(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0099613
(43) 공개일자 2025년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/20 (2018.01) *A61B 5/00* (2021.01)
G06F 17/11 (2006.01) *G06F 17/18* (2006.01)
G06T 7/60 (2017.01) *G16H 10/60* (2018.01)
G16H 30/20 (2018.01) *G16H 30/40* (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/20 (2018.01)
A61B 5/4088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-0093288
(22) 출원일자 2024년07월15일
심사청구일자 2024년07월15일
(30) 우선권주장
1020230189570 2023년12월22일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
성준경
서울특별시 강남구 선릉로 221 (도곡동, 도곡렉슬아파트) 404동 1203호
송정연
충청남도 아산시 실옥로 15 (방축동, 삼일파라뷰아파트)
(74) 대리인
특허법인위솔

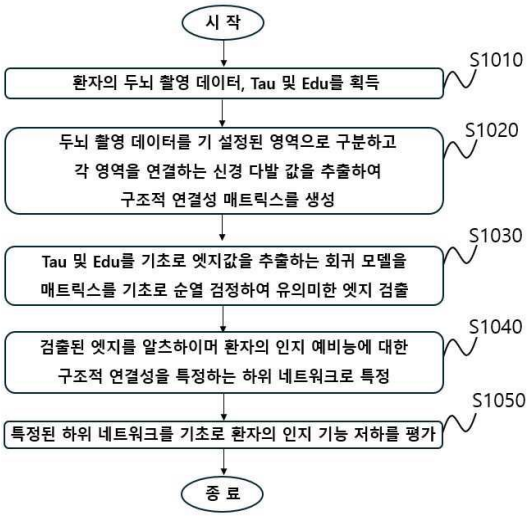
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크 추출 방법 및 장치**

(57) 요 약

일 실시예에 따른 하위 네트워크 추출 장치는 환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율) 및 Edu(교육연수)를 획득하는 동작; 상기 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 설정하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 제1 매트릭스를 생성하는 동작; 각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 상기 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 상기 제1 매트릭스를 기초로 순열 검정하여 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작; 및 상기 검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정하는 동작을 수행할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
G06F 17/11 (2013.01)
G06F 17/18 (2013.01)
G06T 7/60 (2013.01)
G16H 10/60 (2021.08)
G16H 30/20 (2018.01)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
G06T 2207/10088 (2013.01)
G06T 2207/30016 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711193973
과제번호 2019-0-00079-005
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 정보통신기획평가원
연구사업명 정보통신방송혁신인재양성
연구과제명 인공지능대학원지원(고려대학교)
과제수행기관명 고려대학교산학협력단
연구기간 2023.01.01 ~ 2023.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711191442
과제번호 2023R1A2C2006201
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 시뮬레이션기반 디지털-뇌 편집기술 개발
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711184539
과제번호 2022R1A4A1033856
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 인과관계 XAI 기반 Bio-Socio 복잡계 데이터 분석 및 추론 연구실
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

프로세서에 의해 동작하는 하위 네트워크 추출 장치가 수행하는 방법에 있어서,

환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율) 및 Edu(교육 연수)를 획득하는 동작;

상기 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 설정하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 제1 매트릭스를 생성하는 동작;

각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 상기 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 상기 제1 매트릭스를 기초로 순열 검정하여 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작; 및

상기 검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정하는 동작을 포함하는,

방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 두뇌 촬영 데이터는

T1-weighted MRI(자기 공명 영상), DTI(확산 텐서 영상), 및 PET(양전자 방출 단층 촬영) 데이터를 포함하는,

방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 제1 매트릭스를 생성하는 동작은

상기 DTI에서 Desikan-Killiany Atlas를 이용하여 상기 환자의 뇌 영역을 68개의 영역으로 구분하고, 상기 68개의 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 도출하는 동작을 포함하는,

방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 회귀 모델은

Tau, Edu의 독립 변수와, Tau와 Edu의 상호 작용을 반영하는 변수로 구성된 아래의 수학식 1을 포함하는,

[수학식 1]

엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + a

(b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, a는 오차항)

방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 회귀 모델은

Age(나이), Gender(성별), BrainSize(대뇌크기) 및 APOE4 유전자 여부를 포함하는 공변량을 더 포함하여 구성된 아래의 수학식 2를 포함하는

[수학식 2]

엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + b4*Age + b5*Gender + b6*BrainSize+ b7*APOE4 + a

(b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, b4는 Age의 회귀 계수, b4는 Gender의 회귀 계수, b4는 BrainSize의 회귀 계수, b4는 APOE4의 회귀 계수, a는 오차항)

방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 엣지를 검출하는 동작은

소정 개수의 테스트용 제2 매트릭스를 생성하는 동작;

상기 제1 매트릭스와 상기 제2 매트릭스로부터 각각 회귀 계수를 추출하고, 상기 제1 매트릭스로부터 생성된 제1 회귀 계수 중 상기 제2 매트릭스로부터 생성된 제2 회귀 계수의 분포에서 상위 5% 이상에 속하는 회귀 계수를 선별하는 동작; 및

상기 선별된 회귀 계수에 대응하는 엣지를 검출하는 동작을 포함하는,

방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 방법은

상기 특정된 하위 네트워크를 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가하는 동작을 포함하는,

방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 인지 기능 저하를 평가하는 동작은

상기 하위 네트워크로 특정된 엣지의 엣지값 합산하여 SC(구조적 연결성 하위 네트워크 점수)를 측정하는 동작; 및

환자의 임상적 정보로서 Age, Gender, CorticalThick(대뇌피질두께), Cognition(인지점수), ICV(대뇌 크기) 및 APOE4를 포함하는 변수를 사용하는 구조 방정식 모델링(SEM) 기반의 가설 모델을 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가하는 동작을 포함하는

방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 가설 모델은 하기 [수학식 3] 내지 [수학식 5]를 포함하고,

[수학식 3]

SC = x0 + x1*Tau + x2*Edu+ x3*(Tau*Edu)

(SC는 구조적 연결성 하위 네트워크 점수, x(x0, x1, x2, x3)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 3의 계수)

[수학식 4]

CorticalThick = y0 + y1*Tau

(CorticalThick는 구조적 연결성 하위 네트워크 점수, y(y0, y1)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 4의 계수)

[수학식 5]

Cognition = z0 + z1*Tau + z2*Edu+ z3*SC + z4*CorticalThick + z5*SC*Edu

(Cognition은 인지 점수, z(z0, z1, z2, z3, z4, z5)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 5의 계수)

상기 가설 모델의 계수 x, y, z는

상기 가설 모델을 기초로 추출된 점수 데이터를 적용하여 계산되는 공분산과, 실제 데이터로부터 계산되는 공분산이 소정 오차 이하인 값으로 설정되는,

방법.

청구항 10

명령어를 포함하는 메모리; 및

상기 명령어를 기초로 소정의 동작을 수행하는 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서의 동작은,

환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율) 및 Edu(교육 연수)를 획득하는 동작;

상기 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 설정하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 제1 매트릭스를 생성하는 동작;

각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 상기 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 상기 제1 매트릭스를 기초로 순열 검정하여 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작; 및

상기 검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정하는 동작을 포함하는,

하위 네트워크 추출 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 알츠하이머 환자의 인지 예비능을 가늠하기 위한 구조적 연결성을 특정하는 두뇌 신경망의 하위 네트워크를 추출하고, 이를 통해 환자의 인지 기능을 평가 및 예측하는 데에 도움을 주는 기술에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 알츠하이머는 주로 타우 단백질 및 아밀로이드 플라크의 축적으로 인해 발생하는 신경퇴행성 질환으로, 기억력 감퇴, 인지 기능 저하, 성격 변화 등의 증상을 유발한다. 구체적으로, 알츠하이머의 병리학적 특징은 뇌 내부에서 타우 단백질의 과도한 축적과 아밀로이드 베타 플라크의 형성으로 나타나며, 이는 신경세포의 기능을 저해하고 결국 신경세포의 사멸을 초래한다.

[0003] 이러한 병리적 변화는 환자의 인지 기능을 크게 저하시켜 일상 생활에 심각한 영향을 미치며, 현재까지 효과적

인 치료법이 없기 때문에 조기 진단 및 예측이 매우 중요하다.

[0004] 기존에 알츠하이머를 조기 진단 및 예측하려는 기법들은 주로 타우 단백질 축적량과 인지 기능 저하 간의 관계를 밝히려는 연구에 집중되어 있다. 이를 위해, 기존의 기법은 PET(양전자 방출 단층 촬영)을 통해 타우 단백질의 분포와 양을 측정하고, MRI(자기공명영상) 및 DTI(확산 텐서 영상)를 사용하여 뇌의 구조적 변화를 분석하는 방법이 사용되어 왔다. PET는 뇌에서 타우 단백질과 아밀로이드 베타의 축적을 시각화하고 정량화하는 데 유용하며, MRI와 DTI는 뇌의 구조적 연결성 및 백질 경로를 평가하는 데 중요한 역할을 한다. 이러한 기술들은 알츠하이머의 병리학적 진행을 이해하고 진단하는 데 유용한 정보를 제공한다.

[0005] 그러나 기존 알츠하이머 진단 기법은 주로 단일 변수 또는 단일 이미징 기법에 의존하는 분석 기법이기 때문에 환자의 인지 기능 저하를 충분히 설명하지 못한다는 한계가 있다. 예를 들어, 타우 단백질 축적만으로는 개별 환자의 인지 기능 변화를 완전히 설명하기 어렵다.

[0006] 또한, 기존의 기법은 주로 뇌의 전체적인 구조적 변화를 분석하는 데 집중되어 있어, 세부적인 구조적 연결성의 변화를 파악하기 어렵고, 교육 연수와 같은 인지 예비능 요소를 충분히 고려하지 않아, 환자 간의 인지 기능 저하 차이를 설명하는 데 한계가 있다. 여기서, 인지 예비능이란 뇌가 손상이나 질병에도 불구하고 인지 기능을 유지할 수 있는 능력을 의미하며, 인지 예비능은 교육 수준, 직업 경험, 사회적 활동 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

[0007] 따라서 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 보다 정확하게 예측하고 평가하기 위해서는, 여러 변수들을 종합적으로 고려한 분석 방법이 필요하다. 특히, 타우 단백질 축적량, 구조적 연결성, 교육 연수 등 다양한 요인들을 통합적으로 분석할 수 있는 새로운 접근법이 요구되고 있다.

[0008] 본 문서의 실시예는 새로운 접근을 통해 각 환자의 인지 예비능을 평가하고, 뇌의 세부적인 구조적 변화를 파악하여 보다 정밀한 진단과 예측을 수행하는 기법을 제안하고자 한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2022-0138658호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 기존, 타우 단백질 축적량과 인지 기능 저하 간의 직접적 관계를 밝히는 데 초점을 맞추는 연구는 단일 변수 또는 단일 이미징 기법에 의존하는 한계로 인해 개별 환자의 인지 기능 변화를 충분히 설명하지 못하였다. 특히, 뇌의 세부적인 구조적 연결성의 변화를 파악하고, 인지 예비능 요소를 통합적으로 고려하지 않아 환자 간의 인지 기능 저하 차이를 설명하는 데 한계가 있었다.

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 보다 정확하게 예측하고 평가할 수 있는 새로운 기술을 제공하는 것이다. 구체적으로, 본 발명은 다음과 같은 문제를 해결하고자 한다:

[0012] 단일 변수나 단일 이미징 기법에 의존하지 않고, 여러 변수와 이미징 데이터를 통합적으로 분석하여 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 예측하는 방법을 제공하고자 한다. 이를 위해, 본 발명은 MRI, DTI, PET 이미징 데이터를 활용하여 뇌의 구조적 연결성과 타우 단백질 축적량을 종합적으로 분석하고자 한다.

[0013] 또한, 인지 예비능 요소를 충분히 고려한 분석 방법을 제안하고자 한다. 본 발명은 교육 연수와 같은 인지 예비능 지표를 통합하여 환자 개개인의 인지 기능 유지 능력을 평가함으로써, 인지 기능 저하 예측의 정확성을 높이고자 한다.

[0014] 또한, 구조적 연결성 하위 네트워크를 추출하여 세부적인 뇌 연결성 변화를 파악하고자 한다. 본 발명은 기존의 전체적 뇌 구조 분석에서 나아가, 네트워크 기반 통계(NBS)와 퍼뮤테이션 테스트를 통해 유의미한 하위 네트워크를 추출하고 이를 점수화하여 인지 기능 저하와의 관계를 분석하고자 한다.

[0015] 또한, 회귀 분석과 구조 방정식 모델링(SEM)을 통해 변수들 간의 상호작용을 종합적으로 평가하고 검증하고자

한다. 이를 통해, 본 발명은 타우 단백질 축적, 교육 연수, 구조적 연결성 하위 네트워크 점수(SC) 등의 변수들이 인지 기능 저하에 미치는 영향을 보다 정확하게 분석하고, 예측 모델의 신뢰성을 높이고자 한다.

[0016] 이와 같이 본 발명은 여러 변수와 데이터를 통합적으로 분석하고, 인지 예비능을 고려한 새로운 접근법을 통해 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 정밀하게 예측할 수 있는 방법을 제공함으로써, 기존 기술의 한계를 극복하고 환자 맞춤형 진단과 치료에 기여하고자 한다.

[0017] 한편, 본 발명의 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 일 실시예에 따른 프로세서에 의해 동작하는 하위 네트워크 추출 장치가 수행하는 방법에 있어서, 환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율) 및 Edu(교육 연수)를 획득하는 동작; 상기 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 설정하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 제1 매트릭스를 생성하는 동작; 각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 상기 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 상기 제1 매트릭스를 기초로 순열 검정하여 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작; 및 상기 검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정하는 동작을 포함할 수 있다.

[0019] 또한, 상기 두뇌 촬영 데이터는 T1-weighted MRI(자기 공명 영상), DTI(확산 텐서 영상), 및 PET(양전자 방출 단층 촬영) 데이터를 포함할 수 있다.

[0020] 또한, 상기 제1 매트릭스를 생성하는 동작은 상기 DTI에서 Desikan-Killiany Atlas를 이용하여 상기 환자의 뇌 영역을 68개의 영역으로 구분하고, 상기 68개의 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 도출하는 동작을 포함할 수 있다.

[0021] 또한, 상기 회귀 모델은 Tau, Edu의 독립 변수와, Tau와 Edu의 상호 작용을 반영하는 변수로 구성된 아래의 수학식 1을 포함할 수 있다.

[0022] [수학식 1]

[0023] 엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + a

[0024] (b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, a는 오차항)

[0025] 또한, 상기 회귀 모델은 Age(나이), Gender(성별), BrainSize(대뇌크기) 및 APOE4 유전자 여부를 포함하는 공변량을 더 포함하여 구성된 아래의 수학식 2를 포함할 수 있다.

[0026] [수학식 2]

[0027] 엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + b4*Age + b5*Gender + b6*BrainSize+ b7*APOE4 + a

[0028] (b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, b4는 Age의 회귀 계수, b4는 Gender의 회귀 계수, b4는 BrainSize의 회귀 계수, b4는 APOE4의 회귀 계수, a는 오차항)

[0029] 또한, 상기 엣지를 검출하는 동작은 소정 개수의 테스트용 제2 매트릭스를 생성하는 동작; 상기 제1 매트릭스와 상기 제2 매트릭스로부터 각각 회귀 계수를 추출하고, 상기 제1 매트릭스로부터 생성된 제1 회귀 계수 중 상기 제2 매트릭스로부터 생성된 제2 회귀 계수의 분포에서 상위 5% 이상에 속하는 회귀 계수를 선별하는 동작; 및 상기 선별된 회귀 계수에 대응하는 엣지를 검출하는 동작을 포함할 수 있다.

[0030] 또한, 상기 방법은 상기 특정된 하위 네트워크를 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가하는 동작을 포함할 수 있다.

[0031] 또한, 상기 인지 기능 저하를 평가하는 동작은 상기 하위 네트워크로 특정된 엣지의 엣지값 합산하여 SC(구조적 연결성 하위 네트워크 점수)를 측정하는 동작; 및 환자의 임상적 정보로서 Age, Gender, CorticalThick(대뇌피질두께), Cognition(인지점수), ICV(대뇌 크기) 및 APOE4를 포함하는 변수를 사용하는 구조 방정식 모델링(SEM)

기반의 가설 모델을 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가하는 동작을 포함할 수 있다.

[0032] 또한, 상기 가설 모델은 하기 [수학식 3] 내지 [수학식 5]를 포함할 수 있다.

[0033] [수학식 3]

[0034] SC = x0 + x1*Tau + x2*Edu+ x3*(Tau*Edu)

[0035] [수학식 4]

[0036] CorticalThick = y0 + y1*Tau

[0037] [수학식 5]

[0038] Cognition = z0 + z1*Tau + z2*Edu+ z3*SC + z4*CorticalThick + z5*SC*Edu

[0039] (공변량: age, gender, ICV, APOE4)

[0040] 또한, 상기 가설 모델의 계수 x, y, z는 상기 가설 모델을 기초로 추출된 점수 데이터를 적용하여 계산되는 공분산과, 실제 데이터로부터 계산되는 공분산이 소정 오차 이하인 값으로 설정될 수 있다.

[0041] 일 실시예에 따른 하위 네트워크 추출 장치는 명령어를 포함하는 메모리; 및 상기 명령어를 기초로 소정의 동작을 수행하는 프로세서를 포함하고, 상기 프로세서의 동작은 환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율) 및 Edu(교육 연수)를 획득하는 동작; 상기 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 설정하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 제1 매트릭스를 생성하는 동작; 각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 상기 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 상기 제1 매트릭스를 기초로 순열 검정하여 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작; 및 상기 검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정하는 동작을 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0042] 본 발명은 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 보다 정밀하게 예측하고 평가할 수 있는 새로운 방법을 제공함으로써, 뇌의 세부적인 구조적 연결성의 변화를 파악하고, 인지 예비능 요소를 통합적으로 고려하여 환자 간의 인지 기능 저하 차이를 이해하여 환자 맞춤형 진단과 치료에 기여할 수 있다. 이러한 본 발명은 다음과 같은 효과가 존재한다.

[0043] 본 발명은 단일 변수나 단일 이미징 기법에 의존하지 않고, MRI, DTI, PET 이미징 데이터를 통합적으로 분석함으로써 보다 정확한 예측을 가능하게 한다. 이를 통해 타우 단백질 축적량, 뇌의 구조적 연결성 및 대뇌피질 두께와 같은 여러 요소를 종합적으로 고려하여 인지 기능 저하를 예측할 수 있다.

[0044] 또한, 인지 예비능 요소를 충분히 고려하여 환자 개개인의 인지 기능 유지 능력을 평가할 수 있다. 교육 연수와 같은 인지 예비능 지표를 분석에 포함함으로써, 각 환자의 인지 기능 저하를 보다 정확하게 예측할 수 있으며, 이는 환자 맞춤형 치료 계획을 수립하는 데 중요한 정보를 제공할 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명은 구조적 연결성 하위 네트워크를 추출하여 세부적인 뇌 연결성 변화를 파악할 수 있다. 네트워크 기반 통계(NBS)와 퍼뮤테이션 테스트를 통해 유의미한 하위 네트워크를 추출하고, 이를 점수화하여 인지 기능 저하와의 관계를 분석함으로써, 보다 정밀한 진단을 가능하게 한다.

[0046] 또한, 회귀 분석과 구조 방정식 모델링(SEM)을 통해 변수들 간의 상호작용을 종합적으로 평가하고 검증할 수 있다. 이를 통해 타우 단백질 축적, 교육 연수, 구조적 연결성 하위 네트워크 점수(SC) 등의 변수들이 인지 기능 저하에 미치는 영향을 보다 정확하게 분석할 수 있으며, 예측 모델의 신뢰성을 높일 수 있다.

[0047] 결론적으로, 본 발명은 여러 변수와 데이터를 통합적으로 분석하고, 인지 예비능을 고려한 새로운 접근법을 통해 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 정밀하게 예측할 수 있는 방법을 제공함으로써, 기존 기술의 한계를 극복하고 환자 맞춤형 진단과 치료에 기여할 수 있다. 이러한 효과는 알츠하이머 환자의 삶의 질을 향상시키고, 질병의 조기 발견 및 적절한 치료를 통해 환자의 인지 기능 저하를 지연시킬 수 있는 중요한 진보를 이룰 수 있다.

[0048] 한편, 본 발명에 의한 효과는 이상에서 언급한 것들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 효과들

은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0049] 도 1은 일 실시예에 따른 하위 네트워크 추출 장치의 구성도이다.

도 2는 일 실시예에 따른 하위 네트워크 추출 장치가 수행하는 동작의 단계를 나타낸 흐름도이다.

도 3은 일 실시예에 따른 두뇌 촬영 데이터의 예시도이다.

도 4는 본 문서의 실시예가 추론하고자 하는 Tau, Edu, 그리고 Tau와 Edu의 상호작용이 구조적 연결성(Structural connectivity)과 갖는 관계를 표현하는 예시도이다.

도 5는 일 실시예에 따라 순열 검정 시 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작의 예시도이다.

도 6은 일 실시예에 따라 제1 회귀 계수 중 제2 회귀 계수의 분포에서 상위 5% 이상에 속하는 회귀 계수가 도출된 엣지를 검출하는 동작의 예시도이다.

도 7은 본 문서의 실시예를 수행하기 위해 획득한 환자의 실제 데이터 셋이다.

도 8은 도 7의 실험에 따른 환자의 교육 연수 별 인지 기능 점수의 저하 양상을 분석한 결과이다.

도 9는 도 7의 실험에 따른 타우 단백질 축적과 기억력 간의 관계를 교육 수준에 따라 나누어 시각적으로 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 본 발명의 목적과 기술적 구성 및 그에 따른 작용 효과에 관한 자세한 사항은 본 발명의 명세서에 첨부된 도면에 의거한 이하의 상세한 설명에 의해 보다 명확하게 이해될 것이다. 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 실시예를 상세하게 설명한다.

[0051] 본 명세서에서 개시되는 실시예들은 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되거나 이용되지 않아야 할 것이다. 이 분야의 통상의 기술자에게 본 명세서의 실시예를 포함한 설명은 다양한 응용을 갖는다는 것이 당연하다. 따라서, 본 발명의 상세한 설명에 기재된 임의의 실시예들은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 예시적인 것이며 본 발명의 범위가 실시예들로 한정되는 것을 의도하지 않는다.

[0052] 도면에 표시되고 아래에 설명되는 기능 블록들은 가능한 구현의 예들일 뿐이다. 다른 구현들에서는 상세한 설명의 사상 및 범위를 벗어나지 않는 범위에서 다른 기능 블록들이 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 하나 이상의 기능 블록이 개별 블록들로 표시되지만, 본 발명의 기능 블록들 중 하나 이상은 동일 기능을 실행하는 다양한 하드웨어 및 소프트웨어 구성들의 조합일 수 있다.

[0053] 또한, 어떤 구성요소들을 포함한다는 표현은 “개방형”의 표현으로서 해당 구성요소들이 존재하는 것을 단순히 지칭할 뿐이며, 추가적인 구성요소들을 배제하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0054] 나아가 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 “연결되어” 있다거나 “접속되어” 있다고 언급될 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 한다.

[0055] 이하, 본 발명의 다양한 실시예가 첨부된 도면을 참조하여 기재된다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 실시예의 다양한 변경(modification), 균등물(equivalent), 및/또는 대체물(alternative)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0056] 도 1은 일 실시예에 따른 하위 네트워크 추출 장치(100)(이하, '장치(100)'로 지칭)의 구성도이다.

[0057] 도 1을 참조하면, 일 실시예에 따른 장치(100)는 각각 메모리(110), 프로세서(120), 입출력 인터페이스(130) 및 통신 인터페이스(140)를 포함할 수 있다.

[0058] 메모리(110)는 외부 장치로부터 획득한 데이터 또는 스스로 생성한 데이터를 저장할 수 있다. 메모리(110)는 프로세서(120)의 동작을 수행시킬 수 있는 명령어들을 저장할 수 있다. 예를 들어, 메모리(110)는 환자의 두뇌 촬영 데이터 및 환자의 임상적 정보(ex. 교육 연수, 나이, 성별, 인지점수 등)를 저장할 수 있다.

[0059] 프로세서(120)는 전반적인 동작을 제어하는 연산 장치이다. 프로세서(120)는 메모리(110)에 저장된 명령어들을 실행할 수 있다. 본 문서의 실시예에 따른 장치(100)의 동작은 프로세서(120)에 의해 수행되는 동작으로 이해될 수 있다.

[0060] 입출력 인터페이스(130)는 정보를 입력하거나 출력하는 하드웨어 인터페이스 또는 소프트웨어 인터페이스를 포함할 수 있다.

[0061] 통신 인터페이스(140)는 통신망을 통해 정보를 송수신 할 수 있게 한다. 이를 위해, 통신 인터페이스(140)는 무선 통신모듈 또는 유선 통신모듈을 포함할 수 있다.

[0062] 장치(100)는 프로세서(120)를 통해 연산을 수행하고 네트워크를 통해 정보를 송수신할 수 있는 다양한 형태의 장치로 구현될 수 있다. 예를 들면, 서버, 컴퓨터 장치, 휴대용 통신 장치, 스마트 폰, 휴대용 멀티미디어 장치, 노트북, 태블릿 PC 등의 형태로 구현될 수 있으나, 이러한 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 도 2는 일 실시예에 따른 장치(100)가 수행하는 동작의 흐름도이다. 도 2의 실시예에 따른 장치(100)의 동작은 프로세서(120)에 의해 수행되는 동작으로 이해될 수 있다.

[0064] 도 2에 개시된 각 단계는 본 발명의 목적을 달성함에 있어서 바람직한 실시예일 뿐이며, 필요에 따라 일부 단계가 추가 또는 삭제될 수 있음은 물론이고, 어느 한 단계가 다른 단계에 포함되어 수행될 수도 있다. 도 3에 개시된 각 동작의 순서는 이해의 편의를 위해 배치된 순서일 뿐, 이러한 순서가 시계열적인 순서로 한정되는 것이 아니며, 설계자의 선택에 따라 순서가 다르게 변경되어 동작될 수 있다.

[0065] 도 2를 참조하면, S1010 단계에서, 장치(100)는 환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau(타우 표준섭취계수율, standardized uptake value ratio) 및 Edu(교육 연수)에 대한 정보를 획득할 수 있다. S1010 단계에서 획득되는 데이터는 복수의 환자에 대한 데이터를 포함할 수 있다.

[0066] 여기서, 'Tauopathy'는 두뇌의 단백질의 축적 정도를 가늠하는 지표로서 알츠하이머의 진행과 밀접한 관련이 있다. 다만, 본 문서에서 표기하는 영문자 'Tau'는 Tauopathy 자체를 의미하는 것이 아니라 환자의 두뇌에서 타우 단백질의 표준섭취계수율(standardized uptake value ratio, SUVR)을 지칭하는 약어를 의미한다. 장치(100)는 PET 스캔을 통해 환자의 전역적 아밀로이드와 Tau를 구할 수 있다.

[0067] 또한, 본 문서에서 영문자 'Edu'는 환자의 교육 연수를 나타내는 지표로서, 본 문서의 실시예는 Edu의 값을 인지 예비능을 평가하는 중요한 지표로서 알츠하이머의 진행을 예측하는 데에 사용한다. Edu는 교육 총 년수를 특정하는 숫자값을 포함하거나, 또는, 고등교육, 중등교육, 저등교육과 교육 정도의 클래스를 특정하는 인덱스 정보를 포함할 수 있다.

[0068] 도 3은 일 실시예에 따른 두뇌 촬영 데이터의 예시도이다.

[0069] 도 3을 참조하면, 두뇌 촬영 데이터는 MRI(자기 공명 영상), DTI(확산 텐서 영상) 및 PET(양전자 방출 단층 촬영)를 포함할 수 있다.

[0070] 일 예로, 장치(100)는 T1-weighted MRI를 기초로 환자의 대뇌피질 두께를 측정할 수 있고, DTI를 기초로 환자의 신경다발의 백질 연결성을 측정할 수 있고, PET를 기초로 환자의 두뇌에 타우 단백질의 축적을 시각화하고 정량화할 수 있다.

[0071] 도 4는 본 문서의 실시예가 추론하고자 하는 Tau, Edu, 그리고 Tau와 Edu의 상호작용이 구조적 연결성(Structural connectivity)과 갖는 관계를 표현하는 예시도이다.

[0072] 도 4를 참조하면, 장치(100)는 S1010 단계에서 환자의 두뇌 촬영 데이터로부터 환자의 인지 예비능을 가늠하기 위한 구조적 연결성을 특정하는 두뇌 신경망의 하위 네트워크를 추출하기 위해, 다음 S1020 단계를 수행할 수 있다.

[0073] S1020 단계에서, 장치(100)는 환자의 두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 추출하여, 각 영역을 노드로 하고 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 하는 매트릭스를 생성할 수 있다.

[0074] 일 예로, 장치(100)는 DTI에서 신경다발의 확률적 트랙토그래피(tractography)를 획득하고 DKT atlas를 사용하여 두뇌를 68개의 영역으로 구분할 수 있다. 예를 들어, 장치(100)는 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽 등의 주요 뇌 영역을 68개의 영역으로 나눌 수 있다.

[0075] 장치(100)는 MRI(ex. T1-weighted MRI)에서 대뇌피질 두께 값을 추출하고 Desikan-Killiany Atlas(DKT) 기법을 사용하여 두뇌의 68개의 영역에 대한 평균 두께 값을 구할 수 있다. 장치(100)는 DKT atlas를 사용하여 68개의 영역에 대한 평균 Tau를 계산할 수 있다. 장치(100)는 아밀로이드 SUVR 값을 기준으로 양성 그룹과 음성 그룹을 구분하고 아밀로이드 음성 그룹의 평균과 표준편차를 사용하여 아밀로이드 양성 그룹의 타우 SUVR을 정규화할 수 있다. 이때 음수로 계산되는 값은 0으로 처리하여 아밀로이드 양성 그룹의 타우 SUVR이 아밀로이드 음성 그룹 대비 축적된 정도를 계산할 수 있다. 장치(100)는 트랙토그래피 데이터를 사용하여 68개의 영역 간의 신경다발의 연결 강도를 추출할 수 있다.

[0076] 이에 따라, S1020 단계에서, 장치(100)는 환자의 두뇌에서 구분한 68개의 각 영역을 노드(node)로 설정하고, 각 영역 사이를 1:1로 연결하는 신경다발을 엣지(edge)로 설정하며, 이때 신경다발의 연결 강도를 엣지값으로 설정한 매트릭스(Matrix)를 생성할 수 있다. 이때 매트릭스에서 노드에 해당하는 각 영역을 '행'과 '열'로 보고, 각 영역을 연결하는 신경다발의 연결 강도를 '행렬값'으로 간주할 수도 있다.

[0077] 장치(100)는 위 매트릭스를 각 환자에 대해 생성될 수 있다. 가령, 200 명의 환자로부터 두뇌 촬영 데이터가 획득된 경우, 200명의 환자 각각에 대한 200개의 매트릭스를 생성할 수 있다. 이하의 예시에서는 이해의 편의를 위해, 200명의 환자 각각에 대해, 두뇌 촬영 데이터를 68개의 영역으로 나누어, 68개의 노드(=영역)와, 2278개의 엣지(=신경다발) 및 2278개의 엣지값(=신경다발의 연결 강도)을 포함하는 매트릭스가 생성된 경우를 기준으로 설명한다.

[0078] S1030 단계에서, 장치(100)는 각 영역을 연결하는 신경다발에 적용되는 회귀 모델로서 Tau 및 Edu를 기초로 엣지값을 추출하는 회귀 모델을 설계하고, 상기 매트릭스를 기초로 회귀 모델을 순열 검정(permutation test)하여 회귀 계수를 도출할 수 있다. 예를 들어, 회귀 모델은 선형 회귀(Linear Regression) 알고리즘을 기반으로 생성될 수 있다.

[0079] 일 예로, 장치(100)는 Tau, Edu의 독립 변수와, Tau와 Edu의 상호 작용을 반영하는 변수로부터 68개의 각 영역 사이의 엣지값을 도출하도록 구성된 아래의 수학식 1의 회귀 모델을 생성할 수 있다.

[0080] [수학식 1]

[0081] 엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + a

[0082] (엣지값은 신경다발의 연결 강도, b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, a는 오차항)

[0083] 일 예로, 장치(100)는 Tau, Edu의 독립 변수와, Tau와 Edu의 상호 작용을 반영하는 변수, 그리고, Age(나이), Gender(성별), BrainSize(대뇌크기) 및 APOE4 유전자 여부를 포함하는 공변량으로부터 68개의 각 영역 사이의 엣지값을 도출하도록 구성된 아래의 수학식 2의 회귀 모델을 생성할 수 있다.

[0084] [수학식 2]

[0085] 엣지값 = b0 + b1*Tau + b2*Edu+ b3*(Tau*Edu) + b4*Age + b5*Gender + b6*BrainSize+ b7*APOE4 + a

[0086] (엣지값은 신경다발의 연결 강도, b0는 절편, b1는 Tau의 회귀 계수, b2는 Edu의 회귀 계수, b3는 Tau와 Edu의 상호 작용 항의 회귀 계수, b4는 Age의 회귀 계수, b4는 Gender의 회귀 계수, b4는 BrainSize의 회귀 계수, b4는 APOE4의 회귀 계수, a는 오차항)

[0087] 예를 들어, 두뇌의 영역이 68개의 영역으로 나뉘어, 각 영역을 연결하는 2278개의 엣지를 포함하는 매트릭스가 생성된 경우, 장치(100)는 매트릭스의 각 각 엣지에 대응하는 2278개의 회귀 모델을 생성하고, 복수(ex. 환자 200명)의 두뇌 촬영 데이터로부터 추출된, [Tau, Edu, 신경다발의 연결 강도(= 엣지값)]의 데이터 세트를 회귀 모델의 회귀 계수를 구하는 데에 사용하여 회귀 계수의 분포를 생성할 수 있다.

[0088] 도 5는 일 실시예에 따라 순열 검정 시 소정의 p-값 범위에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출하는 동작의 예시도이다.

[0089] 도 5를 참조하면, 장치(100)는 선형 회귀 모델을 사용하는 경우 NBS(Network Based Statistic) 알고리즘을 기초로 선형 회귀 계수의 특정 임계값을 기준으로 하는 하위 네트워크를 추출할 수 있다. 가령, 실제 환자의 매트릭스를 기초로 추출한 선형 회귀 계수에서 만들어진 하위 네트워크의 크기가 무작위로 생성된 하위 네트워크의 크기 분포에서 상위 5% 이상에 속할 때 유의미한 네트워크로 판별할 수 있다.

[0090] 일 예로, 장치(100)는 순열 검정 시 소정의 p-값 범위(ex. p-값 < 0.05인 경우)에 속하는 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출할 수 있다. 여기서 p-값(p-value)은 귀무 가설(Null Hypothesis)이 참일 때, 관측된 데이터 또는 그보다 더 극단적인 결과가 나타날 확률을 의미한다. 장치(100)는 회귀 분석 결과로 각 회귀 계수의 p-값을 계산하여, 해당 회귀 계수가 통계적으로 유의미한지를 판별할 수 있다.

[0091] 예를 들어, 장치(100)는 S1020 단계에서 구한 200개의 매트릭스(이하, '제1 매트릭스'로 지칭)를 기초로 회귀 모델의 제1 회귀 계수 세트를 구하고, 순열검정 테스트용 매트릭스(이하, '제2 매트릭스'로 지칭)를 10,000개를 무작위로 생성하여, 제2 매트릭스를 기초로 회귀 모델의 제2 회귀 계수 세트를 구할 수 있다. 이때 장치(100)는 제1 회귀 계수 중 제2 회귀 계수의 분포에서 상위 5% 이상에 속하는 회귀 계수를 선별할 수 있고, 이렇게 선별된 회귀 계수가 도출되는 엣지를 검출할 수 있다.

[0092] S1040 단계에서, 장치(100)는 상술한 과정에서 검출된 엣지를 모아, 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정할 수 있다.

[0093] 도 6은 일 실시예에 따라 제1 회귀 계수 중 제2 회귀 계수의 분포에서 상위 5% 이상에 속하는 회귀 계수가 도출된 엣지를 검출하는 동작의 예시도이다.

[0094] 도 6을 참조하면, 제1 매트릭스에서와 제2 매트릭스에서 유사하게 동작하는 회귀 계수는, Tau, Edu, 엣지값의 관계과 유의미하게 동작하고 있다는 것을 의미하고, 이러한 회귀 계수값이 도출된 엣지는 환자의 치매에 관여하는 유의미한 네트워크인 것으로 간주할 수 있다.

[0095] 즉, 하위 네트워크는 알츠하이머 환자의 인지 예비능과 밀접한 관련이 있는 구조적 연결성을 나타낸다. 가령, 하위 네트워크의 엣지는 전두엽과 측두엽 간의 특정 연결이 포함될 수 있다. 즉, 장치(100)는 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한 구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크만를 추출하여, 하위 네트워크에 해당하는 환자의 신경다발의 연결 강도를 집중적으로 추적 관찰할 수 있게 한다.

[0096] S1050 단계에서, 장치(100)는 상기 방법은 특정된 하위 네트워크를 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가할 수 있다.

[0097] 일 예로, 장치(100)는 하위 네트워크로 특정된 엣지의 엣지값 합산하여 SC(구조적 연결성 하위 네트워크 점수)를 측정할 수 있다. 이때 엣지값의 합산값, 즉, SC는 하위 네트워크에 포함된 신경다발의 연결 강도의 총합으로서, 신경다발이 얼마나 잘 연결되어 있는지를 나타내는 지표가 된다. 즉, 높은 SC값은 하위 네트워크에 포함된 신경다발이 강하게 연결되어 있다는 것을 의미한다.

[0098] 장치(100)는 환자의 임상적 정보로서 Age, Gender, CorticalThick(대뇌피질두께), Cognition(인지점수), ICV(대뇌 크기) 및 APOE4를 포함하는 변수를 사용하는 SEM(Structural Equation Modeling) 기반의 가설 모델을 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가할 수 있다.

[0099] 예를 들어, 장치(100)는 하기 [수학식 3] 내지 [수학식 5]과 같이 가설 모델을 설정할 수 있다.

[0100] [수학식 3]

[0101] SC(구조적 연결성 하위 네트워크 점수) = x0 + x1*Tau + x2*Edu+ x3*(Tau*Edu)

[0102] (SC는 구조적 연결성 하위 네트워크 점수, x(x0, x1, x2, x3)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 3의 계수)

[0103] [수학식 4]

[0104] CorticalThick(대뇌피질두께) = y0 + y1*Tau

[0105] (CorticalThick는 구조적 연결성 하위 네트워크 점수, y(y0, y1)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 4의 계수)

[0106] [수학식 5]

[0107] Cognition(인지점수) = z0 + z1*Tau + z2*Edu+ z3*SC + z4*CorticalThick + z5*SC*Edu

[0108] (Cognition은 인지 점수, z(z0, z1, z2, z3, z4, z5)는 구조 방정식 모델링 가설 모델 중 수학식 5의 계수)

[0109] (공변량: age, gender, ICV, APOE4)

[0110] 여기서, 가설 모델의 계수 x, y, z는 가설 모델을 기초로 추출된 점수 데이터를 적용하여 계산되는 공분산과, 실제 데이터로부터 계산되는 공분산이 소정 오차 이하인 값으로 설정될 수 있다. 예를 들어, SRMR(Standardized Root Mean Square Residual)이 0.06 이하이고 CFI(Comparative Fit Index)가 0.95 이상일 때, 가설 모델이 실제 데이터를 잘 설명하는 것으로 확인할 수 있다.

[0111] 예를 들어, SEM을 통해 입증된 가설모델에서 Edu 별 Tau 대비 인지저하 양상을 확인하기 위하여, Edu를 전체 데이터의 평균값(middle education), 평균+1표준편차값(high education), 평균-1표준편차값(low eduation)으로 구분할 수 있다. Edu, Tau, SC 점수를 제외한 데이터 및 공변량은 모두 평균 혹은 0으로 설정하고 검증된 가설 모델에 대입하여 Edu 별 SC 저하 함수를 계산한다. Edu에 따라 서로 다른 기울기를 가지는 SC 점수 저하 양상을 통해 발명한 구조적 연결성 하위 네트워크 단일 점수가 Tau 대비 인지 저하를 매개하면서 동시에 Edu에 의해 유의미한 조절효과가 있다는 것을 입증할 수 있다.

[0112] 도 7은 본 문서의 실시예를 수행하기 위해 획득한 환자의 실제 데이터 셋이다.

[0113] 도 7을 참조하면, 강남 세브란스 병원에서 수집한 200명의 알츠하이머 관련 환자군에 대한 데이터셋으로, 아밀로이드 양성 환자군 122명이 선별되어 있으며 인구통계학적 정보 및 임상적 정보가 나타나 있다.

[0114] 도 7의 실험은 각 환자에 대해 T1-weighted MRI, DTI, 아밀로이드 PET 및 타우 PET의 4가지 멀티모달영상이 촬영 진행되었다. 또한, 각 환자에 대해 집중, 언어, 기억, 시각 및 공간, 실행 기능 (attention, language, memory, visuospatial function, executive function)의 5가지 인지 도메인 영역에 대한 평가가 진행되었다.

[0115] 도 7의 결과에 따르면, NBS(Network Based Statistic) 과정을 통해 Tau-Edu 상호 작용항에 의해 유의미한 조절효과를 보이는 엣지들로 이루어진 구조적 연결성 하위 네트워크 12개가 추출되었다. 또한, 점수화를 통해 얻은 구조적 연결성 하위네트워크의 단일 변수를 사용하여 5가지 인지기능 도메인 점수에 대해 가설 모델을 구축하고 SEM 통계 기법으로 검증한 결과, memory 점수에 대해 18개의 엣지를 가진 하위 네트워크 점수에서 SRMR=0.016, CFI=0.970으로 유의미한 모델 적합도 접수를 가지는 것이 확인되었다.

[0116] 도 8은 도 7의 실험에 따른 환자의 교육 연수 별 인지 기능 점수의 저하 양상을 분석한 결과이다.

[0117] 도 8을 참조하면, Tau -> Cog는 타우 단백질 축적이 인지 기능에 직접적으로 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 -0.928로, 타우 단백질 축적이 증가할수록 인지 기능이 저하되는 부정적인 관계를 보인다.

[0118] Tau -> SC는 타우 단백질 축적이 구조적 연결성 하위 네트워크 점수에 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 -0.011로, 타우 단백질 축적이 증가할수록 SC가 감소한다.

[0119] SC -> Cog는 SC가 인지 기능에 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 17.311로, SC가 증가할수록 인지 기능이 향상되는 긍정적인 관계를 보인다.

[0120] Tau -> CorticalThick는 타우 단백질 축적이 대뇌피질 두께에 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 -0.010으로, 타우 단백질 축적이 증가할수록 대뇌피질 두께가 감소한다.

[0121] CorticalThick -> Cog는 대뇌피질 두께가 인지 기능에 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 95.014로, 대뇌피질 두께가 증가할수록 인지 기능이 향상되는 긍정적인 관계를 보인다.

[0122] Edu -> SC는 교육 연수가 SC에 미치는 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 -0.003으로, 교육 연수가 높을수록 SC가 약간 감소하는 경향을 보인다.

[0123] SC -> Edu -> Cog는 교육 연수가 SC와 상호작용하여 인지 기능에 미치는 간접적인 영향을 나타낸다. 회귀 계수는 4.266으로, 교육 연수가 SC와 상호작용하여 인지 기능에 긍정적인 영향을 미친다.

[0124] 도 9는 도 7의 실험에 따른 타우 단백질 축적과 기억력 간의 관계를 교육 수준에 따라 나누어 시각적으로 나타낸 그래프이다.

[0125] 도 9를 참조하면, 세 가지 교육 수준(고등 교육, 중등 교육, 저등 교육)에 따른 타우 단백질 축적이 기억력에 미치는 영향이 각각 다른 기울기로 측정되었다.

[0126] 고등 교육(High education) 그룹의 경우, 그래프에서 빨간색 선으로 표시되어 있으며, 기울기(slope)가 -0.899로 나타나 있다. 이는 타우 단백질 축적이 증가할수록 기억력이 급격히 저하되는 경향을 보인다. 즉, 고등 교육을 받은 사람들의 경우, 타우 단백질 축적이 기억력에 미치는 부정적인 영향이 크게 나타난다는 것을 확인할 수 있다.

[0127] 중등 교육 (Middle education) 그룹의 경우, 그래프에서 주황색 선으로 표시되어 있으며, 기울기(slope)가 -0.195로 나타나 있다. 이는 타우 단백질 축적이 증가할수록 기억력이 저하되는 경향을 보이지만, 고등 교육에 비해 덜 심각하다는 것을 나타낸다. 즉, 중등 교육을 받은 사람들의 경우, 타우 단백질 축적이 기억력에 미치는 부정적인 영향이 중간 정도로 나타난다.

[0128] 저등 교육(Low education) 그룹의 경우, 그래프에서 파란색 선으로 표시되어 있으며, 기울기(slope)가 -0.003으로 나타나 있다. 이는 타우 단백질 축적이 기억력에 거의 영향을 미치지 않음을 나타낸다. 즉, 저등 교육을 받은 사람들의 경우, 타우 단백질 축적이 기억력에 미치는 부정적인 영향이 거의 없다.

[0129] 즉, 도 9를 통해 교육 연수가 타우 단백질 축적과 기억력 간의 관계에 중요한 조절 변수로 작용함을 알 수 있다. 교육 연수가 높은 사람들은 타우 단백질 축적이 기억력에 미치는 부정적인 영향이 크지만, 교육 연수가 낮은 사람들은 그러한 영향이 거의 없다. 이는 교육 연수가 인지 예비능을 강화하여 뇌 손상에 대한 저항력을 높이는 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0130] 상술한 실시예에 따르면, 본 발명은 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 보다 정밀하게 예측하고 평가할 수 있는 새로운 방법을 제공함으로써, 뇌의 세부적인 구조적 연결성의 변화를 파악하고, 인지 예비능 요소를 통합적으로 고려하여 환자 간의 인지 기능 저하 차이를 이해하여 환자 맞춤형 진단과 치료에 기여할 수 있다. 이러한 본 발명은 다음과 같은 효과가 존재한다.

[0131] 본 발명은 단일 변수나 단일 이미징 기법에 의존하지 않고, MRI, DTI, PET 이미징 데이터를 통합적으로 분석함으로써 보다 정확한 예측을 가능하게 한다. 이를 통해 타우 단백질 축적량, 뇌의 구조적 연결성 및 대뇌피질 두께와 같은 여러 요소를 종합적으로 고려하여 인지 기능 저하를 예측할 수 있다.

[0132] 또한, 인지 예비능 요소를 충분히 고려하여 환자 개개인의 인지 기능 유지 능력을 평가할 수 있다. 교육 연수와 같은 인지 예비능 지표를 분석에 포함함으로써, 각 환자의 인지 기능 저하를 보다 정확하게 예측할 수 있으며, 이는 환자 맞춤형 치료 계획을 수립하는 데 중요한 정보를 제공할 수 있다.

[0133] 또한, 본 발명은 구조적 연결성 하위 네트워크를 추출하여 세부적인 뇌 연결성 변화를 파악할 수 있다. 네트워크 기반 통계(NBS)와 퍼뮤테이션 테스트를 통해 유의미한 하위 네트워크를 추출하고, 이를 점수화하여 인지 기능 저하와의 관계를 분석함으로써, 보다 정밀한 진단을 가능하게 한다.

[0134] 또한, 회귀 분석과 구조 방정식 모델링(SEM)을 통해 변수들 간의 상호작용을 종합적으로 평가하고 검증할 수 있다. 이를 통해 타우 단백질 축적, 교육 연수, 구조적 연결성 하위 네트워크 점수(SC) 등의 변수들이 인지 기능 저하에 미치는 영향을 보다 정확하게 분석할 수 있으며, 예측 모델의 신뢰성을 높일 수 있다.

[0135] 결론적으로, 본 발명은 여러 변수와 데이터를 통합적으로 분석하고, 인지 예비능을 고려한 새로운 접근법을 통해 알츠하이머 환자의 인지 기능 저하를 정밀하게 예측할 수 있는 방법을 제공함으로써, 기존 기술의 한계를 극복하고 환자 맞춤형 진단과 치료에 기여할 수 있다. 이러한 효과는 알츠하이머 환자의 삶의 질을 향상시키고, 질병의 조기 발견 및 적절한 치료를 통해 환자의 인지 기능 저하를 지연시킬 수 있는 중요한 진보를 이룰 수 있다.

[0136] 본 문서의 다양한 실시예들 및 이에 사용된 용어들은 본 문서에 기재된 기술적 특징들을 특정한 실시예들로 한정하려는 것이 아니며, 해당 실시예의 다양한 변경, 균등물, 또는 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 또는 관련된 구성요소에 대해서는 유사한 참조 부호가 사용될 수 있다. 아이템에 대응하는 명사의 단수 형은 관련된 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한, 아이템 한 개 또는 복수 개를 포함할 수 있다.

[0137] 본 문서에서, "A 또는 B", "A 및 B 중 적어도 하나", "A 또는 B 중 적어도 하나,""A, B 또는 C," "A, B 및 C 중 적어도 하나,"및 "A, B, 또는 C 중 적어도 하나"와 같은 문구들 각각은 그 문구들 중 해당하는 문구에 함께 나열된 항목들의 모든 가능한 조합을 포함할 수 있다. " 1", "제2", 또는 "첫째" 또는 "둘째"와 같은 용어들은 단순히 해당 구성요소를 다른 해당 구성요소와 구분하기 위해 사용될 수 있으며, 해당 구성요소들을 다른 측면(예: 중요성 또는 순서)에서 한정하지 않는다. 어떤(예: 제1) 구성요소가 다른(예: 제2) 구성요소에, "기능적으로" 또는 "통신적으로"라는 용어와 함께 또는 이런 용어 없이, "커플드" 또는 "커넥티드"라고 언급된 경우, 그것은 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 직접적으로(예: 유선으로), 무선으로, 또는 제3 구성요소를 통하여 연결될 수 있다는 것을 의미한다.

[0138] 본 문서에서 사용된 용어 "모듈"은 하드웨어, 소프트웨어 또는 펌웨어로 구현된 유닛을 포함할 수 있으며, 예를

들면, 로직, 논리 블록, 부품, 또는 회로 등의 용어와 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 모듈은, 일체로 구성된 부품 또는 하나 또는 그 이상의 기능을 수행하는, 부품의 최소 단위 또는 그 일부가 될 수 있다. 예를 들면, 일 실시예에 따르면, 모듈은 ASIC(application-specific integrated circuit)의 형태로 구현될 수 있다.

[0139] 본 문서의 다양한 실시예들은 기기(예: 전자 장치)에 의해 읽을 수 있는 저장 매체(예: 메모리)에 저장된 하나 이상의 명령어들을 포함하는 소프트웨어(예: 프로그램)로서 구현될 수 있다. 저장 매체는 RAM(random access memory), 메모리 버퍼, 하드 드라이브, 데이터베이스, EPROM(erasable programmable read-only memory), EEPROM(electrically erasable read-only memory), ROM(read-only memory) 및/또는 등등을 포함할 수 있다.

[0140] 또한, 본 문서의 실시예들의 프로세서는, 저장 매체로부터 저장된 하나 이상의 명령어들 중 적어도 하나의 명령을 호출하고, 그것을 실행할 수 있다. 이것은 기기가 호출된 적어도 하나의 명령어에 따라 적어도 하나의 기능을 수행하도록 운영되는 것을 가능하게 한다. 이러한 하나 이상의 명령어들은 컴파일러에 의해 생성된 코드 또는 인터프리터에 의해 실행될 수 있는 코드를 포함할 수 있다. 프로세서는 범용 프로세서, FPGA(Field Programmable Gate Array), ASIC(Application Specific Integrated Circuit), DSP(Digital Signal Processor) 및/또는 등등 일 수 있다.

[0141] 기기로 읽을 수 있는 저장매체는, 비일시적(non-transitory) 저장매체의 형태로 제공될 수 있다. 여기서, '비일시적'은 저장매체가 실재(tangible)하는 장치이고, 신호(예: 전자기파)를 포함하지 않는다는 것을 의미할 뿐이며, 이 용어는 데이터가 저장매체에 반영구적으로 저장되는 경우와 임시적으로 저장되는 경우를 구분하지 않는다.

[0142] 본 문서에 개시된 다양한 실시예들에 따른 방법은 컴퓨터 프로그램 제품(computer program product)에 포함되어 제공될 수 있다. 컴퓨터 프로그램 제품은 상품으로서 판매자 및 구매자 간에 거래될 수 있다. 컴퓨터 프로그램 제품은 기기로 읽을 수 있는 저장 매체(예: compact disc read only memory (CD-ROM))의 형태로 배포되거나, 또는 어플리케이션 스토어(예: 플레이 스토어)를 통해 또는 두 개의 사용자 장치들(예: 스마트폰들) 간에 직접, 온라인으로 배포(예: 다운로드 또는 업로드)될 수 있다. 온라인 배포의 경우에, 컴퓨터 프로그램 제품의 적어도 일부는 제조사의 서버, 어플리케이션 스토어의 서버, 또는 서버의 메모리와 같은 기기로 읽을 수 있는 저장 매체에 적어도 일시 저장되거나, 임시적으로 생성될 수 있다.

[0143] 다양한 실시예들에 따르면, 기술한 구성요소들의 각각의 구성요소(예: 모듈 또는 프로그램)는 단수 또는 복수의 개체를 포함할 수 있다. 다양한 실시예들에 따르면, 전술한 해당 구성요소들 중 하나 이상의 구성요소들 또는 동작들이 생략되거나, 또는 하나 이상의 다른 구성요소들 또는 동작들이 추가될 수 있다. 대체적으로 또는 추가적으로, 복수의 구성요소들(예: 모듈 또는 프로그램)은 하나의 구성요소로 통합될 수 있다. 이런 경우, 통합된 구성요소는 복수의 구성요소들 각각의 구성요소의 하나 이상의 기능들을 통합 이전에 복수의 구성요소들 중 해당 구성요소에 의해 수행되는 것과 동일 또는 유사하게 수행할 수 있다. 다양한 실시예들에 따르면, 모듈, 프로그램 또는 다른 구성요소에 의해 수행되는 동작들은 순차적으로, 병렬적으로, 반복적으로, 또는 휴리스틱하게 실행되거나, 동작들 중 하나 이상이 다른 순서로 실행되거나, 생략되거나, 또는 하나 이상의 다른 동작들이 추가될 수 있다.

부호의 설명

[0144] 100: 장치

110: 메모리

120: 프로세서

130: 입출력 인터페이스

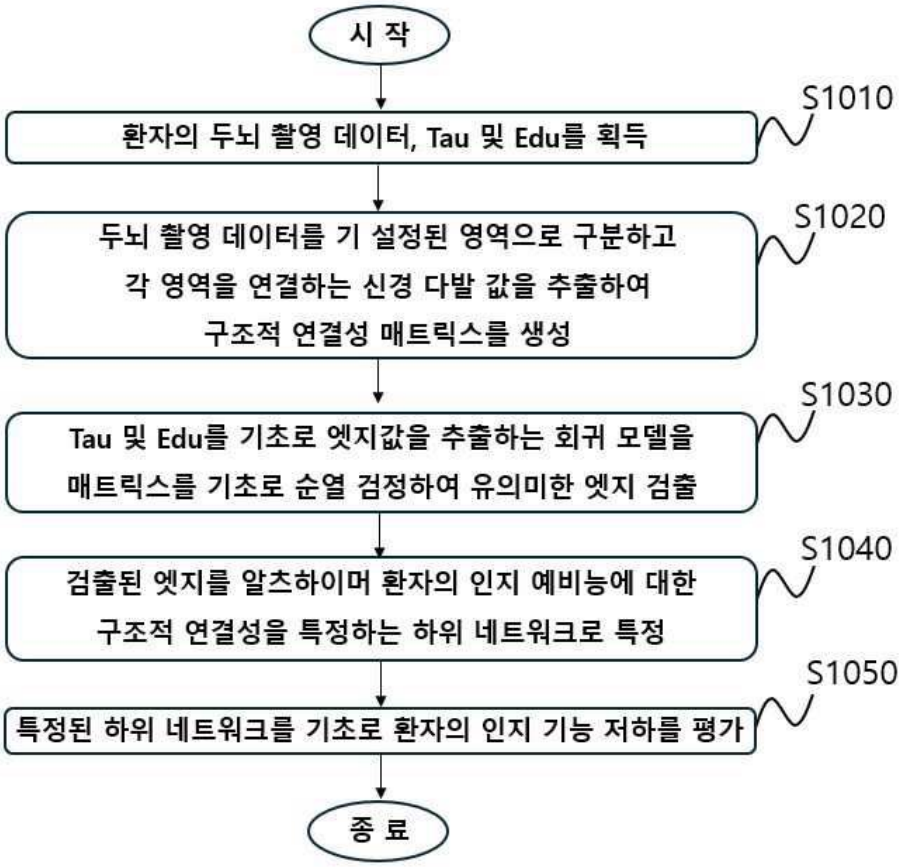
140: 통신 인터페이스

도면

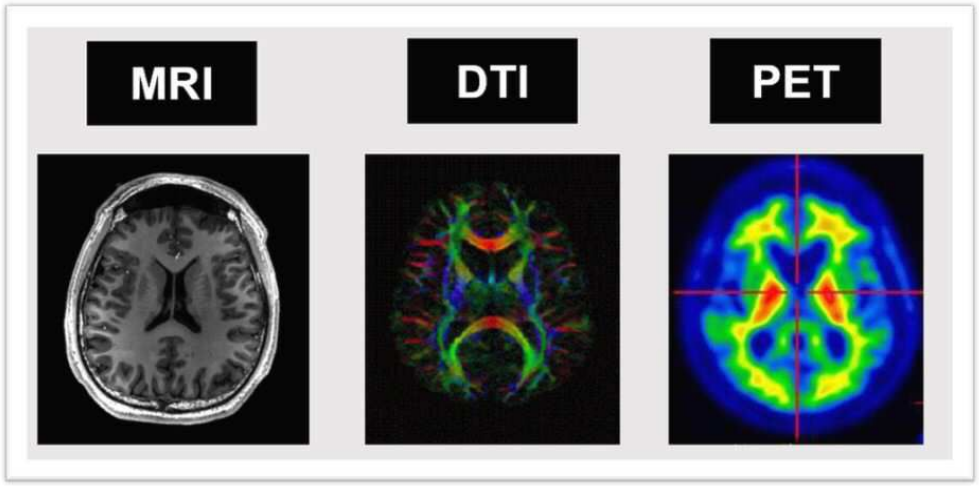
도면1


메모리
(110)
프로세서
(120)
입출력 인터페이스
(130)
통신 인터페이스
(140)

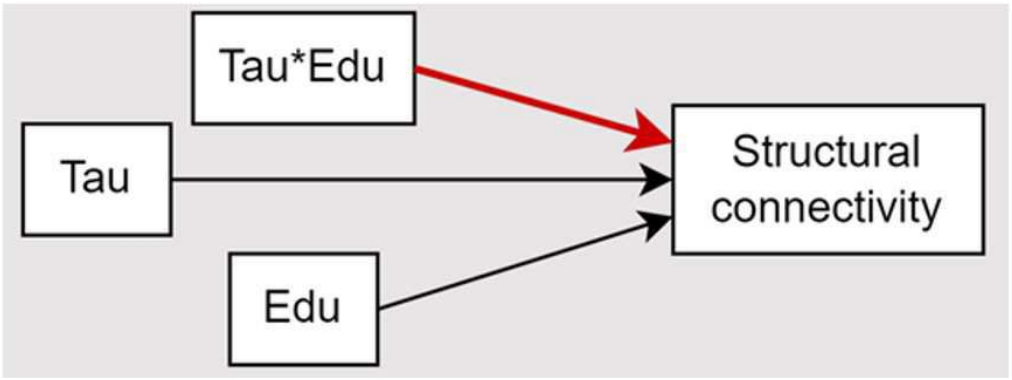
도면2


시 작
S1010
환자의 두뇌 촬영 데이터, Tau 및 Edu를 획득
S1020
두뇌 촬영 데이터를 기 설정된 영역으로 구분하고
각 영역을 연결하는 신경 다발 값을 추출하여
구조적 연결성 매트릭스를 생성
S1030
Tau 및 Edu를 기초로 엣지값을 추출하는 회귀 모델을
매트릭스를 기초로 순열 검정하여 유의미한 엣지 검출
S1040
검출된 엣지를 알츠하이머 환자의 인지 예비능에 대한
구조적 연결성을 특정하는 하위 네트워크로 특정
S1050
특정된 하위 네트워크를 기초로 환자의 인지 기능 저하를 평가
종 료

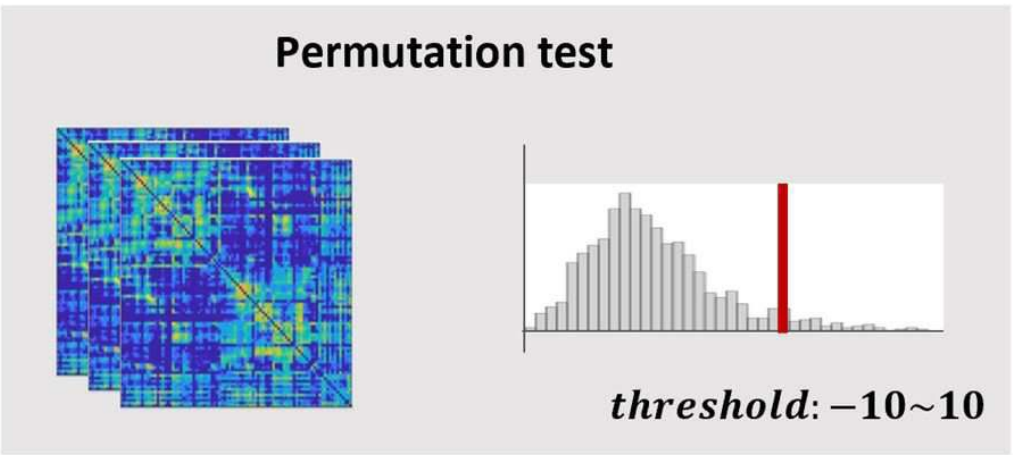
도면3


MRI
DTI
PET

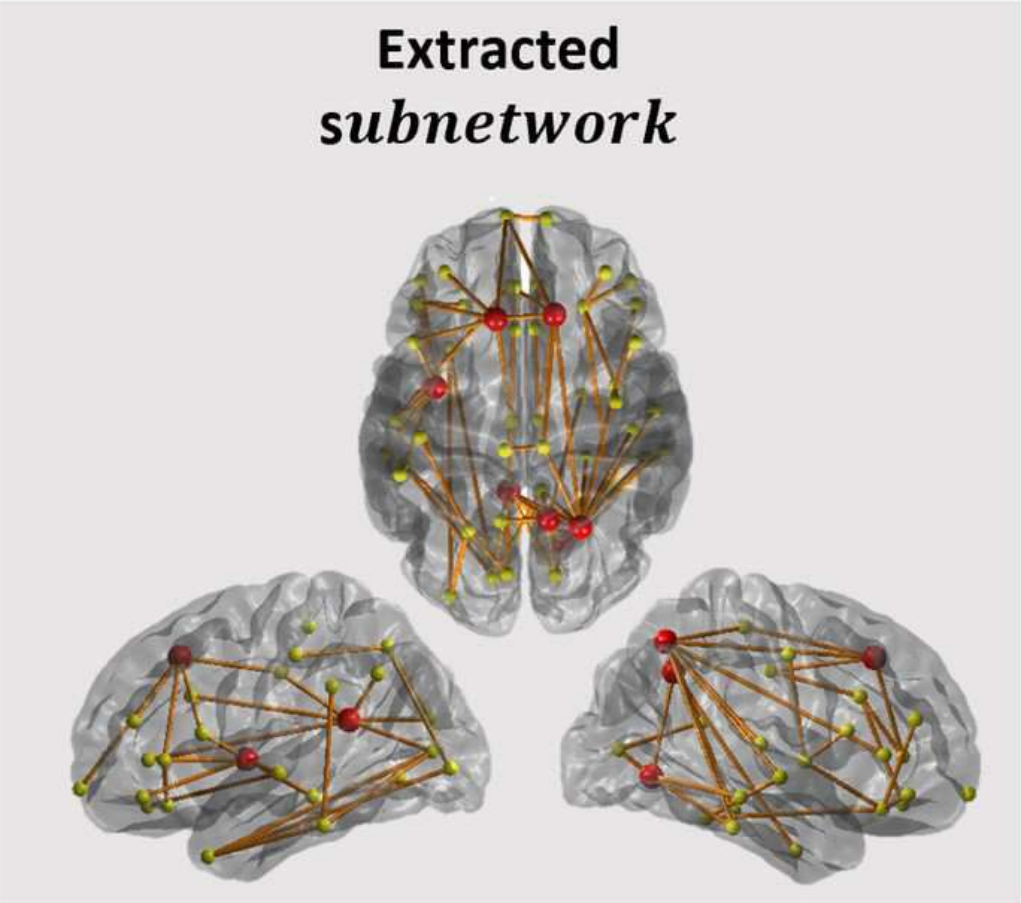
도면4


Tau*Edu
Tau
Edu
Structural connectivity

도면5


Permutation test
threshold: −10~10

도면6



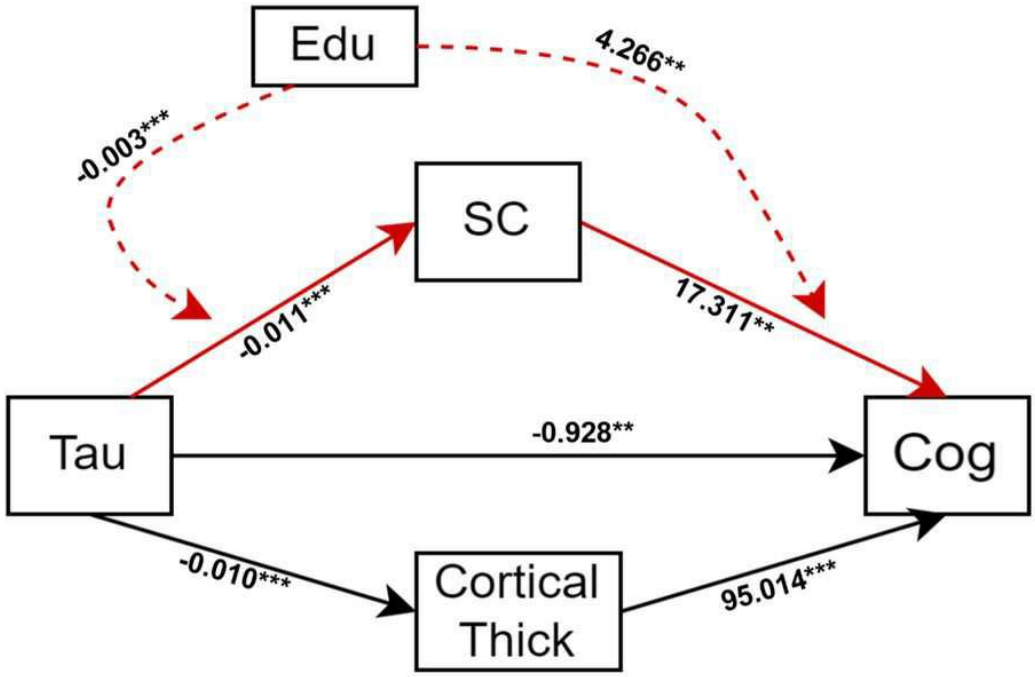
도면7

Table1 | Demographic information

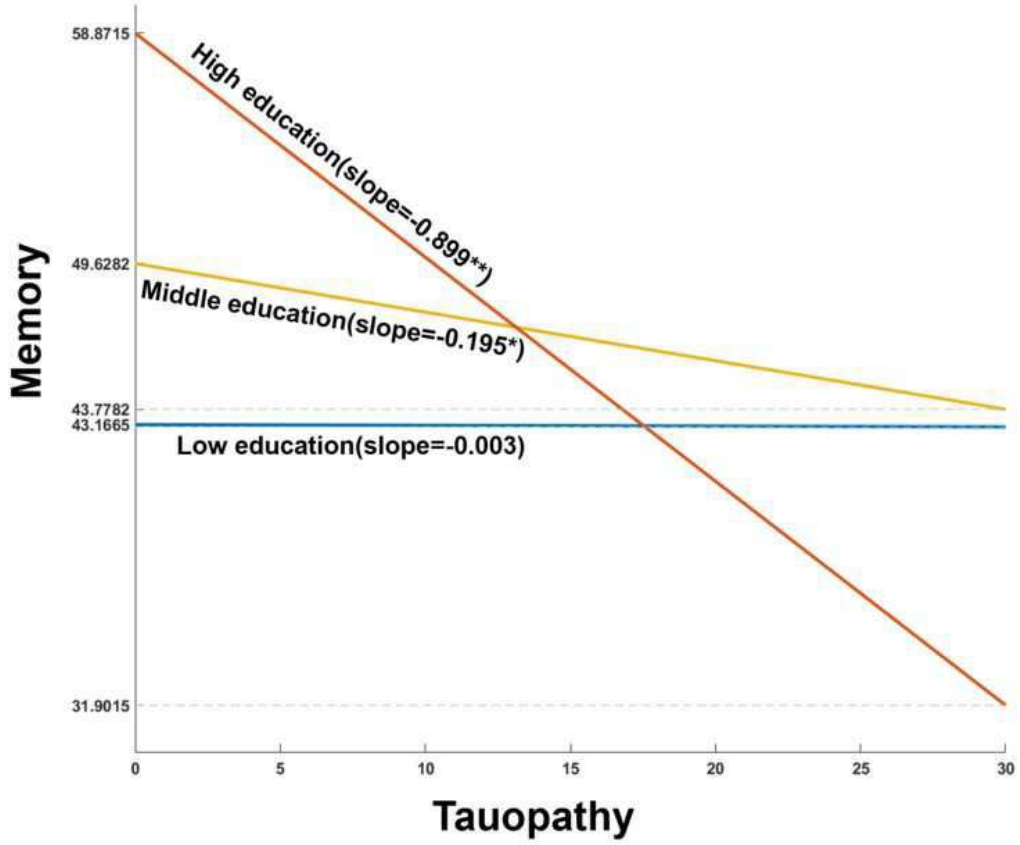
	CU ABP (n = 18)	MCI ABP (n = 44)	AD ABP (n = 60)
Female sex, *n* (%)	11 (61.1)	24 (54.5)	37 (61.7)
Age (years)	75.1 ± 4.97	73.3 ± 5.89	75.4 ± 7.86
Education (years)	12.3 ± 3.82	12.9 ± 3.70	10.6 ± 4.79
ICV	1.48 ± 0.16	1.50 ± 0.15	1.46 ± 0.15
APOE4, *n* (%)	9 (50)	30 (68.2)	33 (55)
Cognitive domains			
Attention	9.7 ± 2.35	10.1 ± 2.05	8.0 ± 2.24
Language	22.9 ± 2.39	22.3 ± 2.09	16.8 ± 5.39
Memory	63.4 ± 18.5	44.5 ± 16.0	22.5 ± 9.90
Visuospatial function	31.0 ± 4.51	29.9 ± 3.41	21.4 ± 10.5
Executive function	38.4 ± 8.51	31.5 ± 14.04	20.9 ± 11.2

** Data are presented as mean ± standard deviation for continuous variables and number (%) for binary variables.*

도면8



도면9


58.8715
49.6282
43.7782
43.1665
31.9015
High education(slope=-0.899**)
Middle education(slope=-0.195*)
Low education(slope=-0.003)
Memory
0
5
10
15
20
25
30
Tauopathy