

집속형 초음파 자극에 따른 캐비테이션 시뮬레이션 연구

서현*, 최우혁**, 이은희***

A Study of Cavitation Simulation by Focused Ultrasound Stimulation

Hyeon Seo*, WooHyuk Choi**, and Eun-Hee Lee***

이 논문은 보건복지부 및 과학기술정보통신부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 (과제관리번호: HU21C0081)과 교육부와 한국연구재단의 재원으로 지원을 받아 수행된 3단계 산학연협력 선도대학 육성사업(LINC 3.0)의 연구결과임

요 약

최근 집속 초음파 기술은 미세기포와 결합하여 혈뇌관장벽을 개통하고 약물을 전달하는 기술로 활발한 연구가 진행되고 있다. 미세기포는 초음파에 의해 진동하는데 이때 주기적으로 수축, 팽창하는 현상을 안정형 캐비테이션이라 하고 미세기포가 파열되어 충격을 동반하는 경우 천이형 캐비테이션으로 구분한다. 천이형 캐비테이션은 조직 손상을 초래할 수 있어 안전한 초음파 자극 범위 예측이 중요하다. 본 논문에서는 트랜스듀서의 구조를 고려할 수 있는 3차원 음향 모델과 비선형 캐비테이션 방정식을 결합한 시뮬레이션 기술을 제안한다. 음향 측정 실험을 통해 검증된 3차원 음압 분포를 캐비테이션 방정식의 입력 신호로 활용하여 1.2MHz에서 안정형 캐비테이션 범위를 0.34MPa 이하로 예측할 수 있었다. 제안하는 모델은 다양한 트랜스듀서 구조뿐만 아니라 향후 두개골 구조를 반영한 모델로 확장되어 안전한 치료 초음파의 범위를 제안할 수 있다.

Abstract

Focused ultrasound with microbubbles is a promising therapeutic technique for the blood-brain barrier disruption and enabling the delivery of drugs. Microbubbles are excited to oscillation, and it is categorized into stable cavitation which is oscillate periodically and inertial cavitation which release high levels of energy at high acoustic pressure. Inertial cavitation may cause mechanical damage to the surrounding tissues and thus it is crucial to predict the stable cavitation pressure range. Here, we performed nonlinear cavitation modeling coupled with a 3D acoustic simulation capable of considering transducer structure. Using a 3D pressure field validated against empirical data, we calculated a stable cavitation range under 0.34 MPa following 1.2 MHz insonation. The Proposed model is expected to construct safe and successful protocols for therapeutic delivery using focused ultrasound because both transducer structure and ultrasound focusing through the skull can be considered.

Keywords

focused ultrasound, cavitation, acoustic simulation, microbubble

* 경상국립대학교 컴퓨터학과 조교수
- ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-3733>

** 대구경북첨단의료산업진흥재단 연구원
- ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4658-5924>

*** 대구경북첨단의료산업진흥재단 선임연구원(교신저자)
- ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2297-8280>

• Received: Oct. 31, 2022, Revised: Nov. 11, 2022, Accepted: Nov. 14, 2022

• Corresponding Author: Eun-Hee Lee

Medical Device Development Center, Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation, Daegu, 41061, Korea

Tel.: +82-53-790-5597, Email: ehlee@kmedihub.re.kr

I. 서 론

음향 에너지에 의한 매질 내 기포의 크기 변화를 지칭하여 캐비테이션이라 하며 미세기포의 크기가 수축 팽창하는 안정형 캐비테이션과 미세기포가 과열되어 증격을 동반하는 천이형 캐비테이션으로 구분할 수 있다. 안정형 캐비테이션은 미세기포가 초음파에 비선형적으로 반응하여 강력한 하모닉을 방출하며, 이러한 하모닉 성분은 영상의 공간 분해능을 향상시킬 수 있어 초음파 조영제로써 활용도가 높아지게 되었다[1][2].

고강도 집속 초음파 기술은 초음파 에너지를 한 곳에 모아 발생하는 고열을 이용해 조직을 태우는 시술로 종양이나 암 조직을 제거하는 치료 기술이다. 이때 미세기포가 붕괴하는 천이형 캐비테이션을 이용하면 적은 초음파 세기로 열의 발생을 도와 온도 상승에 드는 시간을 단축할 수 있다[3]. 그뿐만 아니라, 미세기포는 저장도 집속 초음파와 함께 사용되어 일시적으로 혈뇌관장벽을 개통하고 선택적으로 약물을 전달하는 치료 기술로서 연구가 활발히 진행되고 있다. 집속 초음파 치료 기술의 비침습적 특징으로 인해 자극 위치와 범위, 강도 예측이 불확실하므로 자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging)과 3차원 음향 모델 기반 초음파 시뮬레이션을 통해 집속점을 정밀 조절할 수 있다[4]-[6].

저강도 집속 초음파를 통한 혈뇌관장벽 개통 기술은 미세기포가 반복적으로 수축 팽창하며 주변의 세포막을 변형시키고 일시적으로 투과성을 높인다. 하지만 너무 낮은 음압 세기에 따른 캐비테이션은 이러한 투과성을 유도하지 못하고 높은 음압 세기는 천이형 캐비테이션을 유도해 주변 정상 조직을 파괴하게 된다. 결국 이러한 손상은 치명적인 두개 내의 출혈을 초래할 수 있으므로 안전한 자극 주파수와 강도를 계측하는 것이 필수적이다. 캐비테이션은 초음파 기술에서 높은 활용도로 인해 관련 연구들이 발표되었지만, 고강도 집속 초음파와 진단 초음파 대비 저장도 집속 초음파의 주파수 영역에서는 제한적인 연구만이 수행되었다[7][8].

미세기포 집합체 간 상호작용에 따른 현상 분석에 앞서 하나의 미세기포 내에서 크기 변화를 파악

하는 것 또한 중요하다. 단일 미세기포에서 발생하는 비선형적 반응은 캐비테이션 방정식으로 풀 수 있는데, 초고속 카메라를 이용하여 미세기포 움직임을 촬영하고 이를 수학적 모델링 결과와 동물 실험 결과를 함께 비교 검증하는 연구들이 수행되었다. 이처럼 검증된 캐비테이션 방정식은 저장도 집속 초음파 실험 이전에 안전한 자극 범위를 예측하여 안전성을 확보할 수 있다는 장점이 있다[7]-[11].

이에 본 연구에서는 혈뇌관장벽 개통을 위한 저장도 집속 초음파와 비선형적으로 반응하는 캐비테이션 현상에 대한 방정식을 이용해 이론적 고찰을 하고자 한다. 즉, 초음파 세기와 미세기포의 초기 크기에 따라 안정형 캐비테이션과 천이형 캐비테이션이 일어나는 범위를 계산한다. 이때 기존 연구에서는 초음파 입력 신호를 주파수와 세기를 조정된 파형을 사용했지만, 본 연구에서는 실제 트랜스듀서로 구조를 고려하여 3차원 음압 분포를 계산하고 집속점에서 발생하는 신호를 캐비테이션 방정식의 입력 신호로 사용한다. 이를 통해 트랜스듀서의 구조와 집속 초음파로부터 유도되는 음압의 3차원 공간 구조가 반영된 캐비테이션 시뮬레이션을 구현한다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2장은 관련 연구로 캐비테이션 방정식에 관해 기술한다. 또한 최근 저장도 집속 초음파 기술에서 캐비테이션 방정식을 적용하고 실험을 진행한 연구를 소개한다. 3장에서는 본 논문에서 제안하는 3차원 음향 모델과 캐비테이션 방정식이 결합된 시뮬레이션 기술에 대해 자세하게 기술한다. 4장에서는 실험결과와 고찰에 관해 기술하고 5장에서는 본 연구가 갖는 한계점 및 향후 연구에 관하여 기술한다.

II. 이 론

2.1 캐비테이션 방정식

기포 역학을 표현하는 대표적인 Rayleigh-Plesset 방정식은 다음과 같다[12]-[14].

$$\rho(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2) = P_G - \frac{2\gamma}{R} - 4\mu\frac{\dot{R}}{R} - P_0 + P_A(t) \quad (1)$$

여기서 R 은 기포 반지름, ρ 는 물의 밀도, P_G 는 기포 내부의 가스의 부분압, γ 는 표면 장력, μ 는 물의 동점성 계수, P_0 는 기포 밖 유체 벽면의 압력, 그리고 $P_A(t)$ 는 시간에 따른 외부 음압 신호를 의미한다. 이때 Rayleigh-Plesset 방정식은 무한 영역의 완전한 비압축성 유체에서 단일 구형 기포라고 가정하고 있다. 기포가 주위의 압력 변화에 따라 팽창, 수축하는 현상을 반영하여 수정된 방정식은 다음과 같다[15].

$$\rho(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2) = P_G - \frac{2\gamma}{R} - 4\mu\frac{\dot{R}}{R} - P_0 + P_A(t) - \frac{R}{c}\frac{dP_G}{dt} \quad (2)$$

식 (2)는 마지막 항을 제외한 나머지 항들은 식 (1)과 똑같은 형태임을 알 수 있다. 여기서 c 는 음속이며 버블 성장 붕괴 시 가스 분압은 다음 방정식으로 유도된다.

$$P_G = P_{G0} \left(\frac{R_0}{R}\right)^{3k} \quad (3)$$

여기서 P_{G0} 는 초기 가스 압력이며 k 는 polytropic 지수이다.

Marmottant는 Rayleigh-Plesset 방정식에서 γ 인 표면 장력을 세 가지 상태로 가정하였다[10].

$$\gamma(R) = \begin{cases} 0 & \text{if } R \leq R_{buckling} \\ \chi \left(\frac{R^2}{R_{buckling}^2} - 1 \right) & \text{if } R_{buckling} \leq R \leq R_{beak-up} \\ \gamma_{water} & \text{if ruptured and } R \geq R_{rupture} \end{cases}$$

where

$$R_{buckling} = R_0 \left[1 + \frac{\gamma(R_0)}{\chi} \right]^{-1/2} \quad (4)$$

$$R_{rupture} = R_0 \left[1 + \frac{\gamma_{water}}{\chi} \right]^{1-1/2}$$

여기서 χ 는 탄성계수를 의미한다.

2.2 저강도 집속 초음파 대상 캐비테이션 연구

Ilovitsh 연구팀[7]은 0.25MHz 주파수가 최근 저강도 집속 초음파 치료 기술에서 임상 단계에 쓰이는 것을 고려하여 해당 주파수대에서 미세기포 운동에 대한 캐비테이션 방정식을 활용하여 안정형 캐비테이션 범위를 예측하는 연구를 진행하였다. 캐비테이션은 Rayleigh-Plesset 방정식과 Marmottant 방정식을 활용하여 초기 미세기포의 반지름 크기와 가해지는 초음파 세기에 따른 천이형 캐비테이션 범위를 계산하였다. 초고속 카메라를 통해 측정된 안정형 캐비테이션에서 천이형 캐비테이션으로 변화하는 초음파 세기 범위는 캐비테이션 방정식을 통해 예측된 범위와 일치하였다. 또한 생쥐(Mouse)를 대상으로 혈관관장벽을 개통하는 실험을 진행하였고 이때 캐비테이션 방정식을 통해 예측된 안정형 캐비테이션 범위에서는 세포 손상이 일어나지 않았지만, 천이형 캐비테이션을 유도하는 초음파 세기를 쥐에게 가했을 때 세포 손상이 일어나는 것을 확인할 수 있었다.

Cui 팀[8]의 연구에서는 저강도 집속 초음파로부터 유도되는 신경조절 기술에서 미세기포가 미치는 영향에 관한 연구를 수행하였다. 0.62MHz의 주파수를 적용하였고 Marmottant 방정식을 활용하였다. Cui 연구팀은 0.12MPa와 0.22MPa 세기의 초음파가 미세기포에 가해졌을 때 미세기포로부터 발생하는 음압이 신경조절에 영향을 미친다는 것을 모델링과 실험 결과 간의 연관성을 통해 보고하였다.

III. 집속 초음파 유도 3차원 캐비테이션 시뮬레이션

3.1 3차원 집속 초음파 시뮬레이션

트랜스듀서의 구조에 따라 유도되는 집속 영역의 특징을 반영하기 위해 3차원 음향 모델을 활용한 음압 계산이 필수적이다. 본 연구에서는 공개 소스인 k-wave MATLAB toolbox[16]를 이용하여 3차원 초음파 시뮬레이션을 수행하였다.

본 연구에서는 동물 대상 혈관관장벽 개통 실험에 사용되는 단일 소자의 집속 초음파 트랜스듀서(H102, Sonic Concepts, Bothell, WA, USA)의 구조에

따라 64mm 지름과 63mm 초점 거리, 1.2MHz 중심 주파수를 설정하였다. 3차원 음향 모델은 $80 \times 80 \times 80 \text{ mm}^3$ 크기의 공간을 가지고 있으며, 약 6.7개의 점들이 1.1MHz 초음파의 파장인 1.35 mm 내에 위치하도록 0.2mm의 해상도로 설계하였다. 음향 모델은 균일한 자유수(Free water)의 물성값을 부여하였다: 음속 = 1482 m s^{-1} , 밀도 = 1000 kg m^{-3} , 감쇠 = $0.24 \times 10^{-2} \text{ dB MHz}^{-1.43} \text{ cm}^{-1}$.

3.2. 음향 측정 실험

개발된 시뮬레이션 모델 검증을 위해 자유수로 채워진 음향 측정 시스템(AIMS, Acoustic Intensity Measurement System)에서 데이터를 획득하여 비교 검증하였다(그림 1). 시뮬레이션과 같은 구조의 1.2MHz의 집속형 단일 트랜스듀서(HI102, Sonic Concepts, Bothell, WA, USA)를 사용하였다. 초음파 여기 신호는 30 cycle의 15 m V_{p-p} 연속 구형파를 이용하였다. 바늘형 하이드로폰으로부터 획득한 음향 신호를 MATLAB(MathWorks, Natick, UNITED STATES)으로 자체 제작한 코드를 통해 음향 최댓값의 절반이 되는 FWHM(Full-Width at Half Maximum) 영역을 집속 영역으로 분석하였다.

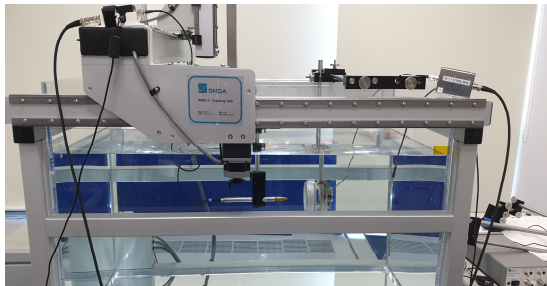


그림 1. 음향 측정 실험

Fig. 1. Acoustic intensity measurement experiment

3.3 캐비테이션 모델링

본 연구에서는 Rayleigh-Plesset 방정식과 폴리트로 기체 법칙(Polytropic gas law)을 적용한 Marmottant 모델을 활용하였다. 미세기포의 위치와 초기 반지름에 따라 안정형 캐비테이션 범위를 계산하였다. 캐비테이션 방정식의 입력 신호는 3차원

음향 모델에서 집속점을 기준으로 빔 방향에 따라 47mm, 59mm, 61mm, 63mm, 네 지점에서 음압 신호를 계산하였다.

미세기포의 초기 반지름에 따라 캐비테이션 결과가 달라지기 때문에 본 연구팀은 Definity사의 미세기포 크기 분포를 반영하였다. 초기 반지름이 $1.1 - 3.3 \mu\text{m}$ 범위의 크기를 가진 것을 고려하여 $1.1 \mu\text{m}$, $3.3 \mu\text{m}$, 그리고 평균 크기인 $1.98 \mu\text{m}$ 을 초기 반지름으로 설정하였다[17]. 안정형 캐비테이션의 초음파 범위는 Ilovitsh 팀의 연구 결과에 따라 미세기포의 반지름이 1.1배 이상 증가하면 안정형 캐비테이션이 시작되고 3.5배 이상 증가하면 천이형 캐비테이션이 발생한다고 가정하였다[7].

IV. 실험 및 고찰

먼저 캐비테이션 분석에 앞서 제안하는 3차원 음향 모델과 실험 결과를 비교 해 보았다. 실험을 통해 빔 방향 단면의 음압 분포를 획득하고 최댓값 기준으로 FWHM 영역을 계산하였다. 3차원 음향 모델은 선형 모델로 음압 분포의 최댓값을 실험 결과와 같도록 조절한 후 비교 검증하였다.

그림 2와 같이 초점 영역을 중심으로 유사한 음압 분포도를 모델 결과와 실험 결과에서 확인할 수 있었다. 또한 FWHM 영역의 윤곽선을 그려 본 결과 음향 모델과 실험 결과 모두 높은 일치도의 집속 영역을 가지는 것을 확인할 수 있었다. 중심 위치 간의 차이를 계산한 결과 약 0.18mm의 미세한 오차를 보였으며 FWHM 영역의 장축에서는 0.56mm 단축에서는 0.03mm의 차이를 보였다(표 1).

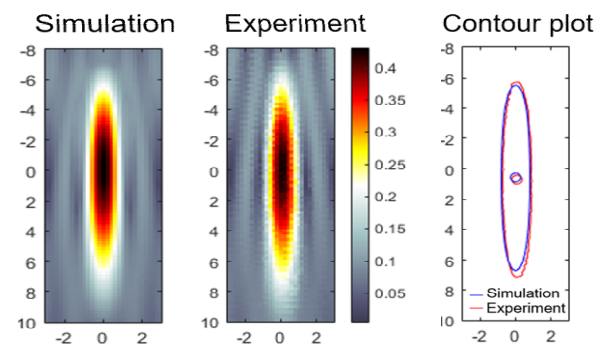


그림 2. 음향 모델과 실험 결과 비교

Fig. 2. Acoustic model and experimental results

표 1. 음향 모델과 실험 결과 비교 검증

Table 1. Comparison between acoustic model and experimental results

	Acoustic model	Experiment
Max pressure (MPa)	0.42	0.42
Major Axis (mm)	12.88	12.29
Minor Axis (mm)	1.58	1.61
Centroid x (mm)	0.08	0.00
Centroid y (mm)	0.74	0.58

실험 결과와의 비교를 통해 본 논문에서 사용하는 3차원 음향 모델의 결과를 검증할 수 있었다.

다음으로 3차원 음향 모델의 집속점에서 획득한 초음파 신호를 캐비테이션 방정식과 결합하여 미세기포의 수축 팽창 운동을 계산하였다. 이때 안정형 캐비테이션과 천이형 캐비테이션을 결정하는 미세기포의 확장 비율은 초기 반지름의 최솟값인 $1.1\mu\text{m}$ 와 평균 길이인 $1.98\mu\text{m}$ 에서 계산하였다. 그림 3과 같이 $1.1\mu\text{m}$ 초기 반지름의 경우 0.34MPa 이상일 경우, 그리고 $1.98\mu\text{m}$ 초기 반지름의 경우 0.40MPa 이상의 초음파 세기에서 천이형 캐비테이션, 즉 미세기포가 붕괴하는 팽창 비율을 보였다.

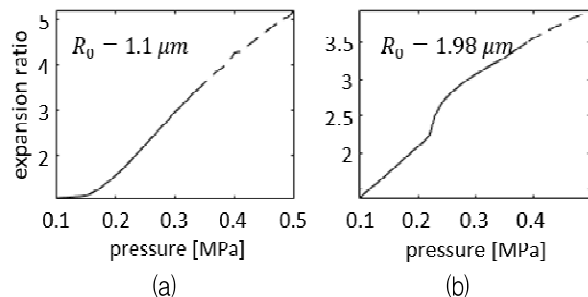


그림 3. 초음파 세기에 따른 미세기포 팽창 비율
(a) 초기 반지름 = $1.1\mu\text{m}$, (b) 초기 반지름 = $1.98\mu\text{m}$
Fig. 2. Expansion ratio as a function of acoustic pressure
(a) initial bubble radius = $1.1\mu\text{m}$, (b) initial bubble radius = $1.98\mu\text{m}$

미세기포는 초음파 세기에 따라 두 가지 형태의 안정형, 천이형 캐비테이션을 보인다. 이러한 수축 팽창 크기 변화를 자세히 보기 위해 집속점의 세기가 0.25MPa 와 0.42MPa 인 경우로 한정하여 미세기포의 반지름 변화를 계산하였다. 그림 4는 4mm 간격의 획득 신호 위치(그림 4(a))와 그에 따른 $1.1\mu\text{m}$, $1.98\mu\text{m}$, $3.3\mu\text{m}$ 초기 반지름의 미세기포 크기 변

화를 나타낸다. 음압 신호는 47mm , 59mm , 61mm , 63mm , 네 지점에서 계산했으며 집속점(④)에 가까울수록 음압 세기가 세지고 트랜스듀서에 가까울수록 ① 입력 신호가 발생하는 시간이 빠른 것을 확인할 수 있다. 시간 축에 따라 변화하는 초음파 신호를 통해 비선형적으로 변화하는 미세기포의 크기 변화를 계산하였다. 0.25MPa 초음파 세기를 주었을 때 $1.1-3.3\mu\text{m}$ 범위의 모든 단일 미세기포에서 안정형 캐비테이션 범위 내의 팽창 비율을 보였다(그림 4(b)). 하지만 0.42MPa 로 초음파 세기가 증가할 때 초기 반지름이 $1.1\mu\text{m}$ 와 $1.98\mu\text{m}$ 인 미세기포에서 집속점에 가까워질수록, 즉 가해지는 신호의 세기가 커질수록 팽창 비율이 3.5 이상의 값을 가졌다(그림 4(c)). 이를 통해 0.42MPa 초음파 세기가 가해지면 일부 미세기포는 붕괴하여 조직 손상을 일으킬 수 있다는 것을 예측할 수 있었다.

본 논문에서는 이전에 시도된 바 없던 3차원 음향 모델과 캐비테이션 방정식을 결합하는 기술을 제안하였다. 제안하는 시뮬레이션 기술은 다양한 트랜스듀서 구조와 초음파 주파수에 따른 미세기포의 안정형 캐비테이션 범위를 예측할 수 있다. 치료 초음파 기술에서 두개골은 주요 장애물로 빔을 왜곡시키거나 흡수시키기 때문에 두개골 통과 이후 음압 분포는 물에서의 음압 분포와 다소 차이를 보인다[18][19]. 따라서 동물 실험과 임상 실험 이전의 의료 영상에서 획득한 두개골 정보를 반영하여 3차원 음향 모델에 대한 시뮬레이션을 진행하고 두개골 통과 이후 음압 분포에 따른 안정형 캐비테이션 범위를 계산할 수 있다. 이러한 3차원 음향 모델의 활용은 향후 동물 실험과 임상 실험에서 더욱더 유용하게 쓰일 수 있을 것이다.

V. 결론 및 향후 과제

본 연구에서는 저장도 집속 초음파에서 미세기포의 크기 변화를 예측하기 위한 3차원 음향 모델과 캐비테이션 방정식이 결합한 시뮬레이션을 수행하였다. 먼저 3차원 음향 모델은 실험 결과와 비교 분석을 통해 검증을 수행한 후 3차원 음향 모델에 획득한 신호를 캐비테이션 방정식의 입력 신호로 사용하였다.

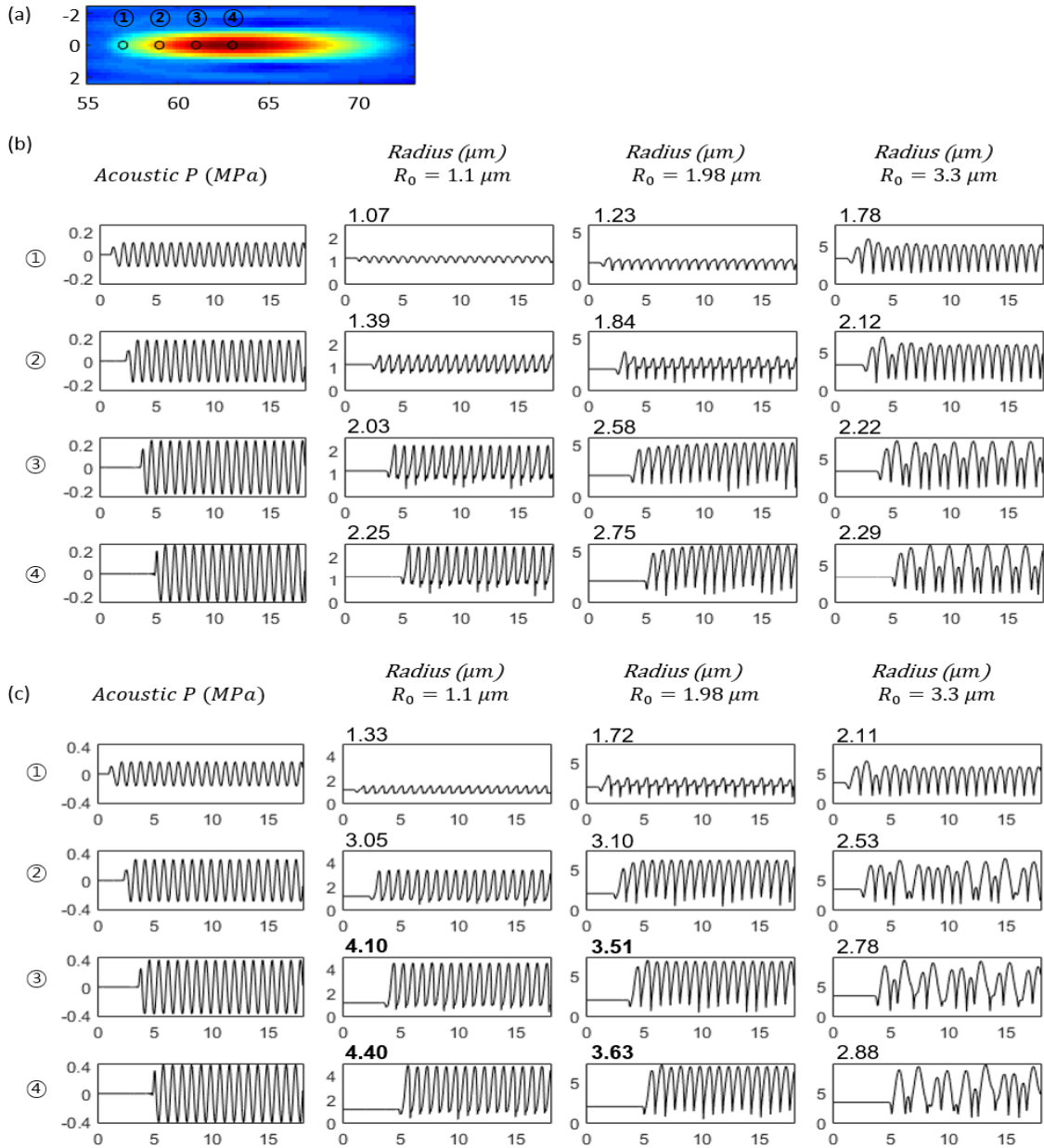


그림 4. 입력 신호 계산을 위한 (a) 음압 분포도와 (b) 0.25 MPa와 (c) 0.42 MPa 초음파 세기에 따른 미세기포 반지름 시뮬레이션 결과

Fig. 4. (a) Simulated acoustic pressure distribution and bubble dynamics under an acoustic pressure of (b) 0.25 MPa or (c) 0.42 MPa

이를 통해 Sonic Concepts의 1.2MHz 트랜스듀서는 Definity사의 미세기포를 대상으로 0.25MPa의 초음파 세기에서 안정형 캐비테이션을, 0.42MPa에서는 천이형 캐비테이션을 유도하는 것을 확인할 수 있었다. 임상 실험에서는 0.5 MHz 중심 주파수의 집속형 초음파 자극이 가해진다. 이때 낮은 중심 주파수로 인해 공간 해상도가 낮아지게 되는데 이를 극복하는 방안으로 이중 트랜스듀서 사용한다[20][21].

따라서 향후 사람의 두개골을 반영한 캐비테이션 시뮬레이션 시 공간 해상도를 높이는 이중 트랜스듀서의 모델링을 고려하고자 한다.

Ilovitsh 연구팀[7]은 단순 파형을 캐비테이션 방정식에 입력 신호로 가정하고 안정형 캐비테이션 범위를 계산 후 동물 실험에서 이를 입증하였다. Ilovitsh 연구 결과에서 사용한 생쥐의 경우 두개골이 매우 얇으므로 물에서 계산된 음향 신호와 같은

결과를 낼 수 있었다. 하지만 쥐(Rat)와 같은 소동물, 대동물에서는 두개골 두께로 의해 빔의 굴절이 일어나고 세기 또한 감소한다. 따라서 본 연구팀이 제안하는 3차원 음향 모델로 두개골에 의한 빔의 굴곡과 감쇠가 반영된 음압 신호를 계산할 필요가 있다. 본 연구팀이 제안하는 시뮬레이션 모델의 활용성을 입증하기 위해 자유수에서 캐비테이션 신호를 획득하고 분석하여 소동물 실험을 통한 검증을 본 논문의 향후 과제로 한다.

References

- [1] D. Cosgrove and N. Lassau, "Imaging of perfusion using ultrasound", *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, Vol. 37, No. 1, pp. 65-85, Jul. 2010. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1537-7>.
- [2] C. Errico, et al., "Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging", *Nature*, Vol. 527, No. 7579, pp. 499-502, Nov. 2015. <https://doi.org/10.1038/nature16066>.
- [3] C. C. Coussios and R. A. Roy, "Applications of acoustics and cavitation to noninvasive therapy and drug delivery", *Annual Review of Fluid Mechanics*, Vol. 40, Jan. 2008. <https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.40.111406.102116>.
- [4] N. Lipsman, et al., "Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound", *Nature communications*, Vol. 9, No. 1, pp. 1-8, Jul. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04529-6>.
- [5] A. Carpentier, et al., "Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound", *Science translational medicine*, Vol. 8, No. 343, pp. 343re2-343re2, Jun. 2016. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6086>.
- [6] K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, and F. A. Jolesz, "Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits", *Radiology*, Vol. 220, No. 3, pp. 640-646, Sep. 2001. <https://doi.org/10.1148/radiol.2202001804>.
- [7] T. Ilovitsh, et al., "Enhanced microbubble contrast agent oscillation following 250 kHz insonation", *Scientific reports*, Vol. 8, No. 1, pp. 1-15, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34494-5>.
- [8] Z. Cui, et al., "Effect of scattered pressures from oscillating microbubbles on neuronal activity in mouse brain under transcranial focused ultrasound stimulation", *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 63, pp. 104935, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.104935>.
- [9] S. Paul, R. Nahire, S. Mallik, and K. Sarkar, "Encapsulated microbubbles and echogenic liposomes for contrast ultrasound imaging and targeted drug delivery", *Computational mechanics*, Vol. 53, No. 3, pp. 413-435, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00466-013-0962-4>.
- [10] P. Marmottant, et al., "A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture", *The Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 118, No. 6, pp. 3499-3505, Sep. 2005. <https://doi.org/10.1121/1.2109427>.
- [11] J. Sijl, et al., "Acoustic characterization of single ultrasound contrast agent microbubbles", *The Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 124, No. 6, pp. 4091-4097, Sep. 2008. <https://doi.org/10.1121/1.2997437>.
- [12] L. Rayleigh, "On the pressure developed in a liquid during the collapse of a spherical cavity", *Philosophical Magazine Series*, Vol. 6, No. 34, pp. 94-98, Aug. 1917. <https://doi.org/10.1080/14786440808635681>.
- [13] M. S. Plesset, "The dynamics of cavitation bubbles", *Journal of Applied Mechanics*, Vol. 16, No. 3, pp. 277-282, Sep. 1949. <https://doi.org/10.1115/1.4009975>.
- [14] E. Neppiras and B. Noltingk, "Cavitation produced by ultrasonics: theoretical conditions for the onset of cavitation", *Proc. of the Physical Society. Section B*, Vol. 64, No. 12, pp. 1032, Jul. 1951. <https://doi.org/10.1088/0370-1301/64/12/302>.

- [15] M. P. Brenner, S. Hilgenfeldt, and D. Lohse, "Single-bubble sonoluminescence", *Reviews of modern physics*, Vol. 74, No. 2, pp. 425, May 2002. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.74.425>.
- [16] B. T. Cox, S. Kara, S. R. Arridge, and P. C. Beard, "k-space propagation models for acoustically heterogeneous media: Application to biomedical photoacoustics", *The Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 121, No. 6, pp. 3453-3464, Jun. 2007. <https://doi.org/10.1121/1.2717409>.
- [17] D. A. King and W. D. O'Brien Jr, "Comparison between maximum radial expansion of ultrasound contrast agents and experimental postexcitation signal results", *The Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 129, No. 1, pp. 114-121, Feb. 2011. <https://doi.org/10.1121/1.3523339>.
- [18] J. K. Mueller, L. Ai, P. Bansal, and W. Legon, "Numerical evaluation of the skull for human neuromodulation with transcranial focused ultrasound", *Journal of neural engineering*, Vol. 14, No. 6, pp. 066012, Nov. 2017. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa843e>.
- [19] M. A. Samoudi, T. Van Renterghem, and D. Botteldooren, "Computational modeling of a single-element transcranial focused ultrasound transducer for subthalamic nucleus stimulation", *Journal of neural engineering*, Vol. 16, No. 2, pp. 026015, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aafa38>.
- [20] S. Kim, et al., "Transcranial focused ultrasound stimulation with high spatial resolution", *Brain Stimulation*, Vol. 14, No. 2, pp. 290-300, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.002>.
- [21] S. Park and K.-R. Beak, "Method of Improving the Spatial Resolution of Dual Probe Ultrasonic Inspection System Using Wavelet Transform", *The Journal of Korean Institute of Information Technology*, Vol. 18, No. 7, pp. 91-99, Jul. 2020. <https://doi.org/10.14801/jkiit.2020.18.7.91>.

저자소개

서 현 (Hyeon Seo)



2010년 8월 : 전북대학교
수학과(이학사)
2013년 2월 : 광주과학기술원
정보기전공학부(공학석사)
2017년 2월 : 광주과학기술원
전기전자컴퓨터공학부(공학박사)
2017년 3월 ~ 2019년 4월 :

광주과학기술원 전기전자컴퓨터공학부 박사 후 연구원
2019년 5월 ~ 2022년 1월 :

대구경북첨단의료산업진흥재단 연구원

2022년 3월 ~ 현재 : 경상국립대학교 컴퓨터과학부
조교수

관심분야 : 신경 조절, 시뮬레이션, 모델링, 계산과학

최 우 혁 (WooHyuk Choi)



2014년 2월 : 대구가톨릭대학교
의공학과(공학사)
2016년 2월 : 대구가톨릭대학교
의공학과(공학석사)
2016년 1월 ~ 2018년 10월 :
동국대학교 한의과대학
의료융합연구실 주임연구원

2019년 4월 ~ 2021년 9월 : 아이리즈아이디

선행기술개발팀 선임연구원

2021년 9월 ~ 현재 : 대구경북첨단의료산업진흥재단
연구원

관심분야 : 집속 초음파, 신경자극, 약물전달, 뇌질환
치료 기술

이 은 희 (Eun-Hee Lee)



2005년 2월 : 전남대학교
유전공학과(공학사)
2007년 2월 : 전남대학교
생명과학기술학부(이학석사)
2010년 8월 : 전남대학교
생명과학기술학부(이학박사)
2017년 10월 ~ 현재 :

대구경북첨단의료산업진흥재단 선임연구원

관심분야 : 집속 초음파, 신경자극, 약물전달, 뇌질환
치료 기술