

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2023 년 12 월 28 일 (28.12.2023) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호

WO 2023/249217 A1

(51) 국제특허분류:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

A61B 6/03 (2006.01)

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 50/30 (2018.01)

G06T 7/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/004677

(22) 국제출원일:

2023 년 4 월 6 일 (06.04.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0077108 2022 년 6 월 23 일 (23.06.2022) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)

[KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 성준경 (SEONG, Jun Kyung); 06276

서울특별시 강남구 선릉로221 404동 1203호, Seoul (KR). 김성우 (KIM, Sung-Woo); 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 에스알비 (SRB IP & LAW FIRM);

06130 서울특별시 강남구 강남대로94길 53, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의

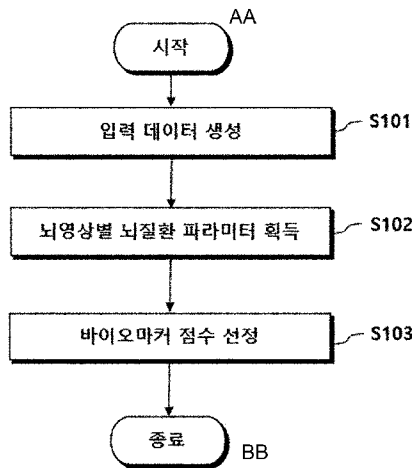
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의

역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: METHODOLOGY AND PIPELINE FOR EXTRACTING MULTI-MODAL BRAIN-IMAGING-BASED BRAIN DISEASE BIOMARKER

(54) 발명의 명칭: 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인



S101 ... Generate input data

S102 ... Acquire brain disease parameter for each brain image

S103 ... Select biomarker score

AA ... Start

BB ... End

(57) Abstract: The present invention relates to a methodology and a pipeline for extracting a multi-modal brain imaging-based brain disease biomarker, and the method according to the present invention extracts a brain disease biomarker, which corresponds to a common feature from various multi-modal brain images including magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET), and the score of the biomarker, so that same can be used to diagnose various brain diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방법은 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 또는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)를 포함한 다양한 멀티모달 (multi-modal) 뇌 영상들로부터 공통적인 특징에 해당하는 뇌질환 바이오마커 및 이 바이오마커의 점수를 추출하여 다양한 뇌질환 진단에 이용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질 환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인

기술분야

- [1] 본 발명은 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제고유번호 1711151124, 과제번호 CAP18014-101에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리전문기관은 국가과학기술연구회, 연구사업명은 "창의형 융합연구사업", 연구과제명은 "뇌기능-구조 영상기반 뇌 가소성 평가기술의 고도화", 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2021.09.17. ~ 2022.05.14.이다.
- [2] 본 발명은 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 또는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 포함한 다양한 멀티모달 (multi-modal) 뇌 영상들로부터 공통적인 특징에 해당하는 뇌질환 바이오마커 및 이 바이오마커의 점수를 추출하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)은 기억력 감퇴, 언어 및 인지장애 등을 증상으로 하는 만성 신경퇴행성 질환이다. 알츠하이머병은 신경병리학적으로 뇌세포, 신경조직 및 혈관 내 침착물 (plaque)의 존재, 신경섬유 농축체 (neurofibrillary tangles; NFT), 아밀로이드 플라크를 형성하는 아밀로이드 펩타이드의 존재, 타우 단백질의 존재 및 시냅스 손상 등을 특징으로 한다. 알츠하이머병의 원인은 완전히 알려져 있지 않으며, 그 치유법도 현재까지는 존재하지 않는다. 알츠하이머병은 퇴행성 뇌질환의 통상적인 형태이며, 심혈관계 질환 및 암과 함께 주요한 사망 원인이다. 인간의 평균 수명이 증가함에 따라, 알츠하이머병의 빈도 역시 증가할 것으로 예상된다.
- [4] 종래에는 알츠하이머성 치매와 파킨슨병, 루이소체 치매를 진단하기 위해 문진을 시행하거나, 진단을 위해 일반적으로 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET) 또는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자 (lumbar puncture) 방법을 이용하여 아밀로이드 및 타우와 같은 퇴행성 뇌질환 관련 바이오마커의 축적 정도를 측정하는 방법을 이용하였다. 하지만 기존의 방법들은 높은 비용이 발생하는 문제점이 있었으며, 침습적 방법의 경우에는 환자에게 고통을 수반하는 문제가 있었다.
- [5] 한편, 이러한 문제를 해결하기 위하여 비침습적인 방법인 뇌 영상을 통해 퇴행성 뇌질환과 같은 뇌에서 일어나는 병리학적 변화를 측정하려는 시도들이 있었다. 하지만, 이러한 병리학적 변화는 뇌의 한 가지 양상에 대한 변화만을 일으키는 것이 아니고, 한 가지 현상을 측정하는 다양한 측정 장치들은 서로 다른 양상

을 반영하기 때문에, 복합적인 양상의 변화는 하나의 뇌 영상에 의해서 측정하는 것이 일반적으로 불가능하다.

- [6] 이에, 다양한 측정 장치를 통한 뇌영상, 즉, 멀티모달 영상들로부터 얻어진 정보를 통합하고 뇌질환과 관련된 바이오마커를 추출하는 방법에 대한 필요성이 대두되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 이에 본 발명자들은 하나 이상의 뇌 영상을 기초로 뇌질환 관련 바이오마커를 결정하기 위한 방법을 개발하였으며, 본 발명에 따른 방법이 기존 방법에 비해 정확도가 월등히 우수한 것을 확인하였다.
- [8] 이에, 본 발명의 목적은 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 컴퓨터 프로그램을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 컴퓨팅 장치를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 본 발명은 본 발명은 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인에 관한 것으로, 본 발명에 따른 바이오마커 결정 방법은 하나 이상의 뇌 영상을 통합하여 뇌질환의 진행정도를 정확히 파악할 수 있는 바이오마커를 제공할 수 있다.
- [13] 이하 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.
- [14]
- [15] 본 발명의 일 양태는, 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는, 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법에 있어서, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계; 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계; 및 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 선정 단계;를 포함하는, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법이다.
- [16] 본 명세서 상의 용어 "의료 영상데이터"는, 이산적 영상 요소들 (예를 들어, 2차원 영상에 있어서는 픽셀)로 구성된 다차원 의료 영상 데이터를 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로, 의료데이터는 눈으로 볼 수 있는 대상 또는 (예컨대, CT,

MRI 검출기 등의 픽셀 출력에 대응되는 파일과 같은) 그 대상의 디지털 표현물을 포함할 수 있다.

- [17] 본 발명의 일 구현예에서, 의료 영상데이터는 뇌 자기공명영상 (magnetic resonance imaging; MRI), 뇌 전산화단층촬영 (Computerized tomography; CT), 뇌 양전자 방출 단층촬영 (Positron Emission Tomography; PET), 뇌자기공명혈관조영술 (Magnetic Resonance Angiography; MRA), 단일광자방출전산화단층촬영 (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT), 뇌 디지털감산혈관조영술 (Digital subtraction angiography; DSA), FDC-PET 또는 본 발명의 기술분야에서 공지된 임의의 다른 의료 영상 시스템의 의하여 수집된 대상 (subject)의 의료 영상을 포함하는 것일 수 있다.
- [18] 본 발명의 일 구현예에서, 제1뇌영상은 뇌 자기공명영상일 수 있다.
- [19] 본 발명의 일 구현예에서, 제2뇌영상은 뇌 양전자 방출 단층촬영 영상일 수 있다.
- [20] 본 발명에 있어서 입력 데이터는 2 이상의 복수의 뇌영상을 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 3가지의 뇌영상을 포함하는 입력데이터를 통해 바이오마커 점수를 선정하는 경우, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법은 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상, 제2뇌영상 및 제3뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계; 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하고, 제3뇌영상에서 뇌영역별 제3뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계; 및 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터, 제2뇌질환 파라미터 및 제3뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 선정 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [21] 본 발명에 있어서 "뇌질환 파라미터"는 뇌질환과 관련되어 질병의 진행 정도를 파악할 수 있는 특정한 수치를 의미한다. 예를 들어, 뇌질환이 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's Disease; AD)인 경우, 뇌질환 파라미터는 대뇌 피질 두께, 아밀로이드-베타 (Amyloid beta) 축적값, 또는 타우 단백질 (Tau protein) 축적값을 일 수 있고, 뇌질환이 근위축성 측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)인 경우, 뇌질환 파라미터는 알파-시누클레인 (a-synuclein)일 수 있다. 따라서, 뇌질환 파라미터는 바이오마커 점수를 선정하고자 하는 뇌질환과 관련하여 적절하게 설정될 수 있다. 이때, 뇌질환 파라미터는 각각의 뇌영상에서 추출될 수 있다. 예를 들어, 대상 뇌질환이 알츠하이머성 치매이고, 제1뇌질환 파라미터가 대뇌 피질의 두께, 제2뇌질환 파라미터가 아밀로이드-베타 축적값인 경우, 대뇌 피질의 두께는 뇌 자기공명영상을 포함하는 제1뇌영상에서 획득되고, 아밀로이드-베타 축적값은 양전자 방출 단층촬영 영상으로부터 획득될 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서 뇌질환 파라미터는, 퇴행성 뇌질환 파라미터인 것일 수 있다.
- [22] 본 명세서에서 상의 용어 "퇴행성 뇌질환"은 신경세포의 기능 감소 또는 소실에 의해 운동조절능력, 인지기능, 지각기능, 감각기능 및 자율신경의 기능 이상

을 의미하며, "퇴행성 신경질환", "신경퇴행성 질환"과 동일한 의미로 사용될 수 있다.

- [23] 본 발명의 일 구현예에서, 뇌질환은 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's disease), 파킨슨병 (Parkinson's disease), 전두측두엽 치매 (Frontotemporal dementia), 원발진행 실어증 (primary progressive aphasia; PPA), 비유창변이원발진행 실어증 (Nonfluent/agrammatic Variant Primary Progressive Aphasia; nfvPPA), 의미변이원발진행 실어증 (Semantic Variant Primary Progressive Aphasia; svPPA) 및 근위축성 측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.
- [24] 본 명세서 상의 용어 "뇌질환 바이오마커"는 특정 뇌영역의 특정 뇌질환의 진행 정도를 평가할 수 있는 기준을 의미한다. 또한, "바이오마커 점수"는 특정 뇌영역의 뇌질환 바이오마커를 정량화하여 수치화한 것으로, 뇌 영역별 특정 뇌질환의 진행 정도를 평가할 수 있는 수치값을 의미한다. 또한, 바이오마커 점수는 하나 이상의 멀티모달 영상에서 획득된 각각의 뇌질환 파라미터가 소정의 과정을 거쳐 뇌질환 바이오마커로 통합되고 수치화된 것으로, 각각의 멀티모달 영상이 특정 뇌질환과 관련하여 나타내고 있는 정보가 통합된 것이다. 예를 들어, 전술한 바와 같이 대상 뇌질환이 알츠하이머성 치매이고, 제1뇌질환 파라미터가 뇌 자기공명영상에서 획득된 대뇌 피질의 두께, 제2뇌질환 파라미터가 양전자 방출 단층촬영 영상으로부터 획득된 아밀로이드-베타 축적값인 경우, 바이오마커 점수는 뇌 자기공명영상 및 양전자 방출 단층촬영 영상으로부터 획득된 알츠하이머성 치매의 진행 정도, 뇌의 변화 양상을 통합하여 나타내는 수치값으로 표현될 수 있다.
- [25] 본 명세서 상의 용어 "대상"은 알츠하이머성 치매, 파킨슨병 및/또는 루이소체 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환을 가지거나, 또는 알츠하이머성 치매, 파킨슨병 및/또는 루이소체 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환이 의심되는 객체 (또는 피검체)일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, 대상은 포유류 일 수 있고, 예를 들어, 대상은 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 염소 및 양으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [26] 본 명세서 상의 용어 "뇌 영역"은 특정 기준으로 구획되어 일정 부피를 갖는 뇌의 일부분을 의미한다. 본 발명에 있어서 뇌 영역은 진단 목적 및 대상의 특성을 고려하여 영역의 기능, 연관성, 위치, 세포의 구조와 구성 등의 임의의 기준으로 나누어질 수 있거나, 또는 기존에 존재하는 구획방법으로 나누어질 수 있다. 예를 들어, 뇌 영역은 위치 및 기능에 따라 해마 (hippocampus), 해마이랑 (parahippocampal gyrus), 전두엽 (frontal lobe), 뇌섬엽 (insula), 뇌섬엽 (insula), 일차 몸감각피질 (primary somatosensory cortex), 일차 운동피질 (primary motor cortex), 아래쪽 측두이랑 (inferior temporal gyrus), 위쪽 측두이랑 (superior temporal gyrus), 아래 전두이랑 (inferior frontal gyrus), 앞쪽 띠다발피질 (anterior cingulate cortex), 후각주위피질 (perirhinal cortex), 내후각피질 (entorhinal cortex)

등으로 구분될 수 있다. 또는, 뇌영역은 브로드만 영역 (Brodmann Area)에 따라 구획되어 브로드만 영역 1 내지 브로드만 영역 52로 구획될 수 있다.

- [27] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 구성 단계;를 포함하는 것일 수 있다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에서, 선정 단계는, 바이오마커 추출모델을 통하여 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 산출하는 산출 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [29] 본 발명에 있어서, 바이오마커 추출모델은 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 관계가 설정된 바이오마커 점수 산출식을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 관계는 탐색적 요인분석 (Exploratory factor analysis)에 의해서 도출될 수 있다.
- [30] 본 명세서 상의 용어 "탐색적 요인분석"은 요인 또는 잠재 변수의 존재나 개수, 그리고 특징들에 대한 사전 정보 없이, 명시 변수들 사이에 내재하는 공변량 구조로부터 잠재 변수에 대한 정보를 탐색적으로 알아내는 과정을 의미한다. 탐색적 요인 분석 과정에는 명시 변수들 사이의 '관측된 공분산 (observed covariance)' 구조와 잠재 변수들의 선형 조합으로 이루어진 모델의 '모델 공분산 (model covariance)' 구조 사이의 차이를 최소화하는 최적화 (optimization)과정이 포함되며, 이를 통해 하나 또는 그 이상의 잠재 변수와 명시 변수들 사이의 연결 및 상관관계를 구할 수 있다. 탐색적 요인 분석에는 잠재 변수들의 개수를 선정하는 과정이 뒤따른다. 또한, 다른 변수들과 상관관계가 부족한 명시 변수들을 요인 분석 모델에서 탈락시키는 과정도 포함될 수 있다. 따라서, 본 발명에 있어서 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터는 명시 변수로, 산출하고자 하는 바이오마커 점수는 잠재변수로서 탐색적 요인 분석이 수행될 수 있고, 이를 통해 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 상관관계가 도출될 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 구현예에서, 선정 단계는, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 뇌질환 바이오마커 사이의 상관관계의 타당성을 검증하여 상기 상관관계를 수정하는 검증 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [32] 본 발명에 있어서 검증 단계는 확인적 요인분석을 통해 수행될 수 있다.
- [33] 본 명세서 상의 용어 "확인적 요인분석"은 탐색적 요인 분석과는 달리 잠재 변수의 개수나 이들 사이의 상관관계 유무, 혹은 잠재 변수와 명시 변수 사이의 연결 관계와 같은 사전 정보를 부여하는 가설이 기 존재하는 상태에서 이를 검증하는 과정을 의미한다. 명시 변수들 사이의 관측된 공분산 구조와 잠재 변수들의 선형 조합으로 이루어진 모델의 모델 공분산 구조 사이를 최소화하는 과정은 탐색적 요인 분석과 동일하나, 확인적 요인 분석 과정은 통계적 가설 검증 과정을

통해 만들어진 요인 분석 모델이 주어진 데이터에 얼마나 잘 들어맞는지를 검증한다.

- [34] 따라서, 본 발명에 있어서, 검증 단계를 통해 바이오마커 추출모델의 적합도가 평가될 수 있고, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 뇌질환 바이오마커 사이의 상관관계의 타당성이 검증됨에 따라 상관관계가 수정되어 보다 바이오마커 점수가 각 뇌영역에서 뇌질환과 관련된 뇌의 변화 양상을 더욱 잘 반영할 수 있다.
- [35] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커를 추출하는 통합 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [36] 본 발명의 일 구현예에서, 통합 단계는, 통합 바이오마커를 수치화 하여 통합 바이오마커 점수를 산출하는 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [37] 전술한 바와 같이 바이오마커의 점수의 경우 뇌 영역별로 뇌질환에 있어서 각 뇌영역의 변화 양상을 점수화한 것일 수 있으며, 통합 바이오마커 점수는 뇌 영역별 이러한 바이오마커 점수를 뇌질환에 있어서 하나 이상의 뇌영역에 대한 변화양상을 나타내는 수치로 표현될 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 구현예에서, 제2바이오마커 추출모델은 탐색적 요인분석을 통하여 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 사이의 상관관계를 도출함에 따라 구성될 수 있다. 그리고, 본 발명의 일 구현예에서, 제2바이오마커 추출모델을 확인적 요인분석을 통하여 적합도를 평가하여, 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 (또는 통합 바이오마커 점수) 사이의 상관관계가 수정될 수 있다. 따라서, 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 점수 사이의 상관관계는 탐색적 요인분석을 통하여 도출되고, 이에 따라 제2바이오마커 추출모델이 구성될 수 있고, 구성된 제2바이오마커 추출모델은 확인적 요인분석을 통하여 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 점수 사이의 상관관계가 수정됨에 따라 보다 정확한 통합 바이오마커 점수가 산출될 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구현예에서, 생성 단계는, 제1뇌영상 및 제2뇌영상 내의 객체의 위치를 공정합 (co-registration)하는 정합 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [40] 본 발명의 일 구현예에서, 생성 단계는 제1뇌영상 및/또는 제2뇌영상을 보정하는 보정 단계를 포함할 수 있다. 보정 단계는 제1뇌영상 및/또는 제2뇌영상의 종류에 따라 각각의 뇌 영상에서 획득할 뇌질환 파라미터에 맞게 뇌영상을 보정하는 것일 수 있고, 예를 들어, 보정단계는 뇌영상에서 자장불균질성 (field inhomogeneity) 보정, 연질막 표면 (pial surface) 추출, 회백질 밀도 (gray matter density) 추출, 표준 섭취 계수율 (standardized uptake value ratio; SUVR) 계산 및 뇌영역간 연결성 (connectivity) 추출로 이루어지는 그룹에서 하나 이상을 수행할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [41] 본 발명의 일 구현예에서, 획득 단계는, 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화하는 정규화 단계를 포함하는 것일 수 있다.

- [42] 본 발명의 일 구현예에서, 정규화 단계는, 대상의 인구통계학적 정보 (demographic)를 기초로 정규화하는 것일 수 있다.
- [43] 본 발명의 일 구현예에서, 정규화는, z-score 정규화 (Z-Score Normalization)인 것일 수 있다.
- [44] 본 발명의 일 구현예에서, 정규화는 최소-최대 정규화 (min max normalization)인 것일 수 있다.
- [45] 본 발명의 다른 양태는, 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는, 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계; 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계; 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 추출 단계;를 포함하는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법이다.
- [46] 본 발명의 일 구현예에서, 제1뇌영상 및 제2뇌영상은, 뇌 자기공명영상 (magnetic resonance imaging; MRI), 뇌전산화단층촬영 (Computerized tomography; CT), 뇌 양전자 방출 단층촬영 (Positron Emission Tomography; PET), 뇌자기공명 혈관조영술 (Magnetic Resonance Angiography; MRA), 단일광자방출전산화단층촬영 (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT), 뇌 디지털감산혈관조영술 (Digital subtraction angiography; DSA), FDC-PET으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나의 영상 데이터를 포함하는 것일 수 있다.
- [47] 본 발명의 일 구현예에서, 제1바이오마커 추출모델은 요인 분석 모형 또는 딥 뉴럴 네트워크인 것일 수 있다.
- [48] 본 명세서 상의 용어 "딥 뉴럴 네트워크"는 입력 레이어와 출력 레이어 외에 복수의 히든 레이어를 포함하는 신경망을 의미할 수 있다. 용어 "딥 뉴럴 네트워크"는 본 명세서에 걸쳐 용어 "신경망", "네트워크 함수", "뉴럴 네트워크 (neural network)"와 상호교차되어 사용될 수 있다. 딥 뉴럴 네트워크를 이용하면 데이터의 잠재적인 구조 (latent structures)를 파악하는 것이 가능하다. 즉, 사진, 글, 비디오, 음성, 음악의 잠재적인 구조 (예를 들어, 어떤 물체가 사진에 있는지, 글의 내용과 감정이 무엇인지, 음성의 내용과 감정이 무엇인지 등)를 파악할 수 있다. 본 발명에 있어서, 딥 뉴럴 네트워크는 컨볼루셔널 뉴럴 네트워크 (convolutional neural network; CNN), 리커런트 뉴럴 네트워크 (recurrent neural network; RNN), 제한 볼츠만 머신 (restricted boltzmann machine; RBM), 심층 신뢰 네트워크 (deep belief network; DBN), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [49] 본 발명의 일 구현예에서, 제1바이오마커 추출모델은 요인 분석 모형인 것일 수 있다.

- [50] 본 발명의 일 구현예에서, 추출 단계는 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 구성 단계;를 포함하는 것일 수 있고, 예를 들어, 추출 단계는 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 관계를 탐색적 요인분석 (Exploratory factor analysis)에 의해서 도출하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 것일 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 구현예에서, 추출 단계는 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 상관관계의 타당성을 검증하여 상관관계를 수정하는 검증 단계를 포함하는 것일 수 있고, 예를 들어, 추출 단계는 확인적 요인분석을 통해 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 상관관계의 타당성을 검증하여 상관관계를 수정하는 것일 수 있다.
- [52] 본 발명의 일 구현예에서, 생성 단계는, 제1뇌영상 및 제2뇌영상 내의 객체의 위치를 공정합 (co-registration)하는 정합 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [53] 본 발명의 일 구현예에서, 획득 단계는, 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화하는 정규화 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [54] 본 발명의 일 구현예에서, 정규화 단계는, 대상의 인구통계학적 정보 (demographic)를 기초로 정규화하는 것일 수 있다.
- [55] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커 점수를 추출하는 통합 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [56] 본 발명의 일 구현예에서, 제2바이오마커 추출모델은 탐색적 요인분석을 통하여 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 점수 사이의 상관관계를 도출함에 따라 구성될 수 있다.
- [57] 본 발명의 일 구현예에서, 통합 단계는 제2바이오마커 추출모델을 확인적 요인분석을 통하여 적합도를 평가하여, 뇌영역별 바이오마커 점수와 통합 바이오마커 점수 사이의 상관관계를 수정하는 평가 단계를 포함하는 것일 수 있다.
- [58] 본 발명의 일 구현예에서, 방법은, 통합 바이오마커 점수를 기초로 진단 정보를 생성하는 구축 단계를 더 포함하는 것일 수 있다.
- [59] 본 발명의 또 다른 양태는, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 프로세서에서 실행되는 경우, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 이하의 동작들을 수행하도록 하며, 동작들은:
- [60] 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 동작; 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 동작; 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 추출 동작;을 포함하는, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램이다.

- [61] 본 발명의 또 다른 양태는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 컴퓨팅 장치로서, 하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및 메모리;를 포함하고, 프로세서는, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하고, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하고, 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 것인, 컴퓨팅 장치이다.

발명의 효과

- [62] 본 발명은 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인에 관한 것으로, 본 발명에 따른 방법은 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 또는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)를 포함한 다양한 멀티모달 (multi-modal) 뇌 영상들로부터 공통적인 특징에 해당하는 뇌질환 바이오마커 및 이 바이오마커의 점수를 추출하여 다양한 뇌질환 진단에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [63] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [64] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 점수를 선정 또는 추출하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.
- [65] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 확인적 요인분석 (confirmatory factor analysis; CFA) 과정을 설명하기 위한 도면이다.
- [66] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 확인적 요인분석 (confirmatory factor analysis; CFA) 과정을 설명하기 위한 다른 도면이다.
- [67] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [68] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 선정된 바이오마커 (신경퇴행성 점수, NDooverall)를 알츠하이머병의 진단 기준에 따라 수신자 조작 특성그래프 아래의 면적 (Area Under the ROC curve AUC)으로 성능을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [69] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 선정된 바이오마커 (신경퇴행성 점수, NDooverall)를 알츠하이머병의 진단 기준에서 아밀로이드의 양음성에 따라 수신자 조작 특성그래프 아래의 면적 (Area Under the ROC curve AUC)으로 성능을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [70] 도 8는 본 발명의 일 실시예에 따라 선정된 바이오마커 (신경퇴행성 점수, NDooverall)를 알츠하이머병의 진단 기준에 따라 수신자 조작 특성그래프 아래의 면적 (Area Under the ROC curve AUC)으로 성능을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

- [71] 도 9은 본 발명의 일 실시예에 따라 선정된 바이오마커 (신경퇴행성 점수, NDOverall)를 질병의 분류 기준에 따라 수신자 조작 특성그래프 아래의 면적 (Area Under the ROC curve AUC)으로 성능을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [72] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따라 인지 정상 그룹에서 초기 정도 인지 장애, 후기 정도 인지 장애, 그리고 알츠하이머 병 그룹으로 진행될수록 시냅스 가소성 점수를 산출한 결과를 나타내는 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [73] 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는, 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법에 있어서,
- [74] 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계;
- [75] 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계; 및
- [76] 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 선정 단계;
- [77] 를 포함하는, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법.

발명의 실시를 위한 형태

- [78] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [79] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 용어 "및/또는," "그리고/또는"은 그 관련되어 나열되는 항목들의 모든 조합들 및 어느 하나를 포함한다.
- [80] 또한, 명세서에 기재된 "편 부", "편 모듈"의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.
- [81] 본 명세서 상에서 실시예들과 관련되어 설명된 다양한 예시적 논리적 블록들, 구성들, 모듈들, 회로들, 수단들, 로직들, 및 알고리즘 단계들이 전자 하드웨어, 컴퓨터 소프트웨어, 또는 양쪽 모두의 조합들로 구현될 수 있음을 인식해야 한다. 하드웨어 및 소프트웨어의 상호교환성을 명백하게 예시하기 위해, 다양한 예시적 컴포넌트들, 블록들, 구성들, 수단들, 로직들, 모듈들, 회로들, 및 단계들은 그들의 기능성 측면에서 일반적으로 위에서 설명되었다. 그러한 기능성이 하드웨어로 또는 소프트웨어로서 구현되는지 여부는 전반적인 시스템에 부과된 특

정 어플리케이션(application) 및 설계 제한들에 달려 있다. 숙련된 기술자들은 각각의 특정 어플리케이션들을 위해 다양한 방법들로 설명된 기능성을 구현할 수 있다. 다만, 그러한 구현의 결정들이 본 개시내용의 영역을 벗어나게 하는 것으로 해석되어서는안된다.

[82]

[83] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치의 블록구성도를 도시한 도면이고, 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 점수를 선정 또는 추출하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[84]

도 1을 참조하면, 일 실시예에 따른 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치 (1000)는 프로세서 (100) 및 메모리 (200)를 포함할 수 있다.

[85]

프로세서 (100)는, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하고, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하고, 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 동작을 수행할 수 있다.

[86]

프로세서 (100)는, 바이오마커 점수를 선정하는 동작을 수행할 때, 2 이상의 복수의 뇌영상을 포함하는 입력데이터를 생성할 수 있다. 구체적으로, 프로세서는 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상, 제2뇌영상 및 제3뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하고, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하고, 제3뇌영상에서 뇌영역별 제3뇌질환 파라미터를 획득하고, 및 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터, 제2뇌질환 파라미터 및 제3뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 동작을 수행할 수 있다. 예를 들어, 프로세서 (100)는, 도 2와 같이 구조적 자기공명영상 (structural MRI)인 제1뇌영상, FDG-PET 영상인 제2뇌영상, 확산 자기공명영상 (Diffusion MRI)인 제3뇌영상 각각에서 획득된 제1뇌질환 파라미터인 전-시냅스 교란 (pre-synaptic disruption) 지수, 제2뇌질환 파라미터인 시냅스 기능 장애 (synaptic dysfunction) 및 제3뇌질환 파라미터인 축삭돌기 (axonal projection)의 지수와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커와 이의 점수를 산출할 수 있고, 각 뇌영역별 뇌질환 바이오마커 점수를 이와 상관관계에 있는 하나 이상의 뇌영역에 대한 통합 바이오마커 및 이의 점수를 선정하여 시냅스 가소성 (synapse plasticity) 점수로 산출할 수 있다.

[87]

의료 영상데이터는 뇌 영상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 의료 영상데이터는 뇌영역 중 하나 이상의 뇌영역에 대한 영상을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 의료데이터는 이산적 영상 요소들로 구성된 다차원 의료 영상 데이터를 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 의료 영상데이터는 뇌 자기공명영상 (magnetic resonance imaging; MRI), 뇌전산화단층촬영 (Computerized tomography; CT), 뇌

양전자 방출 단층촬영 (Positron Emission Tomography; PET), 뇌자기공명혈관조영술 (Magnetic Resonance Angiography; MRA), 단일광자방출전산화단층촬영 (Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT), 뇌 디지털감산혈관조영술 (Digital subtraction angiography; DSA), FDC-PET 또는 본 발명의 기술분야에서 공지된 임의의 다른 의료 영상 시스템의 의하여 수집된 대상 (subject)의 의료 영상을 포함하는 것일 수 있다.

- [88] 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터 등의 뇌질환 파라미터는 파라미터가 획득되는 뇌 영상에 따라 정해질 수 있다. 예를 들어, 뇌영상이 자기공명영상인 경우, 뇌질환 파라미터는 대뇌피질의 두께, 대뇌피질의 부피 등의 파라미터일 수 있고, 뇌영상이 양전자 방출 단층촬영인 경우, 뇌질환 파라미터는 아밀로이드 또는 타우의 축적량과 같은 파라미터일 수 있고, 뇌영상이 FDC-PET인 경우, FDG 표준 섭취 계수가 파라미터일 수 있다.
- [89] 이때, 바이오마커는 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계, 즉, 바이오마커는 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 인과적 관계 (또는 연결관계)를 갖는 것일 수 있다. 즉, 바이오마커 추출모델이 요인분석 모형인 경우, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 사이의 인과성은 선형적 관계가 성립될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 사이의 인과성은 비선형적일 수도 있다.
- [90] 프로세서 (100)는, 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행할 때, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 동작을 수행할 수 있다. 따라서, 바이오마커 추출모델은 미리 구축되어 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위해 이용될 수 있고, 또는 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위해 별도의 구축과정이 수행될 수 있다.
- [91] 그리고, 바이오마커 추출모델은 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 사이의 상관관계가 설정된 바이오마커 점수 산출식이 도출됨에 따라 구성될 수 있다. 따라서, 바이오마커 추출모델은 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 관계가 설정된 바이오마커 점수 산출식을 포함하는 것일 수 있다.
- [92] 이때, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커 점수 사이의 관계는 탐색적 요인분석 (Exploratory factor analysis)에 의해서 도출될 수 있다. 따라서, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터는 명시변수 (manifest variable)로, 뇌질환 바이오마커 (혹은 바이오마커 점수)는 공통 요인 (common factor)로 설정되고 탐색적 요인분석이 수행됨에 따라 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터 사이의 상관 관계가 설정될 수 있다.
- [93] 프로세서 (100)는, 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행할 때, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커를 선

정하는 동작을 수행할 수 있다. 통합 바이오마커는 수치화되어 통합 바이오마커 점수로 표현될 수 있으며, 따라서, 통합 바이오마커 점수는 뇌질환의 진행에 있어서 하나 이상의 뇌영역에 대한 변화 양상을 나타내는 수치로 표현될 수 있다.

[94] 전술한 제1뇌질환 파라미터, 제2뇌질환 파라미터 및 뇌질환 바이오마커 (또는 바이오마커 점수)와 유사하게, 통합 바이오마커는 뇌 영역별 바이오마커 점수와 상관 관계를 가질 수 있고, 이러한 상관관계는 탐색적 요인분석에 의해서 도출될 수 있다. 즉, 뇌 영역별 뇌질환 바이오마커는 명시변수 (manifest variable)로, 통합 바이오마커 (혹은 통합 바이오마커 점수)는 공통 요인 (common factor)로 설정되어 뇌질환 바이오마커와 통합 바이오마커 사이의 상관 관계가 설정될 수 있다.

[95] 프로세서 (100)는, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커를 추출할 때, 각 뇌영역별 뇌질환 바이오마커와 통합 바이오마커 사이의 상관 관계의 타당성을 검증하여 상관 관계를 수정하는 동작을 수행할 수 있다. 이때, 타당성 검증과정은 확인적 요인분석을 통하여 수행될 수 있다.

[96] 구체적으로, 탐색적 요인분석은 변수들간의 구조를 탐색하는 '이론 생성 과정'으로, 일 실시예에 따른 바이오마커 추출모델을 설정하는 경우와 같이 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 같은 변수와 뇌질환 바이오마커와 같은 공통 요인 사이에 구조가 탐색되고, 이를 통해 바이오마커 추출모델이 설정될 수 있다. 그리고, 확인적 요인분석은 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이 탐색적 요인분석과 다르게 관측변수와 요인과의 관계를 설정하고 검증해가는 '이론 검증 과정'으로, 미리 설정된 요인과 측정변수간의 관계를 검증하는 방법이기 때문에 모형에서 요인과 관계되는 관측변수와 요인간의 관계를 확인할 수 있다. 구체적으로, 확인적 요인분석이란 잠재변수 (공통 요인, 동그라미로 표시)에 복수개의 측정변수 (명시변수)가 연결된 형태를 분석하는 것인데, 예를 들어 "Factor"라는 잠재변수를 측정하기 위해 x_1 , x_2 , x_3 의 측정변수를 사용했다고 하면, x_1 , x_2 , x_3 의 공분산행렬(covariance matrix)에 의해 각 측정변수의 가중치가 정해지게 되고, 그것이 표준화되어 요인적재 값이 된다. 그리고, 확인적 요인분석에서는 탐색적 요인분석 또는 기존 가설에 따라 설정된 모델이 주어진 데이터에 얼마나 적합한 것인지 판단될 수 있다. 구체적으로, 확인적 요인분석 과정에서는 설정된 모델과 관련하여 절대적합지수 (absolute fit index), 증분적합지수 (incremental fit index), 검약적합지수 (parsimonious fit index)가 계산될 수 있고, 이를 통해 설정된 모델에서 변수 사이의 관계 및 변수와 공통요인 사이의 상관관계가 수정될 수 있다.

[97] 따라서, 기 설정된 바이오마커 추출모델에서 확인적 요인분석에 의해 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 같은 변수와 뇌질환 바이오마커와 같은 공통 요인 사이에 구조 또는 상관관계가 수정될 수 있다.

[98]

[99] 프로세서 (100)는, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성할 때, 제1뇌영상 및 제2뇌영상 내의 객체의 위치를 공

정합 (co-registration)하는 정합 동작을 수행할 수 있다. 따라서, 제1뇌영상 및 제2 뇌영상이 서로 다른 측정 장치에 의해 측정된 뇌영상인 경우에도, 각각의 뇌영상에서 객체의 위치가 보정될 수 있다.

- [100] 프로세서 (100)는, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득할 때, 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화하는 동작을 수행할 수 있다. 따라서, 각각의 뇌질환 파라미터는 정규화 과정에 의해서 측정 단위 등이 생략될 수 있고, 이에 따라 뇌질환 바이오마커 선정과정에서 각 파라미터들이 동등한 정도로 반영될 수 있다.
- [101] 프로세서 (100)는, 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화할 때, 대상의 인구통계학적 정보 (demographic)를 기초로 정규화하는 동작을 수행할 수 있다.
- [102] 프로세서 (100)는, 하나 이상의 코어로 구성될 수 있으며, 컴퓨팅 장치의 중앙 처리 장치 (central processing unit; CPU), 그래픽 처리 장치 (graphics processing unit; GPU), 텐서 처리 장치(tensor processing unit; TPU) 등의 데이터 분석, 딥러닝을 위한 프로세서를 포함할 수 있다. 프로세서는, 메모리에 저장된 컴퓨터 프로그램을 판독하여 일 실시예에 따른 기계 학습을 위한 데이터 처리를 수행할 수 있다. 일 실시예에 따라 프로세서는, 신경망의 학습을 위한 연산을 수행할 수 있다. 프로세서는, 딥러닝 (deep learning; DL)에서 학습을 위한 입력 데이터의 처리, 입력 데이터에서의 피쳐 추출, 오차 계산, 역전파 (backpropagation)를 이용한 신경망의 가중치 업데이트 등의 신경망의 학습을 위한 계산을 수행할 수 있다. 프로세서(110)의 CPU, GPU, 및 TPU 중 적어도 하나가 네트워크 함수의 학습을 처리할 수 있다.
- [103] 메모리 (200)는, 플래시 메모리 타입 (flash memory type), 하드디스크 타입 (hard disk type), 멀티미디어 카드 마이크로 타입 (multimedia card micro type), 카드 타입의 메모리 (예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램 (Random Access Memory; RAM), SRAM (Static Random Access Memory), 롬 (Read-Only Memory; ROM), EEPROM (Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory), PROM (Programmable Read-Only Memory), 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있다.
- [104] 일 실시예에 따른 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치는 필요에 따라 뇌 영상 및 기타 데이터를 송수신하기 위한 네트워크부 및 기타 컴퓨팅 과정에서 이용되는 데이터를 저장 및 관리하기 위한 데이터베이스를 더 포함할 수 있다. 따라서, 일 실시예에 따른 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위한 동작을 수행하는 컴퓨팅 장치는 MRI 촬영장치, PET 촬영장치 등을 포함하는 뇌촬영 장치들과 유무선 통신이 가능할 수 있다. 또한, 뇌질환 바이오마커 및 뇌질환 파라미터와 관련된 데이터 등의 데이터는 데이터베이스에 저장될 수 있

으며, 데이터베이스에 저장된 데이터는 사용자로부터 인가된 외부 입력에 의해 삭제, 수정 등의 관리가 이루어질 수 있다.

[105]

[106] 한편, 프로세서 (100)는 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 동작을 수행할 수 있다.

[107] 구체적으로, 프로세서 (100)는 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성하고, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득하고, 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 동작을 수행할 수 있다.

[108] 프로세서 (100)는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 동작을 수행할 때, 2 이상의 복수의 뇌영상을 포함하는 입력데이터를 생성할 수 있다. 구체적으로, 프로세서는 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상, 제2뇌영상 및 제3뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하고, 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하고, 제3뇌영상에서 뇌영역별 제3뇌질환 파라미터를 획득하고, 및 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터, 제2뇌질환 파라미터 및 제3뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 점수를 추출하는 동작을 수행할 수 있다.

[109] 프로세서 (100)는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 동작을 수행할 때, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 동작을 수행할 수 있다. 이때, 바이오마커 추출모델은 제1뇌질환 파라미터, 제2뇌질환 파라미터 및 바이오마커 사이의 탐색적 요인분석에 따라 구축될 수 있다. 따라서, 바이오마커 추출모델은 미리 구축되어 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위해 이용될 수 있고, 또는 뇌질환 바이오마커를 결정하기 위해 별도의 구축과정이 수행될 수 있다.

[110] 프로세서 (100)는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 동작을 수행할 때, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커 점수를 산출하는 동작을 수행할 수 있다. 통합 바이오마커는 수치화되어 통합 바이오마커 점수로 표현될 수 있으며, 따라서, 통합 바이오마커 점수는 뇌질환의 진행에 있어서 하나 이상의 뇌영역에 대한 변화 양상을 나타내는 수치로 표현될 수 있다.

[111] 프로세서 (100)는, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커 점수를 추출할 때, 각 뇌영역별 뇌질환 바이오마커와 통합 바이오마커 사이의 상관 관계의 타당성을 검증하여 상관 관계를 수정하는 동작을 수행할 수 있다. 이때, 타당성 검증과정은 확인적 요인분석을 통하여 수행될 수 있다.

- [112] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법을 설명하기 위한 블록구성도를 도시한 도면이다.
- [113] 도 5를 참조하면, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 컴퓨팅 장치는, 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계 (S101), 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계 (S102), 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 추출 단계 (S103)를 포함할 수 있다.
- [114] 이때, 컴퓨팅 장치는 바이오마커 점수를 선정할 때, 2 이상의 복수의 뇌영상을 포함하는 입력데이터를 생성할 수 있다.
- [115] 컴퓨팅 장치는 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정할 때, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성할 수 있다.
- [116] 컴퓨팅장치는 뇌질환의 진단을 위한 바이오마커를 결정할 때, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커를 선정할 수 있다. 통합 바이오마커는 수치화되어 통합 바이오마커 점수로 표현될 수 있다.
- [117] 컴퓨팅장치는, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커를 추출할 때, 각 뇌영역별 뇌질환 바이오마커와 통합 바이오마커 사이의 상관 관계의 타당성을 검증하여 상관 관계를 수정할 수 있다.
- [118] 컴퓨팅장치는 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성할 때, 제1뇌영상 및 제2뇌영상 내의 객체의 위치를 공정합 (co-registration)하는 정합 동작을 수행할 수 있다. 따라서, 제1뇌영상 및 제2뇌영상이 서로 다른 측정 장치에 의해 측정된 뇌영상인 경우에도, 각각의 뇌영상에서 객체의 위치가 보정될 수 있다.
- [119] 컴퓨팅장치는 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득할 때, 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화할 수 있다.
- [120]
- [121] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- [122]
- [123] **실시예 1: 신경퇴행성 바이오마커 선정 및 이의 통합 바이오마커 점수 산출**
- [124] 아드니(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)에서 획득한 약 315명의 T1 강조 자기 공명 영상과 FDG 양전자 방출 단층 촬영 영상들로부터 각각 68

개 영역에 대한 피질 두께와 FDG 표준 섭취 계수율을 이용하여 신경퇴행성 점수 (NDoverall)를 산출하였다.

[125] 구체적으로, 인지 정상 그룹과 치매 그룹 간에 유의한 차이를 보이는 신경 퇴행과 관련된 뇌 영역 23개에 대해서 피질 두께와 FDG 표준 섭취 계수율로부터 여러 교란 요인을 조정한 후 Z-점수와 유사한 W-점수를 이용하여 대뇌피질 위축 및 시냅스 기능 장애 정도를 추정하였다.

[126] 신경퇴행성 점수(NDoverall)를 산출하기 위하여 하기와 같이 1차 모델, 2차 모델 및 3차 모델을 통하여 요인분석을 실시하였다.

[127]

[128] [수학식 1]

[129]

$$\text{First-order: } \mathbf{X} = \boldsymbol{\mu}_X + \boldsymbol{\Lambda}_1 \boldsymbol{\eta}^{(1)} + \boldsymbol{\varepsilon}_1$$

$$\text{Second-order: } \boldsymbol{\eta}^{(1)} = \boldsymbol{\mu}_1 + \boldsymbol{\Lambda}_2 \boldsymbol{\eta}^{(2)} + \boldsymbol{\varepsilon}_2$$

$$\text{Third-order: } \boldsymbol{\eta}^{(2)} = \boldsymbol{\mu}_2 + \boldsymbol{\Lambda}_3 \boldsymbol{\eta}^{(3)} + \boldsymbol{\varepsilon}_3$$

[130] 이때, 상기 수학식 중 1차 식은 각 영역별로 피질 두께와 FDG 표준 섭취 계수율을 하나의 요인 (factor)으로 확인적 요인분석을 통해 추출하기 위한 식이고, 2차 식은 1차 식을 통해 추출된 요인을 탐색적 요인분석을 통해 복수의 영역별로 일부 통합하기 위한 수식이며, 3차 식은 복수의 일부 통합된 영역을 전체 영역에 대해 통합하여 최종적으로 신경퇴행성 점수(NDoverall)를 산출하기 위한 식이다.

[131] 상기 수학식 1에서, X는 추출된 영역의 피질 두께와 FDG 표준 섭취 계수율과 신경퇴행성 점수의 무작위 벡터이고, μ_0 는 X, $\eta^{(1)}$ 와 $\eta^{(2)}$ 의 절편 또는 평균 벡터이며, $\eta^{(1)}$ 와 $\eta^{(2)}$ 는 첫 번째 및 두 번째 잠재 변수의 열 랜덤 벡터이고, $\eta^{(3)}$ 은 3차 잠재 변수이고, Λ_0 는 해당 로딩 행렬이고, ε_0 는 고유성을 포함하는 열 벡터이다. 이때, 모든 잠재 변수와 고유성 변수의 기대치는 0이고 모든 잠재 변수의 분산은 1이라고 가정했다.

[132] 이후, 피질 두께 및 FDG 표준 섭취 계수율과 신경퇴행성 점수에 대한 두 개의 샘플 상관 관계 매트릭스를 계산했다. 상관 행렬을 계산할 때 신경 퇴행이 임상 증상의 가장 직접적인 지표이기 때문에 인지 장애 환자를 사용했다. Fisher의 r-to-z 변환을 사용하여 두 상관 행렬의 평균을 계산했다. 구체적으로, 두 개의 변환된 행렬을 계산하고, 평균을 내고, 평균화된 행렬에 대해 역변환을 수행했다.

[133] 잠재 변수의 수를 결정한 후, 주축 인수분해를 사용하여 하중 구조를 추정하여 변수를 할당했다. 이후, Promax 회전 방법을 사용하여 잠재적인 변수가 다른 변

수와 상관 관계가 있다는 가정 하에 해석하기 쉽고 신뢰할 수 있는 간단한 로딩 구조를 달성했다. 마지막으로, 비스듬히 회전된 인자 로딩 또는 패턴 행렬을 탐색하고 로딩이 0.50 미만 또는 또는 커뮤니티가 0.4 미만 ROI를 폐기했다. 적어도 하나의 ROI가 삭제된 경우 나머지 ROI에 대해 모든 절차를 다시 수행했다.

[134] 2차 모델에서 대규모 지역 신경변성($\eta^{(2)}$)은 지역 피질 위축 및 시냅스 기능 장애의 공통 공유 분산을 설명하는 잠재 변수로 정의된다. 이 모델의 고유성 변수(ϵ_2)는 AD 특정 지역 신경변성의 효과를 제어한 후 대규모 뇌 연결성을 나타내는 것과 연관된다.

[135] 3차 모델에서 전체 AD 특이적 국소 신경변성은 국소 신경변성의 공통 공유 분산을 설명하는 잠재 변수($\eta^{(3)}$)로 정의됩니다. 전체 신경 퇴행 점수가 일반적인 인지 성능과 상관 관계가 있는 경우 이 모델의 고유성 변수(ϵ_3)가 인지 하위 도메인과 독립적으로 상관될 수 있다는 가설을 세울 수 있다. partial least squares 접근법을 사용하여 계층적 3차 잠재 변수 모델에서 잠재 변수의 점수를 추정했다. PLS 접근 방식에서 잠재 변수의 점수는 발현 변수 또는 하위 잠재 변수, 특히 선형 조합의 복합 점수로 간주된다. 2차 및 3차 모델의 잠재 변수 점수도 유사한 방식으로 추정되었지만 모델의 발현 변수가 알츠하이머병 특정 신경변성 점수를 추정하기에 충분한 내용 타당도를 가지고 있기 때문에 폐기 프로세스를 수행하지 않았다.

[136] 실험결과, 도 6 내지 9에서 확인할 수 있듯이, 산출된 신경퇴행성 점수는 알츠하이머 병과 관련된 진단 기준이나 아밀로이드 양성/음성 정도를 예측하는데 있어, 이진(binary) 분류기 혹은 다항(multinomial) 분류기를 사용하였고, 성능 평가 방법으로 사용되는 수신자 조작 특성그래프 아래의 면적(Area Under the ROC curve AUC)을 계산한 결과, 각 영상에서부터 정보를 추출하거나 오토인코더(Autoencoder)와 같은 다른 방법을 사용했을때보다 좋은 결과를 얻었다.

[137]

[138] **실시예 2: 시냅스 가소성 점수 선정 및 이의 통합 바이오마커 점수 산출**

[139] 실시예1 유사한 방법으로 아드니 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ADNI)에서 획득한 약 315명의 T1 강조 자기 공명 영상과 FDG 양전자 방출 단층촬영 영상, 그리고 확산 강조자기 공명 영상들로부터 2단계 모델을 구성하고, 시냅스 가소성 점수를 산출하였다. 2단계 모델은 실시예 1의 첫 번째 모델과 세 번째 형태의 모델로 구성하였다. 또한 실시예 1과는 달리 탐색적 요인 분석 과정은 생략하였으며, 따라서 이를 통한 변수 제거 과정도 포함시키지 않았다.

[140] 실험 결과, 도 10에서 확인할 수 있듯이, 인지 정상 그룹에서 초기 정도 인지 장애, 후기 정도 인지 장애, 그리고 알츠하이머 병 그룹으로 진행될수록 시냅스 가소성 점수가 점점 악화되는 것을 확인하였다.

[141]

산업상 이용가능성

- [142] 본 발명은 멀티모달 뇌 영상 기반 뇌질환 바이오마커 추출 방법론 및 파이프라인에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 또는 양전자 방출 단층 촬영 영상 (positron emission tomography; PET)을 포함한 다양한 멀티모달 (multi-modal) 뇌 영상들로부터 공통적인 특징에 해당하는 뇌질환 바이오마커 및 이 바이오마커의 점수를 추출하는 방법에 관한 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는, 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법에 있어서,
 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계;
 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계; 및
 바이오마커 추출모델을 이용하여, 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 뇌질환 바이오마커를 선정하는 선정 단계;
 를 포함하는, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 방법은,
 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 바이오마커와의 상관관계를 설정하여 바이오마커 추출모델을 구성하는 구성 단계;를 포함하는 것인, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 선정 단계는,
 바이오마커 추출모델을 통하여 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 산출하는 산출 단계;를 포함하는 것인, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 선정 단계는,
 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 뇌질환 바이오마커 사이의 상관관계의 타당성을 검증하여 상기 상관관계를 수정하는 검증 단계;
 를 포함하는, 뇌질환의 바이오마커를 결정하기 위한 방법.
- [청구항 5] 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는, 의료 영상데이터를 기초로 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법에 있어서,
 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 단계;
 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 단계;
 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌질환 파라미터 및 제2뇌질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 추출 단계;
 를 포함하는, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 제1뇌영상 및 제2뇌영상은,
 뇌 자기공명영상 (magnetic resonance imaging; MRI), 뇌 전산화단층촬영 (Computerized tomography; CT), 뇌 양전자 방출 단층촬영 (Positron Emission Tomography; PET), 뇌자기공명혈관조영술 (Magnetic Resonance Angiography; MRA), 단일광자방출전산화단층촬영 (Single Photon

Emission Computed Tomography; SPECT), 뇌 디지털감산혈관조영술 (Digital subtraction angiography; DSA), FDC-PET으로 이루어지는 그룹에서 선택되는 하나의 영상 데이터를 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

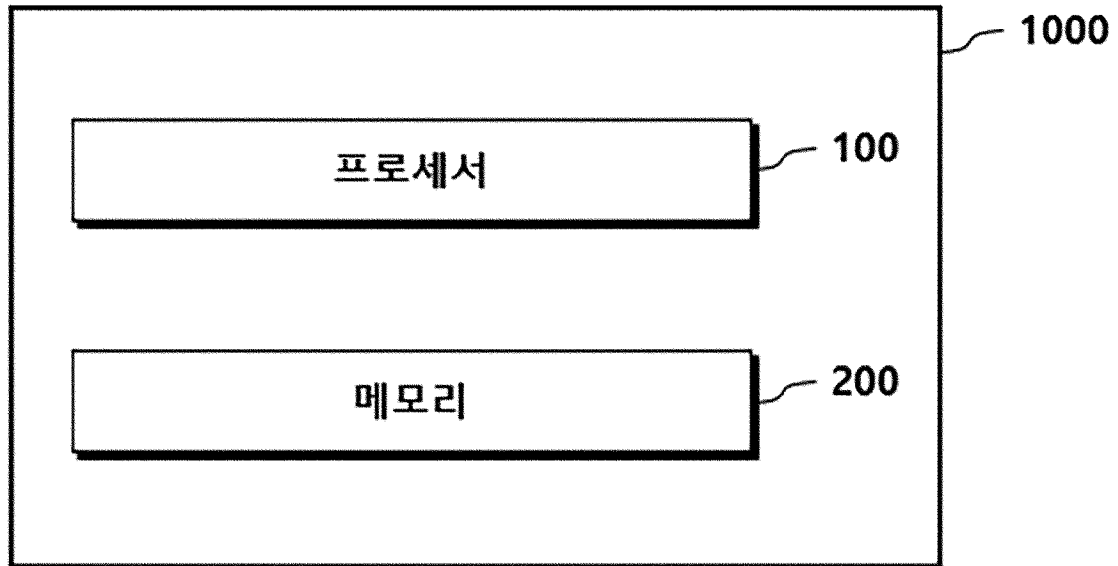
- [청구항 7] 제5항에 있어서, 상기 생성 단계는, 상기 제1뇌영상 및 제2뇌영상 내의 객체의 위치를 공정합 (co-registration) 하는 정합 단계를 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 8] 제5항에 있어서, 상기 획득 단계는, 상기 제1뇌질환 파라미터 및 상기 제2뇌질환 파라미터를 정규화하는 정규화 단계를 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 정규화 단계는, 대상의 인구통계학적 정보 (demographic)를 기초로 정규화하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 10] 제5항에 있어서, 상기 방법은, 뇌영역별 바이오마커 점수를 기초로, 제2바이오마커 추출모델을 이용하여 각 뇌영역별 바이오마커 점수와 상관관계를 갖는 통합 바이오마커 점수를 추출하는 통합 단계를 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 방법은, 통합 바이오마커 점수를 기초로 진단 정보를 생성하는 구축 단계를 더 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 뇌질환은, 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's disease), 파킨슨병 (Parkinson's disease), 전두측두엽 치매 (Frontotemporal dementia), 원발진행실어증 (primary progressive aphasia; PPA), 비유창변이원발진행실어증 (Nonfluent/agrammatic Variant Primary Progressive Aphasia; nfvPPA), 의미변이원발진행실어증 (Semantic Variant Primary Progressive Aphasia; svPPA) 및 근위축성 측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것인, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.
- [청구항 13] 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램으로서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 프로세서에서 실행되는 경우, 뇌질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 이하의 동작들을 수행하도록 하며, 동작들은: 의료 영상데이터를 기초로 제1뇌영상 및 제2뇌영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하는 생성 동작; 제1뇌영상에서 뇌영역별 제1뇌질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌영상에서 뇌영역별 제2뇌질환 파라미터를 획득하는 획득 동작; 및

제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌 질환 파라미터 및 제2뇌 질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 추출 동작;

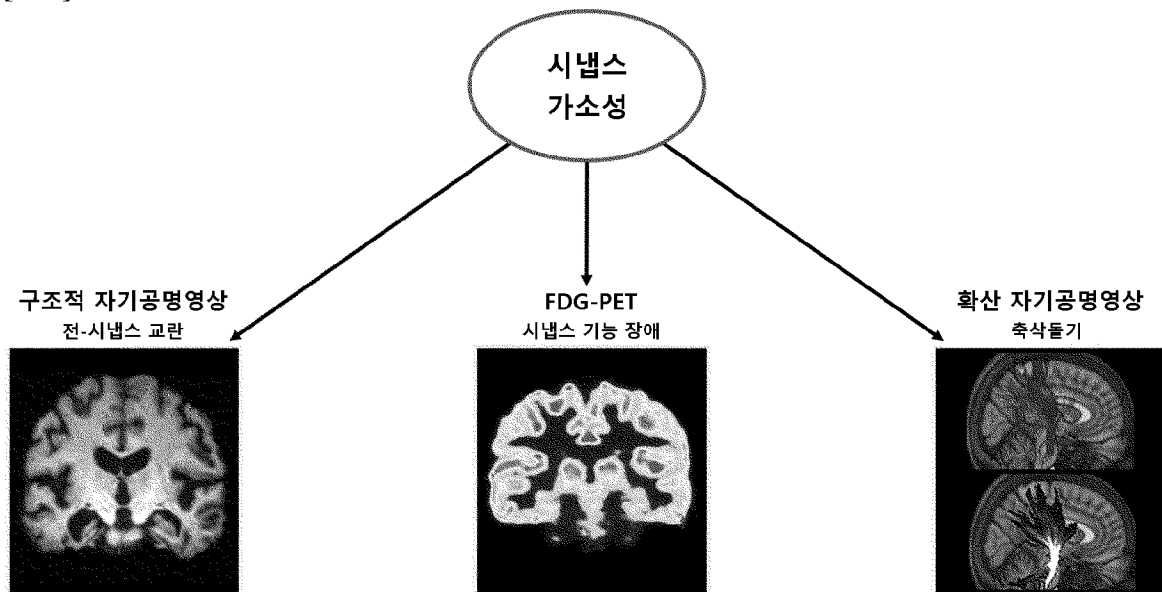
을 포함하는, 저장 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

- [청구항 14] 뇌 질환의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 컴퓨팅 장치로서, 하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및 메모리;를 포함하고, 프로세서는, 의료 영상 데이터를 기초로 제1뇌 영상 및 제2뇌 영상을 포함하는 입력 데이터를 생성하고, 제1뇌 영상에서 뇌영역별 제1뇌 질환 파라미터를 획득하고, 제2뇌 영상에서 뇌영역별 제2뇌 질환 파라미터를 획득하고, 제1바이오마커 추출모델을 이용하여, 뇌 영역별로 해당 뇌영역의 제1뇌 질환 파라미터 및 제2뇌 질환 파라미터와 상관관계를 갖는 바이오마커 점수를 추출하는 것인, 컴퓨팅 장치.

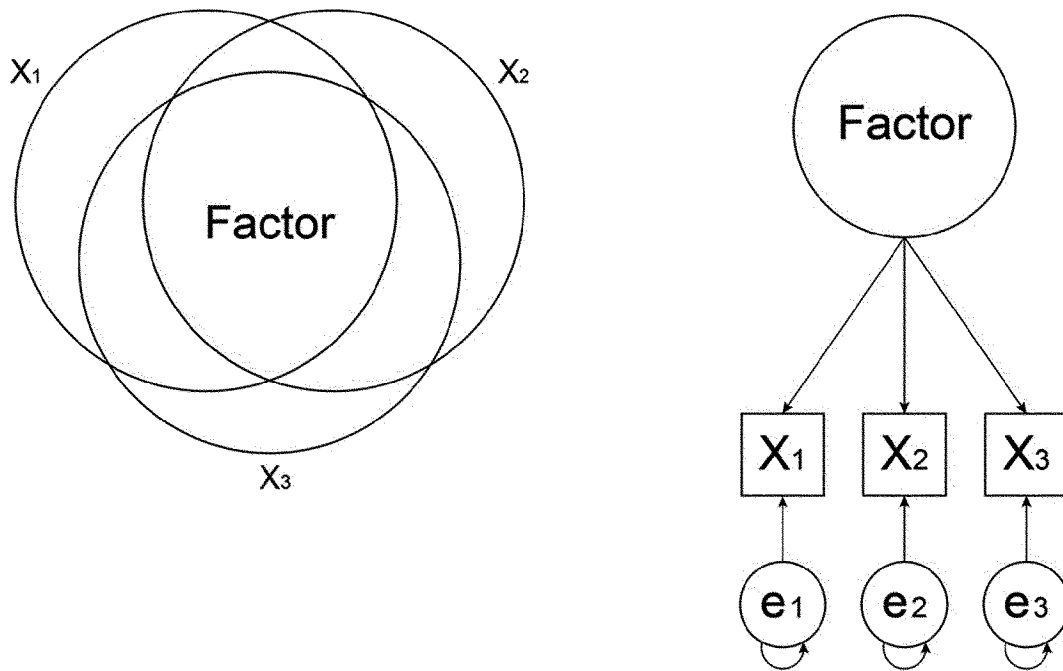
[도1]



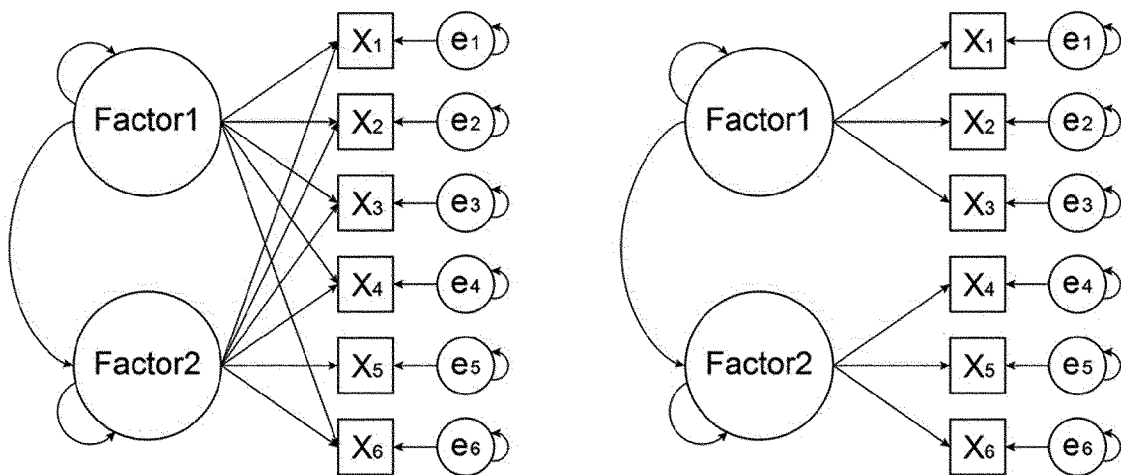
[도2]



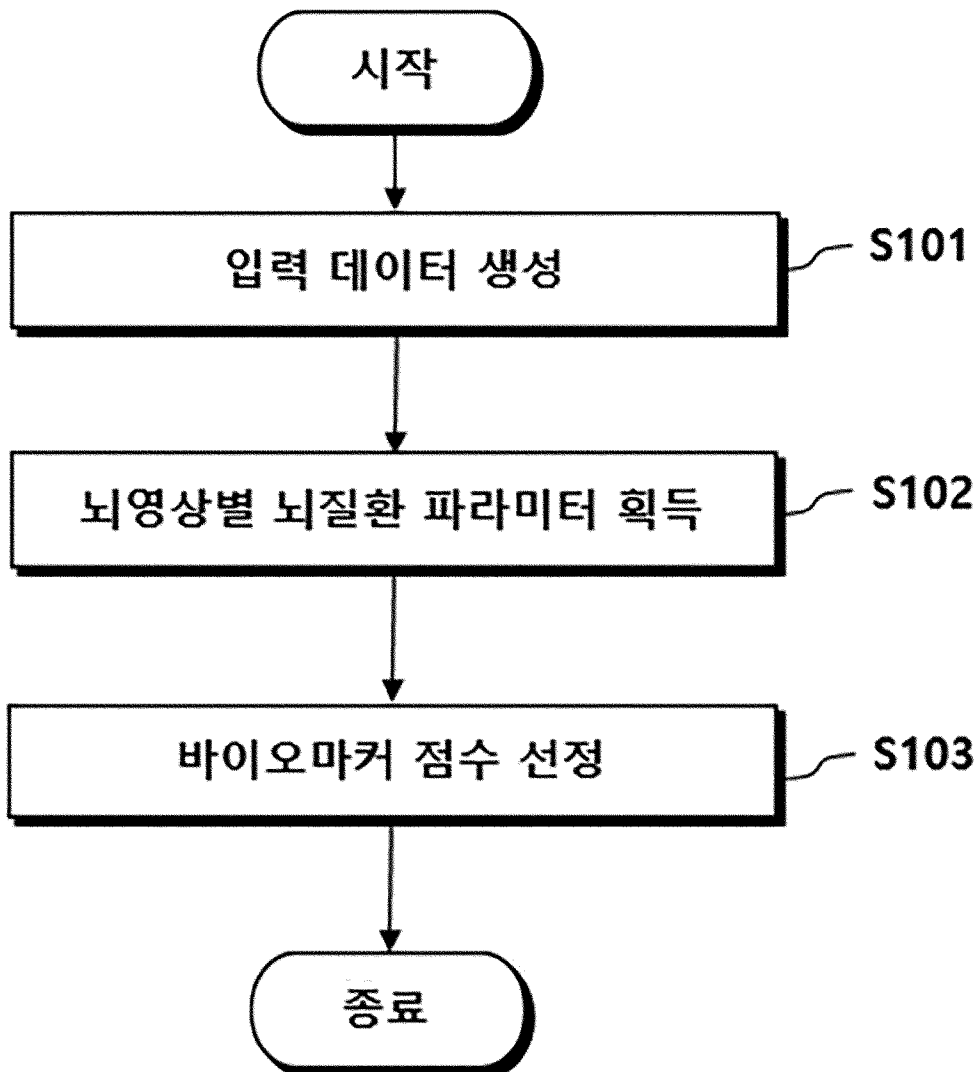
[도3]



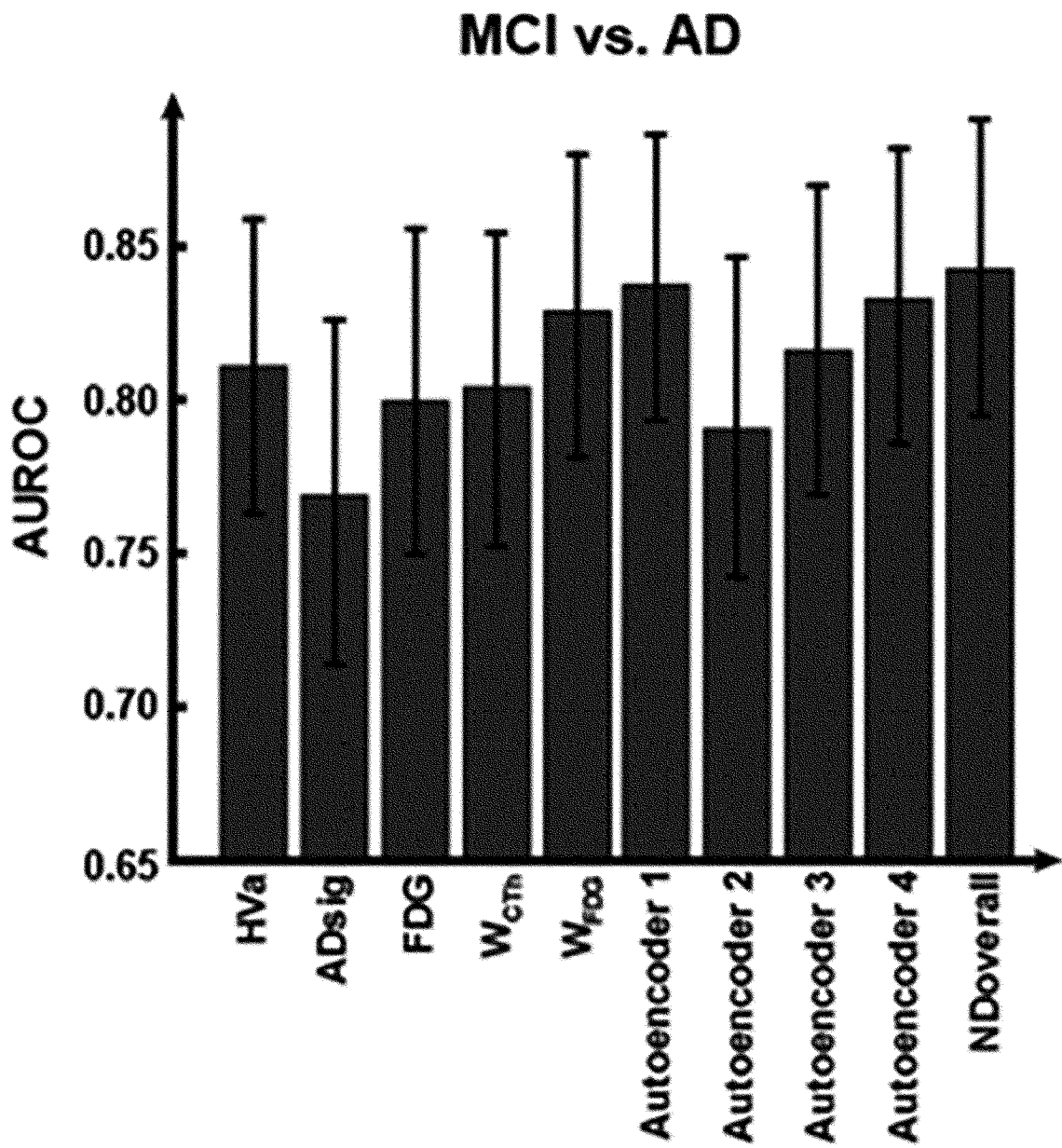
[도4]



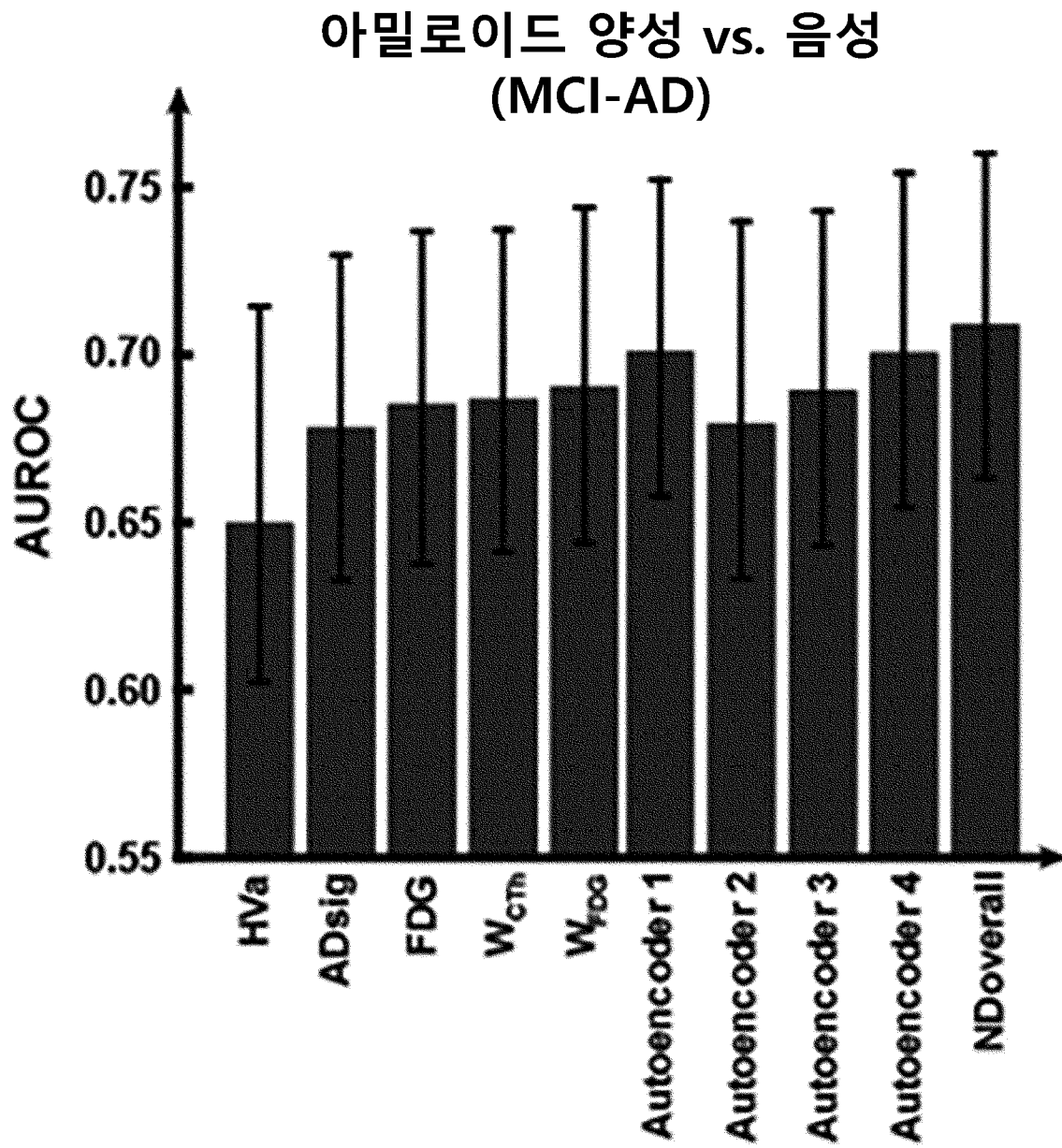
[도5]



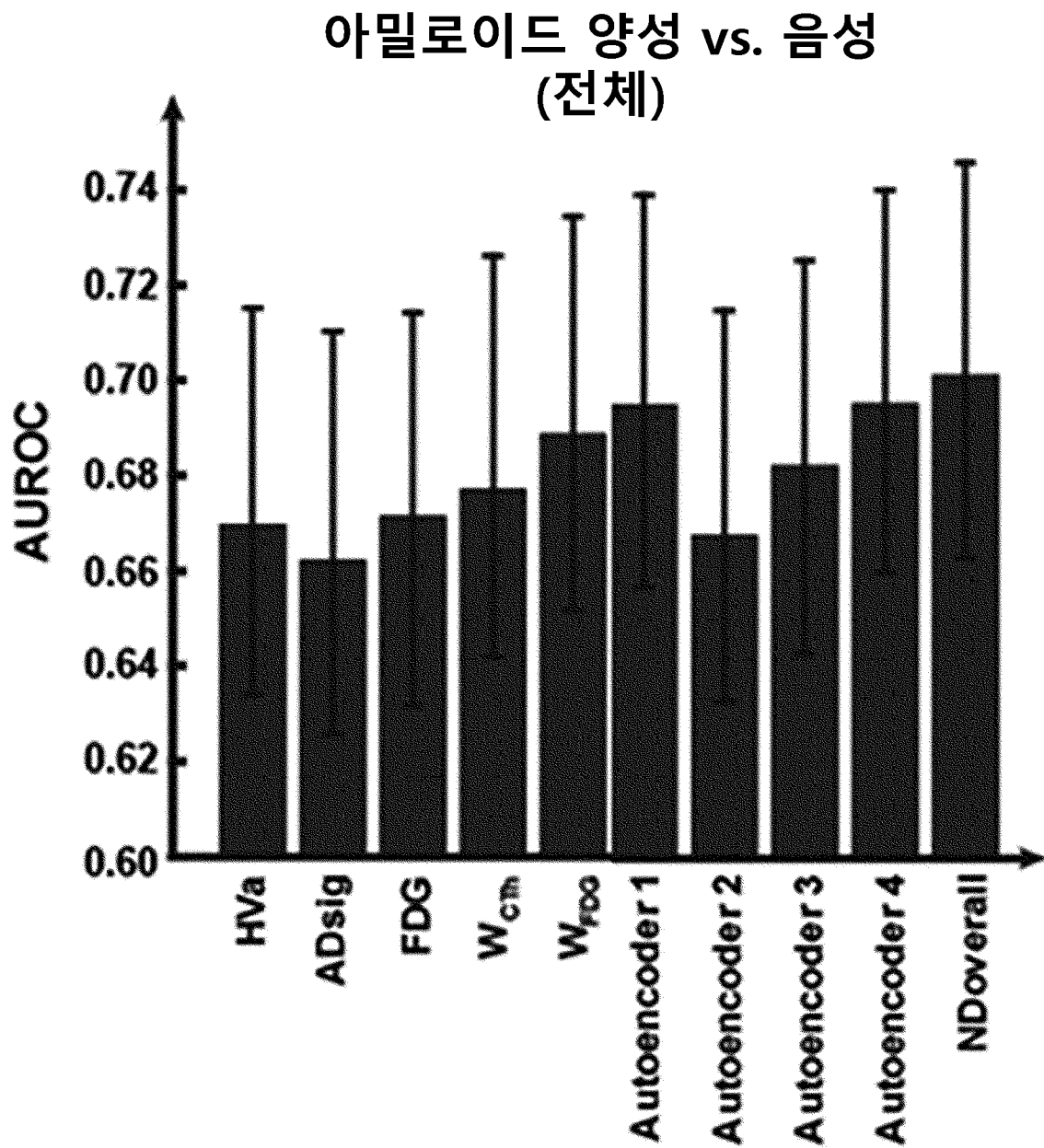
[도6]



[도7]

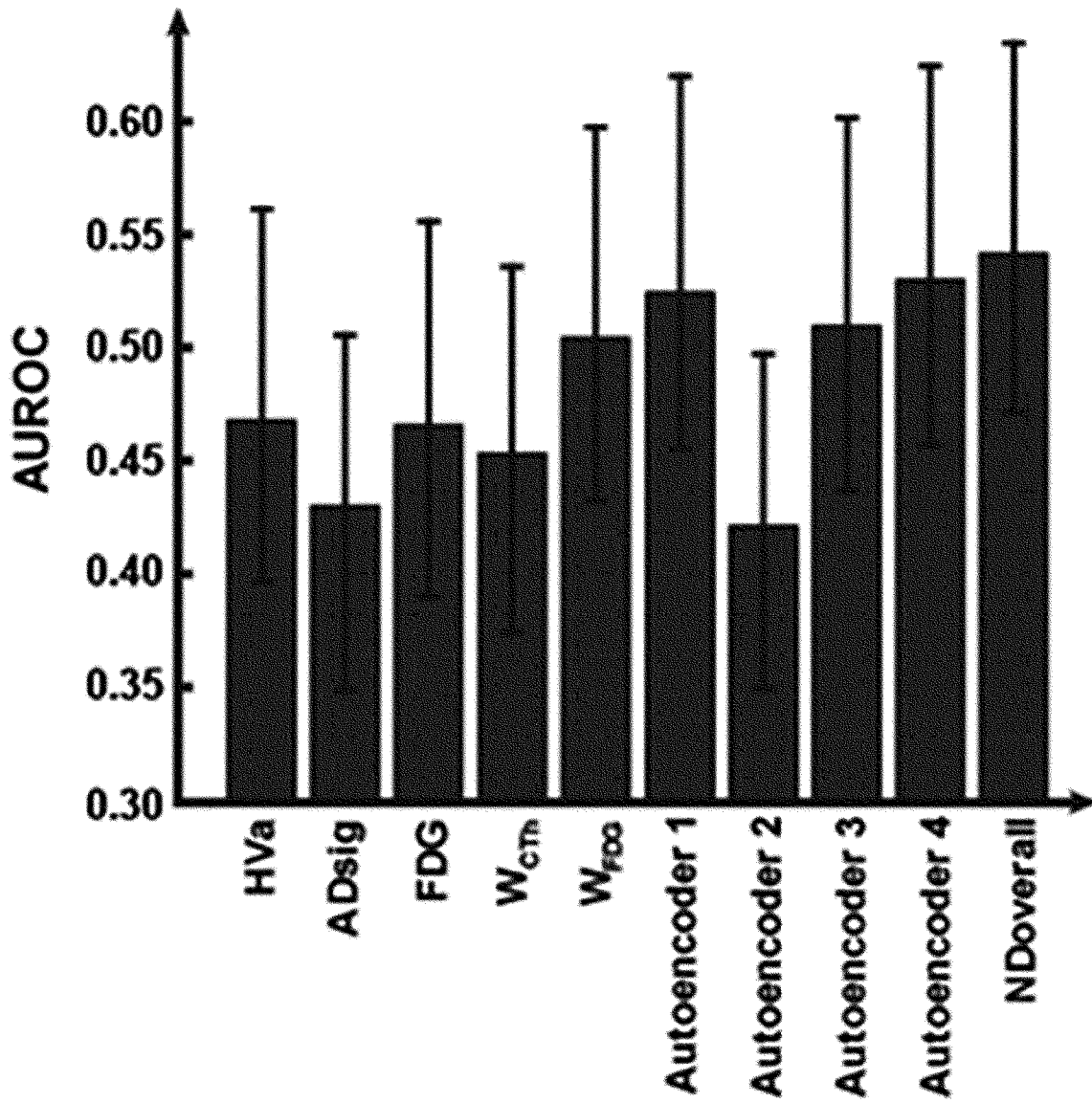


[도8]

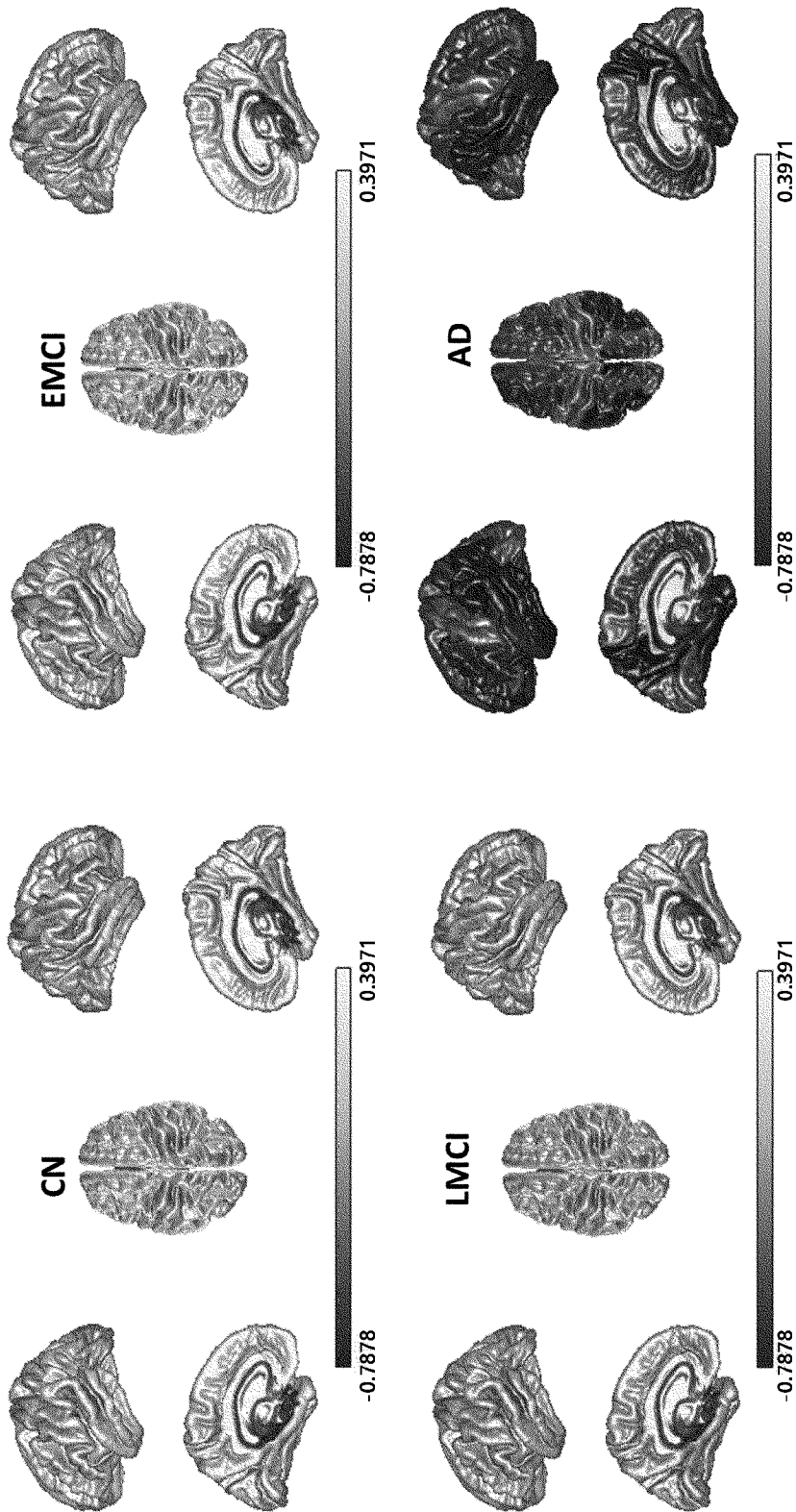


[도9]

질병 단계 분류



[도10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/004677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 5/00 (2006.01)i; A61B 5/055 (2006.01)i; A61B 6/03 (2006.01)i; G16H 50/20 (2018.01)i; G16H 50/30 (2018.01)i; G06T 7/00 (2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 5/00(2006.01); G06F 19/00(2011.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 뇌 질환(brain disease), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI), 바이오 마커(biomarker), 파라미터(parameter), 가중치(weight)																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-1696061 B1 (THE ASAN FOUNDATION) 13 January 2017 (2017-01-13) See paragraphs [0005], [0037] and [0139]-[0176]; claims 1-4 and 20; and figure 3.</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>HU, Rongyao et al. Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification. IEEE Transactions on Medical Imaging, 40(12), pp. 3843-3855, 26 July 2021. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430>. See pages 3843-3854.</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>BRUSE, Jan L. et al. A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta. BMC Med Imaging, 16(40), pp. 1-19, 31 May 2016. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas>. See pages 1-17.</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2321601 B1 (HEURON CO., LTD. et al.) 05 November 2021 (2021-11-05) See paragraphs [0070]-[0213]; and figures 1-14.</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	KR 10-1696061 B1 (THE ASAN FOUNDATION) 13 January 2017 (2017-01-13) See paragraphs [0005], [0037] and [0139]-[0176]; claims 1-4 and 20; and figure 3.	1-14	A	HU, Rongyao et al. Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification. IEEE Transactions on Medical Imaging, 40(12), pp. 3843-3855, 26 July 2021. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430>. See pages 3843-3854.	1-14	A	BRUSE, Jan L. et al. A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta. BMC Med Imaging, 16(40), pp. 1-19, 31 May 2016. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas>. See pages 1-17.	1-14	A	KR 10-2321601 B1 (HEURON CO., LTD. et al.) 05 November 2021 (2021-11-05) See paragraphs [0070]-[0213]; and figures 1-14.	1-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	KR 10-1696061 B1 (THE ASAN FOUNDATION) 13 January 2017 (2017-01-13) See paragraphs [0005], [0037] and [0139]-[0176]; claims 1-4 and 20; and figure 3.	1-14															
A	HU, Rongyao et al. Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification. IEEE Transactions on Medical Imaging, 40(12), pp. 3843-3855, 26 July 2021. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430>. See pages 3843-3854.	1-14															
A	BRUSE, Jan L. et al. A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta. BMC Med Imaging, 16(40), pp. 1-19, 31 May 2016. [Retrieved on 06 July 2023]. Retrieved from <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas>. See pages 1-17.	1-14															
A	KR 10-2321601 B1 (HEURON CO., LTD. et al.) 05 November 2021 (2021-11-05) See paragraphs [0070]-[0213]; and figures 1-14.	1-14															
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 18 July 2023		Date of mailing of the international search report 24 July 2023															
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/004677

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2021-0096292 A (NEUROZEN INC. et al.) 04 August 2021 (2021-08-04) See paragraphs [0035]-[0089]; and figures 1-11.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/004677

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
KR	10-1696061	B1	13 January 2017	KR	10-2016-0107831	A	19 September 2016
KR	10-2321601	B1	05 November 2021	CN	114343605	A	15 April 2022
				CN	114343605	B	13 December 2022
				EP	4002201	A1	25 May 2022
				JP	2022-081457	A	31 May 2022
				JP	7101856	B2	15 July 2022
				US	2022-0151539	A1	19 May 2022
KR	10-2021-0096292	A	04 August 2021	WO	2020-179950	A1	10 September 2020
				WO	2020-180135	A1	10 September 2020

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/055(2006.01)i; A61B 6/03(2006.01)i; G16H 50/20(2018.01)i; G16H 50/30(2018.01)i; G06T 7/00(2006.01)i																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 5/00(2006.01); G06F 19/00(2011.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 뇌질환(brain disease), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 바이오 마커(biomarker), 파라미터(parameter), 가중치(weight)																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-1696061 B1 (재단법인 아산사회복지재단) 2017.01.13 단락 [0005], [0037], [0139]-[0176]; 청구항 1-4, 20; 및 도면 3</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>RONGYAO HU 등, Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification, IEEE Transactions on Medical Imaging 40(12), pp. 3843-3855, 2021.07.26 검색일: 2023-07-06], 출처: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430> 페이지 3843-3854</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JAN L. BRUSE 등, A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta, BMC Med Imaging 16(40), pp. 1-19, 2016.05.31 검색일: 2023-07-06], 출처: <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas> 페이지 1-17</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2321601 B1 (주식회사 휴린 등) 2021.11.05 단락 [0070]-[0213]; 및 도면 1-14</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	KR 10-1696061 B1 (재단법인 아산사회복지재단) 2017.01.13 단락 [0005], [0037], [0139]-[0176]; 청구항 1-4, 20; 및 도면 3	1-14	A	RONGYAO HU 등, Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification, IEEE Transactions on Medical Imaging 40(12), pp. 3843-3855, 2021.07.26 검색일: 2023-07-06], 출처: < https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430 > 페이지 3843-3854	1-14	A	JAN L. BRUSE 등, A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta, BMC Med Imaging 16(40), pp. 1-19, 2016.05.31 검색일: 2023-07-06], 출처: < https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas > 페이지 1-17	1-14	A	KR 10-2321601 B1 (주식회사 휴린 등) 2021.11.05 단락 [0070]-[0213]; 및 도면 1-14	1-14
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
X	KR 10-1696061 B1 (재단법인 아산사회복지재단) 2017.01.13 단락 [0005], [0037], [0139]-[0176]; 청구항 1-4, 20; 및 도면 3	1-14															
A	RONGYAO HU 등, Multi-Band Brain Network Analysis for Functional Neuroimaging Biomarker Identification, IEEE Transactions on Medical Imaging 40(12), pp. 3843-3855, 2021.07.26 검색일: 2023-07-06], 출처: < https://ieeexplore.ieee.org/document/9494430 > 페이지 3843-3854	1-14															
A	JAN L. BRUSE 등, A statistical shape modelling framework to extract 3D shape biomarkers from medical imaging data: assessing arch morphology of repaired coarctation of the aorta, BMC Med Imaging 16(40), pp. 1-19, 2016.05.31 검색일: 2023-07-06], 출처: < https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-016-0142-z#citeas > 페이지 1-17	1-14															
A	KR 10-2321601 B1 (주식회사 휴린 등) 2021.11.05 단락 [0070]-[0213]; 및 도면 1-14	1-14															
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																	
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																	
국제조사의 실제 완료일 2023년07월18일(18.07.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년07월24일(24.07.2023)															
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 박혜련 전화번호 +82-42-481-3463															

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2021-0096292 A (주식회사 뉴로젠 등) 2021.08.04 단락 [0035]-[0089]; 및 도면 1-11	1-14

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1696061 B1	2017/01/13	KR 10-2016-0107831 A	2016/09/19
KR 10-2321601 B1	2021/11/05	CN 114343605 A	2022/04/15
		CN 114343605 B	2022/12/13
		EP 4002201 A1	2022/05/25
		JP 2022-081457 A	2022/05/31
		JP 7101856 B2	2022/07/15
		US 2022-0151539 A1	2022/05/19
KR 10-2021-0096292 A	2021/08/04	WO 2020-179950 A1	2020/09/10
		WO 2020-180135 A1	2020/09/10