(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0049591
(43) 공개일자 2025년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) *A61B 5/055* (2006.01)
G16H 30/20 (2018.01) *G16H 30/40* (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/4064 (2025.01)
A61B 5/0042 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0132189
(22) 출원일자 2023년10월05일
심사청구일자 2023년10월05일

(71) 출원인
인하대학교 산학협력단
인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)
(72) 발명자
박보용
서울특별시 관악구 조원로16길 12 신림동신도브래뉴아파트 102동 1402호
장유림
인천광역시 서구 봉수대로1440번길 29 ,103동1101호(왕길동,신명스카이뷰드림)
(74) 대리인
이준석

전체 청구항 수 : 총 1 항

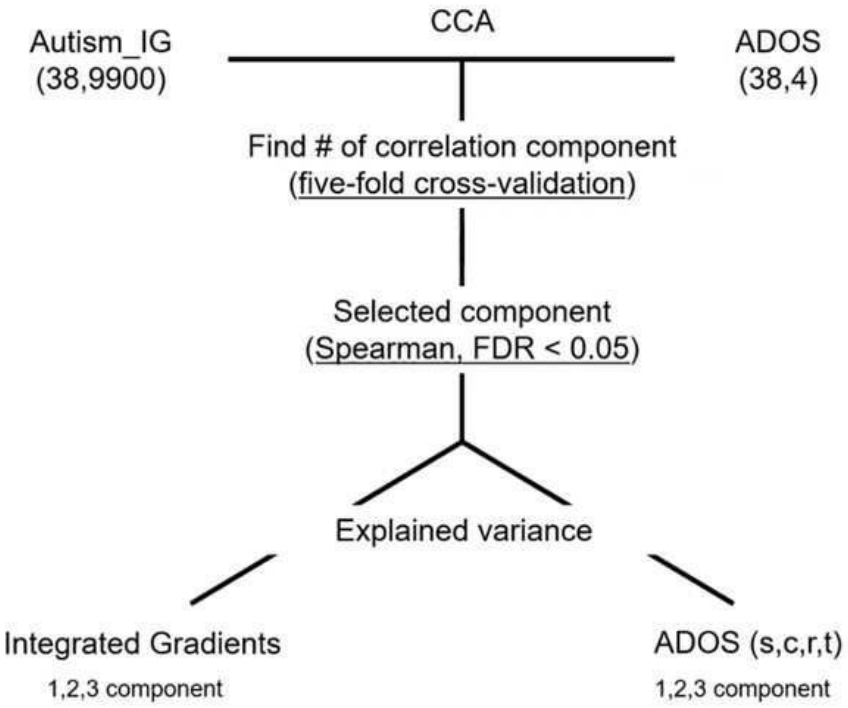
(54) 발명의 명칭 **정준상관분석을 기반으로 뇌의 구조적 연결성 잠재변수와 자폐 증상 간의 연관성을 확인하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 자폐 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 방법에 대한 것이고, 자폐증 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 데이터와 ADOS 데이터를 표준화하는 단계;, 5배 교차 검증 방식(five-fold cross-validation method)을 이용하여 상기 두 데이터간 상관관계가 가장 높은

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도11



스페이스(canonical coordinate space)와 컴포넌트를 설정하는 단계;, 상기 컴포넌트 중 유의미한 컴포넌트를 선택하는 단계;, 유의미한 컴포넌트의 설명된 분산(explained variance)을 계산하는 단계;를 포함하고, 상기 적분 경사 데이터는 제2 오토인코더를 이용하여 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;, 상기 검측용 잠재벡터를 적분 경사(Integrated gradients)기법을 이용하여 잠재적 특성에 대한 적분 경사 데이터를 계산하는 단계; 를 통해 구해지고, 상기 제2 오토인코더는 자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제2 기초 데이터를 획득하는 단계;, 상기 제2 기초 데이터를 전처리하여 제2 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;, 상기 제2 신경섬유추적지도를 기반으로, 제2 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;, 상기 제2 구조적 연결성 행렬을 제2 구조벡터로 변환하는 단계;, 상기 제2 구조벡터를 제2 오토인코더에 입력하여 제2 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제2 잠재벡터로부터 제2 재구조벡터를 생성하는 단계;, 상기 제2 구조벡터와 상기 제2 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제2 오토인코더를 학습하는 단계; 를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습되는 구성으로 이루어진다.

(52) CPC특허분류
A61B 5/055 (2022.01)
G16H 30/20 (2018.01)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711184327
과제번호 2021R1F1A1052303
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 6대 정신질환 환자들의 공통적, 특이적 뇌 형태학적 변화와 연관된 다중 스케일 세포구조, 커넥텀, 신경전달물질 분석
기 여 율 1/4
과제수행기관명 인하대학교
연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711193695
과제번호 2022-0-00448-002
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 정보통신기획평가원
연구사업명 사람중심인공지능핵심원천기술개발
연구과제명 인간처럼 회상이 가능한 인공 신경망 지속학습 플랫폼 개발
기 여 율 1/4
과제수행기관명 인하대학교 산학협력단
연구기간 2023.01.01 ~ 2023.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711179347
과제번호 00155915
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 정보통신기획평가원
연구사업명 인공지능융합혁신인재양성
연구과제명 인공지능융합혁신인재양성(인하대학교)
기 여 율 1/4
과제수행기관명 인하대학교 산학협력단
연구기간 2023.01.01 ~ 2023.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711199652
과제번호 2022R1A5A7033499
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 소상공인 경제생태계 연구센터
기 여 율 1/4
과제수행기관명 인하대학교
연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

자폐 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 방법에 있어서,

자폐증 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 데이터와 ADOS 데이터를 표준화하는 단계;

5배 교차 검증 방식(five-fold cross-validation method)을 이용하여 상기 두 데이터간 상관관계가 가장 높은 스페이스(canonical coordinate space)와 컴포넌트를 설정하는 단계;

상기 컴포넌트 중 유의미한 컴포넌트를 선택하는 단계; 및

유의미한 컴포넌트의 설명된 분산(explained variance)을 계산하는 단계;를 포함하고,

상기 적분 경사 데이터는

제2 오토인코더를 이용하여 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;

상기 검측용 잠재벡터를 적분 경사(Integrated gradients)기법을 이용하여 잠재적 특성에 대한 적분 경사 데이터를 계산하는 단계; 를 통해 구해지고,

상기 제2 오토인코더는

자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제2 기초 데이터를 획득하는 단계;

상기 제2 기초 데이터를 전처리하여 제2 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;

상기 제2 신경섬유추적지도를 기반으로, 제2 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;

상기 제2 구조적 연결성 행렬을 제2 구조벡터로 변환하는 단계;

상기 제2 구조벡터를 제2 오토인코더에 입력하여 제2 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제2 잠재벡터로부터 제2 재구조벡터를 생성하는 단계;

상기 제2 구조벡터와 상기 제2 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제2 오토인코더를 학습하는 단계; 를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습되는, 자폐 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시의 기술적 사상은 정준상관분석(CCA)를 기반으로, 뇌의 구조적 연결성에 대한 잠재변수와 자폐 증상, 또는 ADOS 데이터와의 연관성을 확인할 수 있는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 특허발명 001은 인간 대상체에서 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 진단 및 치료를 위한 방법 및 키트에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 ASD를 진단하고 치료하기 위한 컴퓨터-구현 방법에 관한 것이다. 현재의 진단 프로토콜은 ASD에서 실험실 결과가 지속적으로 비정상적이기 때문에 주로 행동 검사로 제한된다. 현재 보고된 바이오마커는 이러한 임상 수단이 가장 필요한 출생부터 유아기까지의 어린 연령의 소아 환경에 대한 조기 발병 스크린 또는 조기 진단 또는 예후 수단으로서 가능성을 가지고 있지 않다. 본 개시내용으로, ASD를 가진 대상체에서 ASD에 대한 대사체학적 프로파일, 단백질 프로파일 및 이들의 조합을 제시한다.

[0004] 특허발명 002는 MRI를 기반으로 알츠하이머 관련 바이오마커 축적 정도를 예측하는 방법 및 이를 이용한 동반진단 방법에 관한 것으로, 양전자 방출 단층 촬영 영상(positron emission tomography; PET)을 이용하거나 또는

뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자(lumbar puncture)를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 값을 직접적으로 측정하지 않고도 정확하게 대상의 뇌 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있어, 다양한 신경퇴행성 질환의 진단 및 동반진단에 이용될 수 있는 기술을 제시한다.

[0005] 특허발명 003은 딥러닝 기반의 뇌출혈 진단 방법은 영상 획득부가 환자의 뇌를 촬영함으로써 복수의 CT(CT; Computed Tomography) 영상들을 획득하는 단계; 병변 검출부가 딥러닝 모델을 통해 상기 복수의 2차원 CT 영상들로부터 뇌 출혈 병변 영역을 검출하는 단계; 뇌출혈 확률 계산부가 상기 검출된 영역에 기반하여 상기 환자의 뇌출혈 확률을 계산하는 단계; 및 상기 뇌출혈 확률 계산부가 상기 뇌출혈 확률을 출력하는 단계를 포함하는 기술을 제시한다.

[0006] 특허발명 004의 일 양상인 인공지능 기반 뇌 정보 제공 방법은, 뇌 신호 측정부의 뇌 신호 획득부가 사용자의 뇌에 근적외선을 조사하고, 상기 뇌의 대뇌 피질을 투과한 빛을 검출하는 제 1 단계; 상기 뇌 신호 측정부의 뇌 신호 처리부가 상기 검출된 빛을 기초로, 상기 사용자의 뇌 혈류 내의 헤모글로빈 산소화 정도를 판단하는 제 2 단계;, 상기 뇌 신호 측정부의 뇌 신호 분석부가 상기 판단된 헤모글로빈 산소화 정도를 기초로, 상기 사용자의 뇌의 복수의 영역 중 활성화된 적어도 하나의 뇌 활성화 영역을 추출하는 제 3 단계; 및 진단부가 일정 기간 동안 연속하여 추출된 상기 적어도 하나의 뇌 활성화 영역을 기초로, 상기 사용자의 뇌 상태를 판단하는 제 4 단계;를 포함하고, 상기 제 1 단계의 뇌 신호 획득부의 신호 수집 동작은, 상기 사용자가 움직이는 상태에서 수행될 수 있는 기술을 제시한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) KR 10-2023-0074216 (공개일자 : 2023년 05월 26일)

(특허문헌 0002) KR 10-2023-0120031 (공개일자 : 2023년 08월 16일)

(특허문헌 0003) KR 10-2022-0121217 (공개일자 : 2022년 08월 31일)

(특허문헌 0004) KR 10-2288267 (등록일자 : 2021년 08월 04일)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 개시의 기술적 사상은 자폐 환자의 뇌에 대한 데이터와 기존의 자폐 진단방법인 ADOS 데이터간의 연관성을 확인할 수 있는 방법을 제시한다.

[0010] 또한, 본 발명의 다른 해결 과제는 뇌 구조적 연결성의 잠재적 특징을 이용한 자폐 진단 프레임워크를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따른 자폐 환자의 적분 경사 값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 방법은 자폐증 환자의 적분 경사 데이터와 ADOS 데이터를 표준화하는 단계;, 5배 교차 검증 방식(five-fold cross-validation method)을 이용하여 상기 두 데이터간 상관관계가 가장 높은 스페이스(canonical coordinate space)와 컴포넌트를 설정하는 단계;, 상기 컴포넌트 중 유의미한 컴포넌트를 선택하는 단계;, 유의미한 컴포넌트의 설명된 분산(explained variance)을 계산하는 단계;를 포함하고, 상기 적분 경사 데이터는 제2 오토인코더를 이용하여 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;, 상기 검측용 잠재벡터를 적분 경사(Integrated gradients)기법을 이용하여 잠재적 특성에 대한 적분 경사 데이터를 계산하는 단계; 를 통해 구해지고, 상기 제2 오토인코더는 자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제2 기초 데이터를 획득하는 단계;, 상기 제2 기초 데이터를 전처리하여 제2 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;, 상기 제2 신경섬유추적지도를 기반으로, 제2 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;, 상기 제2 구조적 연결성 행렬을 제2 구조벡터로 변환하는 단계;, 상기 제2

구조벡터를 제2 오토인코더에 입력하여 제2 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제2 잠재벡터로부터 제2 재구조벡터를 생성하는 단계;, 상기 제2 구조벡터와 상기 제2 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제2 오토인코더를 학습하는 단계;를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습되는 구성을 포함한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명은 자폐 환자의 뇌에 대한 데이터와 기존의 자폐 진단방법인 ADOS 데이터간의 연관성을 확인할 수 있는 방법을 제시한다.

[0015] 또한, 본 발명은 뇌 구조적 연결성의 잠재적 특징을 이용한 자폐 진단 프레임워크에 대한 것으로, 자폐 환자의 뇌에 대한 데이터와 정상인의 그것과 비교하여 AI 기술을 기반으로 진단할 수 있는 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도1은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경섬유추적지도를 도시한 것이다.

도2는 본 발명의 일 실시예에 따른 구조적 연결성 행렬을 도시한 것이다.

도3은 본 발명의 일 실시예에 따른 구조적 연결성 행렬의 대칭성을 표시한 것이다.

도4는 본 발명의 일 실시예에 따른 오토인코더의 학습 방법을 요약한 순서도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 오토인코더의 작동 과정을 설명하고, 잠재변수(latent variable)의 도출 과정을 도시한 것이다.

도 6는 본 발명의 일 실시예에 따라 뇌를 Schaefer atlas를 기반으로 200개의 구획들(parcels)로 분류한 것을 도시한 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사 기법에 투입되는 이미지를 설명하기 위한 개념도이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사 기법을 설명하는 그래프 및 수식이다.

도 9은 본 발명의 일 실시예에 따른 CCA(Canonical correlation analysis) 기법을 보충 설명하기 위한 이미지 및 수식이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 과정을 요약한 순서도이다.

도 11는 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 데이터 간의 연관성을 분석하는 전체적인 방법을 도시한 것이다.

도 12은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 데이터 간의 연관성을 분석한 예시적인 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 첨부 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명한다. 도면상의 동일한 구성요소에 대해서는 동일한 참조부호를 사용하고, 이들에 대한 중복된 설명은 생략한다.

[0019] 도1은 본 발명의 일 실시예에 따른 신경섬유추적지도를 도시한 것이다. 도2는 본 발명의 일 실시예에 따른 구조적 연결성 행렬을 도시한 것이다. 도3은 본 발명의 일 실시예에 따른 구조적 연결성 행렬의 대칭성을 표시한 것이다. 도4는 본 발명의 일 실시예에 따른 오토인코더의 학습 방법을 요약한 순서도이다. 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 오토인코더의 작동 과정을 설명하고, 잠재변수(latent variable)의 도출 과정을 도시한 것이다. 도 6는 본 발명의 일 실시예에 따라 뇌를 Schaefer atlas를 기반으로 200개의 구획들(parcels)로 분류한 것을 도시한 것이다. 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사 기법에 투입되는 이미지를 설명하기 위한 개념도이다. 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사 기법을 설명하는 그래프 및 수식이다. 도 9은 본 발명의 일 실시예에 따른 CCA(Canonical correlation analysis) 기법을 보충 설명하기 위한 이미지 및 수식이다. 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 과정을 요약한 순서도이다.

도 11는 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 데이터의 연관성을 분석하는 전체적인 방법을 도시한 것이다. 도 12은 본 발명의 일 실시예에 따른 적분 경사값과 ADOS 데이터의 연관성을 분석한 예시적인 결과를 나타낸 것이다.

[0020] 본 발명은 뇌의 구조적 연결성의 잠재적 특징을 이용한 자폐 진단 방법에 대한 것일 수 있다.

[0021] 본 발명의 일 실시예에 대하여 기술한다.

[0022] 뇌의 구조적 연결성의 잠재적 특징을 이용한 자폐 진단 방법에 있어서,

[0023] 제1 오토인코더를 이용하여 제1 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;

[0024] 제2 오토인코더를 이용하여 제2 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;

[0025] 상기 제1 검측용 잠재벡터 및 상기 제2 검측용 잠재벡터를 각각 적분 경사(Integrated gradients)기법을 이용하여 잠재적 특성에 대한 제1 기여도 및 제2 기여도를 계산하는 단계; 및

[0026] 상기 제1 기여도와 상기 제2 기여도의 차이를 확인하는 단계;

[0027] 를 포함하고,

[0028] 상기 제1 오토인코더는

[0029] 정상인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제1 기초 데이터를 획득하는 단계;

[0030] 상기 제1 기초 데이터를 전처리하여 제1 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;

[0031] 상기 제1 신경섬유추적지도를 기반으로, 제1 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;

[0032] 상기 제1 구조적 연결성 행렬을 제1 구조벡터로 변환하는 단계;

[0033] 상기 제1 구조벡터를 제1 오토인코더에 입력하여 제1 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제1 잠재벡터로부터 제1 재구조벡터를 생성하는 단계; 및

[0034] 상기 제1 구조벡터와 상기 제1 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제1 오토인코더를 학습하는 단계;를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습되고,

[0035] 상기 제2 오토인코더는

[0036] 자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제2 기초 데이터를 획득하는 단계;

[0037] 상기 제2 기초 데이터를 전처리하여 제2 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;

[0038] 상기 제2 신경섬유추적지도를 기반으로, 제2 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;

[0039] 상기 제2 구조적 연결성 행렬을 제2 구조벡터로 변환하는 단계;

[0040] 상기 제2 구조벡터를 제2 오토인코더에 입력하여 제2 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제2 잠재벡터로부터 제2 재구조벡터를 생성하는 단계;

[0041] 상기 제2 구조벡터와 상기 제2 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제2 오토인코더를 학습하는 단계; 를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습된다.

[0042] 본 발명의 자폐 진단 방법은 제1 오토인코더를 이용하여 검측용 제1 잠재벡터를 추출하고, 제2 오토인코더를 이용하여 검측용 제2 잠재벡터를 추출하며, 두 잠재벡터는 적분 경사 기법을 적용하여 잠재적 특성에 대한 제1 기여도 및 제2 기여도를 계산할 수 있다.

[0043] 이하 제1 오토인코더, 제2 오토인코더, 기여도 등에 대한 구체적인 설명을 한다.

[0044] 제1 오토인코더와 제2 오토인코더는 각각 서로 다른 군의 학습데이터를 통해 학습되는 AI 기반의 딥러닝 모델일 수 있다.

[0045] 기본적으로, 오토인코더는 딥러닝 기술의 한 종류로서, 학습을 통해 입력 데이터의 중요한 특징(feature)을 추출하는 인공 신경망이다. 즉, 오토인코더는 신경망을 이용하여 입력 데이터의 중요한 특징들만 뽑아낸 후에 이 특징들로부터 다시 입력 데이터를 복원하는 기술로 이해할 수 있다.

[0046] 다만, 위와 같은 오토인코더는 학습 데이터의 종류, 학습의 방법 등에 따라 특징(feature)를 추출하는 방법이 차별화될 수 있다.

[0047] 본 발명에 있어서, 제1 오토인코더를 학습시키는 학습 데이터는 근본적으로 정상인의 뇌에 대한 데이터일 수 있다.

[0048] 제2 오토인코더를 학습시키는 학습 데이터는 근본적으로 자폐인의 뇌에 대한 데이터일 수 있다.

[0049] 보다 구체적으로 제1 및 제2 오토인코더에 대한 기술한다.

[0050] 제1 오토인코더는 정상인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 학습의 기초가 되는 제1 기초 데이터를 확보할 수 있다. 이러한 제1 기초 데이터를 전처리하여 도 1과 같이 제1 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성할 수 있다.

[0051] 이후, 도2와 같이 이러한 제1 신경섬유추적지도를 기반으로 뇌의 각 구간별로 신호가 연결되어 있는 정도를 표현하는 제1 구조적 연결성(Structural Connectivity) 행렬을 생성할 수 있다. 이후, 제1 구조적 연결성 행렬로부터 복수의 수로 구성되어 있는 1채널의 제1 구조벡터를 생성할 수 있다. 이러한 제1 구조벡터가 직접적으로 제1 오토인코더를 학습시키는 학습 데이터일 수 있다. 이러한 제1 구조벡터를 오토인코더에 입력하여 제1 잠재벡터로 인코딩되고, 다시 제1 잠재벡터가 디코딩되는 과정을 통해 제1 구조벡터를 재구성하는 제1 재구조벡터를 생성한다.

[0052] 제1 오토인코더는 결국 제1 구조벡터와 제1 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 학습되어질 수 있다.

[0053] 제2 오토인코더를 학습하는 과정은 제1 오토인코더와 동일하나, 학습 데이터의 기초가 되는 데이터가 자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상 촬영한 제2 기초 데이터로 한다는 것에 차이가 있다.

[0054] 결국 제1 오토인코더와 제2 오토인코더는 각각 정상인의 뇌에 대한 정보와 자폐인의 뇌에 대한 정보를 각각 입력하고 출력되는 값과의 오차를 감소하는 방향으로 학습되는 딥러닝 모델로 기술할 수 있다.

[0055] 즉, 도1은 제1 및 제2 신경섬유추적지도를 나타내는 도면일 수 있고, 도2는 제1 및 제2 구조적 연결성 행렬을 나타내는 도면일 수 있다.

[0056] 또한, 제1 오토인코더와 제2 오토인코더를 학습하는 과정 중, 상술한 바와 같이 오차를 줄이는 방향으로 학습되어진다는 것은 손실함수(Loss Function) 을 적용한다는 것을 의미할 수 있다. 본 발명에서는 다양한 방법의 손실함수가 적용될 수 있지만, 바람직하게는 하기와 같은 손실함수를 적용할 수 있다.

[0057] 또한, 본 발명에 있어서, 잠재변수는 잠재벡터와 동일한 의미로 해석될 수 있다.

[0058] 이하 본 발명에서 각 용어 및 기능들에 대한 구체적인 설명을 기술한다.

[0059] 확산 자기공명영상(Diffusion MRI): 뇌 조직 내 물분자의 미세운동에 의한 확산 정도를 측정하는 영상 기법을 의미할 수 있다.

[0060] 신경섬유추적지도(Tractography): 뇌 백질(white matter) 내 물분자의 확산 정도를 측정하는 확산 텐서 이미징(Diffusion Tensor Imaging)으로부터 백질 내 신경섬유(neuronal fiber)들이 연결된 경로를 구현하는 기술일 수 있다. 확산 텐서 이미징은 물 분자의 확산을 다양한 방향으로 측정함으로써 신경섬유의 방향성을 추적할 수 있게 해주며, 이를 기반으로 신경섬유 경로를 재구성하여 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성할 수 있다.

[0061] 구조적 연결성(Structural Connectivity): 서로 다른 뇌 영역 간 신경섬유가 어느 정도의 강도로 연결되어 있는지를 정량화한 행렬일 수 있다. N개의 뇌 영역이 정의되었다면, NxN 크기의 연결성 행렬이 정의되며, 행렬의 각 요소는 신경섬유 연결 강도를 의미할 수 있다.

[0062] 적분 경사(Integrated Gradients): 입력에 대한 기여도를 추정하는 방법으로써, 입력 데이터의 기준점(baseline)부터 실제 입력까지의 경로를 설정하고, 그 경로를 따라 예측을 수행하는 데 경사(gradient)가 변화하는 정도를 파악하는 방법일 수 있다. 이를 통해 입력의 각 픽셀의 재구성 기여도를 추정할 수 있다.

[0063] 이하 구조적 연결성 행렬의 전처리(preprocessing)에 대하여 설명한다.

[0064] 신경섬유추적지도(Tractography)를 위한 확산 자기공명영상 전처리 수행은 영상 왜곡 보정, 머리 움직임 보정, 확산 텐서 계산, 텐서 기반의 신경섬유 경로 추적의 과정을 통해 이루어질 수 있다.

[0065] 생성한 신경섬유 다발을 서로 다른 200개의 뇌 영역으로 매핑시켜 200x200 크기의 구조적 연결성(Structural

connectivity) 행렬을 생성할 수 있다. 이때, 뇌의 영역은 도6에서 표현하고 있듯이, Schaefer atlas를 기반으로 200개의 구획들(parcels)로 분류 및 정의할 수 있다.

[0066] 도3을 참조하면 알 수 있듯이, 구조적 연결성 행렬은 대칭 행렬일 수 있다. 따라서, upper triangular 부분만 입력 데이터로 사용할 수 있다. 또한, 각 반구(hemisphere)에 대한 연결성만 고려하고자 왼쪽 반구의 연결성(빨간 세모)과 오른쪽 반구의 연결성(파란 세모) 부분의 값을 1차원 벡터 형태로 변환할 수 있으며, 여기서 변환된 것이 바로 전술한 바와 같은 구조벡터일 수 있다.

[0067] 구조벡터는 본 발명에서 제1 구조벡터, 제2 구조벡터 등으로 표현될 수 있다.

[0068] 따라서 도5를 참조하면, 구조벡터에 포함된 데이터의 수는 $[(100x99)/2]\,x\,2 = 9900$ 개이며, 이러한 데이터가 오토인코더의 입력 데이터로 사용될 수 있다.

[0069] 재구성한 1차원벡터 형태의 데이터에서 나이, 성별, 기관 변수 등을 통제할 수 있다.

[0070] 다음으로 본 발명에 있어서, 적분 경사 기법에 대해 보다 구체적인 설명을 한다.

[0071] 도 8을 참조하면, 입력데이터 값(feature value)을 아무런 정보가 없는 기준점(baseline)부터 실제의 입력 데이터인 구조적 연결성 행렬로 점차 강도(Intensity)를 올려가면서 기본 데이터에 비하여 원본 데이터가 얼마나 모델의 재건에 기여했는지 확인하는 것을 의미할 수 있다.

[0072] 예를 들어, 도 7과 같이 강아지의 이미지를 인풋데이터로 설정하는 경우를 살펴본다. 강아지의 몸통의 일부가 제거된 이미지를 오토인코더에 입력하였을 경우에는 이미 충분히 학습된 오토인코더라면 거의 완전한 강아지의 이미지가 다시 재건될 것이다. 왜냐하면 강아지의 몸통부분은 강아지만의 특색을 나타내는 정도가 비교적 적을 것이기 때문이다.

[0073] 그러나, 강아지의 코부분을 제외하고 오토인코더에 입력하였을 경우에는 강아지의 이미지 재건에 있어서, 불완전한 강아지 이미지가 출력될 수 있을 것이다. 이는 강아지의 코 부분은 강아지만의 특징이 비교적 많이 포함되어 있어서, 이러한 부분이 제외된 채 입력된다면 이미지 재건에 제한사항이 충분히 생길 수 있을 것이기 때문이다. 따라서, 강아지의 코 부분에 대한 데이터는 기여도가 높은 것이다.

[0074] 이렇게 기본 데이터에서부터 원본 데이터까지의 모든 부분에서의 기울기(gradients)를 계산하고 이러한 모든 gradients를 누적하여 평균을 구할 수 있다.

[0075] 이와 같이 전술한 바와 같이 구조적 연결성 행렬을 기준점에서부터 점차 강도를 올려가며 입력하면서 모델의 재건에 기여한 정도가 높은 부분이 어디인지를 판단하는 것이 본 발명의 핵심 내용 중 하나일 수 있다.

[0076] 따라서 본 발명은 잠재변수 각각의 기여도를 수치화하고, 이것이 정상인과 자폐아가 다를 것이라는 가정 하에 설명될 수 있는 기술일 수 있다. 도 8을 참조하면, 기여도(Attribution)의 정의와 계산하는 방법이 도시되어 있다.

[0077] 상술한 적분 경사 기법 자체는 이미 공지되어 있는 기법으로서, 당업자라면 충분히 인지할 수 있는 개념으로 보다 구체적인 설명은 생략한다. 다만, 이와 같은 적분 경사 기법을 자폐증의 진단 방법의 일환으로서 적용한다는 것은 유기적 결합을 통해 새로운 기법을 도출한 것이다.

[0078] 나아가, 위와 같이 구한 적분 경사값의 그룹간 비교는 아래와 같이 기술될 수 있다.

[0079] 적분 경사 값의 그룹 비교는 (1) 자폐 환자군과 정상 발달군에서 계산한 적분 경사 값을 각 피험자별로 표준화(Z-score) 한 후, 독립표본 t-검정을 진행하고 유의확률은 1000번의 순열 검정(permutation t-test)을 통해 계산할 수 있다. (2) 다중 비교 보정을 위해 False Discovery Rate(FDR)를 적용하였고, FDR<0.05를 보이는 요소를 집단 간 유의한 차이가 있다고 판단할 수 있다. (3) t-통계량을 뇌 기능적 네트워크에 따라 요약(visual, somatomotor, dorsal attention, ventral attention, limbic, frontoparietal, default-mode networks) 할 수 있다.

[0080] 본 발명의 또 다른 실시예는 자폐 환자군의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 값(Integrated gradients values)과 ADOS 점수와의 연관성을 확인하는 기술에 대한 것일 수 있다.

[0081] 이하 본 발명의 다른 실시예에 대하여 기술한다.

[0082] 자폐증 환자의 뇌 구조적 데이터로부터 얻은 적분 경사 데이터와 ADOS 데이터를 표준화하는 단계;

[0083] 5배 교차 검증 방식(five-fold cross-validation method)을 이용하여 상기 두 데이터간 상관관계가 가장 높은 스페이스(canonical coordinate space)와 컴포넌트를 설정하는 단계;

[0084] 상기 컴포넌트 중 유의미한 컴포넌트를 선택하는 단계;

[0085] 유의미한 컴포넌트의 설명된 분산(explained variance)을 계산하는 단계;를 포함하고,

[0086] 상기 적분 경사 데이터는

[0087] 제2 오토인코더를 이용하여 검측용 잠재벡터를 추출하는 단계;

[0088] 상기 검측용 잠재벡터를 적분 경사(Integrated gradients)기법을 이용하여 잠재적 특성에 대한 적분 경사 데이터를 계산하는 단계; 를 통해 구해지고,

[0089] 상기 제2 오토인코더는

[0090] 자폐인의 뇌를 확산 자기공명영상(diffusion MRI) 촬영하여 제2 기초 데이터를 획득하는 단계;

[0091] 상기 제2 기초 데이터를 전처리하여 제2 신경섬유추적지도(Tractography)를 생성하는 단계;

[0092] 상기 제2 신경섬유추적지도를 기반으로, 제2 구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계;

[0093] 상기 제2 구조적 연결성 행렬을 제2 구조벡터로 변환하는 단계;

[0094] 상기 제2 구조벡터를 제2 오토인코더에 입력하여 제2 잠재벡터로 압축한 후, 상기 제2 잠재벡터로부터 제2 재구조벡터를 생성하는 단계;

[0095] 상기 제2 구조벡터와 상기 제2 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 상기 제2 오토인코더를 학습하는 단계; 를 포함하는 학습과정을 복수회 반복하여 학습된다.

[0096] 본 발명은 구조적인 자폐 특성 말고도 ADOS라는 자폐 행동지표와 전에 구한 적분 경사 값과의 연관성을 확인할 수 있는 기술에 대한 것이다.

[0097] 또한, 본 발명에 있어서, 적분 경사 값이란, 전술한 <뇌의 구조적 연결성의 잠재적 특징을 이용한 자폐 진단 방법> 에서 설명한 내용과 동일한 의미로 해석되는 값일 수 있다.

[0098] 이하 자폐 또는 자폐 스펙트럼과 ADOS에 대한 간략한 설명을 기술한다.

[0099] 자폐 스펙트럼(Autism Spectrum Disorder: ASD)은 전통적인 자폐뿐만 아니라 넓은 범위에서 자폐의 성향을 보이는 장애를 통칭하는 용어로서, 현재 자폐 스펙트럼 진단에 가장 신뢰도를 가지는 ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule) 검사(ADOS 검사의 타입에 따라 ADOS-2 등으로 구분되나, 이하 이들을 ADOS로 통칭하기로 한다)의 경우 전체 평점이 10점 이하인 경우를 비스펙트럼, 11점부터 15점까지를 자폐 스펙트럼, 16점 이상을 자폐증으로 구분한다.

[0100] 따라서, 자폐와 자폐 스펙트럼은 정도의 차이로 구분되는 개념이며, 이하의 설명에 있어서 '자폐 스펙트럼'은 전통적인 개념에서의 자폐를 포함하는 것을 가정한다.

[0101] 한편, 자폐 스펙트럼 진단을 위한 상술한 ADOS 검사의 경우, 통상적으로 30분, 길게는 1시간 가량 검사자가 환아에게 자연스러운 사회적 상황을 제공하고 어떻게 반응하는지를 살피는 도구이다. 즉, 단순하게는 호명하는 것부터 시작해서 상상 놀이를 시도하는 것까지 여러 장면들을 제공하고 아이의 반응을 점수화하는 방식이다.

[0102] ADOS 에서는 검사자 또는 보호자를 통해 제공하는 자극 상황을 '밀어주기'로 지칭하며, 이러한 밀어주기들이 유형별로 제한된 횟수가 매뉴얼에 자세히 제시되고, 이에 따라 환아에 제공된 자극에 따른 환아의 반응을 관찰하여 점수화하는 방법을 의미할 수 있다.

[0103] 본 발명의 목적은 자폐아의 뇌의 데이터를 기반으로 생성된 잠재벡터의 기여도와 ADOS를 기반으로 생성된 데이터의 관계성을 찾는 것을 의미할 수 있다.

[0104] 이하 본 발명에 대한 구체적인 과정을 서술한다.

[0105] 도 9을 참조하면, 본 발명을 설명함에 있어, 정준 상관 관계 분석 방법(Canonical correlation Analysis, CCA)은 각 변수 그룹에 속한 변수들의 선형 결합의 상관계수를 이용하여 변량 X와 변량 Y간의 연관성을 최대화하는 것이 가능하도록 변수 그룹들간의 연관성을 파악하는 방법일 수 있다.

[0106] 이러한 정준 상관 관계 분석(Canonical correlation analysis; CCA)을 활용하여 전술한 적분 경사 값과 ADOS 점수 간의 연관성을 파악하는 기술일 수 있다.

[0107] 즉, 변량 X와 변량 Y이 관계성을 최대화하는 것이 가능한 변량 u와 변량 v를 생성하고, u=aX, v=bY로 표현할 수 있다. 여기서, a와 b는 선형결합들 사이의 상관관계가 최대가 되도록 하는 가중치를 나타낸다.

[0108] 본 발명에서는 u는 적분 경사 값이 스페이스(canonical coordinate space)로 투영된 컴포넌트를 의미할 수 있고, v는 ADOS 데이터가 스페이스(canonical coordinate space)로 투영된 컴포넌트를 의미할 수 있다.

[0109] 도 10를 참조하면, 본 발명은 5배 교차 검증 방식(five-fold cross-validation method)을 이용하여 상관관계를 규명할 수 있다. 즉, 컴포넌트의 개수를 찾을 수 있다.

[0110] 다음으로, 스피어만(Spearman) 관계와 FDR(False Discovery Rate)이 0.05보다 작은 값을 유의미한 컴포넌트로 선택할 수 있다.

[0111] 이는 각각의 데이터셋에서 상관된 구조를 얼마나 잘 설명할 수 있는지에 대한 지표일 수 있다.

[0112] 다음으로, 각각의 데이터셋에 대해서 설명된 분산을 구할 수 있다.

[0113] 설명된 분산(explained variance)은 위와 같은 각각의 두 데이터셋에서 상관된 구조를 얼마나 잘 설명할 수 있는지에 대한 지표일 수 있다.

[0114] 높은 값을 갖는 설명된 분산은 CCA가 두 데이터 집합간의 상관관계를 잘 파악하고 있다는 것을 의미할 수 있다.

[0115] 본 발명의 일 실시예에 대하여 요약해보면, 정준상관분석(Canonical correlation analysis; CCA)을 활용하여 적분 경사 값과 ADOS 점수 간의 연관성을 파악할 수 있는 기술에 대한 것이다. 이러한 연관성을 확인하는 데, 각 변수들이 어느 정도의 강도로 영향을 미치는지를 설명된 분산(explained variance)을 통해 정량화하는 기술일 수 있다.

[0116] 여기서 설명된 분산(explained variance)이란, 주어진 데이터의 분산을 설명하는 비율을 의미할 수 있다.

[0117] 이하, 본 발명의 실시예에 따른 적용 결과를 제시한다.

[0118] 도 12를 참조하면, 자폐 환자군의 적분 경사(Integrated gradients)와 ADOS와의 연관성을 설명할 수 있다.

[0119] 도12(a)는 독립/종속변수의 선형결합식 간 유의한 상관관계를 보인 3쌍의 데이터 집합을 의미할 수 있다.

[0120] 즉, 상술한 변량 v와 u의 두 컴포넌트간의 상관정도가 높다는 것을 의미한다.

[0121] 도 12(b)는 ADOS의 설명된 분산(explained variance)을 의미할 수 있다.

[0122] 커뮤니케이션 스코어가 가장 상관이 되어 있다는 것을 의미한다.

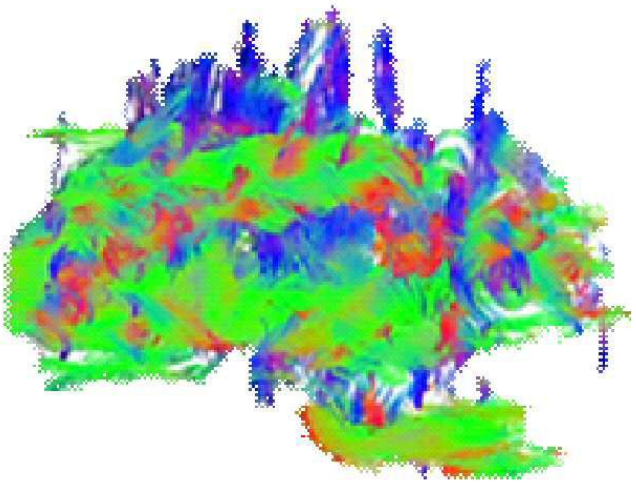
[0123] 도12(c)는 적분 경사(Integrated gradients) 값의 설명된 분산(explained variance)을 의미할 수 있다.

[0124] ADOS의 의사소통에 해당하는 점수와 적분 경사 값의 default-mode 네트워크 내, somatomotor-visual/limbic/frontoparietal 네트워크 간 연관성이 큰 것으로 나타남을 확인할 수 있다.

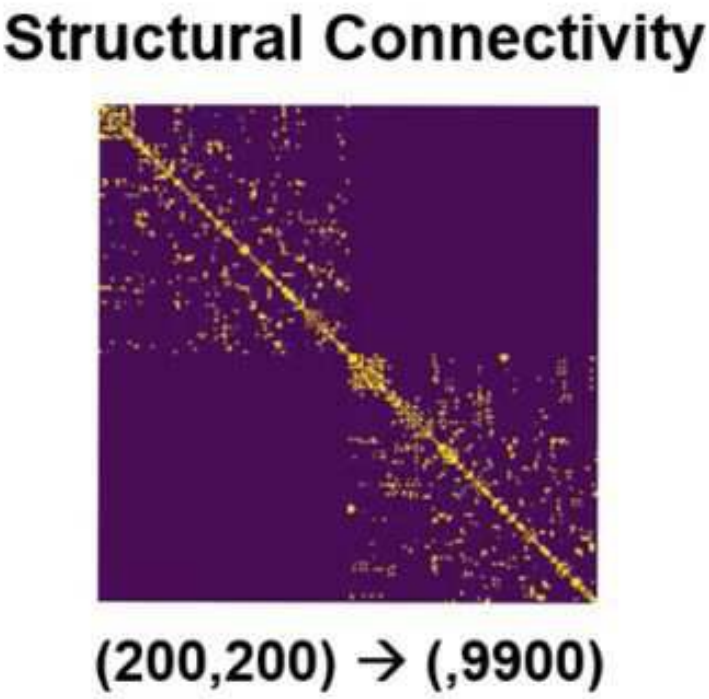
[0125] 이상에서와 같이 도면과 명세서에서 예시적인 실시예들이 개시되었다. 본 명세서에서 특정한 용어를 사용하여 실시예들을 설명되었으나, 이는 단지 본 개시의 기술적 사상을 설명하기 위한 목적에서 사용된 것이지 의미 한정이나 특허청구범위에 기재된 본 개시의 범위를 제한하기 위하여 사용된 것은 아니다. 그러므로 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다.

도면

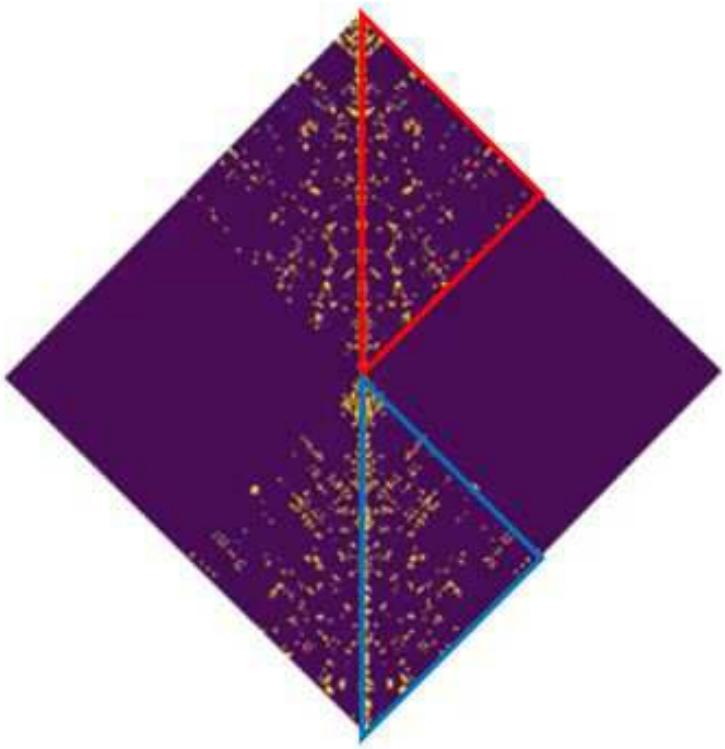
도면1



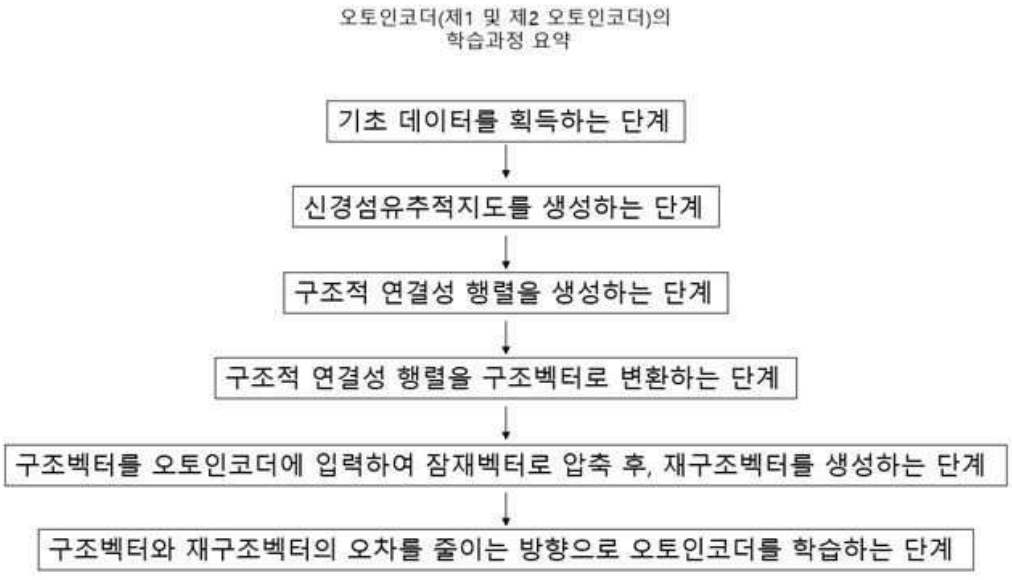
도면2



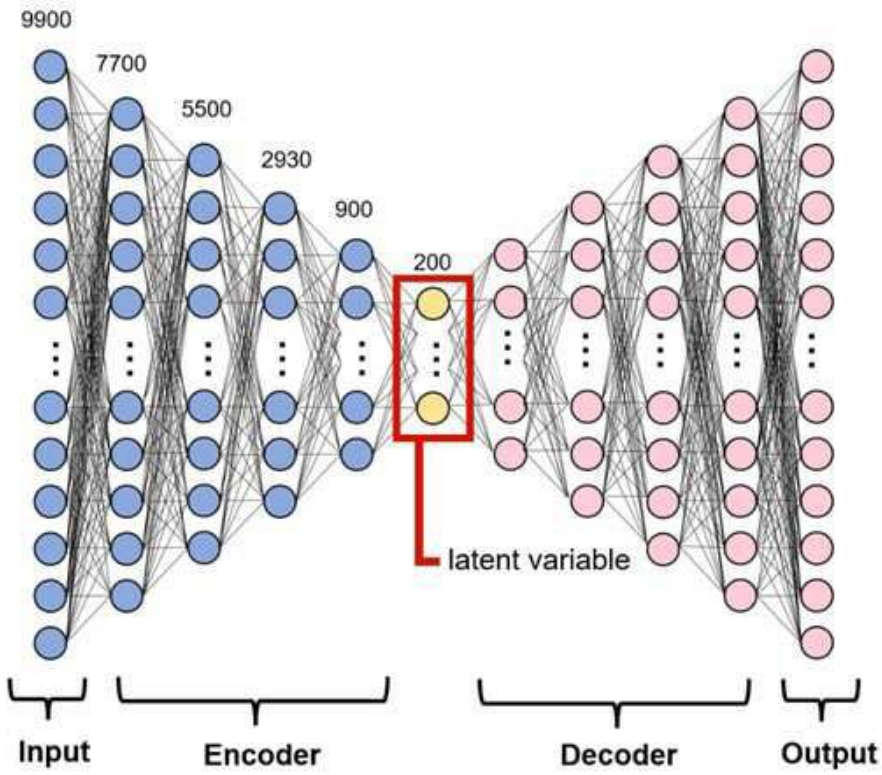
도면3



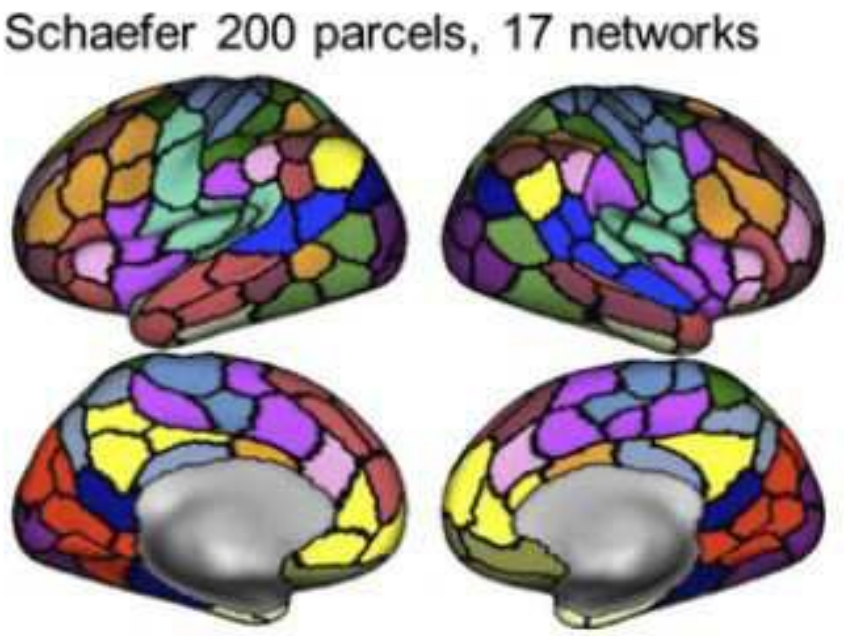
도면4


오토인코더(제1 및 제2 오토인코더)의
학습과정 요약
기초 데이터를 획득하는 단계
신경섬유추적지도를 생성하는 단계
구조적 연결성 행렬을 생성하는 단계
구조적 연결성 행렬을 구조벡터로 변환하는 단계
구조벡터를 오토인코더에 입력하여 잠재벡터로 압축 후, 재구조벡터를 생성하는 단계
구조벡터와 재구조벡터의 오차를 줄이는 방향으로 오토인코더를 학습하는 단계

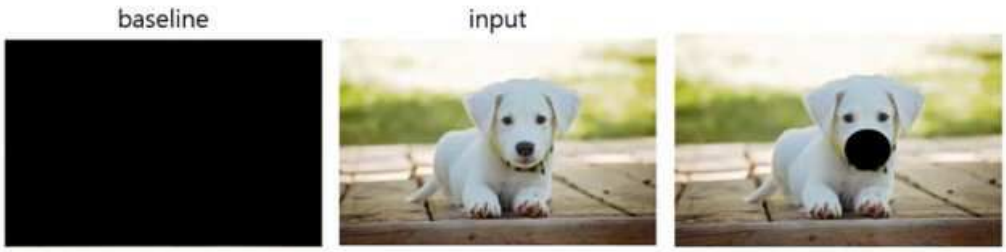
도면5


9900
7700
5500
2930
900
200
latent variable
Input
Encoder
Decoder
Output

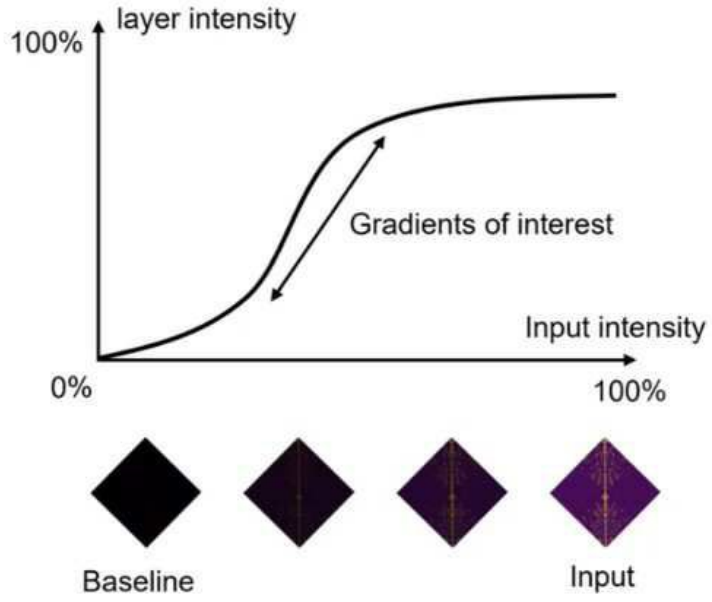
도면6


Schaefer 200 parcels, 17 networks

도면7



도면8

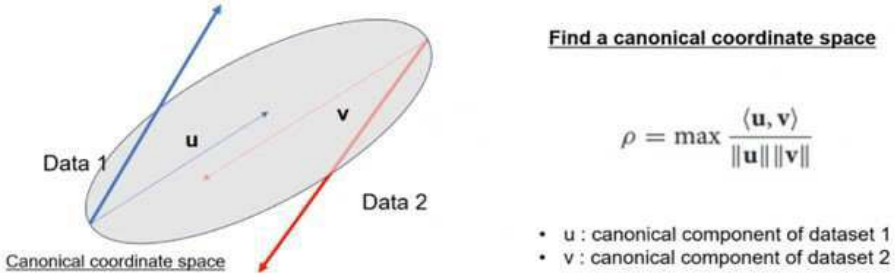


Attribution → Feature * Gradient

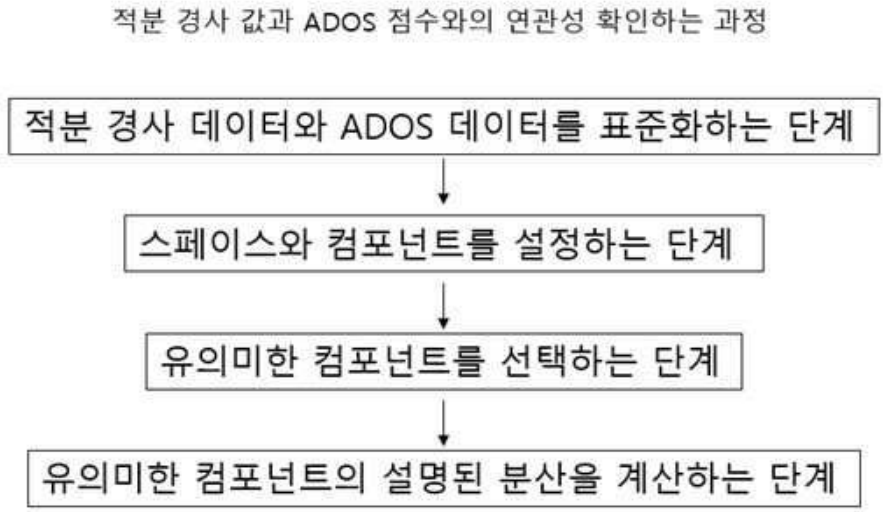
$$Integrated\ Gradient\ _i(x) = (x_i - m_i) \times \int_{\alpha=0}^{1} \frac{\delta f(m+\alpha(x-m))}{\delta x_i} d\alpha$$

- i : ith neuron
- x : input data
- m : baseline
- α : interpolation constant

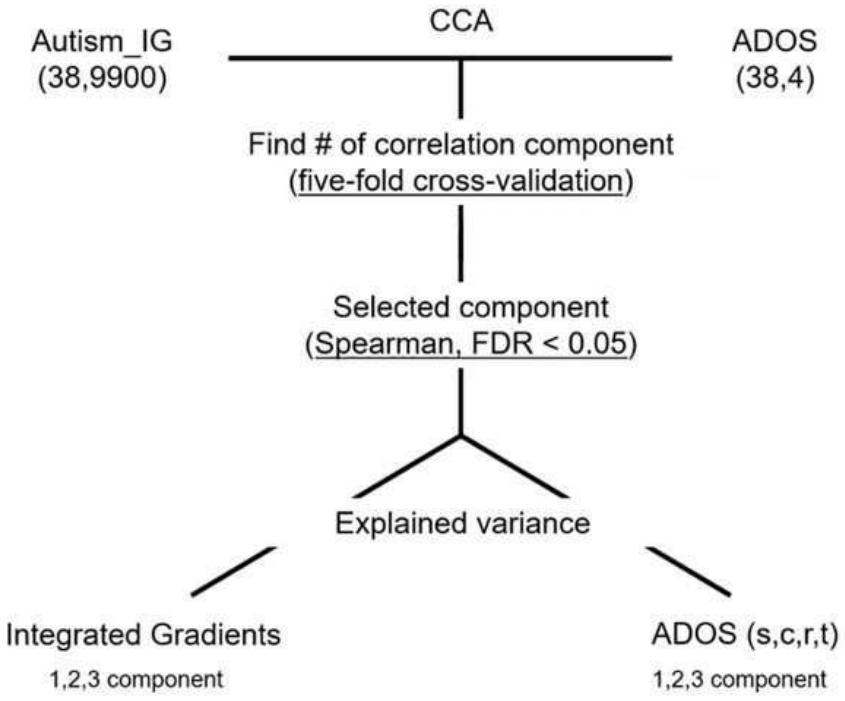
도면9



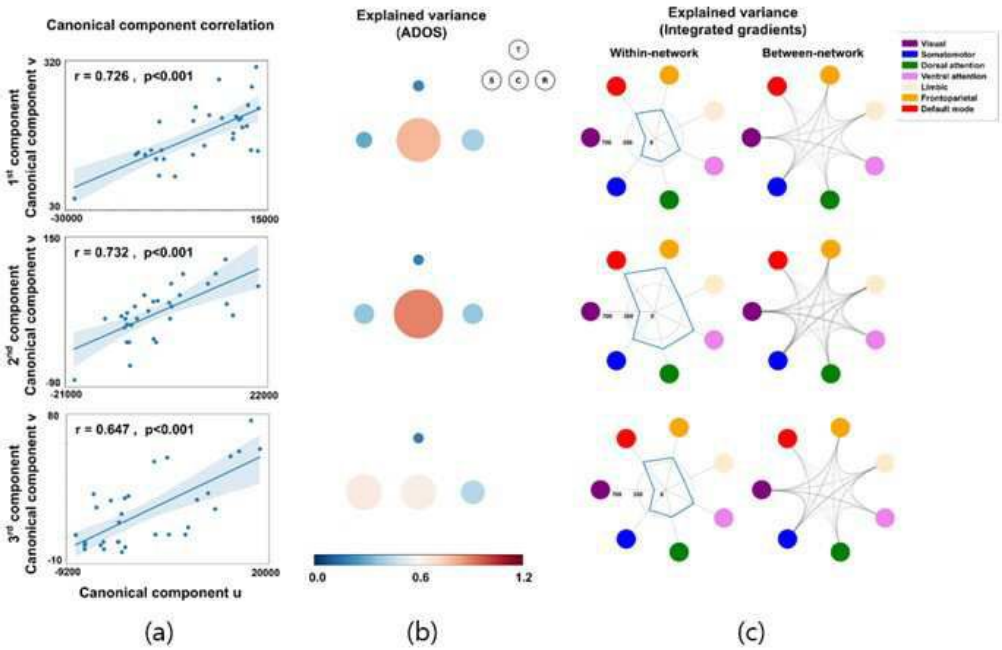
도면10



도면11



도면12


Canonical component correlation
r = 0.726 , p<0.001
r = 0.732 , p<0.001
r = 0.647 , p<0.001
1st component Canonical component v
2nd component Canonical component v
3rd component Canonical component v
Canonical component u
(a)
Explained variance (ADOS)
0.0
0.6
1.2
(b)
Explained variance (Integrated gradients)
Within-network
Between-network
Visual
Somatomotor
Dorsal attention
Ventral attention
Limbic
Frontoparietal
Default mode
(c)