



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0134171
(43) 공개일자 2022년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2021.01) A61B 5/055 (2006.01)
G01R 33/48 (2006.01) G01R 33/56 (2006.01)
G06T 7/10 (2021.01) G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/4082 (2013.01)
A61B 5/0042 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0039490

(22) 출원일자 2021년03월26일

심사청구일자 2022년02월16일

(71) 출원인

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(72) 발명자

조형준

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이한솔

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이재혁

경상남도 양산시 물금읍 금오로 20

(74) 대리인

리앤목특허법인

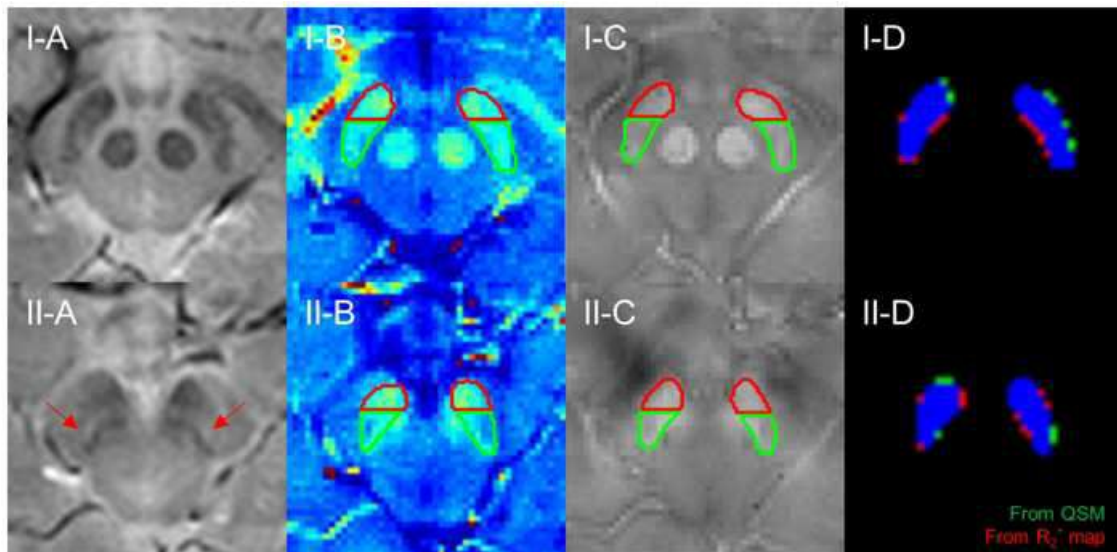
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **흑질의 세분화된 영역을 기초로 파킨슨 병을 진단하는 방법 및 장치**

(57) 요약

MRI를 이용하여 파킨슨병을 비침습적인 방법으로 진단하는 방법 및 장치에 관한 것으로, 일 양상에 따른 방법은 파킨슨 병의 MRI 영상 바이오마커로 활용할 수 있는 세분화 영역을 도출하고, 자화율 자기공명영상인 R_2^* 와 정량적 자화율 맵핑의 상호보완 분석을 수행함에 따라 파킨슨 병의 진단 정확도를 현저하게 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61B 5/055 (2022.01)
G01R 33/4806 (2013.01)
G01R 33/5608 (2013.01)
G06T 7/10 (2021.01)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01)
G06T 2207/10088 (2013.01)
G06T 2207/20081 (2013.01)
G06T 2207/30016 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711125167
과제번호	GIST-22
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	광주과학기술원
연구사업명	광주과학기술원연구운영비지원(R&D)(주요사업비)
연구과제명	과학기술원 공동연구 프로젝트 (신경병증성 통증 영상진단 및 전기자극 치료기 개발
및 유효성 검증)	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	광주과학기술원
연구기간	2021.01.01 ~ 2024.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

맵 획득부가 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 단계;

영역 설정부가 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질(substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 단계; 및

영상 분석부가 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 단계;를 포함하는 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 경계화하는 단계는 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵으로부터 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스(slice)를 획득하는 단계;를 포함하는 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스는 흑질 영역을 포함하는 부리(rostral) 레벨 및 꼬리(caudal) 레벨의 슬라이스인 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 경계화하는 단계는 상기 획득된 슬라이스에서 경계화된 흑질 영역을 하위영역으로 세분화하는 단계;를 더 포함하는 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 하위 영역은 전방(anterior) 영역 및 후방(posterior) 영역인 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 분석하는 단계는 부리(rostral) 레벨의 R_2^* 값과 꼬리(caudal) 레벨의 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 방법은,

뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부가 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상(Neuromelanin-sensitive MRI)을 획득하는 단계; 및

상기 영상분석부가 상기 획득된 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상에 대한 분석을 더 수행하여 예측 결과를 결합하는 단계;를 더 포함하는 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 방법은 인공지능 기반 자동화된 진단을 수행하는 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 9

개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 맵 획득부;

상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질(substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 영역 설정부; 및

상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 영상 분석부;를 포함하는 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 영역 설정부는 상기 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵으로부터 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스(slice)를 획득하는 것인 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스는 흑질 영역을 포함하는 부리(rostral) 레벨 및 꼬리(caudal) 레벨의 슬라이스인 것인 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 상기 영역 설정부는 상기 획득된 슬라이스에서 경계화된 흑질 영역을 하위 영역으로 세분화하는 것인 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 하위 영역은 전방(anterior) 영역 및 후방(posterior) 영역인 것인 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법.

청구항 14

청구항 9에 있어서, 상기 영상 분석부는 부리(rostral) 레벨의 R_2^* 값과 꼬리(caudal) 레벨의 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 것인 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 15

청구항 9에 있어서, 상기 장치는 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상(Neuromelanin-sensitive MRI)을 획득하는 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부;를 더 포함하고,

상기 영상 분석부는 상기 획득된 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상에 대한 분석을 더 수행하여 예측 결과를 결합하는 것인 파킨슨 병 진단 장치.

청구항 16

청구항 9에 있어서, 상기 장치는 인공지능 기반 자동화된 진단을 수행하는 것인 파킨슨 병 진단 장치.

발명의 설명

기술 분야

흑질 내의 불균질한 미엘린과 침착된 철의 분포를 고려하여 흑질의 영역을 세분화하고, 자화율 자기공명영상(MRI)인 R_2^* 와 정량적 자화율 맵핑의 상호보완적인 분석을 이용하여 파킨슨병을 비침습적인 방법으로 진단하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

[0002] 중뇌의 흑질 (substantia nigra; SN) 내 철 축적의 증가와 도파민성 뉴런의 손실은 퇴행성 뇌질환인 파킨슨 병 (Parkinson's disease; PD)의 병리학적 특성이다. 그에 따라, 파킨슨 병의 모니터링 및 진단을 위한 PD 병리와 관련된 새로운 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 바이오 마커를 발견하기 위한 다양한 시도가 있었다 (중국공개특허 110544252). R_2^* 및 QSM (quantitative susceptibility mapping; 정량적 자화율 맵핑)은 반자성 미엘린 및 상자성 철을 포함하는 자기 자화율을 가진 요소로 인한 국소 자기장 변화를 반영한다. 그들은 SN 내의 철 수준을 측정하기 위한 유망한 in vivo 바이오 마커이다. 여러 연구에서 R_2^* 또는 QSM을 사용하여 PD 환자의 SN 내에서 철 침착이 증가하는 것을 입증하였다.

[0003] 기존의 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging; MRI) 연구에서 SN은 심부 회백질 구조로 가정하고 분석이 이루어졌다. 그러나 흑질의 복잡한 해부학적 구조와 파킨슨 병 진행에 따른 흑질 내 미세 구조의 변화는 MRI를 이용하여 흑질의 퇴행을 분석하는데 조심스럽게 고려되어야 한다. 최근 흑질의 해부학에 대한 상세한 설명을 한 연구에서는 흑질 내 미엘린화 된 백질의 상당한 분포를 보여주었고 흑질이 순수한 회백질이 아니라는 것을 입증하였다. 또한, 철 축적과 뉴런의 손실은 흑질 내에서 공간적으로 이질적이다. 철 분포, nigrosome-1 세부 구조, 미엘린화 된 백질, 그리고 진행성 신경 퇴행으로 인한 내부 흑질 구조의 불균질성은 파킨슨 병 진행 환자의 흑질 내 MRI 신호 해석을 복잡하게 한다.

[0004] 따라서, 파킨슨 병 관련 병리학적 변화로 인해 우선적으로 영향을 받는 영역을 조사하기 위해 흑질의 영역을 세분화하여 MRI 영상을 분석하는 것에 대한 관심이 높아지고 있다. 흑질의 복잡한 해부학적 구조를 고려하고 파킨슨 병의 진행과 함께 발생하는 흑질의 병리학적 변화를 조사하기 위해서는 세분화 영역을 적절히 정의하는 것이 필요하다. 많은 연구에서 흑질 치밀부(pars compacta)와 흑질 그물부(pars reticulata)에 집중을 하고 있지만, 기존에 세분화하는 기법들은 서로 다른 MR 영상에 적용이 되고 있으므로 in vivo MRI에서 이 부분들을 나누는 것은 표준화의 부재로 여전히 어려운 숙제로 남아있다. 따라서, 흑질의 영역을 세분화하기 위해서는 다양한 방법이 이용될 수 있으므로 파킨슨병의 중요한 MRI 마커를 발견하기 위한 가장 유능한 분석 방법은 아직도 논란이 많은 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 맵 획득부; 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질 (substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 영역 설정부; 및 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 영상 분석부;를 포함하는 파킨슨 병 진단 장치를 제공하는 것이다.

[0006] 다른 양상은 맵 획득부가 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 단계; 영역 설정부가 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질 (substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 단계; 및 영상 분석부가 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 단계;를 포함하는 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 일 양상은 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 맵 획득부; 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질 (substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 영역 설정부; 및 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 영상 분석부;를 포함하는 파킨슨 병 진단 장치를 제공하는 것이다.

[0008] 도 1은 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 장치의 블록 구성도이다. 도 1을 참조하여 설명하면, 파킨슨 병 진단 장치 (10)는 맵 획득부 (20), 영역 설정부 (30), 및 영상 분석부 (40)를 포함할 수 있다. 상기 장치는 후술하는

파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법을 구현하며, 컴퓨터 판독 매체 또는 이를 포함하는 시스템을 포괄한다. 한편, 도 1에 도시된 파킨슨 병 진단 장치 (10)는 본 실시예의 특징이 흐려지는 것을 방지하기 위하여 본 실시예에 관련된 구성요소들만이 도시되어 있을 뿐이므로, 파킨슨 병 진단 장치 (10)는 도 1에 도시된 구성요소들 외에 다른 범용적인 구성요소들이 더 포함될 수 있다.

[0009] 용어 "자화율(susceptibility)"은 자기자화율(magnetic susceptibility)"와 동일한 의미로 사용될 수 있고, 물질의 자기화의 세기와 자기장 세기의 비율을 의미한다.

[0010] 용어 " $R_2^*(1/T_2^*)$ 맵"은 표적 조직, 예컨대, 뇌의 특정 슬라이스의 각 지점에서 구한 R_2^* 의 강도를 상기 특정 슬라이스의 각 지점에 대응시켜 재구성한 이미지를 의미할 수 있다. 다중경사예코 영상기법을 이용하여 촬영대상의 원자핵 스핀을 라모어 주파수(Lamor frequency)로 여기한 후, 시간에 따라 여러 장의 영상을 찍어낼 수 있다. 따라서 다중경사예코 영상기법을 이용하면, 시간에 따른 원자핵 스핀의 이완 정도 또는 위상 변화를 관찰할 수 있다. 다중경사예코 영상기법을 이용해 자기자화율 MRI 변수인 R_2^* 값을 각 복셀(voxel) 별로 피팅(fitting)하여 획득될 수 있다. 용어 "복셀"은 자기공명영상에서 얻어진 3차원 영상의 공간적인 단위부피를 의미할 수 있으며, 대응되는 유사한 개념으로서 2차원 영상에서의 "픽셀"이 있다. R_2^* 는 각 복셀의 시간에 따른 복소수 값을 갖는 에코신호의 크기의 감쇠현상을 나타내주는 지표로서 지수함수적 모델을 따른다. 상기 에코신호의 크기가 시간에 따라 감쇠되는 정도는 다중경사예코의 시간에 따라 측정된 신호 데이터로부터 얻을 수 있다. R_2^* 는 체내 조직에서 자기자화율을 가지고 있는 물질의 영향을 받으며 특히 뇌에서는 철 이온과 미엘린의 양이 R_2^* 를 크게 만드는 원인이 된다.

[0011] 용어 "정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)"은 표적 조직의 정량적인 자화율 값을 구하여 맵핑한 것으로서, 정량적 자화율 영상은 다중경사예코 방식으로 얻은 데이터의 위상(phase)정보를 복셀의 정량적인 자기자화율로 사상시키는 역변환 문제를 품으로써 얻어진다. 양의 자화율 값을 갖는 철이 축적된 영역은 QSM에서 상자성 (positive magnetic susceptibility (paramagnetic) value)을 나타내고, 음의 자화율 값을 갖는 미엘린화된 영역은 QSM에서 반자성 (negative magnetic susceptibility (diamagnetic) value)을 나타낼 수 있으며, 철과 미엘린의 중첩 영역에서는 서로에 대한 영향이 상쇄되어 나타날 수 있다.

[0012] 맵 획득부 (20)는 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵과 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 각각 획득한다. R_2^* 맵은 R_2^* 이완 곡선의 단일 지수 방정식의 비선형 피팅에 의해 획득되는 것일 수 있으며, QSM은 STI-Suite MATLAB-기반 소프트웨어 패키지 (버전 3.0, University of California, Berkeley, CA, <https://people.eecs.berkeley.edu/~chunlei.liu/software.html>)를 사용하여 재구성되는 것일 수 있다.

[0013] 영역 설정부 (30)는 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질 (substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화한다. 용어 "관심 영역 (region of interest; ROI)"은 획득한 영상 내에서 관심이 있는 영역을 의미할 수 있으며, 용어 "경계화"는 용어 "분할 (segmentation)"과 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 관심 영역의 구조적 경계를 구분하는 윤곽선을 설정하는 것을 의미할 수 있다. 뇌 MRI 영상을 이용한 구조적 체적 분석은 정확한 관심영역의 경계화가 중요하다. 상기 경계화는 수동적인 ROI 설정에 따른 경계화 방식(manual segmentation)에 의해 경계화될 수 있으나, 오차를 최소화하기 위해서는 자동 영역 경계화 (automated segmentation)에 의해 경계화 될 수 있다. 자동 영역 경계화는 뇌 조직 구조에 대하여 MR 영상의 신호 분포(intensity distribution) 특성 및 뇌 지도(brain atlas)를 기반으로 Bayesian rule 및 Markov random field 등의 알고리즘을 적용한 복셀 기반의 형태 분석 (voxel-based morphometry: VBM)의 경계화 방법과 영상 내 신호 강도의 차이에 대해 Snake 및 Geodesic 알고리즘을 통한 구조적 경계를 구분하는 동적 윤곽선 경계화 (active contour segmentation) 방법 등이 사용될 수 있으며, 인공지능 네트워크 기반으로 하여 상기 방법에 의해 수행되는 것일 수 있다.

[0014] 일 구체예에 있어서, 상기 영역 설정부 (30)는 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵으로부터 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스(slice)를 획득하는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스는 흑질 영역을 포함하는 부리(rostral) 레벨 및 꼬리(caudal) 레벨의 슬라이스일 수 있다. 부리(rostral) 레벨 및 꼬리(caudal) 레벨의 슬라이스는 해부학적 지표를 기반으로 선택되는 것으로서, 용어 "부리

(rostral) 레벨”은 용어 “부리 (rostral) 영역”과 상호 호환적으로 사용될 수 있고, 가장 큰 반경을 가진 적핵 (red nucleus; RN)을 보여주는 상부 레벨의 슬라이스를 의미할 수 있다. 용어 “꼬리 (caudal) 레벨”은 용어 “꼬리 (caudal) 영역”과 상호 호환적으로 사용될 수 있고, RN이 거의 또는 더 이상 식별되지 않는 하부 레벨의 슬라이스를 의미할 수 있다. 도 4는 rostral (I) 및 caudal (II) 레벨에서 aSN 및 pSN의 관심영역 (ROI)을 나타낸 영상이다. 도 4를 참조하여 설명하면, 해당 도면들은 모두 표적 조직인 뇌를 자기공명영상으로 촬영하여 획득된 횡단면 슬라이스로서 흑질 영역을 포함하고 있는 슬라이스이며, I은 부리 (rostral) 레벨, II는 꼬리 (caudal) 레벨의 슬라이스를 나타낸다. 상기 영역 설정부 (30)는 상기 획득된 슬라이스에서 흑질 영역을 관심 영역으로 경계화하는 것일 수 있다.

[0015] 일 구체예에 있어서, 상기 영역 설정부 (30)는 상기 획득된 슬라이스에서 상기 경계화된 흑질 영역을 하위 영역으로 세분화하는 것일 수 있다. 용어 “세분화”는 경계화된 관심 영역을 더 작은 세부 영역으로 나누는 것을 의미할 수 있다. 구체적으로, 상기 하위 영역은 전방 (anterior) 영역 및 후방 (posterior) 영역일 수 있다. 전방 흑질 영역과 후방 흑질 영역은 흑질 영역을 절반으로 분할하는 선에 의해 결정되는 것일 수 있다. 도 4를 참조하여 설명하면, 각 맵에서 빨간색 영역은 전방 (anterior) 영역, 녹색 영역은 후방 (posterior) 영역을 나타낸다.

[0016] 영상 분석부 (40)는 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 것일 수 있으며, 구체적으로, 상기 관심 영역의 각 복셀로부터 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 각각 추출하고 이들의 평균 값을 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값으로 산출하는 것일 수 있다. 파킨슨 병의 유무는 상기 산출된 값을 파킨슨 병 환자군 및 정상 대조군의 값이 나열된 이분형 로지스틱 회귀 모델 (binary logistic regression model)에 정렬하여 계산된 확률에 의해 결정되는 것일 수 있으며, 일 실시예에 따르면, 각 세분화 영역에서의 R_2^* 와 정량적 자화율 값을 결합, 즉, 예측 결과를 결합함에 따라 진단 정확도가 향상됨을 확인하였다. 특히 일 실시예에서 파킨슨 병 환자군과 정상 대조군 그룹 간의 차이를 비교하기 위해, 이진 로지스틱 회귀 모델(binary logistic regression model)에서 수신기 동작 특성 (Receiver operating characteristic) 곡선 분석의 곡선 아래 영역 (area under the curve) 값을 계산해보았을 때, 정량적 자화율 값은 미엘린의 분포가 거의 없는 Caudal 레벨에서, R_2^* 값은 미엘린의 분포가 많은 Rostral 영역에서 AUC 값이 높게 나타나 파킨슨병 환자를 진단하는데 있어 우수함을 확인하였는 바, rostral 영역의 R_2^* 값과 caudal 영역의 정량적 자화율 값을 결합하게 되면 곡선 아래 영역 값이 0.854으로 진단 성능이 향상됨을 확인하였다. 따라서, 일 구체예에 있어서, 상기 영상 분석부 (40)는 부리 (rostral) 레벨의 R_2^* 값과 꼬리 (caudal) 레벨의 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 것일 수 있다.

[0017] 도 13은 다른 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 장치의 블록 구성도이다. 도 13을 참조하여 설명하면, 상기 장치 (10)는 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 (Neuromelanin-sensitive MRI)을 획득하는 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부 (50)를 더 포함하고, 상기 영상 분석부 (40)는 상기 획득된 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상에 대한 분석을 더 수행하여 예측 결과를 결합하는 것일 수 있다. 구체적으로, 결합자화 전이 (magnetization transfer) 대조 준비 펄스를 이용하여 흑질 내 뉴로멜라닌-철 구조물의 분포를 시각화하는 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 (Neuromelanin-sensitive MRI)이 본 발명의 구현을 위해 상호보완적으로 적용될 수 있다. 이 경우 영상 분석부 (40)는 자화율 자기공명영상 (MRI)인 R_2^* 와 정량적 자화율 맵핑의 상호보완적 분석과 함께 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부 (50)로부터의 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 (Neuromelanin-sensitive MRI)에 대한 분석을 함께 수행하여 예측 결과를 결합하는 것일 수 있으며, 그에 따라 진단 성능이 더욱 향상되는 것일 수 있다.

[0018] 일 구체예에 있어서, 상기 파킨슨 병 진단 장치는 인공지능 기반 자동화된 진단을 수행하는 것일 수 있다. 즉, 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 인공지능망을 이용하여 흑질 (substantia nigra) 영역을 관심영역으로 경계화 및 세분화하는 것을 학습시켜 해당 과정을 자동화하고, 상기 도출된 세분화 영역 내 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 기반으로 이분형 로지스틱 회귀 모델에서 파킨슨 병 유무를 진단하는 확률을 결합하여 파킨슨 병 환자일 가능성을 예측하는 것일 수 있다.

- [0019] 다른 양상은 맵 획득부가 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 획득하는 단계; 영역 설정부가 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질(substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화하는 단계; 및 영상 분석부가 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석하는 단계;를 포함하는 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법을 제공한다. 상기 파킨슨 병 진단 장치에 있어서, 맵 획득부 (20), 영역 설정부 (30), 영상 분석부(40), R_2^* 맵, 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM), 관심 영역, 경계화에 대해서는 전술한 바와 같다.
- [0020] 도 2는 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단을 위한 정보 제공 방법을 설명하는 순서도이다. 도 3은 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단을 위한 정보 제공 방법에서 관심 영역 경계화 단계를 설명하는 순서도이다. 도 2 및 3을 참조하여 설명하면, 파킨슨 병 진단을 위한 정보 제공 방법은 도 1에서 설명된 파킨슨 병 진단 장치 (10)에서 시계열적으로 처리되는 단계들을 포함한다. 따라서, 이하 생략된 내용이라 하더라도 도 1에서 설명되었던 내용들은 도 2 및 3의 파킨슨 병 진단을 위한 정보 제공 방법에도 적용될 수 있다.
- [0021] S100 단계에서 맵 획득부 (20)는 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵(quantitative susceptibility mapping; QSM)을 생성한다.
- [0022] S200 단계에서 영역 설정부 (30)는 상기 획득된 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질(substantia nigra) 영역을 관심 영역으로 경계화한다. 구체적으로, 도 3에서와 같이, R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵에서 흑질 영역이 포함된 횡단면 슬라이스, 예컨대, 부리(rostral) 레벨 및 꼬리(caudal) 레벨 슬라이스 상에서 흑질 영역을 경계화하고 이를 하위 영역, 예를 들어, 전방(anterior) 영역 및 후방(posterior) 영역으로 세분화하는 것일 수 있다.
- [0023] S300 단계에서 영상 분석부 (40)는 상기 관심 영역의 R_2^* 값 및 정량적 자화율 값을 결합하여 파킨슨 병 유무를 분석한다. 일 구체예에 있어서, 상기 방법은 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부 (50)가 개체의 뇌를 촬영한 자기공명영상으로부터 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상(Neuromelanin-sensitive MRI)을 획득하는 단계; 및 상기 영상분석부 (40)가 상기 획득된 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상에 대한 분석을 더 수행하여 예측 결과를 결합하는 단계;를 더 포함할 수 있다.
- [0024] 일 구체예에 있어서, 상기 방법은 인공지능 기반 자동화된 진단을 수행하는 것일 수 있다. 즉, 상기 방법 중 경계화 및 세분화하는 단계를 인공지능을 이용하여 자동화하고 추가적으로 모든 과정이 프로그래밍 처리되어 수행됨으로써 자기공명영상을 얻은 후의 모든 과정이 자동화되는 것일 수 있다.
- [0025] 한편, 상술한 본 발명의 실시예들은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 일 양태로서, 상기 파킨슨 병 진단을 위한 정보제공 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 수록된 컴퓨터에서 읽을 수 있는 기록매체를 제공한다. 상기 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 관독 가능한 소프트웨어 형태로 구현되어 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 기록될 수 있다. 여기서, 기록매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 기록매체에 기록되는 프로그램 명령은 상기에 따른 방법을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다.
- [0026] 예컨대 기록매체는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(Magnetic Media), CDROM(Compact Disk Read Only Memory), DVD(Digital Video Disk)와 같은 광 기록 매체(Optical Media), 플롭티컬 디스크(Floptical Disk)와 같은 자기-광 매체(Magneto-Optical Media), 및 롬(ROM), 램(RAM, Random Access Memory), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치를 포함한다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함할 수 있다. 이러한 하드웨어 장치는 상기에 따른 방법의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0027] 비록 본 명세서와 도면에서는 예시적인 장치 구성을 기술하고 있지만, 본 명세서에서 설명하는 기능적인 동작과 주제의 구현물들은 다른 유형의 디지털 전자 회로로 구현되거나, 본 명세서에서 개시하는 구조 및 그 구조적인 등가물들을 포함하는 컴퓨터 소프트웨어, 펌웨어 혹은 하드웨어로 구현되거나, 이들 중 하나 이상의 결합으로 구현 가능하다. 본 명세서에서 설명하는 주제의 구현물들은 하나 이상의 컴퓨터 프로그램 제품, 다시 말해 상기 방법에 따른 장치의 동작을 제어하기 위하여 혹은 이것에 의한 실행을 위하여 유형의 프로그램 저장매체 상에 인코딩된 컴퓨터 프로그램 명령에 관한 하나 이상의 모듈로서 구현될 수 있다. 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체는 기계로 판독 가능한 저장 장치, 기계로 판독 가능한 저장 기판, 메모리 장치, 기계로 판독 가능한 전파형 신호에 영향을 미치는 물질의 조성물 혹은 이들 중 하나 이상의 조합일 수 있다.

[0028] 상기 방법에 따른 장치에 탑재되고 상기 방법을 수행하는 컴퓨터 프로그램(프로그램, 소프트웨어, 소프트웨어 어플리케이션, 스크립트 혹은 코드로도 알려져 있음)은 컴파일되거나 해석된 언어나 선형적 혹은 절차적 언어를 포함하는 프로그래밍 언어의 어떠한 형태로도 작성될 수 있으며, 독립형 프로그램이나 모듈, 컴포넌트, 서브루틴 혹은 컴퓨터 환경에서 사용하기에 적합한 다른 유닛을 포함하여 어떠한 형태로도 전개될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 파일 시스템의 파일에 반드시 대응하는 것은 아니다. 프로그램은 요청된 프로그램에 제공되는 단일 파일 내에, 혹은 다중의 상호 작용하는 파일(예컨대, 하나 이상의 모듈, 하위 프로그램 혹은 코드의 일부를 저장하는 파일) 내에, 혹은 다른 프로그램이나 데이터를 보유하는 파일의 일부(예컨대, 마크업 언어 문서 내에 저장되는 하나 이상의 스크립트) 내에 저장될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 하나의 사이트에 위치하거나 복수의 사이트에 걸쳐서 분산되어 통신 네트워크에 의해 상호 접속된 다중 컴퓨터나 하나의 컴퓨터 상에서 실행되도록 전개될 수 있다.

발명의 효과

[0029] 일 양상에 따른 방법은 파킨슨 병의 MRI 영상 바이오마커로 활용할 수 있는 영역을 도출하고, 자화율 자기공명 영상인 R2*와 정량적 자화율 맵핑의 상호보완 분석을 수행함에 따라 파킨슨 병의 진단 정확도를 현저하게 향상시킬 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 장치의 블록 구성도이다.
 도 2는 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 방법을 설명하는 도면이다.
 도 3은 일 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 방법에서 관심 영역 경계화 단계를 설명하는 도면이다.
 도 4는 rostral (I) 및 caudal (II) 레벨에서 aSN 및 pSN의 관심영역 (ROI)을 나타낸 영상이다: 도 4A는 SWI; 도 4B는 aSN 및 pSN의 ROI가 있는 R2* 맵. 도 4C는 aSN 및 pSN의 ROI가 있는 QSM; 도 4D는 R2* 맵 (빨간색 영역) 및 QSM (녹색 영역)에서 두 개의 SN ROI를 결합한 중첩 SN ROI (파란색 영역). aSN: 전방 흑질; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; ROI: 관심 영역; SN: 흑질; SWI: 자화율-강조 이미징.
 도 5는 HC 및 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 R2* 및 QSM 값의 분포를 나타낸 결과이다: 도 5A는 HC의 SN 세분화 영역에서의 R2*; 도 5B는 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 R2*; 도 5C는 HC의 SN 세분화 영역에서의 QSM; 도 5D는 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 QSM. 두꺼운 빨간색 선은 분포의 평균을 나타내고, 빨간색 박스는 분포의 표준 편차를 나타낸다. 파란색 선은 분포의 95 % 신뢰 구간을 보여준다. * = P < 0.05; ** = P < 0.005; X = Bonferroni 교정 Mann-Whitney U 테스트에서 P > 0.05. aSN = 전방 흑질; HC = 정상 대조군; SN = 흑질; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑.
 도 6은 PD 환자와 HC를 구별하기 위해, 이진 로지스틱 회귀 모델에서 ROC 곡선 분석의 곡선 아래 영역 (AUC) 값을 계산한 결과이다: 도 6A는 전체 레벨의 ROC 곡선; 도 6B는 rostral SN의 ROC 곡선; 도 6C는 caudal SN의 ROC 곡선; 도 6D는 rostral SN의 R2* 및 caudal SN의 QSM의 결합으로부터 예측된 확률과 관련된 ROC 곡선. 오 양성률(false positive rate)은 1-특이성을 나타낸다. 참 양성률(true positive rate)은 민감도를 나타낸다. AUC: 곡선 아래 영역; HC: 정상 대조군; PD: 파킨슨 병; QSM: 정량적 자화율 맵핑; ROC: 수신기 작동 특성; SN: 흑질.

도 7은 PD 환자와 HC를 구별하기 위한 SN 세분화 영역 내 R_2^* 및 QSM 값의 ROC 곡선 분석을 통한 AUC 값을 나타낸 결과이다: 도 7A는 rostral aSN의 ROC 곡선; 도 7B는 rostral pSN의 ROC 곡선; 도 7C는 caudal aSN의 ROC 곡선; 도 7D는 caudal pSN의 ROC 곡선. 오 양성률(false positive rate)은 1- 특이성을 나타낸다. 참 양성률(true positive rate)은 민감도를 나타낸다. aSN = 전방 흑질; AUC: 곡선 아래 영역; HC = 정상 대조군; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; ROC: 수신기 작동 특성; SN: 흑질.

도 8은 rostral SN과 caudal SN에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 8A는 HC rostral SN 내에서의 산점도; 도 8B는 PD 환자 rostral SN 내에서의 산점도; 도 8C는 HC caudal SN 내에서의 산점도; 도 8D는 PD 환자 caudal SN 내에서의 산점도. Pearson의 상관 계수는 도면 범례에 표시되었다. 녹색 선은 회귀선 (빨간색 선)과 함께 95 % 신뢰 구간을 나타낸다. HC = 정상 대조군; PD = 파킨슨 병; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질.

도 9는 SN 세분화 영역 내에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 9A는 HC rostral aSN 내에서의 산점도; 도 9B는 PD rostral aSN 내에서의 산점도; 도 9C는 HC caudal aSN 내에서의 산점도; 도 9D는 HC caudal pSN 내에서의 산점도; 도 9E는 HC rostral pSN 내에서의 산점도; 도 9F는 PD rostral pSN 내에서의 산점도; 도 9G는 PD caudal aSN 내에서의 산점도; 도 9H는 PD caudal pSN 내에서의 산점도. Pearson의 상관 계수는 도면 범례에 표시되었다. 녹색 선은 회귀선 (빨간색 선)과 함께 95 % 신뢰 구간을 나타낸다. aSN = 전방 흑질; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질.

도 10은 86 세 정상 여성의 중뇌 조직에서 조직 병리학적 검증 및 사후 MRI를 사용하여 각 레벨의 SN에서 미엘린과 철의 분포를 식별한 결과이다: 도 10A는 Luxol fast blue 염색; 도 10B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 10C는 SWI; 도 10D는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 10E는 QSM (ppb). 1과 2는 rostral 레벨을 보여주고, 3과 4는 caudal 레벨을 보여준다. 빨간색 화살표는 rostral SN 내부 염색된 백질 섬유를 나타낸다. QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질; SWI = 자화율-강조 이미징.

도 11은 사후 SN 조직의 rostral 레벨에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 11A는 Luxol fast blue 염색; 도 11B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 11C는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 11D는 QSM (ppb); 도 11a는 도 11A의 정사각형 ROI a에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 11b는 도 11A의 정사각형 ROI b에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 11c는 도 11A의 정사각형 ROI c에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도. aSN: 전방 흑질; mSN: 중간 흑질; PD: 파킨슨 병; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; SN: 흑질.

도 12는 사후 SN 조직의 caudal 레벨에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 12A는 Luxol fast blue 염색; 도 12B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 12C는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 12D는 QSM (ppb); 도 12a는 도 12A의 정사각형 ROI a에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 12b는 도 12A의 정사각형 ROI b에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 12c는 도 12A의 정사각형 ROI c에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도. aSN: 전방 흑질; mSN: 중간 흑질; PD: 파킨슨 병; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; SN: 흑질.

도 13은 다른 실시예에 따른 파킨슨 병 진단 장치의 블록 구성도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0031]

[0032] 실시예 1. PD와 HC의 각 SN 세분화 영역에서의 R_2^* 및 QSM 값의 분석

[0033] 1.1: 실험 대상의 선정

[0034] 2018 년 11 월부터 2019 년 11 월까지 파킨슨 병(PD) 환자 20 명과 연령 및 성별이 일치하는 정상 대조군(HC) 20 명을 모집하였다. 모든 참가자는 양산부산대학교병원 기관 심의위원회에서 승인한 헬싱키 선언에 따라 사전 동의를 제공하였다. PD 진단은 운동 장애에 15 년 경력을 가진 신경과 전문의 J.H.L.에 의해 영국 파킨슨 병 뇌 은행 기준에 근거하여 수행되었다. 혈관 병변이 있거나 MRI에서 자화율 인공물이 있는 피험자는 제외되었다. 약 물을 중단하지 않은 PD 환자에서 Mini-Mental State Examination (MMSE), Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (UPDRS III), Hoehn 및 Yahr (H-Y) 단계의 점수를 포함한 임상 특성을 평가하였다. 포함된 HC들은 모두 두부 외상, 뇌졸중, 또는 신경학적 또는 정신질환의 병력이 없었다.

[0035] 1.2. In vivo 뇌 MRI로부터 R_2^* 맵 및 정량적 자화율 맵의 획득

[0036] 모든 참가자는 다음의 매개 변수를 사용하여 2D 다중 경사 에코 시퀀스에서 자화율-강조 이미징 (susceptibility-weighted imaging; SWI), R_2^* ($1/T_2^*$) 맵, 및 QSM을 획득하기 위해 3T in vivo MRI (MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) 촬영을 하였다: 반복 시간 (Repetition time; TR) = 2,030ms, 에코 시간 (Echo time; TE) = 3.1-29.9ms (6 개의 에코에 대해 4.8, 5.5, ..., 5.5ms 간격), 플립 각도 (Flip angle; FA) = 60 °, 관측 시야 (Field of view; FOV) = 192 × 192mm, 매트릭스 크기 = 192 × 192, 슬라이스 두께 (Slice thickness) = 2mm, 슬라이스 수 (number of slice) = 60. 영상 기하학은 전방 교련-후방 교련 (anterior commissure-posterior commissure; AC-PC) 라인과 평행을 이루며 전체 뇌를 포함하였다. SWI는 TE = 24.4ms의 크기와 위상 데이터를 결합하여 생성되었다. R_2^* 맵은 R_2^* 이완 곡선의 단일 지수 방정식의 비선형 피팅에 의해 획득되었다. QSM은 STI-Suite MATLAB-기반 소프트웨어 패키지 (버전 3.0, University of California, Berkeley, CA, <https://people.eecs.berkeley.edu/~chunlei.liu/software.html>)를 사용하여 재구성되었다.

[0037] 1.3. 흑질(SN)의 관심영역 (ROI) 표시

[0038] SN 구조를 보여주는 2mm 두께의 R_2^* 맵과 QSM의 5 개 슬라이스 중에서 분석을 위해 해부학적 지표를 기반으로 rostral 및 caudal 레벨을 선택하였다. 가장 큰 반경을 가진 적핵 (red nucleus; RN)을 보여주는 슬라이스를 rostral 레벨의 평가를 위해 선택하였다. RN이 거의 또는 더 이상 식별되지 않는 RN보다 하부 레벨의 슬라이스를 caudal 레벨의 평가를 위해 선택하였다. nigrosome-1의 고신호강도는 대부분 HC의 caudal 레벨에서 관찰되었다 (도 4II-A, 빨간색 화살표). Rostral 및 caudal 레벨에서 SN의 ROI는 SN의 전체 영역을 커버하기 위해 R_2^* 맵 및 QSM의 각 이미지에서 높은 신호 강도 영역 주위에 수동으로 경계화 (segmentation)되었다. 7 명의 PD 환자와 7 명의 HC에서 무작위로 선택된 데이터를 사용하여 R_2^* 맵 및 QSM에서 SN ROI의 신뢰도를 평가하였다. 평가자 내 신뢰도를 평가하기 위해, H.L.이 2 개월 간격으로 SN ROI를 두 번 경계화 하였다. 평가자 간 신뢰도를 위해, 다른 평가자인 J.H.L.이 SN ROI를 다시 경계화하였다. 하기 [표 1]은 수동으로 경계화된 SN ROI의 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도를 측정하기 위하여 클래스 내 상관 계수 (intraclass correlation coefficient; ICC) 분석을 수행한 결과이다 (CI = 신뢰 구간; HC = 정상 대조군; ICC = 클래스 내 상관 계수; PD = 파킨슨 병; QSM = 정량적 자화율 맵핑; ROI = 관심 영역; SN = 흑질). 그 결과, SN ROI의 평가자 내 및 평가자 간 신뢰도에 대한 ICC는 Landis와 Koch가 설명한 기준에 따라 거의 완벽하게 부합하였다 (모든 ICC > 0.87 및 P < 0.001).

[0039] [표 1]

7 HCs and 7 PD patients	SN ROI from R_2^* map	SN ROI from QSM	Overlapping SN ROI
Intra-rater	0.93; 95% CI: 0.93-0.93	0.93; 95% CI: 0.93-0.93	0.93; 95% CI: 0.93-0.93
Inter-rater	0.93; 95% CI: 0.93-0.93	0.93; 95% CI: 0.93-0.93	0.93; 95% CI: 0.93-0.93

[0040]

[0041]

전방 흑질 (anterior substantia nigra; aSN) 및 후방 흑질 (posterior substantia nigra; pSN)은 원래의 SN ROI를 절반으로 분할하는 선을 따라 각 이미지에서 분리되었다. 도 4는 rostral (I) 및 caudal (II) 레벨에서 aSN 및 pSN의 관심영역 (ROI)을 나타낸 영상이다: 도 4A는 SWI; 도 4B는 aSN 및 pSN의 ROI가 있는 R_2^* 맵. 도 4C는 aSN 및 pSN의 ROI가 있는 QSM; 도 4D는 R_2^* 맵 (빨간색 영역) 및 QSM (녹색 영역)에서 두 개의 SN ROI를 결합한 중첩 SN ROI (파란색 영역). aSN: 전방 흑질; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; ROI: 관심 영역; SN: 흑질; SWI: 자화율-강조 이미징.

[0042]

R_2^* 및 QSM 값은 rostral 및 caudal 레벨의 aSN 및 pSN의 각 SN ROI에서 측정되었다. 각 SN 세분화 영역의 R_2^* 및 QSM 값은 1) aSN 및 pSN, 2) rostral SN 및 caudal SN 사이에서는 Wilcoxon 부호-순위(Signed-rank) 테스트를 이용하여, 그리고 3) PD 환자 및 HC 사이에서는 Mann-Whitney U 테스트를 이용하여 비교되었다. Bonferroni 교정은 rostral-caudal SN 및 aSN-pSN을 비교하기 위해 4 개의 테스트에 적용되었다. 중첩(overlapping) SN ROI는 R_2^* 맵과 QSM에서 획득한 두 개의 SN ROI의 공통 영역을 결합하여 경계화되었다. 값은 각 피험자의 왼쪽 및 오른쪽 반구에서 평균화 되었다. 통계 분석은 H.L.에 의해 MATLAB (버전 R2016a, MathWorks, Natick, MA)을 사용하여 수행되었다. 모든 분석에 대해 통계적 유의성은 0.05로 설정되었다.

[0043]

1.4. R_2^* 및 QSM 값을 이용하여 PD 환자와 HC 간에 차이가 나는 세분화 영역의 확인

[0044]

하기 [표 2]는 PD 환자와 HC 두 그룹에 대한 인구 통계학적 및 임상적 정보와 MRI에서 측정된 R_2^* 및 QSM 값을 나타낸 결과이다. 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차로 표시되었다. UPDRS III 점수는 약물 중단없이 측정되었다. 성별에 대해서는 Chi-square 테스트를, 그리고 연령 및 MMSE 점수에 대해서는 Mann-Whitney U 테스트를 사용하여 HC와 PD 환자 간에 인구 통계 데이터를 비교하였다. $a = \chi^2$ 테스트 및 $b =$ Mann-Whitney U 테스트. Mann-Whitney U 테스트에서 *: $P < 0.05$ 및 **: $P < 0.005$. aSN = 전방 흑질; HC = 정상 대조군; H-Y = Hoehn & Yahr; MMSE = Mini-Mental State Examination; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질; UPDRS III = 통합 파킨슨 병 등급 척도의 운동 부분.

[0045]

그 결과, 하기 [표 2]에 나타난 바와 같이, PD 환자와 HC는 연령, 성별, 또는 MMSE 점수에 대해서 유의한 차이가 없었다. PD 환자의 경우, SN의 R_2^* 및 QSM 값은 임상적으로 더 심각한 쪽과 덜 심각한 쪽 간에 유의한 차이가 없었다 ($R_2^* = 44.3$ vs. 43.8 s^{-1} , $P = 0.862$ 및 $\text{QSM} = 86.8$ vs. 84.7 ppb , $P = 0.862$).

[0046]

또한, 전체 SN에서 R_2^* 및 QSM 값은 HC보다 PD 환자에서 유의하게 높았다. R_2^* 값의 경우 SN의 모든 세분화 영역에서 HC보다 PD 환자에서 유의하게 더 높았다. QSM의 경우 rostral pSN에서는 두 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았으며 ($P = 0.490$), PD 환자와 HC 사이의 QSM 값의 차이는 Caudal SN에서 더 두드러졌다.

[0047] [표 2]

	HC (N = 20)	PD (N = 20)	Group comparison (P value)
Sex (M/F) ^a	10/10	10/10	1
Age (years) ^b	60.9 ± 3.4	61.2 ± 3.9	0.522
MMSE ^b	28.6 ± 1.7	27.6 ± 2.1	0.258
UPDRS III	-	18.5 ± 7.7	-
H-Y stage	-	2.0 ± 0.4	-
Disease Duration (years)	-	5.0 ± 3.2	-
R₂[*] (s⁻¹) values			
Whole SN	37.9 ± 4.2	42.3 ± 4.1	0.005**
Rostral SN	39.5 ± 3.7	43.7 ± 4.4	0.006*
Rostral aSN	41.5 ± 4.0	45.2 ± 5.8	0.039*
Rostral pSN	37.5 ± 4.1	42.0 ± 3.9	0.002**
Caudal SN	36.2 ± 5.1	41.3 ± 5.3	0.008*
Caudal aSN	39.2 ± 6.1	43.8 ± 6.0	0.017*
Caudal pSN	33.2 ± 4.6	38.8 ± 4.8	< 0.001**
QSM (ppb) values			
Whole SN	63.9 ± 22.0	87.4 ± 18.3	0.003**
Rostral SN	58.1 ± 23.0	73.0 ± 19.7	0.026*
Rostral aSN	62.2 ± 30.7	83.7 ± 23.9	0.034*
Rostral pSN	54.1 ± 21.0	62.2 ± 19.8	0.490
Caudal SN	69.6 ± 28.2	101.9 ± 24.5	< 0.001**
Caudal aSN	75.8 ± 29.7	112.4 ± 29.9	0.001**
Caudal pSN	63.4 ± 28.5	91.4 ± 21.1	0.003**

[0048]

[0049] 하기 [표 3]은 R₂^{*} 맵과 QSM에서 획득한 두 개의 SN ROI의 공통 영역을 결합하여 경계화된 중첩 SN ROI를 사용하여 PD 환자와 HC 간 SN 세분화 영역에서의 R₂^{*} 및 QSM 값을 비교한 결과이다. 데이터는 평균 ± 표준 편차로 표시되었다. Mann-Whitney U 테스트에서 *: P < 0.05 및 **: P < 0.005. aSN = 전방 흑질; HC = 정상 대조군; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질.

[0050] 그 결과, 하기 [표 3]에 나타난 바와 같이, 중첩 SN ROI를 사용한 PD 환자와 HC 간의 모든 비교 결과가 R₂^{*} 맵과 QSM 각각에서 세분화된 SN ROI를 사용하여 PD 환자와 HC를 비교한 [표 2]와 통계적 차이가 변함없이 유지됨을 확인하였다. 이는 SN ROI의 미세한 차이가 있더라도 통계적 차이는 크지 않다는 것을 의미한다.

[0051] [표 3]

Overlapping SN ROI	HC (N = 20)	PD (N = 20)	Group comparison (P value)
R₂[*] (s⁻¹) values			
Whole SN	38.9 ± 4.8	44.3 ± 5.1	0.003**
Rostral SN	41.4 ± 4.5	46.6 ± 5.4	0.006*
Rostral aSN	44.2 ± 5.1	49.1 ± 7.1	0.036*
Rostral pSN	38.6 ± 5.0	44.2 ± 4.7	0.003**
Caudal SN	36.5 ± 5.6	42.4 ± 6.4	0.005**
Caudal aSN	40.0 ± 6.9	45.6 ± 7.7	0.021*
Caudal pSN	33.0 ± 4.7	39.2 ± 5.4	< 0.001*
QSM (ppb) values			
Whole SN	67.2 ± 22.2	90.9 ± 18.8	0.002**
Rostral SN	60.4 ± 24.0	74.9 ± 20.7	0.044*
Rostral aSN	63.7 ± 31.3	84.6 ± 24.8	0.036*
Rostral pSN	57.0 ± 22.5	65.1 ± 20.6	0.425
Caudal SN	73.9 ± 27.9	107.0 ± 25.2	< 0.001**
Caudal aSN	80.0 ± 29.7	116.8 ± 31.2	0.001**
Caudal pSN	67.8 ± 28.0	97.1 ± 21.4	0.002**

[0052]

[0053] 도 5는 HC 및 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 R₂^{*} 및 QSM 값의 분포를 나타낸 결과이다. 도 5A는 HC의 SN 세분화 영역에서의 R₂^{*}; 도 5B는 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 R₂^{*}; 도 5C는 HC의 SN 세분화 영역에서의 QSM; 도 5D는 PD 환자의 SN 세분화 영역에서의 QSM. 두꺼운 빨간색 선은 분포의 평균을 나타내고, 빨간색 박스는 분포의 표준 편차를 나타낸다. 파란색 선은 분포의 95 % 신뢰 구간을 보여준다. * = P < 0.05; ** = P < 0.005; X = Bonferroni 교정 Mann-Whitney U 테스트에서 P > 0.05. aSN = 전방 흑질; HC = 정상 대조군; SN = 흑질; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑.

[0054] 그 결과 도 5에 나타난 바와 같이, rostral-caudal 비교에서 R₂^{*}의 평균 값은 두 그룹 모두에서 rostral 레벨의 모든 세분화 영역에서 caudal 레벨의 해당 세분화 영역보다 더 높았다. QSM의 평균 값은 rostral 레벨보다 caudal 레벨에서 더 높았다. 통계적으로는, Bonferroni 교정 후 HC 및 PD 환자의 aSN에서 R₂^{*} 값은 크게 다르지 않았다 (각각 P = 0.017 및 P = 0.314) (도 5A 및 도 5B). QSM 값은 HC의 두 레벨 사이의 aSN 및 pSN에서 크게 다르지 않았다 (각각 P = 0.117 및 P = 0.167) (도 5C). 전방-후방 비교에서 aSN은 HC의 rostral 레벨을 제외하고 pSN보다 R₂^{*} 및 QSM 값이 더 높았다 (P = 0.126) (도 5C). 이는 HC와 PD 환자 각 그룹 내 비교에서 R₂^{*}과

QSM이 rostral 레벨과 caudal 레벨에서 반대로 행동하고 aSN과 pSN에서는 유사하게 행동한다는 것을 보여준다. 흑질 내 구성성분의 비균질함으로 인해 이러한 결과가 도출되었으며, 이러한 효과로 인해 세분화된 SN 영역에서 서로 다른 진단성능을 보이는 R_2^* 와 정량적 자화율 값을 결합하면 파킨슨병의 진단성능을 향상시킬 수 있음을 의미한다.

[0055] **실시예 2. ROC 곡선 분석의 AUC 값 분석을 통한 진단 정확도 평가**

[0056] PD 환자의 진단 정확도를 평가하기 위해 이진 로지스틱 회귀 모델에서 얻은 수신기 작동 특성 (receiver operating characteristic; ROC) 곡선 분석의 AUC (area under the curve) 값을 평가하였다.

[0057] 도 6은 PD 환자와 HC를 구별하기 위해, 이진 로지스틱 회귀 모델에서 ROC 곡선 분석의 곡선 아래 영역 (AUC) 값을 계산한 결과이다: 도 6A는 전체 레벨의 ROC 곡선; 도 6B는 rostral SN의 ROC 곡선; 도 6C는 caudal SN의 ROC 곡선; 도 6D는 rostral SN의 R_2^* 와 caudal SN의 QSM 값을 이용하여 예측된 확률의 결합으로 얻은 ROC 곡선. 오 양성률(false positive rate)은 1-특이성을 나타낸다. 참 양성률(true positive rate)은 민감도를 나타낸다. AUC: 곡선 아래 영역; HC: 정상 대조군; PD: 파킨슨 병; QSM: 정량적 자화율 맵핑; ROC: 수신기 작동 특성; SN: 흑질.

[0058] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 단 변량 ROC 곡선은 R_2^* 및 QSM 값의 AUC 값이 전체 SN($R_2^*=0.768$ 및 QSM=0.778)에서 비슷하게 PD 환자를 HC와 구별할 수 있음을 확인하였다. rostral 레벨에서는 R_2^* 의 AUC 값(0.755)이 QSM의 AUC 값(0.708)보다 높았고, caudal 레벨에서는 QSM의 AUC 값(0.813)이 R_2^* 의 AUC 값(0.745)보다 높았다. 다 변량 분석에서 rostral SN의 R_2^* 와 caudal SN의 QSM의 결합은 향상된 AUC 값(0.843)을 나타냈다. 이는 정량적 자화율 값은 caudal 영역에서, R_2^* 값은 rostral 영역에서 파킨슨 병 환자를 진단하는데 있어 우수하므로, rostral 영역의 R_2^* 값과 caudal 영역의 정량적 자화율 값을 결합하면 곡선 아래 면적 값이 0.843으로 증가하여 진단 성능을 향상시킬 수 있음을 의미한다.

[0059] 도 7은 PD 환자와 HC를 구별하기 위한 SN 세분화 영역 내 R_2^* 및 QSM 값의 ROC 곡선 분석을 통한 AUC 값을 나타낸 결과이다: 도 7A는 rostral aSN의 ROC 곡선; 도 7B는 rostral pSN의 ROC 곡선; 도 7C는 caudal aSN의 ROC 곡선; 도 7D는 caudal pSN의 ROC 곡선. 오 양성률(false positive rate)은 1-특이성을 나타낸다. 참 양성률(true positive rate)은 민감도를 나타낸다. aSN = 전방 흑질; AUC: 곡선 아래 영역; HC = 정상 대조군; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; ROC: 수신기 작동 특성; SN: 흑질.

[0060] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, rostral 레벨에서는 R_2^* 와 QSM의 AUC 값(aSN: $R_2^*=0.693$ 및 QSM=0.698; pSN: $R_2^*=0.785$ 및 QSM=0.565)이 비슷하거나 R_2^* 가 우세하고, caudal 레벨에서는 R_2^* 와 QSM의 AUC 값(aSN: $R_2^*=0.705$ 및 QSM=0.805; pSN: $R_2^*=0.813$ 및 QSM=0.775)이 비슷하거나 QSM이 우세한 것을 확인하였다. 이는 도 6에서 rostral 레벨 전체와 caudal 레벨 전체를 비교한 결과를 더욱 세분화된 영역에서 분석한 결과이며, 도 6의 결과를 뒷받침한다.

[0061] **실시예 3. 각 SN 세분화 영역에서 R_2^* 및 QSM 값 간의 상관 관계 분석**

[0062] R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 방식 산점도를 중첩 SN ROI 내에서 Pearson의 상관 계수를 사용하여 분석한 다음, Fisher's r to z 변환을 사용하여 rostral과 caudal SN 간의 상관 관계를 직접 비교하였다.

[0063] 도 8은 rostral SN과 caudal SN에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 8A는 HC rostral SN 내에서의 산점도; 도 8B는 PD 환자 rostral SN 내에서의 산점도; 도 8C는 HC caudal SN 내에서의 산점도; 도 8D는 PD 환자 caudal SN 내에서의 산점도. Pearson의 상관 계수는 도면 범례에 표시되었다. 녹색 선은 회귀선 (빨간색 선)과 함께 95 % 신뢰 구간을 나타낸다. HC = 정상 대조군; PD = 파킨슨 병; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질.

- [0064] 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, Pearson의 상관 계수는 rostral 레벨 (HC의 경우 $r=0.309$, $P<0.001$, PD 환자의 경우 $r=0.383$, $P<0.001$)보다 caudal 레벨(HC의 경우 $r=0.689$, $P<0.001$, PD 환자의 경우 $r=0.605$, $P<0.001$)에서 훨씬 더 높았다.
- [0065] 도 9는 SN 세분화 영역 내에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 9A는 HC rostral aSN 내에서의 산점도; 도 9B는 PD rostral aSN 내에서의 산점도; 도 9C는 HC caudal aSN 내에서의 산점도; 도 9D는 HC caudal pSN 내에서의 산점도; 도 9E는 HC rostral pSN 내에서의 산점도; 도 9F는 PD rostral pSN 내에서의 산점도; 도 9G는 PD caudal aSN 내에서의 산점도; 도 9H는 PD caudal pSN 내에서의 산점도. Pearson의 상관 계수는 도면 범례에 표시되었다. 녹색 선은 회귀선 (빨간색 선)과 함께 95 % 신뢰 구간을 나타낸다. aSN = 전방 흑질; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질.
- [0066] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, Pearson의 상관 계수는 rostral 레벨 보다 caudal 레벨에서 훨씬 더 높았다. 이는 도 8과 동일한 결과임을 확인할 수 있었다.
- [0067] 상기 결과를 종합하면, R_2^* 값은 QSM 값과 rostral 레벨이 아닌 caudal 레벨에서 유의한 상관 관계가 있는 것으로 확인되었 바, 이는 rostral 레벨에서 R_2^* 와 QSM이 서로 반대로 그리고 caudal 레벨에서 R_2^* 와 QSM이 서로 유사하게 행동한다는 것을 의미한다.
- [0068] **실시예 4. 각 SN 세분화 영역에서 R_2^* 및 QSM 값과 임상 변수 간의 연관성 분석**
- [0069] PD 환자에 대하여 임상 변수와 R_2^* 및 QSM 값의 연관성을 Spearman의 상관 계수를 사용하여 테스트하였다.
- [0070] 하기 [표 4]는 PD 환자의 SN 세분화 영역에서 R_2^* 및 QSM 값과 임상 변수 간의 연관성을 나타낸 결과이다. 테이블은 Mann-Whitney U 테스트 및 Spearman의 상관 계수 분석에서 r (P-값)로 표시되었다. a = Spearman의 상관 계수 분석, b = Mann-Whitney U 테스트, * : $P<0.05$. aSN = 전방 흑질; H-Y = Hoehn & Yahr; MMSE = Mini-Mental State Examination; PD = 파킨슨 병; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑; UPDRS III = 통합 파킨슨 병 등급 척도의 운동 부분.

[0071] [표 4]

	Age ^a	Sex ^b	MMSE ^a	UPDRS III ^a	H-Y stage ^a	Disease duration ^a
Whole SN						
R2 [*]	0.021 (0.929)	(0.273)	-0.063 (0.792)	0.263 (0.262)	0.515* (0.020)	0.568* (0.009)
QSM	-0.213 (0.367)	(0.212)	-0.095 (0.689)	0.399 (0.081)	0.294 (0.208)	0.532* (0.016)
Rostral SN						
R2 [*]	0.205 (0.385)	(0.521)	0.174 (0.462)	0.202 (0.393)	0.282 (0.228)	0.665* (0.001)
QSM	-0.322 (0.167)	(0.734)	0.048 (0.839)	0.395 (0.085)	0.208 (0.378)	0.396 (0.084)
Rostral aSN						
R2 [*]	0.092 (0.700)	(0.734)	0.107 (0.654)	0.258 (0.272)	0.196 (0.407)	0.496* (0.026)
QSM	-0.263 (0.262)	(0.678)	-0.043 (0.857)	0.470* (0.037)	0.159 (0.502)	0.293 (0.210)
Rostral pSN						
R2 [*]	0.164 (0.491)	(0.850)	0.153 (0.520)	0.072 (0.764)	0.233 (0.323)	0.591* (0.006)
QSM	-0.189 (0.424)	(0.241)	-0.040 (0.867)	0.095 (0.690)	0.258 (0.273)	0.353 (0.127)
Caudal SN						
R2 [*]	-0.163 (0.493)	(0.186)	-0.219 (0.354)	0.291 (0.213)	0.478* (0.033)	0.340 (0.142)
QSM	-0.075 (0.755)	(0.241)	-0.214 (0.366)	0.358 (0.121)	0.405 (0.077)	0.399 (0.082)
Caudal aSN						
R2 [*]	-0.078 (0.745)	(0.162)	-0.311 (0.182)	0.320 (0.169)	0.576* (0.008)	0.324 (0.163)
QSM	-0.005 (0.982)	(0.212)	-0.142 (0.550)	0.268 (0.254)	0.360 (0.098)	0.433 (0.057)
Caudal pSN						
R2 [*]	-0.194 (0.413)	(0.212)	-0.152 (0.522)	0.282 (0.228)	0.429 (0.059)	0.399 (0.082)
QSM	-0.174 (0.465)	(0.186)	-0.104 (0.663)	0.206 (0.384)	0.233 (0.323)	0.380 (0.098)

[0072]

[0073] 그 결과, 상기 [표 4]에 나타난 바와 같이, 질병 지속 기간은 전체 SN에서 R₂^{*} 및 QSM 값 모두와 유의하게 연관되었다 (R₂^{*}의 경우 r=0.568, P = 0.009 및 QSM의 경우 r=0.532, P=0.016). R₂^{*} 값은 rostral 레벨에서 질병 기간과 유의하게 연관되었다. UPDRS III 점수는 오직 rostral aSN (r=0.470, P=0.037)의 QSM 값과 관련이 있었다. H-Y 단계는 caudal aSN (r=0.576, P=0.008), caudal SN (r=0.478, P=0.033), 및 전체 SN (r=0.515, P=0.020)의 R₂^{*} 값과 관련이 있었다. 연령 및 MMSE 점수는 R₂^{*} 및 QSM 값과 상관 관계를 보이지 않았다. R₂^{*}와 QSM 값과 성별 차이 사이에는 연관성이 없었다.

[0074] 상기 결과는 파킨슨 병과 연관된 임상 변수와 R₂^{*} 및 QSM 값과의 상관 관계를 보여주는 것으로 R₂^{*}는 rostral 레벨이 포함된 모든 SN 세분화 영역에서 지속적으로 질병 지속 기간과 관련이 있고 QSM은 전체 SN만 질병 지속 기간과 관련이 있음을 보여준다. 이는 파킨슨 병의 주요 병리적 특성인 흑질 내 알파시누클레인(alpha-synuclein) 축적을 QSM보다 R2*가 더 잘 반영한다는 것을 의미한다. 하지만, 행동의 심각도를 반영하는 임상 변수인 UPDRS III 점수나 H-Y 단계는 R₂^{*} 및 QSM과 일관성 있는 연관을 보여주지 못하여 현재로서는 R₂^{*}와 QSM이 UPDRS III 점수나 H-Y 단계를 반영하지는 못하는 것으로 판단된다.

[0075] **실시예 5. 사후 뇌 SN의 MRI 및 조직 염색을 통한 검증**

[0076] 흑질의 세분화된 영역들 내 미엘린과 철의 비균질한 분포가 영역들 간 R_2^* 및 QSM 값 차이에 기여하는지를 확인하기 위하여, 사후 뇌 SN 조직의 7T ex vivo MRI를 촬영하고, 미엘린과 철의 분포를 직접적으로 파악할 수 있는 조직 염색을 수행하여, SN에서의 미엘린과 철의 분포와 이들이 R_2^* 및 QSM에 미치는 영향을 조사하였다.

[0077] 구체적으로, 고해상도 MRI는 울산과학기술원의 7T 전임상 스캐너 (Bruker, Karlsruhe, Germany)를 사용하여 부산대학교 해부학적 기증 프로그램에서 얻은 8구의 뇌질환이 없는 정상 시체의 포르말린-고정 중뇌 조직 샘플에 대해 수행되었다. SWI, R_2^* 맵, 및 QSM은 다음 매개 변수를 사용하여 다중 경사 에코 (multiple gradient echo; MGE) 시퀀스의 동일한 데이터 세트를 사용하여 획득되었다: TR = 2,000 ms, TE = 3.3-81.2 ms (20 개의 에코에 대해 4.1ms 간격), 평면 내 해상도 = 0.136×0.136 mm, 슬라이스 두께 = 0.5 mm. SWI 및 R_2^* 맵은 In vivo MRI와 동일한 방법을 사용하여 획득하였다 (SWI의 경우, TE = 15.6 ms). QSM은 5 개의 기울어진 방향의 위상 데이터로부터 라플라시안 경계 값(Laplacian boundary value; LBV)기법을 사용하여 배경 필드를 제거하였고 다중 방향 샘플링 (calculation of susceptibility through multiple orientation sampling; COSMOS)기법을 이용하여 역변환 (inverse) 문제를 해결하여 재구성되었다. MRI 스캔 후, SN에서 미엘린과 철의 분포를 확인하기 위해 Luxol fast blue 염색과 Perls' Prussian blue 염색을 50 μ m 두께의 냉동 절편된 슬라이드에서 수행하였다. 미엘린 염색을 위해 조직 절편을 65 $^{\circ}$ C에서 7 시간 동안 0.1 % Luxol fast blue 용액에서 인큐베이션한 다음 0.05 % 탄산 리튬 용액으로 차별화시키고 1 % 크레실 바이올렛 용액으로 대조 염색하였다. 철의 검출을 위해 상기 조직 절편을 20 % HCl 및 20 % 칼륨 페로시아나화물의 혼합물에서 1:1 비율로 30 분 동안 인큐베이션 하였다. 조직 염색 결과와 MRI 결과는 회전 및 병진에 의한 2D 강제정합에 의해 정합되었다. 모든 사후 검사는 울산과학기술원 기관 심의위원회의 승인을 받았다. 사후 데이터는 aSN과 pSN 간에 R_2^* 및 QSM 값을 비교하고 rostral 및 caudal 레벨에서 aSN, 중간 흑질 (medial substantia nigra; mSN), 및 pSN에 대한 20x20 정사각형 ROI 내에서 R_2^* 및 QSM 값 사이의 Pearson의 상관 관계를 평가하여 in vivo MRI의 기원을 이해하는데 사용되었다.

[0078] 도 10은 86 세 정상 여성의 중뇌 조직에서 조직 병리학적 검증 및 사후 MRI를 사용하여 각 레벨의 SN에서 미엘린과 철의 분포를 식별한 결과이다: 도 10A는 Luxol fast blue 염색; 도 10B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 10C는 SWI; 도 10D는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 10E는 QSM (ppb). 1과 2는 rostral 레벨을 보여주고, 3과 4는 caudal 레벨을 보여준다. 빨간색 화살표는 rostral SN 내부에서 염색된 백질 섬유를 나타낸다. QSM = 정량적 자화율 맵핑; SN = 흑질; SWI = 자화율-강조 이미징.

[0079] 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이, Luxol fast blue 염색은 aSN을 가로지르는 백질 다발과 SN 내의 여러 미엘린화된 섬유 덩어리를 보여주었으며, 이는 rostral 레벨에서 더 자주 나타났다. 철의 밀도는 pSN보다 aSN에서 더 높았다. 이에 따라, 사후 SN 세분화 영역에서 R_2^* 및 QSM 값을 비교한 하기 [표 5]에 나타난 바와 같이, R_2^* 및 QSM은 8 개의 샘플에 대해 pSN에서보다 aSN에서 더 높은 값을 나타냈다. 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차로 표시되었다. Wilcoxon signed-rank 테스트와 짝비교 (paired) T 테스트에서 *: P < 0.05 및 **: P < 0.005. 8개의 샘플 (86세 여성의 좌측 조직, 86세 여성의 우측 조직, 75세 여성의 좌측 조직, 64세 여성의 우측 조직, 70세 여성의 좌측 조직, 70세 여성의 우측 조직, 40세 남성의 우측 조직, 60세 남성의 우측 조직)이 분석되었다. aSN = 전방 흑질; pSN = 후방 흑질; QSM = 정량적 자화율 맵핑.

[0080] [표 5]

	aSN	pSN	aSN vs. pSN (<i>P</i>)		aSN vs. pSN (<i>P</i>)
			Wilcoxon test	signed-rank	Paired T test
R_2^* (s^{-1})					
Rostral	97.3 ± 30.2	85.1 ± 21.4	0.008*		0.018*
Caudal	94.7 ± 28.1	79.2 ± 17.9	0.008*		0.013*
QSM (ppb)					
Rostral	66.2 ± 26.3	35.5 ± 21.1	0.008*		0.002**
Caudal	50.4 ± 23.4	29.6 ± 20.2	0.008*		< 0.001**

[0081]

[0082] 도 11은 사후 SN 조직의 rostral 레벨에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 11A는 Luxol fast blue 염색; 도 11B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 11C는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 11D는 QSM (ppb); 도 11a는 도 11A의 정사각형 ROI a에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 11b는 도 11A의 정사각형 ROI b에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 11c는 도 11A의 정사각형 ROI c에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도. aSN: 전방 흑질; mSN: 중간 흑질; PD: 파킨슨 병; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; SN: 흑질.

[0083] 도 12는 사후 SN 조직의 caudal 레벨에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 상관관계를 복셀 단위의 산점도와 선형 회귀로 나타낸 결과이다: 도 12A는 Luxol fast blue 염색; 도 12B는 Perls' Prussian blue 염색; 도 12C는 R_2^* 맵 (s^{-1}); 도 12D는 QSM (ppb); 도 12a는 도 12A의 정사각형 ROI a에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 12b는 도 12A의 정사각형 ROI b에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도; 도 12c는 도 12A의 정사각형 ROI c에서 R_2^* 와 QSM 값 간의 복셀 단위의 산점도. aSN: 전방 흑질; mSN: 중간 흑질; PD: 파킨슨 병; pSN: 후방 흑질; QSM: 정량적 자화율 맵핑; SN: 흑질.

[0084] 그 결과, 도 11에 나타난 바와 같이, R_2^* 와 QSM 값 간의 상관 관계는 rostral 레벨에서 미엘린이 부족한 영역보다 미엘린이 풍부한 영역에서 더 낮았다. 또한, 도 12에 나타난 바와 같이, R_2^* 와 QSM 값 간의 상관 관계는 caudal 레벨의 모든 세분화 영역에서 높은 것으로 나타났다. 즉, R_2^* 및 QSM 값은 미엘린이 풍부한 영역에서 약한 양의 상관 관계를 나타내고, SN 내에서 미엘린이 부족한 영역에서 강한 양의 상관관계를 나타냄을 확인하였다. 이는 미엘린화된 백질이 rostral 레벨에 우선적으로 분포되었기 때문에 PD 환자와 HC 모두에서 rostral 레벨에서 유의하게 낮은 상관 관계를 보인 in vivo MRI 결과와 일치한다.

[0085] 상기 사후 결과를 종합하면, SN 내에서 미엘린은 caudal 레벨보다 rostral 레벨에서 더 풍부하고, 철 밀도는 pSN보다 aSN에서 더 높은 것으로 나타났는 바, SN 내에서 철과 미엘린은 비균질적 분포를 나타내며 그로 인하여 R_2^* 및 QSM 값이 SN 세분화 영역에서 서로 유사하게 또는 반대로 행동한다는 가설이 검증되었다. 따라서, 상기

사후 검증 결과는 흑질 내 구성성분의 비균질함으로 인해 각 SN 세분화 영역에서 측정된 R_2^* 와 정량적 자화율 값을 결합하게 되면 파킨슨병 진단성능을 향상시킬 수 있음을 뒷받침한다.

부호의 설명

10: 파킨슨 병 진단 장치

20: 맵 획득부

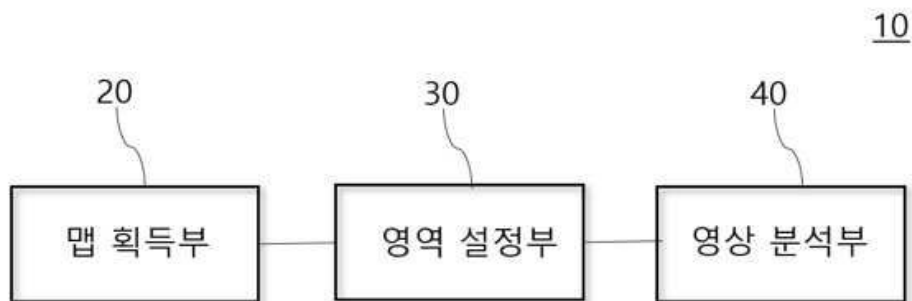
30: 영역 설정부

40: 영상 분석부

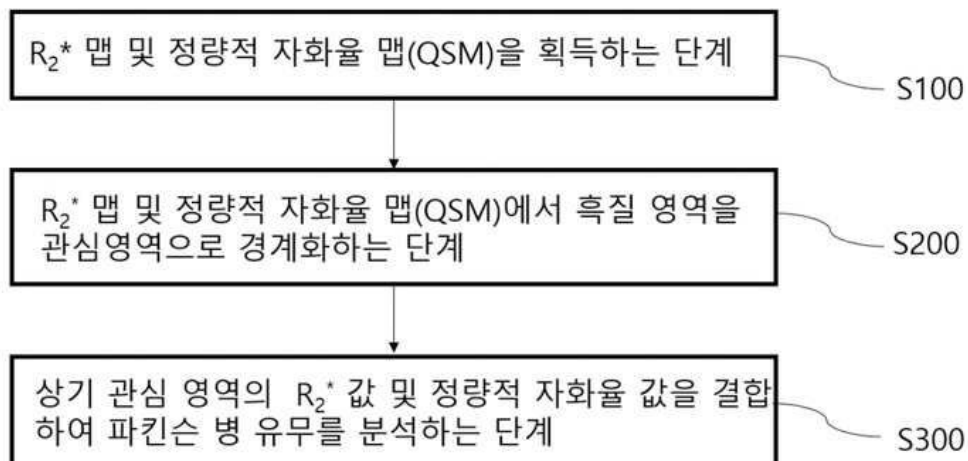
50: 뉴로멜라닌 민감성 자기공명영상 획득부

도면

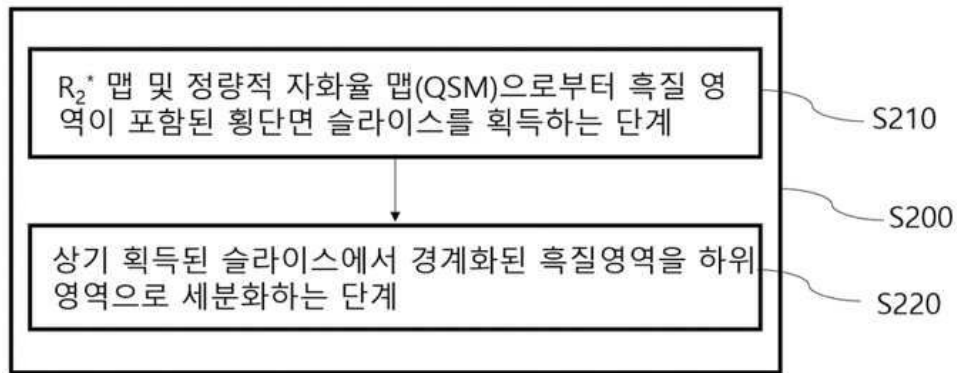
도면1



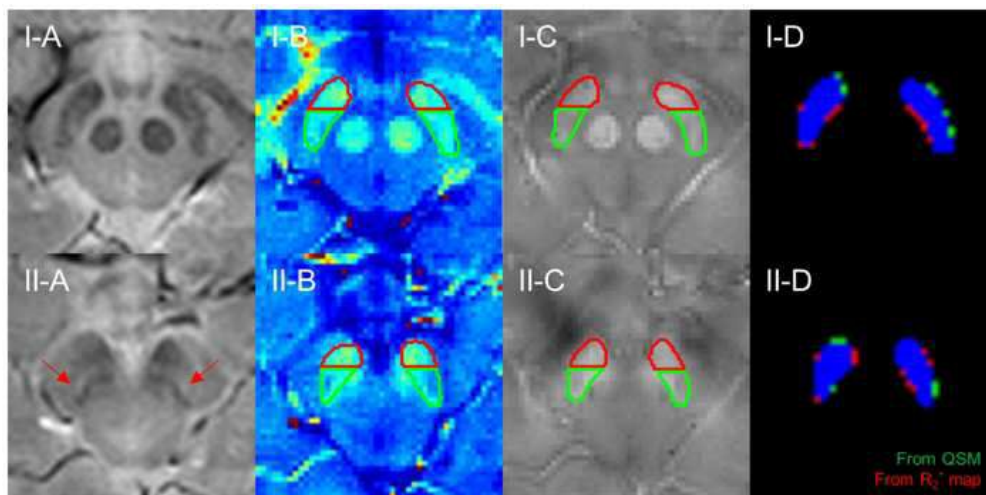
도면2



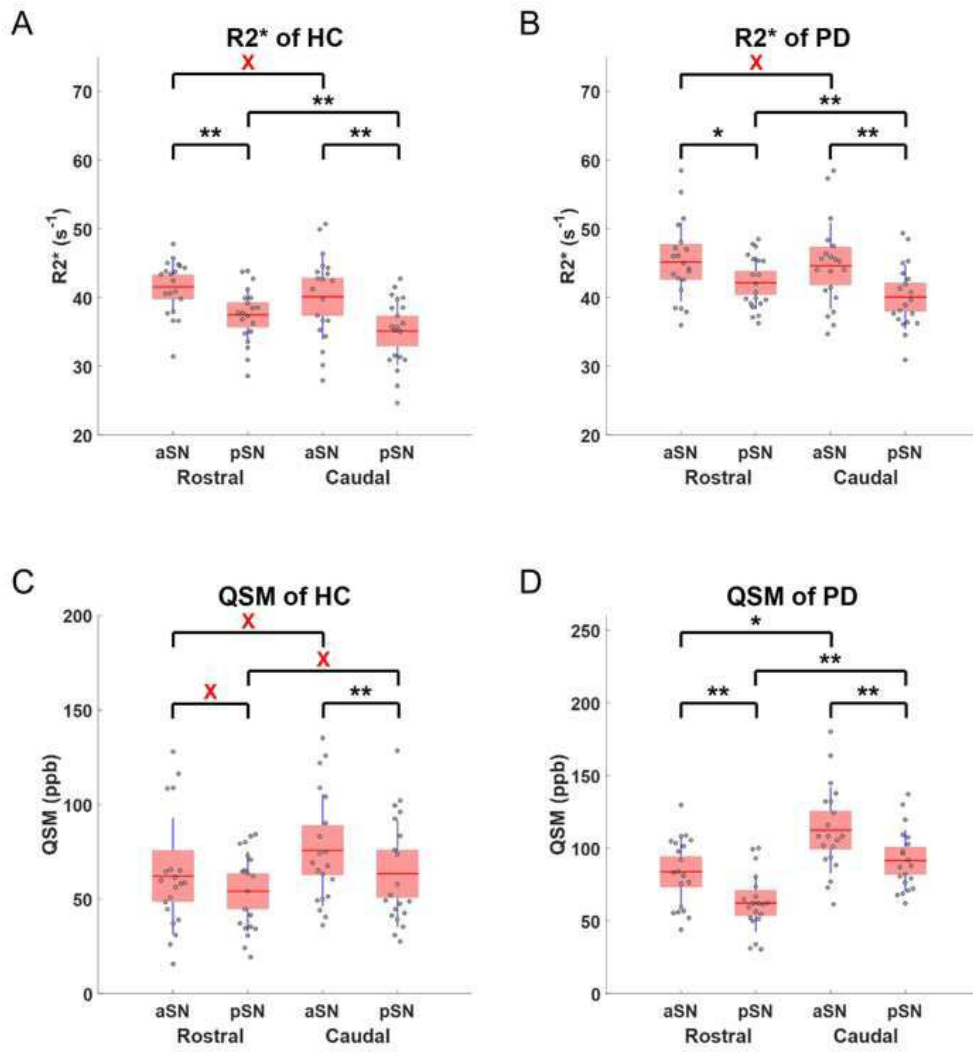
도면3



도면4

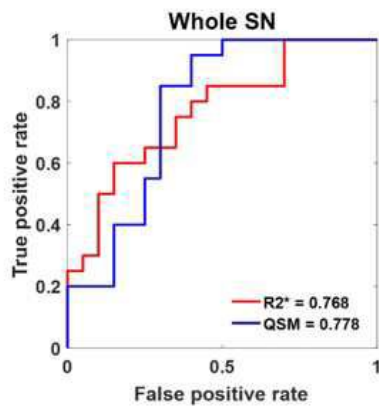


도면5

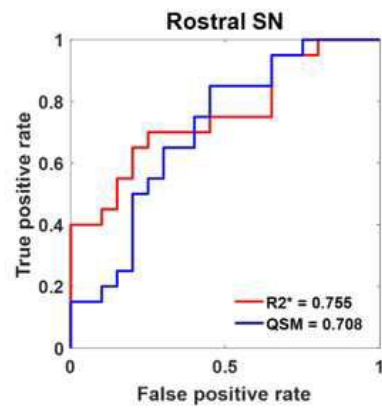


도면6

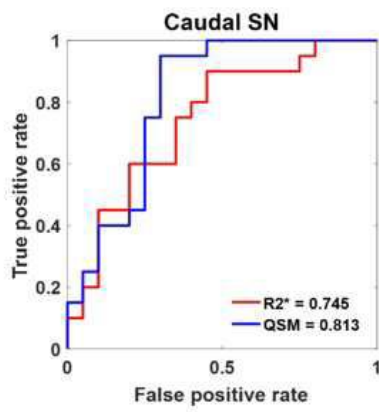
A



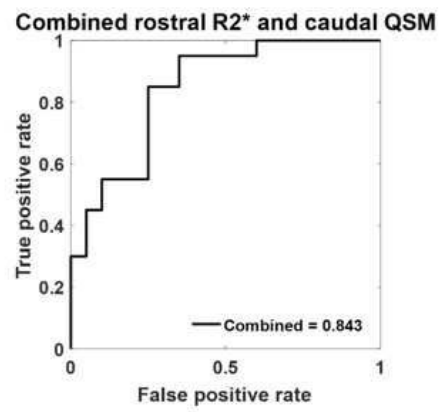
B



C

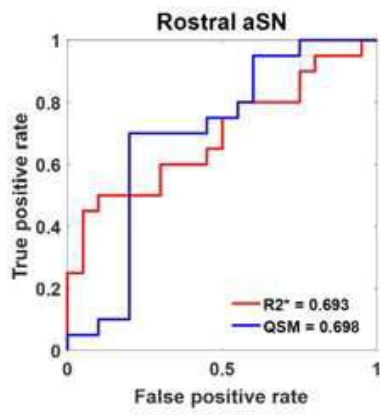


D

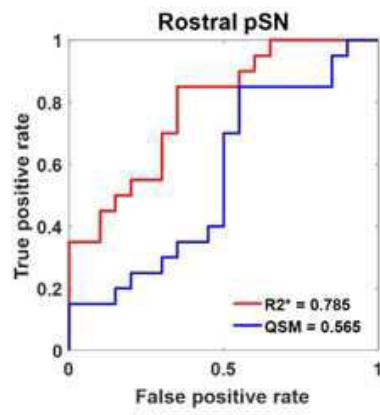


도면7

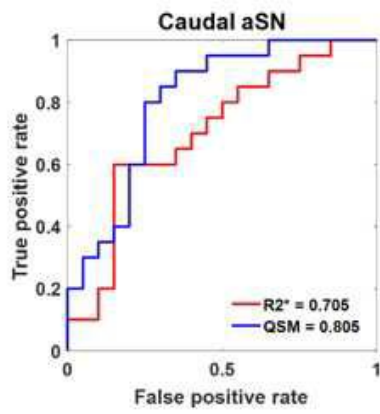
A



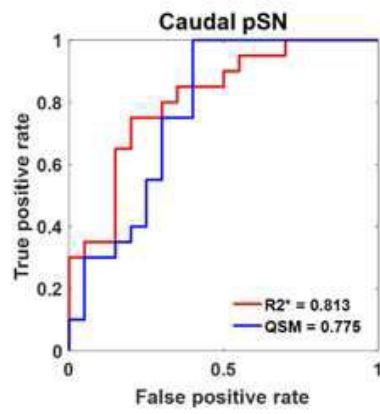
B



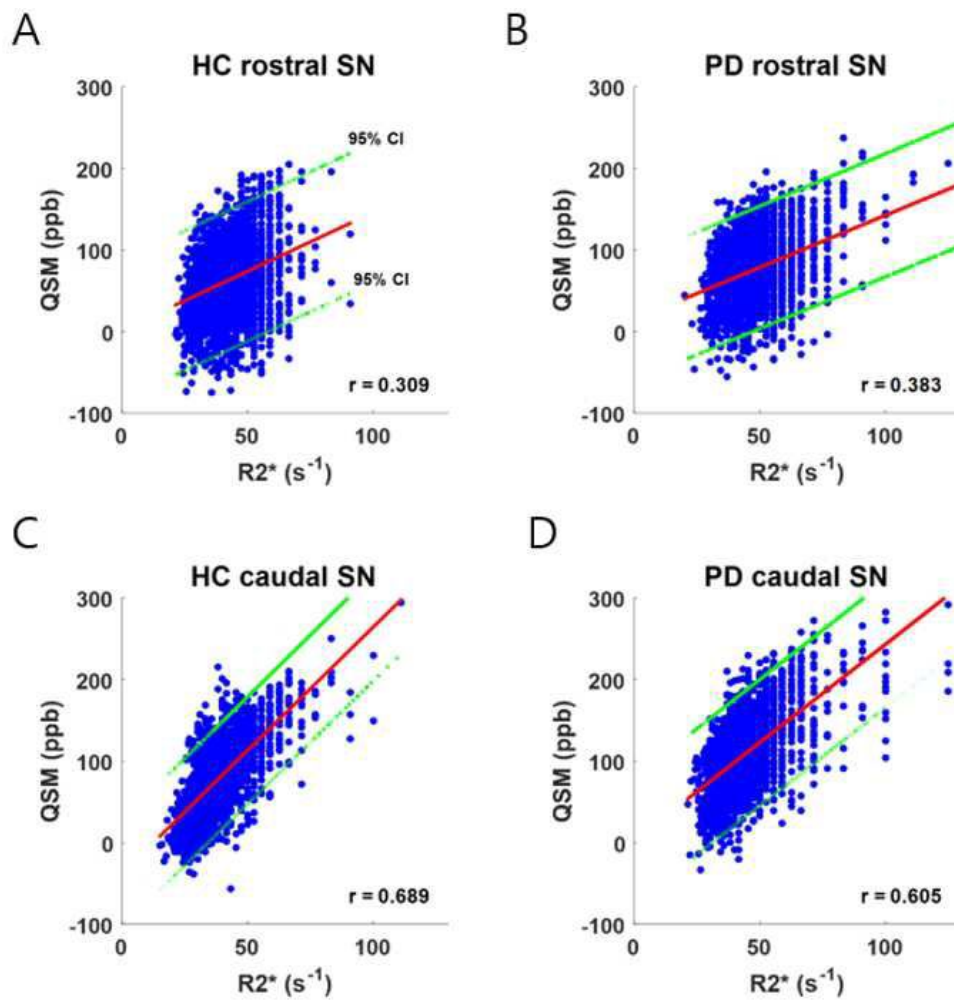
C



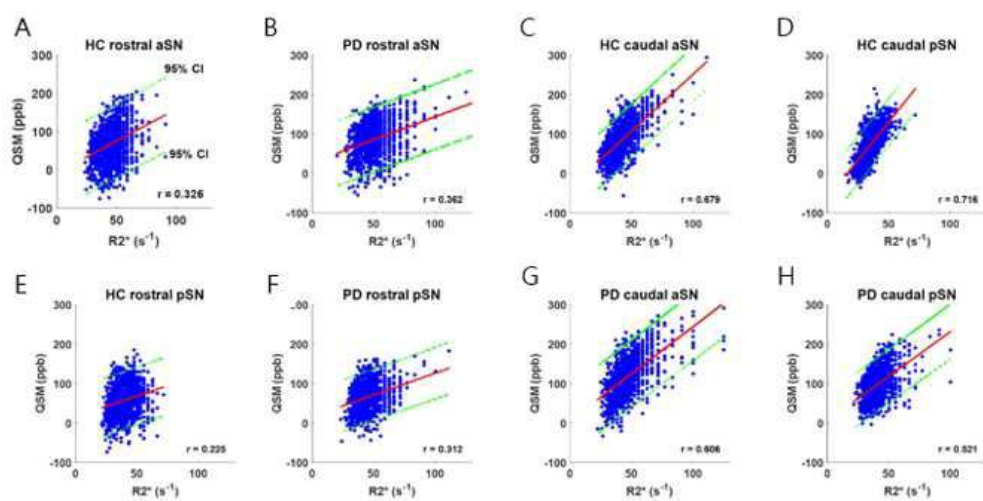
D



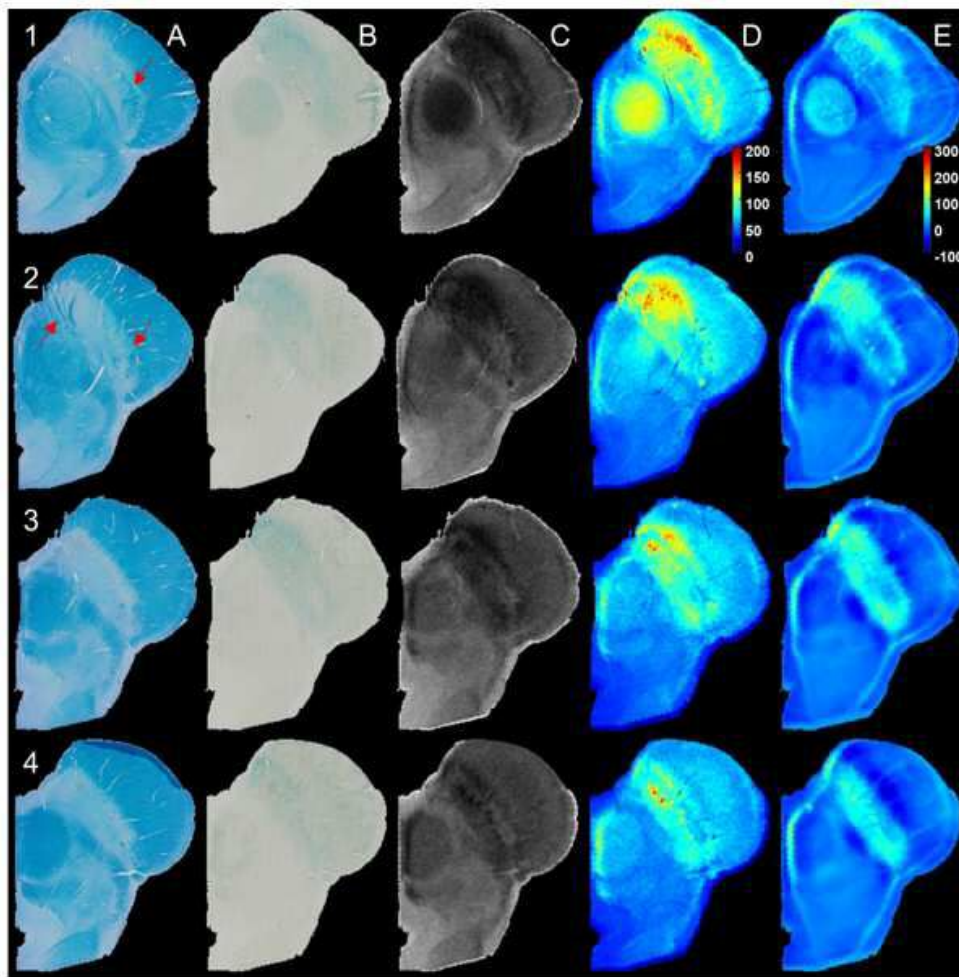
도면8



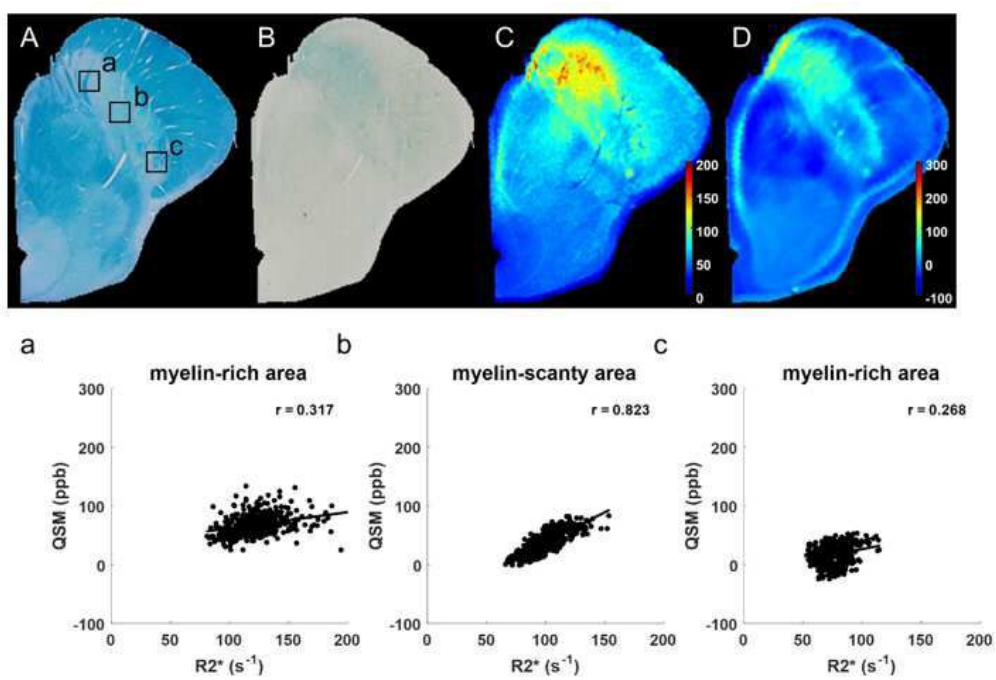
도면9



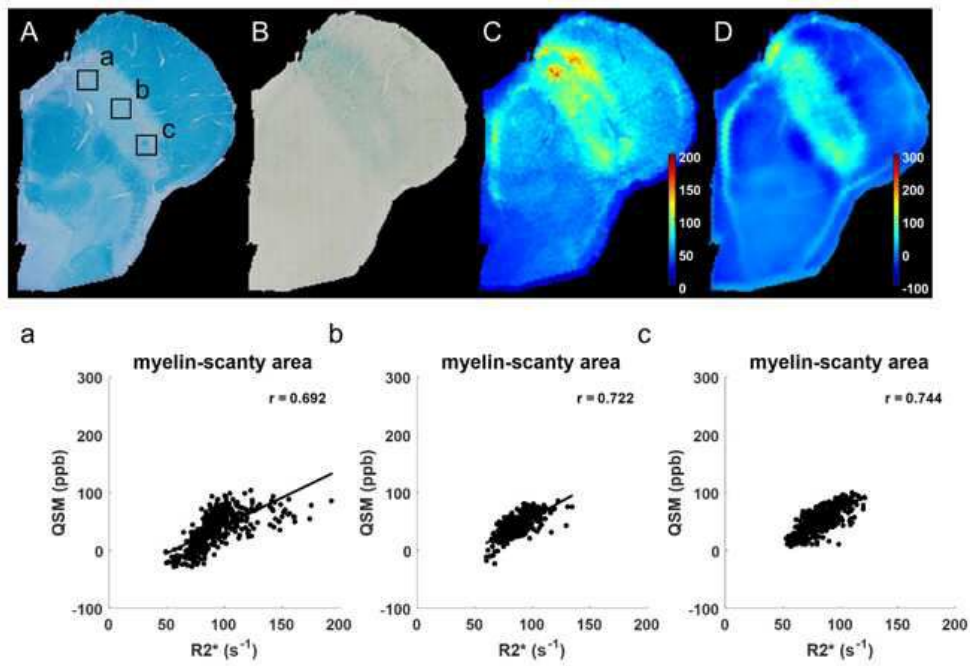
도면10



도면11



도면12



도면13

