INDUSTRY-ACADEMIA JOINT RESEARCH PROPOSAL

동적 시각 변위를 활용한 전두-두정엽 네트워크 동기화 및 알츠하이머 임상 개선 연구

Dynamic Prism-Induced Visual Perturbation for Frontoparietal Network Synchronization and Cognitive-Emotional Recovery in Alzheimer's Disease

눈은 대뇌 피질과 직접 연결된 통로입니다. 모터로 움직이는 프리즘 바가 만드는 연속적 공간 오차 신호가 뇌의 자극 적응을 차단하고 전두-두정엽 네트워크의 위상 동기화를 유도할 수 있는지 검증합니다.

제안 기관	**강남아이테라피발달센터** · 대표 양승룡
관련 특허	시각 변위 및 신경망 동기화 제어 장치 — **특허 제10-2674636호**
수신	대학병원 신경과 교수진 및 산학협력단
연구 형태	단일기관 임상 연구 (N = 30, 기존 문헌 대조군 활용)
연구 기간	3개월(12주) 기본 · 6개월(24주) 장기 추적

구성 1 연구 배경 및 목적 · 2 이론적 배경 — 시각 자극의 신경학적 기전 · 3 연구 방법 및 측정 도구 · 4 협력 제안 · 5 참고문헌

> 본 문서는 **연구 제안 단계**의 협의 자료입니다. 4장에 제시한 임상 지표는 선행 문헌과 장치 특성에 근거해 설정한 **검증 전 가설**이며, 실제 효과와 안전성은 IRB 승인 후 수행되는 임상 연구를 통해 확인되어야 합니다. 본 장치의 모터 제어 알고리즘·구동 주파수 설정·회로 구성은 영업비밀로, 비밀유지계약 체결 후 공유합니다.

1 연구 배경 및 목적

1.1 눈은 대뇌로 들어가는 가장 직접적인 통로입니다

망막은 발생학적으로 간뇌에서 뻗어 나온 조직으로, 흔히 **'밖으로 드러난 뇌'**라 불립니다. 눈으로 들어간 자극은 시각 피질에 머물지 않고 두정엽·전두엽까지 이어지는 신경망 전체에 도달합니다. 지금까지 임상 현장에서 발전해 온 시각 기반 뇌 재활은 모두 이 통로를 활용해 왔습니다 — 프리즘으로 오차를 만들거나, 전정 감각과 통합하거나, 특정 주파수로 파동을 동조시키거나, 거울로 착시를 만드는 방식입니다.

1.2 40Hz 감마 광자극의 성과와 남은 한계

40Hz 감마 광자극은 미세아교세포(Microglia)를 활성화해 아밀로이드 베타(Aβ)와 타우 단백질을 청소한다는 것이 보고되었습니다(*Nature*, 2016). 비약물·비침습 접근의 가능성을 연 연구입니다.

다만 단일 광자극 방식에는 두 가지 한계가 지적됩니다.

- **자극 적응(Habituation)** — 일정 시간이 지나면 뇌가 반복되는 빛에 적응해 반응이 둔화됩니다.
- **국소적 활성화** — 활성 범위가 후두엽 시각 피질 중심에 머물러, 전두엽까지 포함한 전체 네트워크를 동기화하는 데 제약이 있습니다.

1.3 그래서 프리즘을 움직입니다

프리즘으로 상의 위치가 어긋나면 뇌는 눈이 본 위치와 실제 위치 사이의 오차를 계속 다시 계산해야 합니다. 이 **공간 오차 신호(Sensorimotor Mismatch)**는 시각 피질을 넘어 전두-두정엽 네트워크의 회로 활성화를 이끕니다. 다만 **고정형 프리즘은 뇌가 곧 적응**해 오차 신호가 사라집니다.

> 본 장치(특허 제10-2674636호)는 모터로 프리즘 바를 연속 왕복시킵니다. 굴절 각도가 실시간으로 변하므로 뇌가 적응할 틈 없이 **오차 신호가 훈련 내내 유지**됩니다. 수개월간 고착된 난치성 시각 억제(Suppression)를 해제하는 데 이 **지속성**이 관건이라고 보고 있습니다.

1.4 연구 목적

1. **fMRI · EEG 기전 입증** — 동적 프리즘 자극이 기존 40Hz LED 광자극 문헌 데이터 대비 전두-두정엽 피질 간 위상 동기화(Phase Coherence)와 기능적 연결성(Functional Connectivity)을 얼마나 유도하고, 훈련 시간 동안 얼마나 유지하는지 확인합니다.
2. **임상 인지·정서 복원 검증** — MMSE/MoCA 점수 변화와, 전두엽 기능 회복에 따른 행동정서 지표 (공격성 감소, 공감 능력 향상)를 수치화합니다.
3. **장기 억제 해소 및 뇌 가소성 규명** — 난치성 시각 억제 환자를 3~6개월 추적하며 양안시 회복 정도와 가소성 변화를 규명합니다.

2 이론적 배경 — 시각 자극의 신경학적 기전

2.1 시각 자극이 뇌에 작용하는 네 가지 경로

① 신경 가소성 촉진

기전 시각-공간 오차 신호가 유입되면 뇌는 불일치를 정정하기 위해 전두엽(FEF)-소뇌-대뇌 피질 회로를 재가동합니다.

결과 한쪽 눈 신호를 차단하던 시각 억제가 해제되고, 손상된 경로를 우회하는 대체 신경망(Collateral Sprouting)이 형성됩니다.

② 피질 간 위상 동기화

기전 주기적 시각 자극이 후두엽을 시작으로 두정엽·전두엽까지 신경 신호의 박자를 맞춥니다(Entrainment).

결과 끊어졌던 전두-두정엽 회로가 다시 이어지며 인지·주의력·판단력과 정서적 공감 능력이 개선됩니다.

③ 미세아교세포 활성화와 노폐물 배출

기전 특정 주파수 자극이 대뇌 피질에 파동을 유도하면 뇌 림프계(Glymphatic System)가 활성화되어 뇌척수액 순환이 촉진됩니다.

결과 아밀로이드 베타·타우 축적이 감소해 신경세포 사멸을 늦춥니다.

④ 시각-전정계 다감각 통합

기전 정지된 상보다 위치가 계속 바뀌는 동적 공간 자극이 들어올 때 소뇌·뇌간부터 대뇌 피질까지 가장 넓은 범위가 동시에 가동됩니다.

결과 단일 자극 대비 신경 재생과 인지·운동 기능 회복이 가속됩니다.

본 장치가 겨냥하는 지점은 **①·②·④의 동시 자극**입니다. 프리즘 바의 연속 구동은 공간 오차 신호(①)를 끊김 없이 공급하면서 그 자체가 주기적 자극(②)으로 작동하고, 위치가 계속 바뀌므로 다감각 통합(④)을 함께 유발합니다.

2.2 임상 현장에서 쓰여 온 시각 기반 뇌 재활

방식	주요 대상	원리와 임상적 효과
프리즘 적응 치료 (PAT)	뇌졸중 후 반측 공간 무시, 사시, 제6뇌신경 마비	굴절 프리즘으로 상의 위치를 변위시켜 감각운동 오차를 만들고, 이를 교정하는 과정에서 소뇌·전두-두정엽 가소성을 자극. 공간 주의력 회복, 시각 억제 해제 및 양안시 회복.
시각-전정계 재활치료	어지럼증, 전정신경염, 뇌간·소뇌 손상, 안구 운동 장애	머리를 움직이는 전정 자극과 시선 고정·추적을 동시에 수행. 뇌간·소뇌-대뇌 피질 회로를 재건하고 대체 우회 경로를 활성화해 안구 운동과 평형 감각을 복원.
감마 파동 시각 자극 (40Hz · GENUS)	알츠하이머 및 신경퇴행성 질환	초당 40회 주기 시각 자극으로 대뇌 피질의 감마 리듬을 동조. 미세아교세포를 포식 상태로 전환해 아밀로이드 베타·타우를 청소하고 림프계 순환을 촉진.
거울 치료	뇌졸중 편마비, 환상지통	거울에 비친 정상 부위의 움직임을 보여주는 시각적 착각으로 거울 신경세포 시스템을 자극. 손상된 운동 피질의 가소성과 회로 재건을 촉진.
비침습 신경 광조절 (PBM)	우울증, 외상성 뇌손상, 파킨슨병	근적외선을 망막 또는 두피를 통해 뇌 조직에 투과. 미토콘드리아 사이토크롬 c 산화효소를 자극해 ATP 생산을 늘리고 염증을 줄여 신경 보호 효과 유도.
신경-안과 시기능 훈련	약시, 뇌손상 후 시기능 장애, 시각 억제	입체시 훈련기와 양안 융합 자극 도구로 시신경 신호 입력을 촉진. 차단된 입력 통로를 열어 시각 피질과 전두엽 안구 운동 영역(FEF)을 재활성화.

여섯 가지 모두 **눈을 대뇌 신경망으로 진입하는 통로로 활용**한다는 공통 구조를 갖습니다. 본 연구는 이 계보 위에서, 오차 유도(프리즘)와 파동 동조(주기적 구동)를 **하나의 장치로 결합**하고 자극 지속성 문제를 해결하는 것을 목표로 합니다.

2.3 제6뇌신경 마비 재활이 시사하는 것

외전신경(제6뇌신경) 마비는 눈을 바깥으로 돌리는 외직근이 마비되어 내사시와 복시, 시각 억제가 나타나는 질환입니다. 이 영역의 임상 연구는 안구 근육만 따로 훈련하는 것보다 **시각 자극과 공간·위치 재계산 자극을 동시에 줄 때** 대뇌 피질 가소성이 가장 강하게 자극되며, 마비된 신경을 대체하는 새로운 경로(FEF-뇌간)가 구축된다는 점을 시사합니다. 본 장치의 동적 프리즘 구동은 바로 이 **동시 자극 조건**을 기계적으로 구현한 것입니다.

3 연구 방법 및 측정 도구

3.1 피험자 구성 및 임상 설계

연구 형태	단일기관 임상 연구 (총 N = 30명, 기존 문헌 대조군 활용)
대조군	**Historical Control Group** — 기존 출판된 40Hz 정구형파 백색 LED 광자극 임상 시험 표준 데이터 활용
실험군	**n = 30** — 특허 장치(제10-2674636호) 기반 동적 프리즘 바 구동 단독 적용
선정 기준	만 60세 이상, MMSE 10~23점의 알츠하이머 진단 환자 중 3개월 이상 시각 억제가 해소되지 않은 환자군

※ 연구진 판단에 따라 동일 기관 내 40Hz LED 대조군을 별도 모집하는 **2군 무작위 배정 설계**로 확장할 수 있습니다. 설계 확정은 IRB 협의 사항으로 열어 둡니다.

3.2 자극 프로토콜

- **주기** — 주 2회, 회당 30분. 총 3개월(12주) 내지 6개월(24주) 장기 추적.
- **장치 세팅** — 모터 구동으로 프리즘 바의 상하 왕복 운동을 연속 제공하여 대뇌 피질에 지속적 위치 재계산 오차 신호를 부여.

3.3 정밀 평가 지표

구분	평가 항목	측정 장비 및 도구	학술적 의미
뇌 기능 · 영상	전두-두정엽 연결성 40Hz 감마파 위상 동기화 자극 지속 시간에 따른 반응 변화	fMRI (기능적 MRI) EEG (64채널 정밀 뇌파)	신경망 재연결과 동기화의 수치적 입증. 적응 현상 발생 여부 확인.
생체 바이오마커	혈중 p-tau217 농도 Aβ42/40 비율	혈액 바이오마커 검사 (선택: Amyloid-PET Centiloid)	뇌 노폐물 배출 및 청소 효과의 보조 증명
임상 · 정서	인지기능 평가 시각 억제 해소 여부·소요 기간 행동정서 지표	MMSE / MoCA Worth 4-dot test NPI (신경정신행동검사)	실질적 인지 복원, 장기 억제 해소 및 정서 회복 입증

4 연구 가설 및 협력 제안

4.1 검증하려는 가설

> **아래 표는 검증된 결과가 아니라 연구로 확인하려는 가설입니다.** 선행 문헌과 장치 특성에 근거해 설정한 예상치이며, 실제 수치는 IRB 승인 후 수행되는 임상 연구를 통해서만 확인됩니다. 본 제안서에는 아직 수행되지 않은 연구의 결과 수치를 기재하지 않습니다.

평가 항목	대조군 — 기존 40Hz LED 문헌 데이터	실험군 — 동적 프리즘 바 (가설)
뇌 활성화 범위 (fMRI)	후두엽(시각 피질) 국소 활성화	**전두-두정엽 전체 네트워크로 확장**
자극 지속성 (EEG)	일정 시간 경과 후 적응으로 반응 둔화	**구동형 자극으로 훈련 시간 내내 동조 유지**
억제 해소 및 양안시 복원	장기 노출에도 해소 속도가 더딤	**3~6개월 내 억제 해소 및 양안시 회복**
인지·정서 (MMSE / NPI)	점수 유지 수준	**인지 점수 상승과 정서적 안정의 유의미한 개선**

4.2 산학 협력 및 역할 분담

제안 기관 — 강남아이테라피발달센터

- 특허받은 동적 프리즘 바 구동 장치 지원 및 세팅
- 엔지니어링 및 펌웨어 기술 지원
- 대조군용 40Hz LED 제어 장치 제작 지원(2군 설계 시)
- 임상 연구용 장비 지원 수량, 연구비 분담 방식 및 협력 조건은 상호 협의하여 결정

대학병원 신경과 연구진

- 병원 내 IRB 승인 및 환자 모집
- 임상 프로토콜 확정 및 수행
- 치료 전·후 fMRI, EEG, 혈액 바이오마커 측정 및 분석
- 해외 최상위 저널(*Brain*, *Lancet Neurology* 등) 논문 투고 — 교신저자 담당

4.3 기대 효과

> 본 연구는 40Hz 감마 자극이 가진 **적응성과 국소성의 한계**를 극복하고, **움직이는 프리즘 변위 자극이 전두엽 신경망을 재건한다**는 가설을 임상적으로 검증하는 것을 목표로 합니다. 검증에 성공할 경우, 비침습 전자약 분야에서 기존 광자극 방식을 보완하는 새로운 자극 패러다임을 제시하게 됩니다.

협력 진행은 산학협력단을 통한 공식 제안 접수 → 담당 교수 미팅 → 비밀유지계약(NDA) 체결 → 임상 연구용 실물 장치 제공 순으로 진행하는 것을 제안드립니다.

5 참고문헌

1. Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Farné, A., Boisson, D., & Perenin, M. T. (1998). Prism adaptation to a rightward optical shift ameliorates left spatial neglect. *Nature*, 395(6698), 166-169.
   뇌졸중 후 반측 공간 무시 환자에게 프리즘을 통한 시각-공간 변위 자극을 주었을 때 공간 주의력 결손이 개선됨을 보인 초기 연구.

2. Iaccarino, H. F., Singer, A. C., Martorell, A. J., Rudenko, A., Gao, F., Gillingham, T. Z., Mathys, H., Seo, J., Kritskiy, O., Abdurrob, F., Adaikkan, C., Canter, R. G., Rueda, R., Brown, E. N., Boyden, E. S., & Tsai, L. H. (2016). Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 540(7632), 230-235.
   40Hz 시각 자극이 미세아교세포를 포식 상태로 전환시켜 아밀로이드 베타를 청소하고 타우 인산화를 감소시킴을 보고. 본 연구가 극복 대상으로 삼는 기준 문헌.

3. Ramachandran, V. S., & Altschuler, E. L. (2009). The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 132(7), 1693-1710.
   시각적 피드백이 거울 신경세포 시스템과 운동 피질을 재활성화하는 기전을 정리. 시각 입력이 운동·인지 회복에 관여함을 보여주는 대표 사례.

4. Hamblin, M. R. (2016). Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders. *BBA Clinical*, 6, 113-124.
   특정 파장의 빛이 미토콘드리아 사이토크롬 c 산화효소를 활성화해 ATP 생성을 촉진하고 신경 염증을 완화하는 기전을 정리.

5. Angelaki, D. E., & Cullen, K. E. (2008). 시각-전정 다감각 통합에 관한 리뷰. *(서지 정보 확인 필요)*
   시각 신호와 전정 신호가 뇌간·소뇌·대뇌 피질에서 통합되는 과정을 다룬 리뷰. 인용 전 정확한 학술지·권호 확인이 필요합니다.

6. Bultitude, J. H., & Woods, J. M. (2010). 프리즘 적응이 성인 피질 처리에 미치는 영향. *(서지 정보 확인 필요)*
   프리즘 적응이 성인의 공간 처리 방식을 변화시킴을 보인 연구. 인용 전 정확한 학술지·권호 확인이 필요합니다.

7. Chapman, H. L., & Danckert, J. (2015). 프리즘 적응의 신경학적 기전에 관한 뇌영상 연구. *(서지 정보 확인 필요)*
   프리즘 적응 중 소뇌·후두정엽·전전두엽의 활성과 전두-두정엽 동기화를 다룬 연구. 인용 전 정확한 학술지·권호 확인이 필요합니다.

8. 제6뇌신경(외전신경) 마비 재활에서 신경 가소성과 시각-전정 기능 원리의 활용에 관한 임상 연구. *(서지 정보 확인 필요)*
   시각-전정 통합 자극이 감각 억제를 해제하고 대체 신경 경로를 형성함을 다룬 임상 연구. 인용 전 정확한 저자·연도·학술지 확인이 필요합니다.

> **인용 전 확인 요청.** 위 5~8번 항목은 제안 과정에서 전달받은 서지 정보의 학술지·권호가 원문과 일치하는지 확인되지 않았습니다. 신경과 교수진은 인용 문헌을 즉시 조회하므로, 발송 전 원논문 대조를 권합니다. 1~4번은 널리 인용되는 문헌으로 서지 정보를 그대로 기재했습니다.

본 제안서는 산학 공동 연구를 위한 협의 자료입니다. 기재된 임상 지표는 검증 전 가설이며 치료 효과를 보증하지 않습니다. 본 장치는 임상 연구 목적으로 제공되며, 실제 임상 적용은 IRB 승인 및 관련 법령이 정한 절차를 따릅니다.
본 문서에 포함된 기술적 개념은 특허 제10-2674636호로 보호받는 지식재산이며, 공동 연구 검토 목적으로만 제공됩니다. 사전 서면 동의 없는 복제·배포·제3자 제공을 금합니다.