



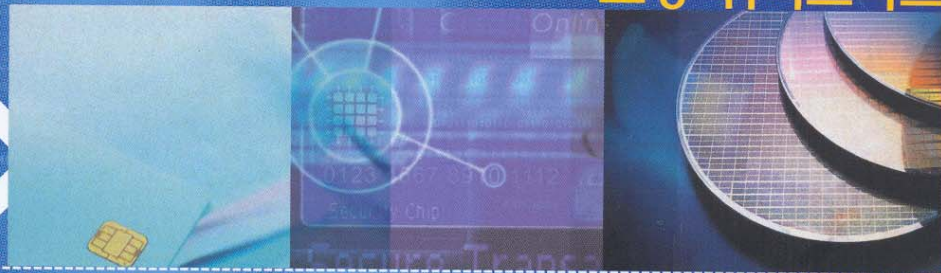
Semiconductor,  
Expanding the Horizon

上

제15회  
한국반도체학술대회

2008. 2. 21 (목) 발표논문(上)

보광 휘닉스파크



주관

서울대학교  
한국반도체산업협회  
한국반도체연구조합

주최

한국물리학회 반도체분과회  
한국재료학회  
대한전기학회 전기재료연구회  
대한전자공학회 반도체재료 및 부품연구회  
대한전자공학회 SoC 설계연구회  
반도체설계교육센터(IDEC)

후원

삼성전자, 하이닉스반도체, 동부하이텍,  
한국전자통신연구원, 램리서치코리아, 유진테크,  
에이엠에스티, LG 전자, 티엘아이, 사놀시스코리아,  
실리콘웍스, 소솔, ARM KOREA, 케이씨텍,  
유니테스트, 세미코리아, 엑셀리스 코리아,  
케이던스코리아, 한국멘토,

IEEE Electron Device Society Korea  
Chapter,  
IEEE ED/SSC Seoul Chapter

[www.kcs2008.org](http://www.kcs2008.org)

The 15th Korean Conference on Semiconductors

# A Neural Chip for Simultaneous, 32 channel Electrical Stimulation and Neural Signal Recording

송종근<sup>1,2</sup>, 이성은<sup>1</sup>, 박정환<sup>1</sup>, 정세훈<sup>1,2</sup>, 김성준<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 전기컴퓨터 공학부, <sup>2</sup>초미세생체전자시스템연구센터

## 초록

Neuronal networks can build up very complicate form as the period of neuronal culture. In order to analysis these networks, electrical stimulation for firing action potential and neural signal recording of distributed adjacent neurons should be carried out, simultaneously.

This paper presents a system IC which can simultaneously perform multichannel electrical stimulation and neural signal recording. The developed IC was composed of 16 independent current DACs which were synchronized by external control signals. Analog PWM data receiver for setting stimulation parameters and stimulating electrode number was used for microcontroller based automatic control. Recording systems were implemented with discrete parts of amp, filter, etc. Stimulation and recording were simultaneously performed through planar type microelectrode arrays (MEA) that was neuron culture plate. Using presented system, we can continuously monitor the evolving process of neuronal network within an incubation system.

## 1. 서론

MEA 를 이용한, In vitro 환경에서의 Neuronal networks 는 synapse 의 형성, 발전, 기능에 대한 연구를 위해 광범위하게 사용되고 있다[1]. Synapse 의 형성은 자연적인 또는 전기자극을 통해 유발된 신경신호가 인접한 신경세포로 전달된다는 것을 신호기록에 의해 알 수 있으며, 시간이 지남에 따라 광범위하게 형성되는 synapse 를 다채널 신호기록으로 알 수 있다. 이러한 연구를 위해 신경신호를 유발시키기 위한 전류자극 시스템과 유발된 신경신호를 기록하기 위한 신호기록시스템, 기록된 미세 신호를 분석하기 위한 후처리 알고리즘들이 다양하게 개발되고 있다[2]. 그러나 연속적으로 변화하고 있는 neuronal network 의 변화과정을 세포배양기에서 실시간으로 모니터링하고, synapse 형성 과정을 추적할 수 있는 시스템은 제작되지 않았다. 본 연구는 전기자극과 신경신호기록이 동시에 가능하고, 그 제어를 내장된 microcontroller 를 통해 구현함으로써, 세포배양기내에서 신경세포를 배양하면서 network 형성과정을 추적할 수 있도록 하였다.

## 2. 시스템 설계

그림 1 은 제작된 시스템의 블록도를 나타낸 것이다. 그림과 같이 본 연구에서 설계, 제작한 16 채널 동시자극이 가능한 IC 를 2 개 연결하여 32 채널 자극 시스템을 구성하였고, 이를 32 채널로 구성된 MEA 에 각각 연결하여 배양된 세포의 action potential 을 유발시킬 수 있도록 하였으며, 각 채널은 동시에 32 채널의 신경신호 기록 블록에 연결되어서 각 채널의 활동성을 기록하도록 하였다. 전체 시스템은 Atmega 128 8-bit AVR® microcontroller 로 제어되도록 하였으며, microcontroller 에 내장 되어 있는

flash memory 에는 자극 주기, 자극 되는 전극의 번호, 기록시간 선택, 기록되는 전극의 번호 등을 순차적으로 변화시킬 수 있도록 program 되어 있다. 기록된 신호는 ADC 를 통하여 USB 로 외부 컴퓨터로 저장 가능하도록 시스템이 구성되었다.

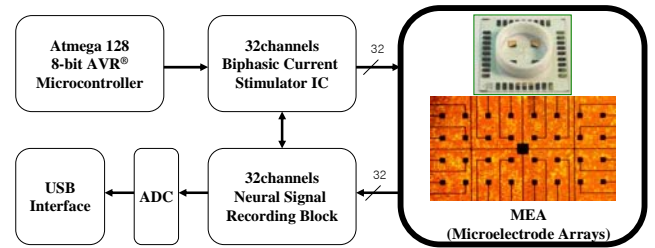


그림 1. 전기자극과 신경신호 기록이 동시에 가능한 시스템의 구성도

### a. 다채널 전류자극 IC 의 설계

다채널 biphasic pulse 를 자극 하기 위하여 본 연구에서는 IDEC 58 차 삼성반도체의 0.35um process 를 이용하여 chip 을 제작하였다. 16 개의 독립 전류원을 가지고, 각각의 전류원은 8bits 제어를 통해 최소 4uA 에서 1024µA 까지 256 단계의 biphasic pulse 크기로 자극 할 수 있도록 설계 되었다. 1MHz 의 외부 clock 에 의해 구동되며, 외부 clock 에 의해 pulse duration 은 5bits 제어를 통해 32µs 에서 1024µs 까지 32 단계로 등 간격 조절이 가능하며, 자극 주기는 역시 5bits 제어를 통해 32ms 에서 1024ms 까지 등 간격 조절이 가능하도록 광범위한 자극 변수를 선택할 수 있도록 설계하였다. 이러한 자극 변수들을 설정하기 위하여 외부 수동 스위치로 설정되는 수동모드와 외부로부터 들어오는 PWM 신호를 받아 내부 메모리에 자동 저장되는 자동모드의 두 가지 방식을 택할 수 있도록 하여 필요에 따라 다양한 자극방식을 선택할 수 있도록 하였다. PWM 신호는 전체 8us 의 길이로 이루어져 있으며, 25% duty 는 '0', 50% duty 는 'frame', 75% duty 는 '1'의 의미를 가지도록 하였고, 각각의 데이터는 1µs clock 에 의해 count 되어 2 개의 clock 에서는 data '0'을, 4 개는 data 'frame'을 6 개는 data '1'을 구분하도록 data receiver 를 설계 하였다. 그리고 자극 변수를 입력 받기 위한 data receiver 와 자극 또는 기록이 될 전극을 설정하기 위한 data receiver 를 별도로 설계하여 입력되는 data format 의 길이를 축소하였고, 설정된 자극 변수에서 전극번호만 달리하여 chip 을 제어함으로써, 효과적인 제어가 될 수 있도록 하였다.

자극방식은 또한 실험에 따라 연속자극이 가능하여야 하고, 또 경우에 따라서는 하나의 pulse 만으로 신경세포를 자극 하여야 할 필요가 있으므로 선택에 따라 연속자극모드와 불연속 자극모드를 두었다.

그림 2 는 제작된 chip 의 layout 을 나타내고 있다. 16 개의 독립전류원을 가진 각각의 채널이 대칭적으로 나타나

있고, 하단부에 외부로부터 들어오는 데이터를 decoding 하고 저장 할 수 있는 메모리를 두었다. 제작된 chip 은 5mm x 5mm 크기의 die 로 제작 되었고, 120 개의 pad 로

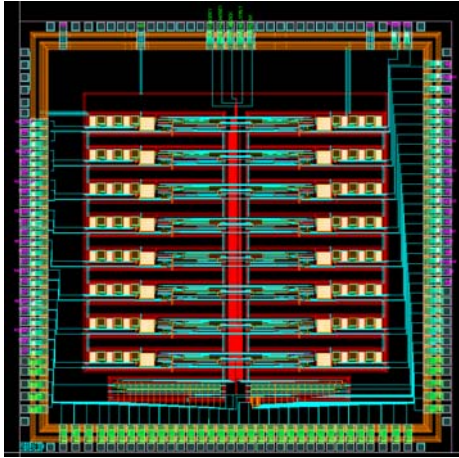


그림 2. 제작된 chip 의 layout

구성되어 있다. 그리고 16 개의 채널로 구성된 chip 을 여러 개 연결하여 많은 전극을 자극하기 위하여 chip 을 구분 할 수 있는 6bits 입력단을 두어 최대 64 개의 chip 을 연결하여 모두 1024 개의 전극을 자극 할 수 있도록 설계하였다.

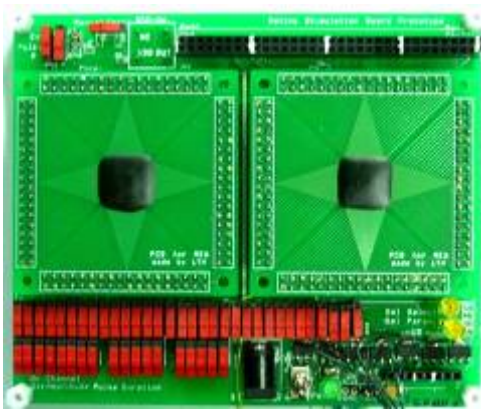


그림 3. 제작된 자극과 기록이 동시에 가능한 시스템

**b. 신경신호 기록회로의 구성**

신경신호를 기록하기 위해서 기록전극과 연결된 최초 입력 부에는 전극의 DC 성분을 제거하기 위한 coupling capacitor 를 삽입하였고, 60Hz 전력선 잡음을 제거하기 위한 notch filter 와 gain 100 을 가지는 증폭단을 거쳐 외부로 출력되는 connector 와 연결되었다. 이와 동시에 컴퓨터에 데이터를 저장하기 위하여 각 채널 별로 20kHz sampling rate 을 가지는 ADC 를 거쳐 32 채널의 모든 신경신호를 디지털화 하여 USB interface 를 이용하여 데이터를 출력하였다. Connector 를 통해 출력되는 신호는 오실로스코프를 통해 확인이 가능하고, 디지털로 변환되어 출력되는 신호들은 컴퓨터에 저장된 후 이를 복원하여 후 처리가 가능하도록 하였다.

그림 3 은 제작된 chip 을 2 개 연결하여 32 채널 자극시스템을 구성하여 만들어진 시스템이다.

**3. 측정 결과**

제작된 시스템을 이용하여 19 일 동안 MEA 에서 배양된 primary hippocampal neuron 에 적용하여 자극과 기록을 수행하였다. 그림 4 에서와 같이 채널 1 번 전극을 통하여 120µs duration 과 60µA 의 크기를 가진 biphasic pulse 를 자극하였고, 이를 인접한 3 번 채널과 29 번 채널에서 기록한 파형을 나타내었다. 자극된 신호는 기록파형에서 stimulation artifact 로 나타나고 있는 것을 확인 할 수 있고, 자극 신호에 대한 신경세포의 network 에 의한 반응으로 200µm 떨어진 3 번 전극에서 자극 후 10ms 후에 신호가 기록되는 것을 볼 수 있고, 400µm 떨어져 있는 29 번 전극에서 또다시 신호가 기록되는 것을 확인 하였다. 이는 1 번 전극 위에 있는 신경세포와 인접한 3 번 전극 위의 세포가 synapse 형성이 되었고, 이는 다시 29 번 전극 위의 세포와 synapse 형성이 되었음을 말해주고 있다.

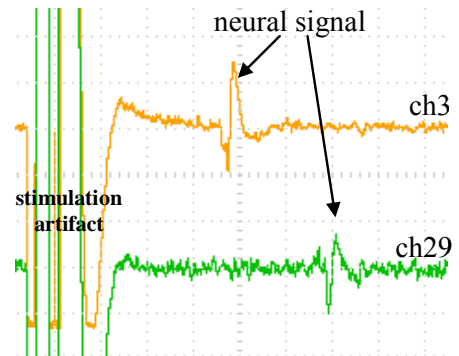


그림 4. 1 번 채널에서의 전기자극에 대한 3 번과 29 번 채널에서 기록된 신경신호

**4. 결론**

신경신호를 유발시키기 위한 32 채널 biphasic 전류 자극 IC 와 32 채널 신경신호 기록 시스템을 함께 제작하여 microcontroller 로 제어함으로써 자극과 기록이 동시에 가능한 시스템을 제작하였다. 이를 실제 MEA 에서 19 일 동안 배양된 신경세포에 적용하여 자극과 기록을 동시에 수행한 결과 neuronal network 의 형성을 확인 할 수 있었다. 앞으로 제작된 시스템을 이용하여 세포배양 초기부터 3 주 이상의 장기간 network 변화 과정을 monitoring 하는 실험을 수행할 예정이다.

**Acknowledgement**

본 연구는 과학기술부/한국과학재단 우수연구센터 육성사업(R11-2000-075-01001-0)과 반도체설계교육센터(IDECC)의 지원에 의해 수행되었습니다.

**참고문헌**

[1] Gramowski A, Juugelt K, Weiss DG, Gross GW. "Substance identification by quantitative characterization of oscillatory activity in murine spinal cord networks on microelectrode arrays", Eur J Neurosci, Vol. 19, 2815-25, 2005

[2] Roy H. Olsson, Derek L. Buhl, Anton M. Sirota, Gyorgy Buzsaki, Kensall D. Wise, "Band-tunable and Multiplexed integrated circuits for Simultaneous Recording and Stimulation With Microelectrode Arrays", IEEE transactions on biomedical engineering, vol.52(7), 1303-11, 2005