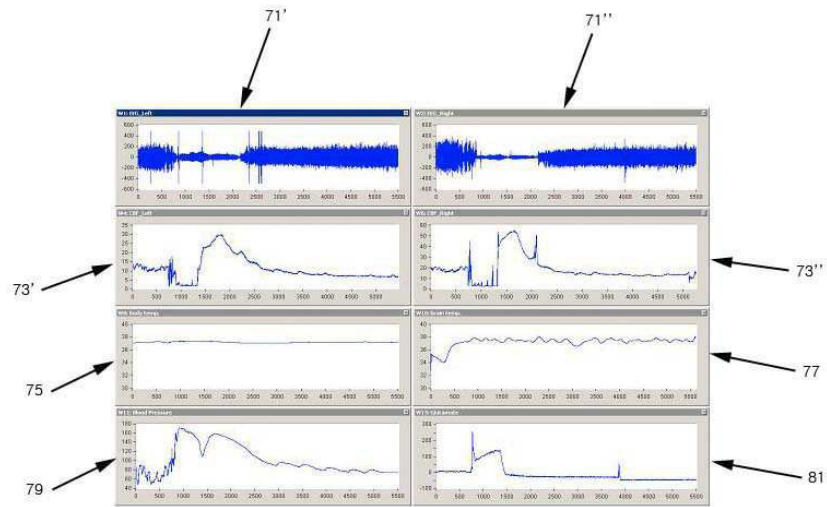
도면1



도면2



도면3



도면4

