



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0017484
(43) 공개일자 2025년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) A61B 5/00 (2021.01)
G06V 10/762 (2022.01) G06V 20/69 (2022.01)
G16H 10/20 (2018.01) G16H 10/40 (2018.01)
G16H 10/60 (2018.01) G16H 30/20 (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01) G16H 70/00 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)
A61B 5/4088 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0098294

(22) 출원일자 2023년07월27일

심사청구일자 2023년07월27일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

송영훈

서울특별시 성북구 안암로 25(안암동4가, 리첸카운티) 204호

성준경

서울특별시 강남구 선릉로 221 도곡렉슬아파트 404동 1203호

이화진

서울특별시 광진구 동일로30길 50-4 701호

(74) 대리인

특허법인에스알비

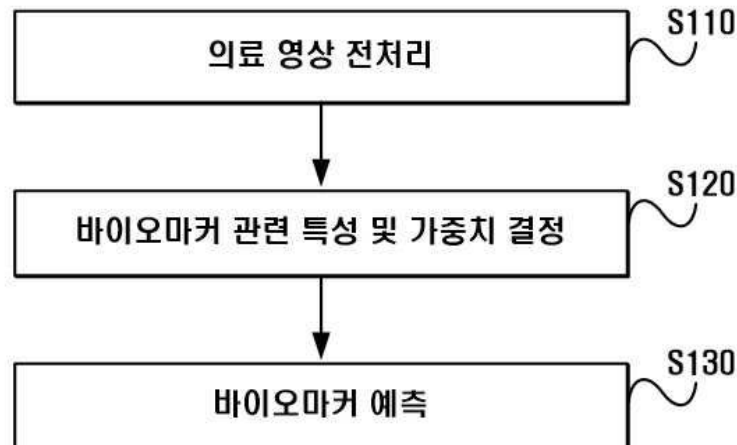
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법

(57) 요약

본 발명에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법은 컴퓨팅 장치의 하나 이상의 프로세서에서 수행되는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법에서, 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하는 단계, 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계, 그리고 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

G06V 10/762 (2023.08)

G06V 20/69 (2022.01)

G16H 10/20 (2021.08)

G16H 10/40 (2021.08)

G16H 10/60 (2021.08)

G16H 30/20 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

G16H 70/00 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

컴퓨팅 장치의 하나 이상의 프로세서에서 수행되는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법에서,
 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하는 단계,
 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계, 그리고
 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 2

제1항에서,
 상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는,
 뇌의 영역별 또는 전역적 아밀로이드 양성 음성 여부를 예측하거나 뇌의 영역별 타우 축적 정도를 예측하는 단계를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 3

제1항에서,
 상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는,
 확산강조영상 유래값 및 영역별 대뇌 피질 두께에서 각각 전역적 아밀로이드 및 타우 값과의 관련성을 분석하고, 분석 결과에 따라 상기 확산강조영상 유래값 및 상기 영역별 대뇌 피질 두께 각각의 가중치를 학습하는 단계를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 4

제3항에서,
 상기 확산강조영상 유래값은,
 확산강조영상으로부터 도출된 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA), 및 평균 확산도(mean diffusivity, MD) 중 적어도 하나를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 5

제1항에서,
 상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는,
 확산강조영상으로부터 연결성 기반 군집화(connectivity-based clustering)를 통해 바이오마커와 관련 있는 확산강조영상 유래값을 추출하는 단계를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 6

제5항에서,

상기 확산강조영상 유래값을 추출하는 단계는,

상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 상관 계수를 구하고, 상기 상관 계수가 특정 임계값보다 큰 영역들을 선택하며, 복셀 사이의 연결 관계를 이용해 서로 연결된 복셀들을 하나의 그룹으로 묶어 연결성 기반 군집화를 수행하는 단계

를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 7

제6항에서,

상기 연결성 기반 군집화를 수행하는 단계는,

상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하며 연결성 기반 군집화를 수행하고, 가장 많은 복셀들로 이루어진 그룹의 복셀 수를 통계량으로 하여 영분포를 만드는 단계,

상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하지 않고 연결성 기반 군집화를 수행한 뒤, 각각의 그룹별로 상기 영분포를 이용하여 유의미한 그룹들에 속한 복셀들의 값을 추출하는 단계, 그리고

추출한 복셀 값들의 가중 합을 통해 하나의 점수를 만들되, 만든 점수와 바이오마커 사이의 상관 계수를 최대화하도록 가중치를 학습하는 단계

를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 8

제3항에서,

상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는,

상기 확산강조영상 유래값, 상기 영역별 대뇌 피질 두께, 학습된 가중치를 이용하여 바이오마커 특화 점수를 계산하는 단계, 그리고

계산된 바이오마커 특화 점수와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측하는 단계

를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 9

제1항에서,

상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는,

이전 시점(baseline)의 영역별 타우 축적 정도와 이후 시점(follow-up)의 모든 개별 영역의 대뇌 피질 두께 간에 연관 정도를 부분 상관 분석(partial correlation analysis)을 통해 도출하는 단계

를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 10

제9항에서,

상기 연관 정도를 부분 상관 분석을 통해 도출하는 단계는,

인구통계학적 및 임상적 정보를 공변량(covariate)으로 사용하여 각 변수의 영향을 보정한 후의 연관 정도를 도출하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 11

제9항에서,

상기 연관 정도를 부분 상관 분석을 통해 도출하는 단계는,

질병의 진행 정도에 따라 상기 연관 정도를 도출하고, 타우 축적 정도를 추정하고자 하는 각 영역을 기준으로 연관성이 가장 일관적으로 나오는 영역들을 선택하며, 선택된 영역들을 기초로 다중 출력 회귀 분석(multi-output regression analysis)을 진행하는 것을 특징으로 하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 12

제1항에서,

상기 바이오마커 예측 모델은,

선택된 영역들의 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께와 인구통계학적 및 임상적 정보를 바탕으로 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 예측하는 제1 예측 모델을 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 13

제12항에서,

상기 바이오마커 예측 모델은,

상기 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 상기 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 바탕으로 이후 시점(follow-up)의 타우 축적 정도를 예측하는 제2 예측 모델을 더 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 14

제1항에서,

상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는,

현재 시점의 대뇌 피질 두께와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 단계

를 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 15

제14항에서,

상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는,

상기 현재 시점의 대뇌 피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 및 예측된 상기 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 단계

를 더 포함하는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법.

청구항 16

컴퓨팅 장치로서,

하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및

메모리;

를 포함하고,

상기 프로세서는,

대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하고,

생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하며, 그리고

학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는, 컴퓨팅 장치.

청구항 17

컴퓨터 판독가능 저장매체에 저장되어 컴퓨터로 하여금 이하의 동작들을 수행하도록 하는 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램으로서, 상기 동작들은:

대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하는 동작,

생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하는 동작, 그리고

학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 동작을 포함하는, 컴퓨터 판독가능 저장매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 뇌 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)과 인구통계학적(demographic) 및 임상적(clinical) 정보를 함께 이용하여 전역적 및 영역별 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 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 치매의 통상적인 형태이며, 심혈관계 질환 및 암과 함께 주요한 사망 원인이다. 인간의 평균 수명이 증가함에 따라, 알츠하이머병의 빈도 역시 증가할 것으로 예상된다.

[0003] 한편, 기존에는 알츠하이머병의 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 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 측정하였다. 하지만 양전자 방출 단층 촬영 영상의 경우 방사능 추적자 (tracer)의 체내 주입으로 인한 부작용에 대한 우려와 환자가 높은 비용을 부담하는데 문제가 있었으며, 요추천자 방법은 침습적 (invasive)인 방법으로 환자에게 고통을 수반하는 문제가 있었다.

[0004] 이러한 배경에서, 대상의 각 뇌영역에서 비침습적이며 경제적으로 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 측정 또는 예측하는 방법에 대한 개발이 요구되고 있는 실정이다.

[0005] 이 배경기술 부분에 기재된 사항은 발명의 배경에 대한 이해를 증진하기 위하여 작성된 것으로서, 이 기술이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 이미 알려진 종래기술이 아닌 사항을 포함할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 양전자 방출 단층 촬영 영상(positron emission tomography; PET) 또는 뇌척수액(cerebrospinal fluid; CSF)에서 요추천자(lumbar puncture)를 통해 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적값을 직접적으로 측정하지 않고도, 환자 개개인의 확산 강조 영상과 T1 강조 자기 공명 영상, 그리고 인구 통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 전역적 아밀로이드 양성/음성 여부 및 연속적으로 이루어진 아밀로이드 축적 정도와 타우 축적 정도를 예측하는 방법을 제안하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법은 컴퓨팅 장치의 하나 이상의 프로세서에서 수행되는 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법에서, 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하는 단계, 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학

습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계, 그리고 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계를 포함한다.

- [0008] 상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는, 뇌의 영역별 또는 전역적 아밀로이드 양성 음성 여부를 예측하거나 뇌의 영역별 타우 축적 정도를 예측하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0009] 상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는, 확산강조영상 유래값 및 영역별 대뇌 피질 두께에서 각각 전역적 아밀로이드 및 타우 값과의 관련성을 분석하고, 분석 결과에 따라 상기 확산강조영상 유래값 및 상기 영역별 대뇌 피질 두께 각각의 가중치를 학습하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0010] 상기 확산강조영상 유래값은, 확산강조영상으로부터 도출된 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA) 및 평균 확산도(mean diffusivity, MD) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0011] 상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는, 확산강조영상으로부터 연결성 기반 군집화(connectivity-based clustering)를 통해 바이오마커와 관련 있는 확산강조영상 유래값을 추출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0012] 상기 확산강조영상 유래값을 추출하는 단계는, 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 상관 계수를 구하고, 상기 상관 계수가 특정 임계값보다 큰 영역들을 선택하며, 복셀 사이의 연결 관계를 이용해 서로 연결된 복셀들을 하나의 그룹으로 묶어 연결성 기반 군집화를 수행하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 연결성 기반 군집화를 수행하는 단계는, 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하며 연결성 기반 군집화를 수행하고, 가장 많은 복셀들로 이루어진 그룹의 복셀 수를 통계량으로 하여 영분포를 만드는 단계, 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하지 않고 연결성 기반 군집화를 수행한 뒤, 각각의 그룹별로 상기 영분포를 이용하여 유의미한 그룹들에 속한 복셀들의 값을 추출하는 단계, 그리고 추출한 복셀 값들의 가중 합을 통해 하나의 점수를 만들되, 만든 점수와 바이오마커 사이의 상관 계수를 최대화하도록 가중치를 학습하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는, 상기 확산강조영상 유래값, 상기 영역별 대뇌 피질 두께, 학습된 가중치를 이용하여 바이오마커 특화 점수를 계산하는 단계, 그리고 계산된 바이오마커 특화 점수와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0015] 상기 바이오마커 예측 모델을 학습하는 단계는, 이전 시점(baseline)의 영역별 타우 축적 정도와 이후 시점(follow-up)의 모든 개별 영역의 대뇌 피질 두께 간에 연관 정도를 부분 상관 분석(partial correlation analysis)을 통해 도출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0016] 상기 연관 정도를 부분 상관 분석을 통해 도출하는 단계는, 인구통계학적 및 임상적 정보를 공변량(covariate)으로 사용하여 각 변수의 영향을 보정한 후의 연관 정도를 도출할 수 있다.
- [0017] 상기 연관 정도를 부분 상관 분석을 통해 도출하는 단계는, 질병의 진행 정도에 따라 상기 연관 정도를 도출하고, 타우 축적 정도를 추정하고자 하는 각 영역을 기준으로 연관성이 가장 일관적으로 나오는 영역들을 선택하며, 선택된 영역들을 기초로 다중 출력 회귀 분석(multi-output regression analysis)을 진행할 수 있다.
- [0018] 상기 바이오마커 예측 모델은, 선택된 영역들의 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께와 인구통계학적 및 임상적 정보를 바탕으로 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 예측하는 제1 예측 모델을 포함할 수 있다.
- [0019] 상기 바이오마커 예측 모델은, 상기 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 상기 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 바탕으로 이후 시점(follow-up)의 타우 축적 정도를 예측하는 제2 예측 모델을 더 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는, 현재 시점의 대뇌 피질 두께와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0021] 상기 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 단계는, 상기 현재 시점의 대뇌 피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 및 예측된 상기 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 컴퓨팅 장치는 하나 이상의 코어를 포함하는 프로세서; 및 메모리;를 포함하고, 상기 프로세서는, 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하고, 생성된 학습데이터 및

대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하며, 그리고 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측한다.

[0023] 본 발명의 컴퓨터 판독가능 저장매체에 저장된 컴퓨터 프로그램은 컴퓨터 판독가능 저장매체에 저장되어 컴퓨터로 하여금 이하의 동작들을 수행하도록 하는 명령들을 포함하는 컴퓨터 프로그램으로서, 상기 동작들은: 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하는 동작, 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하는 동작, 그리고 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 환자의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하는 동작을 포함한다.

발명의 효과

[0024] 본 발명에 따르면, 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 축적량을 직접적으로 측정하지 않고도 MRI 영상을 이용하여 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측할 수 있는 환경을 제공한다.

[0025] 또한, 본 발명은 PET 영상이나 뇌척수액 검사를 사용하지 않아 환자에게 추가적인 비용을 요구하거나 고통을 수반하지 않으면서 알츠하이머 관련 바이오마커의 축적 정도를 예측할 수 있어 비침습적일 뿐 아니라 경제적으로 바이오마커를 예측할 수 있는 환경을 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 전역별 아밀로이드 양/음성 뿐만 아니라 영역별 타우 축적 정도를 예측함으로써 개개인의 알츠하이머 병 진행 상태를 추정하는데 도움이 될 수 있는 환경을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 알츠하이머 병이 실제 진행되고 있다는 경도인지장애(mild cognitively impairment)나 알츠하이머 병 단계 뿐만 아니라, 전임상 및 정상 노화 단계에서도 아밀로이드 축적 정도 및 타우 축적 정도를 예측함으로써, 알츠하이머병의 조기 진단 및 예후 예측에 도움이 될 수 있는 환경을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 한 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하기 위한 컴퓨팅 장치의 블록 구성도이다.

도 2는 본 발명의 한 실시예에 따라 대상체의 의료 영상을 수집하여 전처리하고, 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용해 바이오마커 특성 및 가중치를 결정한 후 바이오마커를 예측하는 과정을 간략히 도시한 도면이다.

도 3은 본 발명의 한 실시예에 따라 확산 강조 영상과 바이오마커 사이의 상관 계수를 도출하고, 연결성 기반 군집화를 수행하여 가중치를 학습하고, 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측하는 과정을 간략히 도시한 흐름도이다.

도 4는 본 발명의 한 실시예에 따른 전역적 아밀로이드 양성 및 음성 예측에 대한 수신자 조작 특성그래프(receiver operating characteristic curve) 아래의 면적(AUROC)을 계산한 제1 결과를 나타낸 도면이다.

도 5는 본 발명의 한 실시예에 따른 전역적 아밀로이드 양성 및 음성 예측에 대한 수신자 조작 특성그래프(receiver operating characteristic curve) 아래의 면적(AUROC)을 계산한 제2 결과를 나타낸 도면이다.

도 6는 본 발명의 한 실시예에 따라 부분 상관 분석을 통한 각 변수의 연관 정도를 도출하고, 연관성 높은 선택 영역들의 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하며, 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 과정을 나타낸 흐름도이다.

도 7은 본 발명의 한 실시예에 따라 현재 시점의 대뇌 피질 두께와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하며, 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 예를 도시한 도면이다.

도 8은 본 발명의 한 실시예에 따른 네트워크 함수를 나타낸 개념도이다.

도 9는 본 발명의 한 실시예에 따른 영역별 타우 축적 정도의 예측값과 실제값 간의 상관계수를 도시한 도면이다.

다.

도 10은 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 환경의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 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.
- [0030] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 또한, 명세서에 기재된 "...부", "...기", "모듈" 등의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.
- [0031] 다양한 실시예들이 이제 도면을 참조하여 설명된다. 본 명세서에서, 다양한 설명들이 본 개시의 이해를 제공하기 위해서 제시된다. 그러나, 이러한 실시예들은 이러한 구체적인 설명 없이도 실행될 수 있음이 명백하다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "컴포넌트", "모듈", "시스템" 등은 컴퓨터-관련 엔티티, 하드웨어, 펌웨어, 소프트웨어, 소프트웨어 및 하드웨어의 조합, 또는 소프트웨어의 실행을 지칭한다. 예를 들어, 컴포넌트는 프로세서 상에서 실행되는 처리과정(procedure), 프로세서, 객체, 실행 스레드, 프로그램, 및/또는 컴퓨터일 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 컴퓨팅 장치에서 실행되는 애플리케이션 및 컴퓨팅 장치 모두 컴포넌트일 수 있다. 하나 이상의 컴포넌트는 프로세서 및/또는 실행 스레드 내에 상주할 수 있다. 일 컴포넌트는 하나의 컴퓨터 내에 로컬화 될 수 있다. 일 컴포넌트는 2개 이상의 컴퓨터들 사이에 분배될 수 있다. 또한, 이러한 컴포넌트들은 그 내부에 저장된 다양한 데이터 구조들을 갖는 다양한 컴퓨터 판독가능한 매체로부터 실행할 수 있다. 컴포넌트들은 예를 들어 하나 이상의 데이터 패킷들을 갖는 신호(예를 들면, 로컬 시스템, 분산 시스템에서 다른 컴포넌트와 상호작용하는 하나의 컴포넌트로부터의 데이터 및/또는 신호를 통해 다른 시스템과 인터넷과 같은 네트워크를 통해 전송되는 데이터)에 따라 로컬 및/또는 원격 처리들을 통해 통신할 수 있다.
- [0033] 더불어, 용어 "또는"은 배타적 "또는"이 아니라 내포적 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 특정되지 않거나 문맥상 명확하지 않은 경우에, "X는 A 또는 B를 이용한다"는 자연적인 내포적 치환 중 하나를 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 이용하거나; X가 B를 이용하거나; 또는 X가 A 및 B 모두를 이용하는 경우, "X는 A 또는 B를 이용한다"가 이들 경우들 어느 것으로도 적용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 열거된 관련 아이템들 중 하나 이상의 아이템의 가능한 모든 조합을 지칭하고 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0034] 또한, "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는, 해당 특징 및/또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 다만, "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는, 하나 이상의 다른 특징, 구성요소 및/또는 이들의 그룹의 존재 또는 추가를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 달리 특정되지 않거나 단수 형태를 지시하는 것으로 문맥상 명확하지 않은 경우에, 본 명세서와 청구범위에서 단수는 일반적으로 "하나 또는 그 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0035] 그리고, "A 또는 B 중 적어도 하나"이라는 용어는, "A만을 포함하는 경우", "B 만을 포함하는 경우", "A와 B의 구성으로 조합된 경우"를 의미하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0036] 당업자들은 추가적으로 여기서 개시된 실시예들과 관련되어 설명된 다양한 예시적 논리적 블록들, 구성들, 모듈들, 회로들, 수단들, 로직들, 및 모델 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 특정 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 개시 내용의 영역을 벗어나게 하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0037] 제시된 실시예들에 대한 설명은 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이용하거나 또는

실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이다. 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 개시의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 발명은 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니다. 본 발명은 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.

- [0038] 이제 도 1 내지 도 10을 참고하여 본 발명의 한 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하는 방법에 대하여 상세하게 설명한다.
- [0039] 도 1은 본 발명의 한 실시예에 따른 알츠하이머 관련 바이오마커를 예측하기 위한 컴퓨팅 장치의 블록 구성도이다.
- [0040] 도 1에 도시된 컴퓨팅 장치(100)의 구성은 간략화 하여 나타낸 예시일 뿐이다. 본 발명의 일 실시예에서 컴퓨팅 장치(100)는 컴퓨팅 장치(100)의 컴퓨팅 환경을 수행하기 위한 다른 구성들이 포함될 수 있고, 개시된 구성들 중 일부만이 컴퓨팅 장치(100)를 구성할 수도 있다.
- [0041] 본 발명의 일 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 프로세서(110), 메모리(120), 네트워크(130)를 포함할 수 있다.
- [0042] 프로세서(110)는 하나 이상의 코어로 구성될 수 있으며, 컴퓨팅 장치의 중앙 처리 장치(CPU: central processing unit), 범용 그래픽 처리 장치(GPGPU: general purpose graphics processing unit), 텐서 처리 장치(TPU: tensor processing unit) 등의 데이터 분석, 딥러닝을 위한 프로세서를 포함할 수 있다. 프로세서(110)는 메모리(120)에 저장된 컴퓨터 프로그램을 판독하여 본 개시의 일 실시예에 따른 기계 학습을 위한 데이터 처리를 수행할 수 있다. 본 개시의 일 실시예에 따라 프로세서(110)는 신경망의 학습을 위한 연산을 수행할 수 있다. 프로세서(110)는 딥러닝(DL: deep learning)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, GPGPU, 및 TPU 중 적어도 하나가 네트워크 함수의 학습을 처리할 수 있다. 예를 들어, CPU 와 GPGPU가 함께 네트워크 함수의 학습, 네트워크 함수를 이용한 데이터 분류를 처리할 수 있다. 또한, 본 개시의 일 실시예에서 복수의 컴퓨팅 장치의 프로세서를 함께 사용하여 네트워크 함수의 학습, 네트워크 함수를 이용한 데이터 분류를 처리할 수 있다. 또한, 본 개시의 일 실시예에 따른 컴퓨팅 장치에서 수행되는 컴퓨터 프로그램은 CPU, GPGPU 또는 TPU 실행가능 프로그램일 수 있다.
- [0043] 본 개시의 일 실시예에 따르면, 프로세서(110)는 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성하고, 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습하며, 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 대상체의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측할 수 있다.
- [0044] 여기서, 상기 의료 영상은 T1 강조 자기공명영상, 확산강조영상(DWI), T2 강조 자기공명영상, 또는 자화율강조영상(SWI) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 그리고, 상기 학습데이터는 T1 강조 자기공명영상에서 도출된 뇌의 영역별 대뇌 피질 두께, 확산강조영상(DWI)에서 도출된 확산강조영상 유래값, T2 강조 자기공명영상에서 도출된 혈관의 상태, 또는 자화율강조영상(SWI)에서 도출된 철분의 축적 정도 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0045] 그리고, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보는 나이, 성별, 교육년수를 포함하는 인구통계학적 정보, 또는 MMSE(Mini-Mental State Examination) 점수를 포함하는 임상적 정보를 포함할 수 있다.
- [0046] 프로세서(110)는 뇌의 영역별 또는 전역적 아밀로이드 양성 음성 여부를 예측하거나 뇌의 영역별 타우 축적 정도를 예측할 수 있다.
- [0047] 프로세서(110)는 확산강조영상 유래값 및 영역별 대뇌 피질 두께에서 각각 전역적 아밀로이드 및 타우 값과의 상관 계수(예를 들어, 켄달 순위 상관 (Kendall's tau))을 구하고, 상기 상관 계수를 최대화하도록 상기 확산강조영상 유래값 및 상기 영역별 대뇌 피질 두께 각각의 가중치를 학습할 수 있다.
- [0048] 여기서, 확산강조영상 유래값은 확산강조영상으로부터 도출된 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA) 및 평균 확산도(mean diffusivity, MD)를 포함할 수 있다.
- [0049] 프로세서(110)는 확산 강조 영상 사진의 경우, 연결성 기반 군집화를 통해 바이오마커와 관련 있는 특성을 추출할 수 있다. 프로세서(110)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 상관 계수를 구하고, 상기 상관 계수가 특정 임계값보다 큰 영역들을 선택할 수 있다. 여기서, 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 상관 계수는 켄

달 순위 상관, 피어슨 상관 계수, 스피어만 상관 계수 등 다양한 상관 계수를 포함할 수 있다.

- [0050] 그리고, 프로세서(110)는 복셀 사이의 연결 관계를 이용해 서로 연결된 복셀들을 하나의 그룹으로 묶어 연결성 기반 군집화를 수행할 수 있다.
- [0051] 여기서, 확산 강조 영상(diffusion-weighted imaging, DWI)은 조직의 미세구조 환경에 따라 물 분자가 다른 방향보다 더 쉽게 확산된다는 원리에 기초한 물 분자의 조직 내 확산을 측정하는 자기공명영상(MRI)중 하나이다. 확산 강조 영상을 통해 물 분자의 확산 방향을 측정하고 이 정보를 사용하여 분할 비등방도를 구한 뒤 조직의 미세구조를 추론할 수 있다.
- [0052] 그리고, 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA)는 조직 내 물 확산의 이방성(방향 의존성) 정도를 나타내며, 조직 내 물 분자의 확산을 측정하는 자기공명영상(MRI)의 일종인 확산 강조 영상(DWI)에서 조직 미세구조의 지표로 사용될 수 있다.
- [0053] 여기서, 연결성 기반 군집화(connectivity-based clustering)는 가까이 있는 객체들이 멀리 떨어져 있는 객체들보다 좀 더 연관되어 있다는 것에 기반한 군집화 방법이다. 예를 들어, 어떠한 비가중(unweighted) 그래프가 존재할 때, 서로 연결된 객체들을 하나의 그룹으로 묶어 연결성 기반 군집화를 수행할 수 있다.
- [0054] 예를 들어, 프로세서(110)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하며 연결성 기반 군집화를 수행하고, 가장 많은 복셀들로 이루어진 그룹의 복셀 수를 통계량으로 하여 영분포를 만들 수 있다.
- [0055] 그리고, 프로세서(110)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하지 않고 연결성 기반 군집화를 수행한 뒤, 각각의 그룹별로 상기 영분포를 이용하여 p-value를 구하며, 상기 p-value가 설정값보다 작은 그룹들에 속한 유의미한 그룹들에 속한 복셀들의 값을 추출할 수 있다.
- [0056] 그리고 나서, 프로세서(110)는 추출한 복셀 값들의 가중 합을 통해 하나의 점수를 만들되, 만든 점수와 바이오마커 사이의 상관 계수(예를 들어, 켄달 순위 상관)을 최대화하도록 가중치를 학습할 수 있다.
- [0057] 프로세서(110)는 상기 확산강조영상 유래값, 상기 영역별 대뇌 피질 두께, 학습된 가중치를 이용하여 바이오마커 특화 점수를 계산할 수 있다. 여기서, 상기 바이오마커 특화 점수는 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 수치화한 점수를 포함한다.
- [0058] 그리고, 프로세서(110)는 계산된 바이오마커 특화 점수와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측할 수 있다.
- [0059] 또한, 프로세서(110)는 이전 시점(baseline)의 영역별 타우 축적 정도와 이후 시점(follow-up)의 모든 개별 영역의 대뇌 피질 두께 간에 연관 정도를 부분 상관 분석(partial correlation analysis)을 통해 도출할 수 있다.
- [0060] 예를 들어, 프로세서(110)는 인구통계학적 및 임상적 정보를 공변량(covariate)으로 사용하여 각 변수의 영향을 보정한 후의 연관 정도를 도출할 수 있다.
- [0061] 프로세서(110)는 질병의 진행 정도에 따라 상기 연관 정도를 도출하고, 타우 축적 정도를 추정하고자 하는 각 영역을 기준으로 연관성이 가장 일관적으로 나오는 영역들을 선택하며, 선택된 영역들을 기초로 다중 출력 회귀 분석(multi-output regression analysis)을 진행할 수 있다.
- [0062] 프로세서(110)는 의료 영상을 전처리하여 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습할 수 있다.
- [0063] 여기서, 상기 바이오마커 예측 모델은 선택된 영역들의 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께와 인구통계학적 및 임상적 정보를 바탕으로 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 예측하는 제1 예측 모델과, 상기 이후 시점(follow-up)의 대뇌피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 상기 이전 시점(baseline)의 타우 축적 정도를 바탕으로 이후 시점(follow-up)의 타우 축적 정도를 예측하는 제2 예측 모델을 포함할 수 있다.
- [0064] 프로세서(110)는 현재 시점의 대뇌 피질 두께와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측할 수 있다.
- [0065] 또한, 프로세서(110)는 상기 현재 시점의 대뇌 피질 두께, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보, 및 예측된 상기 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측할 수 있다.
- [0066] 본 개시의 일 실시예에 따르면, 메모리(120)는 프로세서(110)가 생성하거나 결정한 임의의 형태의 정보 및 네트

워크(130)가 수신한 임의의 형태의 정보를 저장할 수 있다.

- [0067] 본 개시의 일 실시예에 따르면, 메모리(120)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. 컴퓨팅 장치(100)는 인터넷(internet) 상에서 상기 메모리(120)의 저장 기능을 수행하는 웹 스토리지(web storage)와 관련되어 동작할 수도 있다. 전술한 메모리에 대한 기재는 예시일 뿐, 본 개시는 이에 제한되지 않는다.
- [0068] 본 개시의 일 실시예에 따른 네트워크(130)는 임의의 형태의 공지된 유무선 통신 시스템을 사용할 수 있다.
- [0069] 네트워크(130)는 대상체의 MR 이미지 등을 관련 장치나 관련 시스템으로부터 수신할 수 있다.
- [0070] 또한, 네트워크(130)는 프로세서(110)에 의해 처리된 정보, 사용자 인터페이스 등을 타 단말과의 통신을 통해 송수신할 수 있다. 예를 들어, 네트워크(130)는 프로세서(100)에 의해 생성된 사용자 인터페이스를 클라이언트(e.g. 사용자 단말)로 제공할 수 있다. 또한, 네트워크(130)는 클라이언트로 인가된 사용자의 외부 입력을 수신하여 프로세서(110)로 전달할 수 있다. 이때, 프로세서(110)는 네트워크(130)로부터 전달받은 사용자의 외부 입력을 기초로 사용자 인터페이스를 통해 제공되는 정보의 출력, 수정, 변경, 추가 등의 동작을 처리할 수 있다.
- [0071] 한편, 본 개시의 일 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 클라이언트와 통신을 통해 정보를 송수신하는 컴퓨팅 시스템으로서 서버를 포함할 수 있다. 이때, 클라이언트는 서버에 액세스(access)할 수 있는 임의의 형태의 단말일 수 있다.
- [0072] 추가적인 실시예에서, 컴퓨팅 장치(100)는 임의의 서버에서 생성된 데이터 리소스를 전달받아 추가적인 정보 처리를 수행하는 임의의 형태의 단말을 포함할 수도 있다.
- [0073] 도 2는 본 발명의 한 실시예에 따라 대상체의 의료 영상을 수집하여 전처리하고, 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용해 바이오마커 특성 및 가중치를 결정한 후 바이오마커를 예측하는 과정을 간략히 도시한 도면이다.
- [0074] 도 2를 참조하면, 컴퓨팅 장치(100)는 대상체의 의료 영상을 수집하고, 수집된 의료 영상을 전처리하여 학습데이터를 생성할 수 있다(S110).
- [0075] 컴퓨팅 장치(100)는 확산 강조 영상 사진과 T1 강조 자기 공명 영상 사진, 그리고 아밀로이드 또는 타우 PET 영상을 입력으로 받을 수 있다.
- [0076] 여기서, T1 강조 자기 공명 영상 사진의 경우, 선형 정합(registration) 방법을 사용하여 표준 뇌 공간에 맞추어 준 다음 분할 모델을 사용하여 뇌 영역과 백색질 및 대뇌 피질 영역들로 분할하고 대뇌 피질의 두께 혹은 지름(이하, 대뇌 피질 두께)을 정량화 도구를 이용하여 측정할 수 있다.
- [0077] 컴퓨팅 장치(100)는 정한 대뇌 피질 두께를 대뇌 피질 영역별로 평균을 취하고, T1 강조 자기 공명 영상 사진을 표준 뇌 공간으로 옮기는 비선형 정합 행렬을 구할 수 있다.
- [0078] 확산 강조 영상 사진의 경우, 텐서 피팅(tensor fitting) 과정을 거친 뒤 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA) 등을 구할 수 있다. 이후, 구한 값들을 선형 정합 방법을 사용하여 T1 강조 자기 공명 영상 사진의 공간에 맞추고, 앞서 구한 T1 강조 자기 공명 영상 사진의 비선형 정합 행렬을 이용해 표준 뇌 공간에 맞추어 줄 수 있다.
- [0079] PET 영상은 선형 정합 방법을 통해 같은 사람의 T1 강조 자기 공명 영상에 맞추어 주고, 뇌 영역 별 표준화된 섭취 계수 값(SUV, standardized uptake value)을 추출할 수 있다. 이를 기준 영역(reference region)의 계수 값에 대한 비율을 구하여 표준 섭취 계수율(Standard Uptake Value Ratio; SUVR) 값을 구할 수 있다.
- [0080] 컴퓨팅 장치(100)는 영역별 바이오마커 데이터의 경우 같은 정도의 중요도로 반영되도록 정규화를 거칠 수 있다. 본 발명에서는 아밀로이드 음성 정상군 값을 기반으로 타우의 SUVR 값을 Z-score로 변환하여 정규화할 수 있다. 정상군에 비해 바이오마커 추적 정도가 클수록 Z-score는 양의 방향으로 증가할 수 있다.
- [0081] 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 수집된 의료 영상을 전처리하여 생성된 학습데이터를 이용하여 바이오마커 관련 특성 및 가중치 결정할 수 있다(S120).

- [0082] 예를 들어, 컴퓨팅 장치(100)는 생성된 학습데이터 및 대상체의 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 학습데이터의 가중치를 포함하는 바이오마커 예측 모델을 학습할 수 있다.
- [0083] 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 대상체의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측할 수 있다(S130).
- [0084] 도 3은 본 발명의 한 실시예에 따라 확산 강조 영상과 바이오마커 사이의 상관 계수를 도출하고, 연결성 기반 군집화를 수행하여 가중치를 학습하고, 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측하는 과정을 간략히 도시한 흐름도이다.
- [0085] 도 3을 참조하면, 컴퓨팅 장치(100)는 확산 강조 영상과 바이오마커 사이의 상관 계수'를 도출할 수 있다(S210). 예를 들어, 상기 상관 계수는 켄달 순위 상관, 피어슨 상관 계수, 스피어만 상관 계수 등 다양한 상관 계수를 포함할 수 있다.
- [0086] 컴퓨팅 장치(100)는 확산강조영상 유래값 및 영역별 대뇌 피질 두께에서 각각 전역적 아밀로이드 및 타우 값과의 상관 계수(예를 들어, 켄달 순위 상관)을 구할 수 있다. 여기서, 확산강조영상 유래값은 확산강조영상으로부터 도출된 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA) 및 평균 확산도(mean diffusivity, MD)를 포함할 수 있다.
- [0087] 컴퓨팅 장치(100)는 확산 강조 영상 사진의 경우, 연결성 기반 군집화를 통해 바이오마커와 관련 있는 특성을 추출할 수 있다(S220)
- [0088] 컴퓨팅 장치(100)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 상관 계수(예를 들어, 켄달 순위 상관)을 구하고, 상기 켄달 순위 상관이 특정 임계값보다 큰 영역들을 선택할 수 있다. 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 복셀 사이의 연결 관계를 이용해 서로 연결된 복셀들을 하나의 그룹으로 묶어 연결성 기반 군집화를 수행할 수 있다.
- [0089] 컴퓨팅 장치(100)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하며 연결성 기반 군집화를 수행하고, 가장 많은 복셀들로 이루어진 그룹의 복셀 수를 통계량으로 하여 영분포를 만들 수 있다.
- [0090] 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 상기 확산강조영상과 바이오마커 사이의 순서를 치환하지 않고 연결성 기반 군집화를 수행한 뒤, 각각의 그룹별로 상기 영분포를 이용하여 p-value를 구하며, 상기 p-value가 설정값(예를 들어, 0.05)보다 작은 그룹들에 속한 유의미한 그룹들에 속한 복셀들의 값을 추출할 수 있다(S230).
- [0091] 그리고 나서, 컴퓨팅 장치(100)는 추출한 복셀 값들의 가중 합을 통해 하나의 점수를 만들되, 만든 점수와 바이오마커 사이의 상관 계수(예를 들어, 켄달 순위 상관)을 최대화하도록 가중치를 학습할 수 있다(S240). 여기서, 컴퓨팅 장치(100)는 영역별 대뇌 피질 두께의 경우, 영역별 대뇌 피질 두께 값 전체를 이용해 가중치를 학습할 수 있다.
- [0092] 또한, 컴퓨팅 장치(100)는 상기 확산강조영상 유래값, 상기 영역별 대뇌 피질 두께, 학습된 가중치를 이용하여 바이오마커 특화 점수를 계산할 수 있다(S250).
- [0093] 컴퓨팅 장치(100)는 계산된 바이오마커 특화 점수와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 영역별 또는 전역적 아밀로이드의 양성 및 음성 여부를 예측할 수 있다(S260). 여기서, 상기 인구통계학적 및 임상적 정보는 나이, 성별, 교육년수를 포함하는 인구통계학적 정보, 또는 MMSE(Mini-Mental State Examination) 점수를 포함하는 임상적 정보를 포함할 수 있다.
- [0094] 도 4는 본 발명의 한 실시예에 따른 전역적 아밀로이드 양성 및 음성 예측에 대한 수신자 조작 특성그래프(receiver operating characteristic curve) 아래의 면적(AUROC)을 계산한 제1 결과를 나타낸 도면이다.
- [0095] 도 4를 참조하면, 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 대상체들의 확산 강조 영상과 T1 강조 자기 공명 영상, 그리고 인구통계학적 및 임상적 정보 쌍을 사용하여 5-겹 교차검증(5-fold cross validation)으로 전역적 아밀로이드 양성 또는 음성 여부를 판별하는 실험을 진행하였다. 이때, 인구통계학적 정보에는 나이, 성별, 교육년수가 포함되었으며, 임상적 정보에는 Mini mental state examination (MMSE) 점수가 포함되었다.
- [0096] 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 이진 분류기에 대한 성능 평가 방법으로 사용되는 수신자 조작 특성 그래프 아래의 면적 (area under receiver operating characteristic curve; AUROC)을 계산한 결과, 평균 0.872의 값을 얻었으며, 이에 따라 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 대상의 뇌 전역에서 아밀로이드의 양성 및 음성을 정확하게 구분할 수 있음을 확인하였다.

- [0097] 도 5는 본 발명의 한 실시예에 따른 전역적 아밀로이드 양성 및 음성 예측에 대한 수신자 조작 특성그래프(receiver operating characteristic curve) 아래의 면적(AUROC)을 계산한 제2 결과를 나타낸 도면이다.
- [0098] 도 5를 참조하면, 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 대상체들에서 획득한 확산 강조 영상과 T1 강조 자기 공명 영상, 그리고 인구통계학적 및 임상적 정보 쌍을 훈련 데이터셋과 검증 데이터셋으로 나누어 전역적 아밀로이드 양성 및 음성 여부를 판별하는 실험을 진행하였다. 이때, 인구통계학적 정보에는 나이, 성별, 교육년수가 포함되었으며, 임상적 정보에는 Mini mental state examination (MMSE) 점수가 포함되었다.
- [0099] 이 때에도, 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 이진 분류기에 대한 성능 평가 방법으로 사용되는 수신자 조작 특성 그래프 아래의 면적(area under receiver operating characteristic curve; AUROC)을 계산한 결과, 0.739의 값을 얻었으며, 이에 따라 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 대상의 뇌 전역에서 아밀로이드의 양성 및 음성을 정확하게 구분할 수 있음을 확인하였다.
- [0100] 도 6은 본 발명의 한 실시예에 따라 부분 상관 분석을 통한 각 변수의 연관 정도를 도출하고, 연관성 높은 선택 영역들의 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하며, 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 과정을 나타낸 흐름도이다.
- [0101] 도 6을 참조하면, 컴퓨팅 장치(100)는 이전 시점(baseline)의 영역별 타우 축적 정도와 이후 시점(follow-up)의 모든 개별 영역 대뇌피질 두께 간에 연관 정도를 도출할 수 있다(S310). 예를 들어, 컴퓨팅 장치(100)는 A/T/N 프레임워크에서 T(타우)와 N(신경퇴행) 간의 발생 시점 차이에 근거하여 이전 시점(baseline)의 영역별 타우 축적 정도와 이후 시점(follow-up)의 모든 개별 영역 대뇌피질 두께 간에 연관 정도를 부분 상관 분석(partial correlation analysis)을 통해 도출할 수 있다.
- [0102] 여기서, A/T/N 프레임워크는 알츠하이머병(AD)의 바이오마커를 베타-아밀로이드(A, amyloid-beta), 비정상적 타우(T, abnormal tau), 신경퇴행(N, neurodegeneration)으로 분류할 수 있으며, 오로지 바이오마커에 의해 알츠하이머병(AD)의 병기결정(staging)이 이루어질 수 있다.
- [0103] 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 부분 상관 분석 시 인구통계학적 및 임상적 정보를 공변량(covariate)으로 사용하여 각 변수의 영향을 보정한 후의 연관 정도를 도출할 수 있다.
- [0104] 컴퓨팅 장치(100)는 각 질병 진행 정도에 따라 연관 정도를 도출하고, 타우 축적 정도를 추정하고자 하는 각 영역을 기준으로 연관성이 가장 일관적으로 나오는 영역들을 선택할 수 있다(S320).
- [0105] 컴퓨팅 장치(100)는 선택된 영역들을 사용하여 리그레서 체인(regressor chain)을 사용한 다중 출력 회귀 분석(multi-output regression analysis)을 진행할 수 있다(S330).
- [0106] 이때, 컴퓨팅 장치(100)는 선택된 영역들의 이후 시점 대뇌피질 두께와 인구통계학적 및 임상적 정보를 바탕으로 이전 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 모델(모델 1)과, 모델 1의 입력값과 이전 시점의 타우 축적 정도를 바탕으로 이후 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 모델(모델2)을 같이 학습시킬 수 있다.
- [0107] 그리고, 컴퓨팅 장치(100)는 학습된 상기 바이오마커 예측 모델을 이용하여 대상체의 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측할 수 있다.
- [0108] 도 7은 본 발명의 한 실시예에 따라 현재 시점의 대뇌 피질 두께와 상기 인구통계학적 및 임상적 정보를 이용하여 과거 시점의 타우 축적 정도를 예측하며, 과거 시점의 타우 축적 정도를 이용하여 현재 시점의 타우 축적 정도를 예측하는 예를 도시한 도면이다.
- [0109] 도 7을 참조하면, 컴퓨팅 장치(100)는 각 타우 예측 영역별로 연관성 높은 선택 영역들의 현재 시점 대뇌피질 두께와 인구통계학적 및 임상적 정보를 입력값으로 받아 과거 시점(예를 들어, X1)의 타우 축적 정도를 예측할 수 있다(S340).
- [0110] 또한, 컴퓨팅 장치(100)는 기존 입력값과 예측된 과거 시점의 타우 축적 정도를 입력값으로 받아 현재 시점(예를 들어, X2)의 타우 축적 정도를 예측할 수 있다(S350).
- [0111] 도 8은 본 발명의 한 실시예에 따른 네트워크 함수를 나타낸 개념도이다.
- [0112] 본 개시의 일 실시예에 따른 바이오마커 예측 모델(머신러닝 모델 또는 신경망 모델)은 대상체의 MRI 이미지로부터 알츠하이머와 관련된 바이오마커를 예측하기 위한 신경망을 포함할 수 있다.
- [0113] 본 명세서에 걸쳐, 신경망, 네트워크 함수, 뉴럴 네트워크(neural network)는 상호 교환 가능한 의미로 사용될

수 있다. 신경망은 일반적으로 노드라 지칭될 수 있는 상호 연결된 계산 단위들의 집합으로 구성될 수 있다. 이러한 노드들은 뉴런(neuron)들로 지칭될 수도 있다. 신경망은 적어도 하나 이상의 노드들을 포함하여 구성된다. 신경망들을 구성하는 노드(또는 뉴런)들은 하나 이상의 링크에 의해 상호 연결될 수 있다.

[0114] 신경망 내에서, 링크를 통해 연결된 하나 이상의 노드들은 상대적으로 입력 노드 및 출력 노드의 관계를 형성할 수 있다. 입력 노드 및 출력 노드의 개념은 상대적인 것으로서, 하나의 노드에 대하여 출력 노드 관계에 있는 임의의 노드는 다른 노드와의 관계에서 입력 노드 관계에 있을 수 있으며, 그 역도 성립할 수 있다. 상술한 바와 같이, 입력 노드 대 출력 노드 관계는 링크를 중심으로 생성될 수 있다. 하나의 입력 노드에 하나 이상의 출력 노드가 링크를 통해 연결될 수 있으며, 그 역도 성립할 수 있다.

[0115] 하나의 링크를 통해 연결된 입력 노드 및 출력 노드 관계에서, 출력 노드의 데이터는 입력 노드에 입력된 데이터에 기초하여 그 값이 결정될 수 있다. 여기서 입력 노드와 출력 노드를 상호 연결하는 링크는 가중치(weight)를 가질 수 있다. 가중치는 가변적일 수 있으며, 신경망이 원하는 기능을 수행하기 위해, 사용자 또는 모델에 의해 가변될 수 있다. 예를 들어, 하나의 출력 노드에 하나 이상의 입력 노드가 각각의 링크에 의해 상호 연결된 경우, 출력 노드는 상기 출력 노드와 연결된 입력 노드들에 입력된 값들 및 각각의 입력 노드들에 대응하는 링크에 설정된 가중치에 기초하여 출력 노드 값을 결정할 수 있다.

[0116] 상술한 바와 같이, 신경망은 하나 이상의 노드들이 하나 이상의 링크를 통해 상호 연결되어 신경망 내에서 입력 노드 및 출력 노드 관계를 형성한다. 신경망 내에서 노드들과 링크들의 개수 및 노드들과 링크들 사이의 연관관계, 링크들 각각에 부여된 가중치의 값에 따라, 신경망의 특성이 결정될 수 있다. 예를 들어, 동일한 개수의 노드 및 링크들이 존재하고, 링크들의 가중치 값이 상이한 두 신경망이 존재하는 경우, 두 개의 신경망들은 서로 상이한 것으로 인식될 수 있다.

[0117] 신경망은 하나 이상의 노드들의 집합으로 구성될 수 있다. 신경망을 구성하는 노드들의 부분 집합은 레이어(layer)를 구성할 수 있다. 신경망을 구성하는 노드들 중 일부는, 최초 입력 노드로부터의 거리들에 기초하여, 하나의 레이어(layer)를 구성할 수 있다. 예를 들어, 최초 입력 노드로부터 거리가 n 인 노드들의 집합은, n 레이어를 구성할 수 있다. 최초 입력 노드로부터 거리는, 최초 입력 노드로부터 해당 노드까지 도달하기 위해 거쳐야 하는 링크들의 최소 개수에 의해 정의될 수 있다. 그러나, 이러한 레이어의 정의는 설명을 위한 임의적인 것으로서, 신경망 내에서 레이어의 차수는 상술한 것과 상이한 방법으로 정의될 수 있다. 예를 들어, 노드들의 레이어는 최종 출력 노드로부터 거리에 의해 정의될 수도 있다.

[0118] 최초 입력 노드는 신경망 내의 노드들 중 다른 노드들과의 관계에서 링크를 거치지 않고 데이터가 직접 입력되는 하나 이상의 노드들을 의미할 수 있다. 또는, 신경망 네트워크 내에서, 링크를 기준으로 한 노드 간의 관계에 있어서, 링크로 연결된 다른 입력 노드들을 가지지 않는 노드들을 의미할 수 있다. 이와 유사하게, 최종 출력 노드는 신경망 내의 노드들 중 다른 노드들과의 관계에서, 출력 노드를 가지지 않는 하나 이상의 노드들을 의미할 수 있다. 또한, 히든 노드는 최초 입력 노드 및 최종 출력 노드가 아닌 신경망을 구성하는 노드들을 의미할 수 있다.

[0119] 본 개시의 일 실시예에 따른 신경망은 입력 레이어의 노드의 개수가 출력 레이어의 노드의 개수와 동일할 수 있으며, 입력 레이어에서 히든 레이어로 진행됨에 따라 노드의 수가 감소하다가 다시 증가하는 형태의 신경망일 수 있다. 또한, 본 개시의 다른 일 실시예에 따른 신경망은 입력 레이어의 노드의 개수가 출력 레이어의 노드의 개수보다 적을 수 있으며, 입력 레이어에서 히든 레이어로 진행됨에 따라 노드의 수가 감소하는 형태의 신경망일 수 있다. 또한, 본 개시의 또 다른 일 실시예에 따른 신경망은 입력 레이어의 노드의 개수가 출력 레이어의 노드의 개수보다 많을 수 있으며, 입력 레이어에서 히든 레이어로 진행됨에 따라 노드의 수가 증가하는 형태의 신경망일 수 있다. 본 개시의 또 다른 일 실시예에 따른 신경망은 상술한 신경망들의 조합된 형태의 신경망일 수 있다.

[0120] 심층 신경망(DNN: deep neural network)은 입력 레이어와 출력 레이어 외에 복수의 히든 레이어를 포함하는 신경망을 의미할 수 있다. 심층 신경망을 이용하면 데이터의 잠재적인 구조(latent structures)를 파악할 수 있다. 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. 심층 신경망은 컨볼루션 신경망(CNN: convolutional neural network), 리커런트 신경망(RNN: recurrent neural network), 오토 인코더(auto encoder), GAN(Generative Adversarial Networks), 제한 볼츠만 머신(RBM: restricted boltzmann machine), 심층 신뢰 네트워크(DBN: deep belief network), Q 네트워크, U 네트워크, 삼 네트워크 등을 포함할 수 있다. 전술한 심층 신경망의 기재는 예시일 뿐이며 본 개시는 이에 제한되지 않는다.

- [0121] 본 개시의 일 실시예에서 신경망은 오토 인코더(autoencoder)를 포함할 수도 있다. 오토 인코더는 입력 데이터와 유사한 출력 데이터를 출력하기 위한 인공 신경망의 일종일 수 있다. 오토 인코더는 적어도 하나의 히든 레이어를 포함할 수 있으며, 홀수 개의 히든 레이어가 입출력 레이어 사이에 배치될 수 있다. 각각의 레이어의 노드의 수는 입력 레이어의 노드의 수에서 병목 레이어(인코딩)라는 중간 레이어로 축소되었다가, 병목 레이어에서 출력 레이어(입력 레이어와 대칭)로 축소와 대칭되어 확장될 수도 있다. 오토 인코더는 비선형 차원 감소를 수행할 수 있다. 입력 레이어 및 출력 레이어의 수는 입력 데이터의 전처리 이후에 차원과 대응될 수 있다. 오토 인코더 구조에서 인코더에 포함된 히든 레이어의 노드의 수는 입력 레이어에서 멀어질수록 감소하는 구조를 가질 수 있다. 병목 레이어(인코더와 디코더 사이에 위치하는 가장 적은 노드를 가진 레이어)의 노드의 수는 너무 작은 경우 충분한 양의 정보가 전달되지 않을 수 있으므로, 특정 수 이상(예를 들어, 입력 레이어의 절반 이상 등)으로 유지될 수도 있다.
- [0122] 신경망은 교사 학습, 비교사 학습(unsupervised learning), 반교사 학습(semi supervised learning), 또는 강화 학습 중 적어도 하나의 방식으로 학습될 수 있다. 신경망의 학습은 특정한 동작을 수행하기 위한 지식을 신경망에 적용하는 과정일 수 있다.
- [0123] 신경망은 출력의 오류를 최소화하는 방향으로 학습될 수 있다. 신경망의 학습에서 반복적으로 학습 데이터를 신경망에 입력시키고 학습 데이터에 대한 신경망의 출력과 타겟의 에러를 계산하고, 에러를 줄이기 위한 방향으로 신경망의 에러를 신경망의 출력 레이어에서부터 입력 레이어 방향으로 역전파(backpropagation)하여 신경망의 각 노드의 가중치를 업데이트 하는 과정이다. 교사 학습의 경우 각각의 학습 데이터에 정답이 라벨링 되어있는 학습 데이터를 사용하며(즉, 라벨링된 학습 데이터), 비교사 학습의 경우는 각각의 학습 데이터에 정답이 라벨링되어 있지 않을 수 있다. 즉, 예를 들어 데이터 분류에 관한 교사 학습의 경우의 학습 데이터는 학습 데이터 각각에 카테고리가 라벨링 된 데이터 일 수 있다. 라벨링된 학습 데이터가 신경망에 입력되고, 신경망의 출력(카테고리)과 학습 데이터의 라벨을 비교함으로써 오류(error)가 계산될 수 있다. 다른 예로, 데이터 분류에 관한 비교사 학습의 경우 입력인 학습 데이터가 신경망 출력과 비교됨으로써 오류가 계산될 수 있다. 계산된 오류는 신경망에서 역방향(즉, 출력 레이어에서 입력 레이어 방향)으로 역전파 되며, 역전파에 따라 신경망의 각 레이어의 각 노드들의 연결 가중치가 업데이트 될 수 있다. 업데이트 되는 각 노드의 연결 가중치는 학습률(learning rate)에 따라 변화량이 결정될 수 있다. 입력 데이터에 대한 신경망의 계산과 에러의 역전파는 학습 사이클(epoch)을 구성할 수 있다. 학습률은 신경망의 학습 사이클의 반복 횟수에 따라 상이하게 적용될 수 있다. 예를 들어, 신경망의 학습 초기에는 높은 학습률을 사용하여 신경망이 빠르게 일정 수준의 성능을 확보하도록 하여 효율성을 높이고, 학습 후기에는 낮은 학습률을 사용하여 정확도를 높일 수 있다.
- [0124] 신경망의 학습에서 일반적으로 학습 데이터는 실제 데이터(즉, 학습된 신경망을 이용하여 처리하고자 하는 데이터)의 부분집합일 수 있으며, 따라서, 학습 데이터에 대한 오류는 감소하나 실제 데이터에 대해서는 오류가 증가하는 학습 사이클이 존재할 수 있다. 과적합(overfitting)은 이와 같이 학습 데이터에 과하게 학습하여 실제 데이터에 대한 오류가 증가하는 현상이다. 예를 들어, 노란색 고양이를 보여 고양이를 학습한 신경망이 노란색 이외의 고양이를 보고는 고양이임을 인식하지 못하는 현상이 과적합의 일종일 수 있다. 과적합은 머신러닝 모델의 오류를 증가시키는 원인으로 작용할 수 있다. 이러한 과적합을 막기 위하여 다양한 최적화 방법이 사용될 수 있다. 과적합을 막기 위해서는 학습 데이터를 증가시키거나, 레귤라이제이션(regularization), 학습의 과정에서 네트워크의 노드 일부를 비활성화하는 드롭아웃(dropout), 배치 정규화 레이어(batch normalization layer)의 활용 등의 방법이 적용될 수 있다.
- [0125] 도 9는 본 발명의 한 실시예에 따른 영역별 타우 축적 정도의 예측값과 실제값 간의 상관계수를 도시한 도면이다.
- [0126] 도 9를 참조하면, 컴퓨팅 장치(100)는 강남 세브란스 병원과 ADNI 데이터셋에서 획득한 T1 강조 자기 공명 영상, 그리고 인구통계학적 및 임상적 정보 쌍을 사용하여 5-겹 교차검증(5-fold cross validation)으로 타우 축적 정도를 예측하는 실험을 진행하였다. 이때, 인구통계학적 정보에는 나이, 성별, 교육년수가 포함되었으며, 임상적 정보에는 Mini mental state examination (MMSE) 점수가 포함되었다.
- [0127] 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 장치(100)는 예측 값에 대한 성능을 평가하기 위해 영역별 실제 타우 축적 정도와 상관분석을 진행한 결과, 중간값 0.66의 상관계수를 얻었으며, 알츠하이머병과 관련이 높다고 알려진 특정 영역들에서 특히 높은 상관계수를 보임을 확인하였다.
- [0128] 도 10은 본 발명의 한 실시예에 따른 컴퓨팅 환경의 개략도이다.

- [0129] 본 개시가 일반적으로 컴퓨팅 장치에 의해 구현될 수 있는 것으로 전술되었지만, 당업자라면 본 개시가 하나 이상의 컴퓨터 상에서 실행될 수 있는 컴퓨터 실행가능 명령어 및/또는 기타 프로그램 모듈들과 결합되어 및/또는 하드웨어와 소프트웨어의 조합으로써 구현될 수 있다는 것을 잘 알 것이다.
- [0130] 일반적으로, 프로그램 모듈은 특정의 태스크를 수행하거나 특정의 추상 데이터 유형을 구현하는 루틴, 프로그램, 컴포넌트, 데이터 구조, 기타 등등을 포함한다. 또한, 당업자라면 본 개시의 방법이 단일-프로세서 또는 멀티프로세서 컴퓨터 시스템, 미니컴퓨터, 메인프레임 컴퓨터는 물론 퍼스널 컴퓨터, 핸드헬드(handheld) 컴퓨팅 장치, 마이크로프로세서-기반 또는 프로그램가능 가전 제품, 기타 등등(이들 각각은 하나 이상의 연관된 장치와 연결되어 동작할 수 있음)을 비롯한 다른 컴퓨터 시스템 구성으로 실시될 수 있다는 것을 잘 알 것이다.
- [0131] 본 개시의 설명된 실시예들은 또한 어떤 태스크들이 통신 네트워크를 통해 연결되어 있는 원격 처리 장치들에 의해 수행되는 분산 컴퓨팅 환경에서 실시될 수 있다. 분산 컴퓨팅 환경에서, 프로그램 모듈은 로컬 및 원격 메모리 저장 장치 둘 다에 위치할 수 있다.
- [0132] 컴퓨터는 통상적으로 다양한 컴퓨터 판독가능 매체를 포함한다. 컴퓨터에 의해 액세스 가능한 매체는 그 어떤 것이든지 컴퓨터 판독가능 매체가 될 수 있고, 이러한 컴퓨터 판독가능 매체는 휘발성 및 비휘발성 매체, 일시적(transitory) 및 비일시적(non-transitory) 매체, 이동식 및 비-이동식 매체를 포함한다. 제한이 아닌 예로서, 컴퓨터 판독가능 매체는 컴퓨터 판독가능 저장 매체 및 컴퓨터 판독가능 전송 매체를 포함할 수 있다. 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 컴퓨터 판독가능 명령어, 데이터 구조, 프로그램 모듈 또는 기타 데이터와 같은 정보를 저장하는 임의의 방법 또는 기술로 구현되는 휘발성 및 비휘발성 매체, 일시적 및 비-일시적 매체, 이동식 및 비이동식 매체를 포함한다. 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 RAM, ROM, EEPROM, 플래시 메모리 또는 기타 메모리 기술, CD-ROM, DVD(digital video disk) 또는 기타 광 디스크 저장 장치, 자기 카세트, 자기 테이프, 자기 디스크 저장 장치 또는 기타 자기 저장 장치, 또는 컴퓨터에 의해 액세스될 수 있고 원하는 정보를 저장하는 데 사용될 수 있는 임의의 기타 매체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0133] 컴퓨터 판독가능 전송 매체는 통상적으로 반송파(carrier wave) 또는 기타 전송 메커니즘(transport mechanism)과 같은 피변조 데이터 신호(modulated data signal)에 컴퓨터 판독가능 명령어, 데이터 구조, 프로그램 모듈 또는 기타 데이터 등을 구현하고 모든 정보 전달 매체를 포함한다. 피변조 데이터 신호라는 용어는 신호 내에 정보를 인코딩하도록 그 신호의 특성들 중 하나 이상을 설정 또는 변경시킨 신호를 의미한다. 제한이 아닌 예로서, 컴퓨터 판독가능 전송 매체는 유선 네트워크 또는 직접 배선 접속(direct-wired connection)과 같은 유선 매체, 그리고 음향, RF, 적외선, 기타 무선 매체와 같은 무선 매체를 포함한다. 상술된 매체들 중 임의의 것의 조합도 역시 컴퓨터 판독가능 전송 매체의 범위 안에 포함되는 것으로 한다.
- [0134] 컴퓨터(1000)를 포함하는 본 개시의 여러가지 측면들을 구현하는 예시적인 환경이 나타내어져 있으며, 컴퓨터(1000)는 처리 장치(1020), 시스템 메모리(1030) 및 시스템 버스(1010)를 포함한다. 시스템 버스(1010)는 시스템 메모리(1030)(이에 한정되지 않음)를 비롯한 시스템 컴포넌트들을 처리 장치(1020)에 연결시킨다. 처리 장치(1020)는 다양한 상용 프로세서들 중 임의의 프로세서일 수 있다. 듀얼 프로세서 및 기타 멀티프로세서 아키텍처도 역시 처리 장치(1020)로서 이용될 수 있다.
- [0135] 시스템 버스(1010)는 메모리 버스, 주변장치 버스, 및 다양한 상용 버스 아키텍처 중 임의의 것을 사용하는 로컬 버스에 추가적으로 상호 연결될 수 있는 몇 가지 유형의 버스 구조 중 임의의 것일 수 있다. 시스템 메모리(1030)는 판독 전용 메모리(ROM)(1034) 및 랜덤 액세스 메모리(RAM)(1032)를 포함한다. 기본 입/출력 시스템(BIOS)은 ROM, EPROM, EEPROM 등의 비휘발성 메모리(1034)에 저장되며, 이 BIOS는 시동 중과 같은 때에 컴퓨터(1000) 내의 구성요소들 간에 정보를 전송하는 일을 돕는 기본적인 루틴을 포함한다. RAM(1032)은 또한 데이터를 캐싱하기 위한 정적 RAM 등의 고속 RAM을 포함할 수 있다.
- [0136] 컴퓨터(1000)는 또한 내장형 하드 디스크 드라이브(HDD)(1050)(예를 들어, EIDE, SATA)-이 내장형 하드 디스크 드라이브(1050)는 또한 적당한 새시(도시 생략) 내에서 외장형 용도로 구성될 수 있음-, 자기 플로피 디스크 드라이브(FDD)(1060)(예를 들어, 이동식 디스켓으로부터 판독을 하거나 그에 기록을 하기 위한 것임), 및 광 디스크 드라이브(1070)(예를 들어, CD-ROM 디스크를 판독하거나 DVD 등의 기타 고용량 광 매체로부터 판독을 하거나 그에 기록을 하기 위한 것임)를 포함한다. 하드 디스크 드라이브(1050), 자기 디스크 드라이브(1060) 및 광 디스크 드라이브(1070)는 각각 하드 디스크 드라이브 인터페이스, 자기 디스크 드라이브 인터페이스 및 광 드라이브 인터페이스에 의해 시스템 버스(1010)에 연결될 수 있다. 외장형 드라이브 구현을 위한 인터페이스는 USB(Universal Serial Bus) 및 IEEE 1394 인터페이스 기술 중 적어도 하나 또는 그 둘 다를 포함한다.

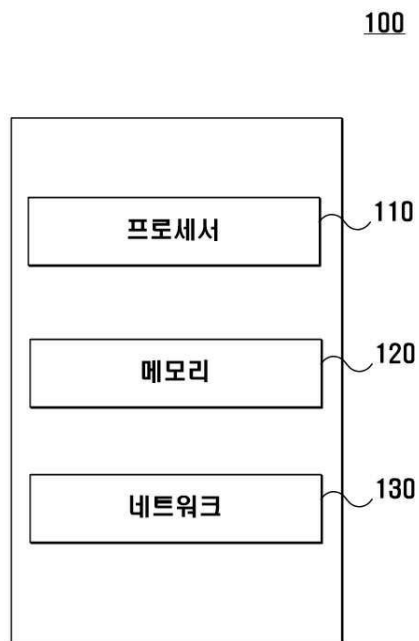
- [0137] 이들 드라이브 및 그와 연관된 컴퓨터 판독가능 매체는 데이터, 데이터 구조, 컴퓨터 실행가능 명령어, 기타 등의 비휘발성 저장을 제공한다. 컴퓨터(1000)의 경우, 드라이브 및 매체는 임의의 데이터를 적당한 디지털 형식으로 저장하는 것에 대응한다. 상기에서의 컴퓨터 판독가능 매체에 대한 설명이 HDD, 이동식 자기 디스크, 및 CD 또는 DVD 등의 이동식 광 매체를 언급하고 있지만, 당업자라면 zip 드라이브(zip drive), 자기 카세트, 플래쉬 메모리 카드, 카트리지, 기타 등등의 컴퓨터에 의해 판독가능한 다른 유형의 매체도 역시 예시적인 운영 환경에서 사용될 수 있으며 또 임의의 이러한 매체가 본 개시의 방법들을 수행하기 위한 컴퓨터 실행가능 명령어를 포함할 수 있다는 것을 잘 알 것이다.
- [0138] 운영 체제(1092), 하나 이상의 애플리케이션 프로그램(1094), 기타 프로그램 모듈(1096) 및 데이터베이스(1098)를 비롯한 다수의 프로그램 모듈이 드라이브 및 RAM(1032)에 저장될 수 있다. 운영 체제, 애플리케이션, 모듈 및/또는 데이터의 전부 또는 그 일부분이 또한 RAM(1032)에 캐싱될 수 있다. 본 개시가 여러가지 상업적으로 이용가능한 운영 체제 또는 운영 체제들의 조합에서 구현될 수 있다는 것을 잘 알 것이다.
- [0139] 사용자는 하나 이상의 유선/무선 입력 장치(1042), 예를 들어, 키보드 및 마우스 등의 포인팅 장치를 통해 컴퓨터(1000)에 명령 및 정보를 입력할 수 있다. 기타 입력 장치(도시 생략)로는 마이크, IR 리모콘, 조이스틱, 게임 패드, 스타일러스 펜, 터치 스크린, 기타 등등이 있을 수 있다. 이들 및 기타 입력 장치가 종종 시스템 버스(1010)에 연결되어 있는 입출력 인터페이스(1040)를 통해 처리 장치(1020)에 연결되지만, 병렬 포트, IEEE 1394 직렬 포트, 게임 포트, USB 포트, IR 인터페이스, 기타 등등의 기타 인터페이스에 의해 연결될 수 있다.
- [0140] 모니터 또는 다른 유형의 디스플레이 장치도 역시 비디오 어댑터 등의 인터페이스를 통해 시스템 버스(1010)에 연결된다. 모니터에 부가하여, 컴퓨터는 일반적으로 스캐퍼, 프린터, 기타 등등의 기타 주변 출력 장치(도시 생략)를 포함한다.
- [0141] 컴퓨터(1000)는 유선 및/또는 무선 통신을 통한 원격 컴퓨터(들)(1082) 등의 하나 이상의 원격 컴퓨터로의 논리적 연결을 사용하여 네트워크화된 환경에서 동작할 수 있다. 원격 컴퓨터(들)(1082)는 워크스테이션, 컴퓨팅 디바이스 컴퓨터, 라우터, 퍼스널 컴퓨터, 휴대용 컴퓨터, 마이크로프로세서-기반 오락 기기, 피어 장치 또는 기타 통상의 네트워크 노드일 수 있으며, 일반적으로 컴퓨터(1000)에 대해 기술된 구성요소들 중 다수 또는 그 전부를 포함할 수 있다. 논리적 연결은 근거리 통신망(LAN) 및/또는 더 큰 네트워크, 예를 들어, 원거리 통신망(WAN)에의 유선/무선 연결을 포함한다. 이러한 LAN 및 WAN 네트워킹 환경은 사무실 및 회사에서 일반적인 것이며, 인트라넷 등의 전사적 컴퓨터 네트워크(enterprise-wide computer network)를 용이하게 해주며, 이들 모두는 전세계 컴퓨터 네트워크, 예를 들어, 인터넷에 연결될 수 있다.
- [0142] LAN 네트워킹 환경에서 사용될 때, 컴퓨터(1000)는 유선 및/또는 무선 통신 네트워크 인터페이스 또는 어댑터(미도시)를 통해 로컬 네트워크(미도시)에 연결된다. 어댑터(미도시)는 LAN(미도시)에의 유선 또는 무선 통신을 용이하게 해줄 수 있으며, 이 LAN(미도시)은 또한 무선 어댑터(미도시)와 통신하기 위해 그에 설치되어 있는 무선 액세스 포인트를 포함하고 있다. WAN 네트워킹 환경에서 사용될 때, 컴퓨터(1000)는 모뎀(미도시)을 포함할 수 있거나, WAN(미도시) 상의 통신 컴퓨팅 디바이스에 연결되거나, 또는 인터넷을 통하는 등, WAN(미도시)을 통해 통신을 설정하는 기타 수단을 갖는다. 내장형 또는 외장형 및 유선 또는 무선 장치일 수 있는 모뎀(미도시)은 직렬 포트 인터페이스(미도시)를 통해 시스템 버스(1010)에 연결된다. 네트워크화된 환경에서, 컴퓨터(1000)에 대해 설명된 프로그램 모듈들 또는 그의 일부분이 원격 메모리/저장 장치(미도시)에 저장될 수 있다. 도시된 네트워크 연결이 예시적인 것이며 컴퓨터들 사이에 통신 링크를 설정하는 기타 수단이 사용될 수 있다는 것을 잘 알 것이다.
- [0143] 컴퓨터(1000)는 무선 통신으로 배치되어 동작하는 임의의 무선 장치 또는 개체, 예를 들어, 프린터, 스캐너, 데스크톱 및/또는 휴대용 컴퓨터, PDA(portable data assistant), 통신 위성, 무선 검출가능 태그와 연관된 임의의 장비 또는 장소, 및 전화와 통신을 하는 동작을 한다. 이것은 적어도 Wi-Fi 및 블루투스 무선 기술을 포함한다. 따라서, 통신은 종래의 네트워크에서와 같이 미리 정의된 구조이거나 단순히 적어도 2개의 장치 사이의 애드혹 통신(ad hoc communication)일 수 있다.
- [0144] Wi-Fi(Wireless Fidelity)는 유선 없이도 인터넷 등으로의 연결을 가능하게 해준다. Wi-Fi는 이러한 장치, 예를 들어, 컴퓨터가 실내에서 및 실외에서, 즉 기지국의 통화권 내의 아무 곳에서나 데이터를 전송 및 수신할 수 있게 해주는 셀 전화와 같은 무선 기술이다. Wi-Fi 네트워크는 안전하고 신뢰성 있으며 고속인 무선 연결을 제공하기 위해 IEEE 802.11(a, b, g, 기타)이라고 하는 무선 기술을 사용한다. 컴퓨터를 서로에, 인터넷에 및 유선 네트워크(IEEE 802.3 또는 이더넷을 사용함)에 연결시키기 위해 Wi-Fi가 사용될 수 있다. Wi-Fi 네트워크는 비인가 2.4 및 5GHz 무선 대역에서, 예를 들어, 11Mbps(802.11a) 또는 54 Mbps(802.11b) 데이터 레이트로 동작하

거나, 양 대역(듀얼 대역)을 포함하는 제품에서 동작할 수 있다.

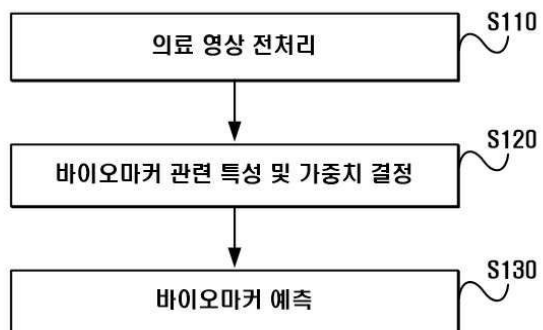
- [0145] 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 정보 및 신호들이 임의의 다양한 상이한 기술들 및 기법들을 이용하여 표현될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 위의 설명에서 참조될 수 있는 데이터, 지시들, 명령들, 정보, 신호들, 비트들, 심볼들 및 칩들은 전압들, 전류들, 전자기파들, 자기장들 또는 입자들, 광학장들 또는 입자들, 또는 이들의 임의의 결합에 의해 표현될 수 있다.
- [0146] 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 여기에 개시된 실시예들과 관련하여 설명된 다양한 예시적인 논리 블록들, 모듈들, 프로세서들, 수단들, 회로들 및 모델 단계들이 전자 하드웨어, (편의를 위해, 여기에서 소프트웨어로 지칭되는) 다양한 형태들의 프로그램 또는 설계 코드 또는 이들 모두의 결합에 의해 구현될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 하드웨어 및 소프트웨어의 이러한 상호 호환성을 명확하게 설명하기 위해, 다양한 예시적인 컴포넌트들, 블록들, 모듈들, 회로들 및 단계들이 이들의 기능과 관련하여 위에서 일반적으로 설명되었다. 이러한 기능이 하드웨어 또는 소프트웨어로서 구현되는지 여부는 특정한 애플리케이션 및 전체 시스템에 대하여 부과되는 설계 제약들에 따라 좌우된다. 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 각각의 특정한 애플리케이션에 대하여 다양한 방식으로 설명된 기능을 구현할 수 있으나, 이러한 구현 결정들은 본 개시의 범위를 벗어나는 것으로 해석되어서는 안 될 것이다.
- [0147] 여기서 제시된 다양한 실시예들은 방법, 장치, 또는 표준 프로그래밍 및/또는 엔지니어링 기술을 사용한 제조 물품(article)으로 구현될 수 있다. 용어 제조 물품은 임의의 컴퓨터-판독가능 저장장치로부터 액세스 가능한 컴퓨터 프로그램, 캐리어, 또는 매체(media)를 포함한다. 예를 들어, 컴퓨터-판독가능 저장매체는 자기 저장 장치(예를 들면, 하드 디스크, 플로피 디스크, 자기 스트립, 등), 광학 디스크(예를 들면, CD, DVD, 등), 스마트 카드, 및 플래쉬 메모리 장치(예를 들면, EEPROM, 카드, 스틱, 키 드라이브, 등)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 여기서 제시되는 다양한 저장 매체는 정보를 저장하기 위한 하나 이상의 장치 및/또는 다른 기계-판독가능한 매체를 포함한다.
- [0148] 제시된 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조는 예시적인 접근들의 일례임을 이해하도록 한다. 설계 우선순위들에 기반하여, 본 개시의 범위 내에서 프로세스들에 있는 단계들의 특정한 순서 또는 계층 구조가 재배열될 수 있다는 것을 이해하도록 한다. 첨부된 방법 청구항들은 샘플 순서로 다양한 단계들의 엘리먼트들을 제공하지만 제시된 특정한 순서 또는 계층 구조에 한정되는 것을 의미하지는 않는다.
- [0149] 제시된 실시예들에 대한 설명은 임의의 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 개시를 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며, 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 개시의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 개시는 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니라, 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.
- [0150] 이상에서 설명한 본 발명의 실시예는 장치 및 방법을 통해서만 구현이 되는 것은 아니며, 본 발명의 실시예의 구성에 대응하는 기능을 실현하는 프로그램 또는 그 프로그램이 기록된 기록 매체를 통해 구현될 수도 있다. 이러한 기록 매체는 서버뿐만 아니라 사용자 단말에서도 실행될 수 있다.
- [0151] 이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

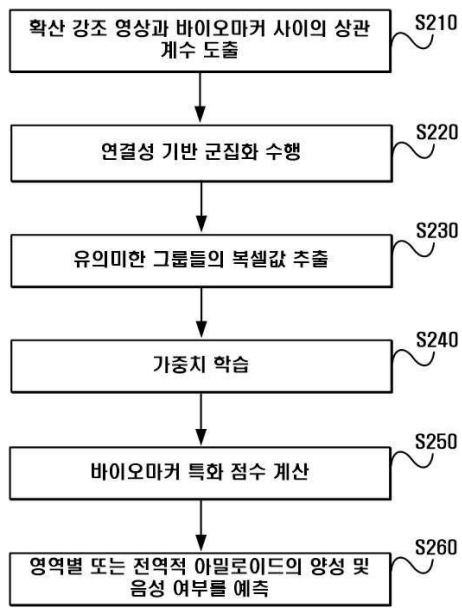
도면1



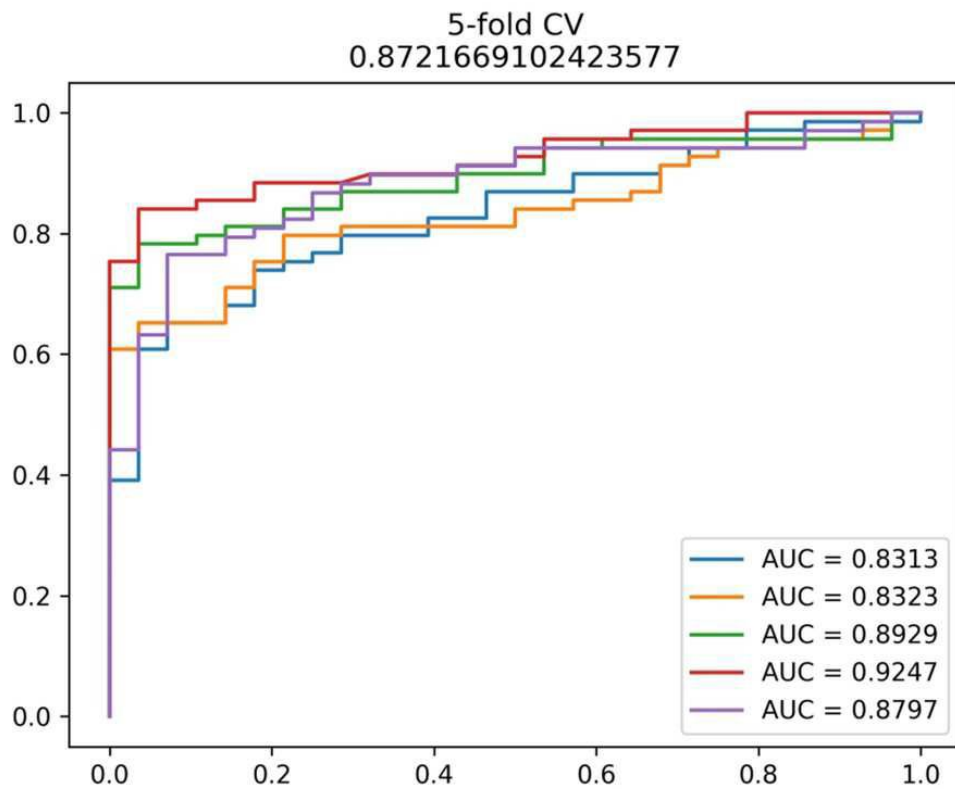
도면2



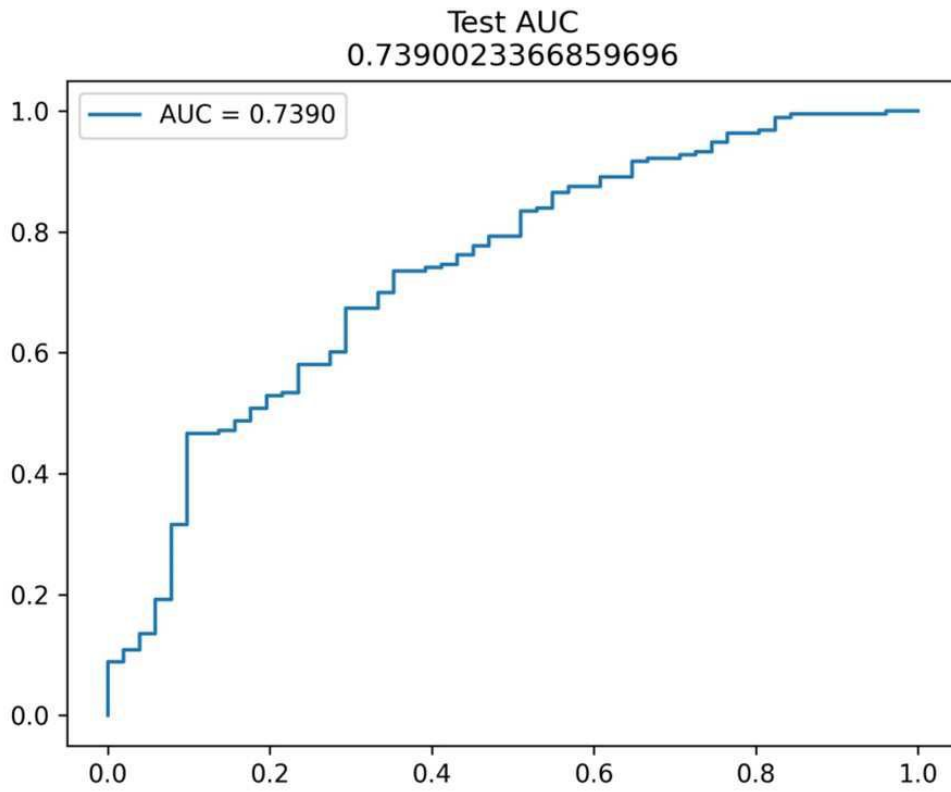
도면3



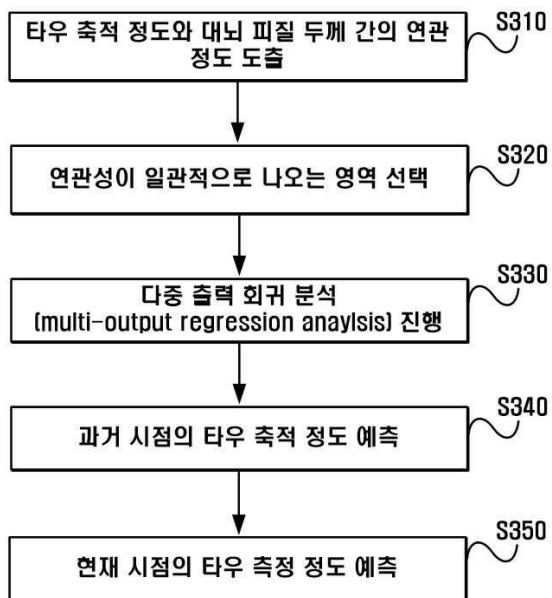
도면4



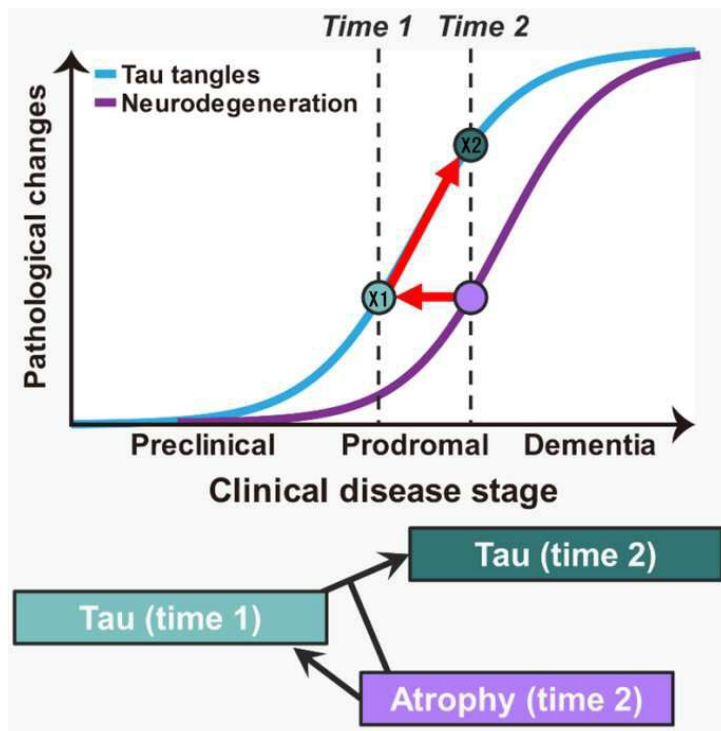
도면5



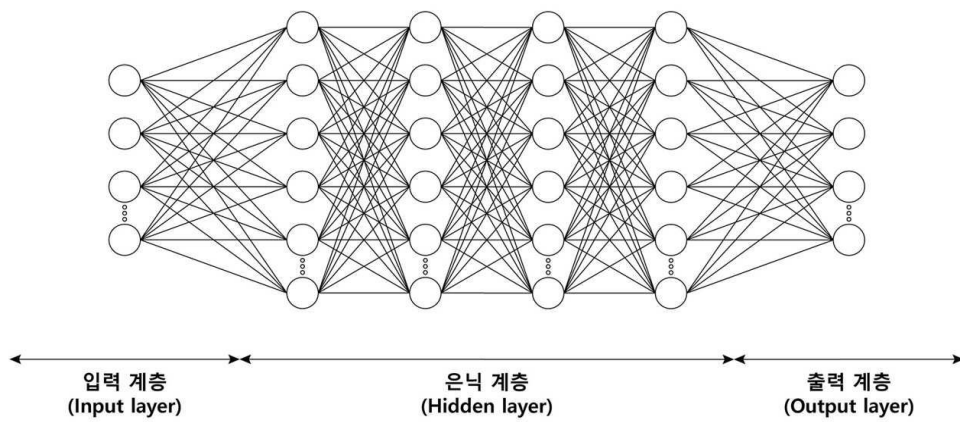
도면6



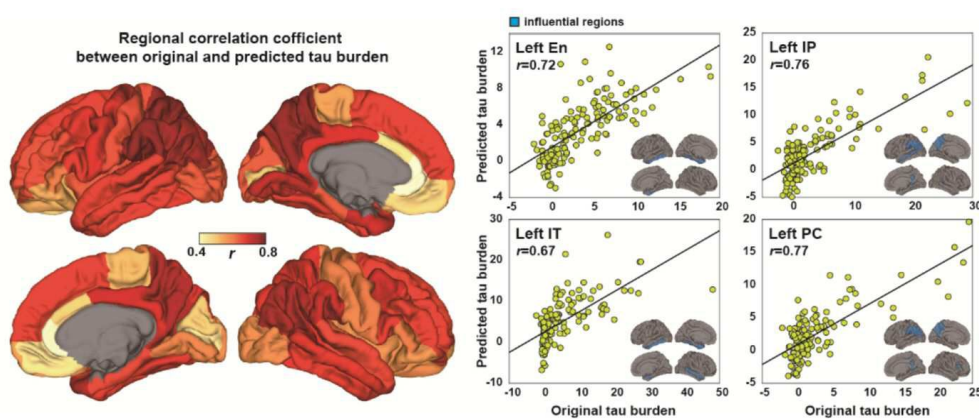
도면7



도면8



도면9



도면10

