



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044518
(43) 공개일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/055 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61N 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/055 (2022.01)
A61B 5/0042 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0127238
(22) 출원일자 2023년09월22일
심사청구일자 2023년09월22일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
김재호
경기도 화성시 동탄반석로 277, 117동 902호 (석
우동, 동탄 예당마을우미린제일풍경채)
조상원
서울특별시 강동구 상암로 11, 106동 604호 (암사
동, 선사현대아파트)
정 산
서울시 영등포구 신길로 1
(74) 대리인
특허법인 아이퍼스

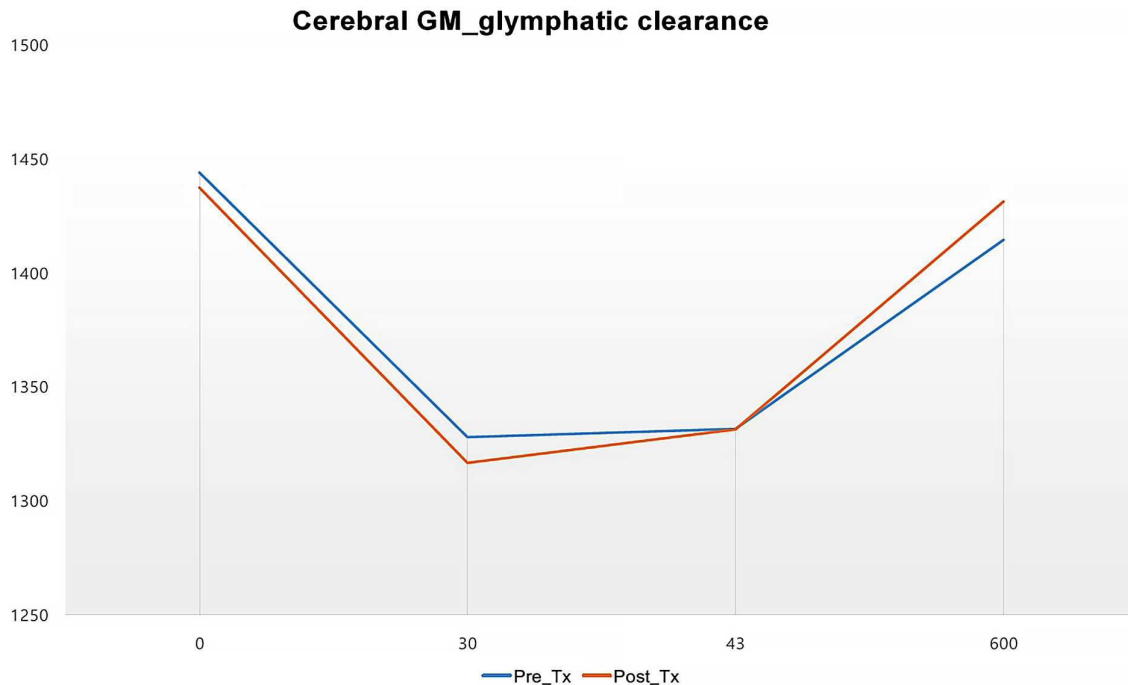
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치

(57) 요약

본 발명은 치매환자의 글림프계 변화 측정에 관한 것으로, 보다 상세하게는 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치에 관한 것이다. 이를 위해, 환자의 머리(10) 중 이마 영역에 각각 부착되고, 뒤통수 영역 중 외부 후두돌기(External Occipital Protuberance, EOP)를 향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조 (뒷면에 계속)

대표도 - 도6



사하는 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110) 중 적어도 하나; 환자의 머리(10) 중 양쪽 관자놀이 영역에 각각 부착되고, 상호 대향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조사하는 제 3, 4 트랜스듀서(120, 130) 중 적어도 하나; 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 머리(10)에 고정하는 고정밴드(300); 저장도 초음파(50)가 생성되도록 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 각각 구동하는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165); 및 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 제어하는 제어부(180)를 포함함으로써, 저장도 초음파(50)의 조사와 함께 연속적인 정맥 조영증강 T1 매핑과 동적 조영증강 자기공명영상(Dynamic Contrast Enhanced, DCE MRI)을 통해 글림프계의 변화와 혈액뇌장벽의 투과도의 변화를 측정하도록 한다.

(52) CPC특허분류

A61B 5/4088 (2013.01)

A61N 7/00 (2013.01)

A61N 2007/0026 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2022111010
과제번호	2022R1C1C1010435
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	우수신진연구사업
연구과제명	저강도집중초음파를 이용한 알츠하이머병 치료 연구 : 베타아밀로이드 분해 및 글림프시스템 청소율 적용
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한림대학교 산학협력단
연구기간	2023.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 머리(10) 중 이마 영역에 각각 부착되고, 뒤통수 영역 중 외부 후두돌기(External Occipital Protuberance, EOP)를 향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조사하는 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110) 중 적어도 하나;

상기 환자의 머리(10) 중 양쪽 관자놀이 영역에 각각 부착되고, 상호 대향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조사하는 제 3, 4 트랜스듀서(120, 130) 중 적어도 하나;

상기 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 상기 머리(10)에 고정하는 고정밴드(300);

상기 저장도 초음파(50)가 생성되도록 상기 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 각각 구동하는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165); 및

상기 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 제어하는 제어부(180)를 포함함으로써,

상기 저장도 초음파(50)의 조사와 함께 연속적인 정맥 조영증강 T1 매핑과 동적 조영증강 자기공명영상(Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging, DCE MRI)을 통해 글림프계의 변화를 측정하도록 하는 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 저장도 초음파(50)는, 조사 영역의 유효직경이 10 ~ 30 mm 및/또는 상기 조사 영역의 집속 깊이가 10 ~ 50 mm인 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)는 상기 환자의 전두엽(frontal) 및 측두엽(temporal) 영역에 설치되는 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 저장도 초음파(50)는 100 ~ 700 kHz 범위의 주파수, 10 ~ 40% 범위의 듀티 사이클(Duty Cycle) 및 0.1 ~ 1.0 W 범위의 초음파누적에너지량 Ispta 중 적어도 하나인 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 글림프계의 변화는 가돌리늄계 조영제(Gadolinium-based contrast agents, GBCA)를 이용한 MP-RAGE(Magnetization-Prepared RAPid Gradient-Echo) 시퀀스를 이용하는 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 MP-RAGE 시퀀스는 공간 해상도를 향상시키기 위해 등간격 체적소(Isovoxel)를 이용하는 것을 특징으로 하는 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 등간격 체적소(Isovoxel)는 $1 \times 1 \times 1$ mm의 크기인 것을 특징으로 하는 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 T1 매핑은 대뇌(Cerebral) 회색질(Gray Matter, GM), 소뇌(Cerebellar) 회색질(GM), 대뇌 백질(White Matter, WM), 소뇌 백질(WM) 및 피각(Putamen) 중 적어도 하나에 대한 매핑인 것을 특징으로 하는 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치매환자의 글림프계 변화 측정에 관한 것으로, 보다 상세하게는 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 뇌조직의 뉴런과 아교세포사이에 존재하는 뇌의 간액공간(interstitial space: ISS)은 조직간액(ISF)으로 차있다. 뇌척수액(CSF)과 조직간액(ISF) 간의 교환은, 주변 신경혈관단위(NVU)에서 연속적으로 발생하는 것으로 추측되고 있는데 뇌의 이물질과 노폐물 처리와 림프계로의 배출에 있어 핵심적인 역할을 한다. 수십 년간의 연구에도 불구하고, 극도로 복잡한 삼투압/정수압/동수압과 관련된 물질의 이동경로를 완벽히 알지 못하고 있다.

[0003] 다만, 이러한 뇌 간액공간에 존재하는, 알츠하이머병의 발병과 밀접한 관계가 있다고 볼 수 있는 베타-아밀로이드(β -amyloid) 단백질, 타우(tau) 단백질과 젖산(lactates)등 대사부산물의 배출은, 의식의 상태나 몸의 자세(바로 누워있거나 옆으로 누운상태)와 관계가 있다. 또한 운동량 또한 동물실험에서 뇌림프계의 순환에 도움이 된다는 것을 밝혀졌다.

[0004] 그리고, 뇌에 있어서, 뇌 혈관이 노화의 진행에 따라 굳어지고 뇌림프계의 순환에 도움이 되는 동맥의 박동이 저하되어, 알츠하이머병과 같은 질병의 발병 가능성이 높아지게 된다는 것이 일반적인 정설이다. 그러나, 뇌 노폐물은 노화, 병변 등의 원인으로 인해 원활하게 배출되지 못하고 잔존하게 되며, 이로 인해 2차적인 질병(예 : 알츠하이머병, 뇌 기능 저하 등)의 원인이 되고 있다.

[0005] 특히 뇌의 글림프계(Glymphatic system)은 뇌의 대사산물과 노폐물을 제거하는 메커니즘으로 알려져 있고, 이러한 글림프계의 기능 감소(즉, 제거율 감소)는 알츠하이머 치매병(Alzheimer's Disease Dementia, ADD)을 포함한 많은 신경퇴행성 질환을 유발하는 것으로 학계에 보고 되고 있다(Humberto Mestre, et al, The Brain's Glymphatic System: Current Controversies Trends in Neurosciences Volume 43 Issue 7 Pages 458-466 (July 2020) 참조).

[0006] 그리고, 저장도 초음파(Low-Intensity UltraS, LIUS)는 동물실험에서 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)의 붕괴(destruction)를 일으키지 않으면서 다양한 크기의 분자들의 이동을 촉진시킨다는 것이 밝혀졌다(펄스 경두개 집속 초음파를 적용하여 뇌척수액 트레이서 움직임의 향상. 과학 보고서, 유승식, 김현철, 김재호 외. Enhancement of cerebrospinal fluid tracer movement by the application of pulsed transcranial focused ultrasound. Scientific report, Seung-Schik Yoo, Hyun-Chul Kim, Jaeho Kim et al 참조).

[0007] 그러나 아직까지 저장도 초음파의 글림프 활성화 효과를 이용하여 알츠하이머병의 치료로 쓰인 적은 없으며, 글림프 활성화 효과를 정량적이고 객관적으로 예측할 MRI 프로토콜이 정립된 바 없었다.

[0008] 그리고, 이전의 많은 연구에서 혈액뇌장벽(BBB)의 투과성(permeability)의 정도를 예측할 수 있는 MRI 시퀀스로 동적 조영강화(Dynamic Contrast Enhanced, DCE) 영상이 효과적이라는 것이 밝혀진 바 있다. 그리고 집속 초음파를 이용한 다른 목적의 연구에서 저장도 초음파 보다 더 강한 강도의 초음파는 혈액뇌장벽 (BBB)의 투과성을 증대시켜 치료에 활용하고자 하였으나 일부에서 미세출혈이 의심되는 사례가 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 특허등록 제 10-2256266호(뇌 림프계의 노폐물 배출 촉진을 위한 초음파장치),
(특허문헌 0002) 2. Jessen, N.A., et al., The Glymphatic System: A Beginner's Guide. Neurochem Res, 2015. 40(12): p. 2583-99.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 따라서, 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 본 발명의 해결하고자 하는 과제는 글림프 활동 변화의 정량적 평가를 위해 치매병(AD) 환자를 대상으로 연속적인 정맥 조영증강(Serial Intravenous Contrast-Enhanced) T1 매핑과 동적 조영증강 자기공명영상(Dynamic Contrast Enhanced(DCE) MRI)을 이용하여 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치를 제공하는 것이다.
- [0011] 다만, 본 발명에서 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기의 기술적 과제를 달성하기 위하여, 환자의 머리(10) 중 이마 영역에 각각 부착되고, 뒤통수 영역 중 외부 후두돌기(External Occipital Protuberance, EOP)를 향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조사하는 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110) 중 적어도 하나; 환자의 머리(10) 중 양쪽 관자놀이 영역에 각각 부착되고, 상호 대향하도록 배향되며, 저장도 초음파(50)를 조사하는 제 3, 4 트랜스듀서(120, 130) 중 적어도 하나; 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 머리(10)에 고정하는 고정밴드(300); 저장도 초음파(50)가 생성되도록 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 각각 구동하는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165); 및 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 제어하는 제어부(180)를 포함함으로써, 저장도 초음파(50)의 조사와 함께 연속적인 정맥 조영증강 T1 매핑과 동적 조영증강 자기공명영상(Dynamic Contrast Enhanced, DCE MRI)을 통해 글림프계의 변화와 혈액뇌장벽의 투과도의 변화를 측정하도록 하는 것을 특징으로 하는 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치가 제공된다.
- [0013] 또한, 저장도 초음파(50)는, 조사 영역의 유효직경이 10 ~ 30 mm 및/또는 조사 영역의 집속 깊이가 10 ~ 50 mm 이다.
- [0014] 또한, 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)는 환자의 전두엽(frontal) 및 측두엽(temporal) 영역에 설치된다.
- [0015] 또한, 저장도 초음파(50)는 100 ~ 700 kHz 범위의 주파수, 10 ~ 40% 범위의 듀티 사이클(Duty Cycle) 및 0.1 ~ 1.0 W 범위의 초음파누적에너지량 Ispta 중 적어도 하나이다.
- [0016] 또한, 글림프계의 변화는 가돌리늄계 조영제(Gadolinium-based contrast agents, GBCA)를 이용한 MP-RAGE(Magnetization-Prepared RAPid Gradient-Echo)를 이용한다.
- [0017] 또한, MP-RAGE는 공간 해상도를 향상시키기 위해 등간격 체적소(Isovoxel)를 이용한다.
- [0018] 또한, 등간격 체적소(Isovoxel)는 1×1×1 mm의 크기이다.
- [0019] 또한, T1 매핑은 대뇌(Cerebral) 회색질(Gray Matter, GM), 소뇌(Cerebellar) 회색질(GM), 대뇌 백질(White Matter, WM), 소뇌 백질(WM) 및 피각(Putamen) 중 적어도 하나에 대한 매핑이다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명의 일실시예에 따르면, 환자의 머리에 저장도 초음파를 조사함으로써 치매환자의 글림프계 변화를 보다

객관적인 방법으로 정량적으로 측정할 수 있었다.

[0021] 또한, 초음파를 조사하는 것으로 인해 뇌출혈이나 부종과 같은 부작용이 MRI상에서 보이지 않아 저장도 초음파의 안전성에 대해서도 확인할 수 있었다.

[0022] 다만, 본 발명에서 얻을 수 있는 효과는 이상에서 언급한 효과들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 본 명세서에서 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 것이며, 후술하는 발명의 상세한 설명과 함께 본 발명의 기술사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어서 해석되어서는 아니된다.

도 1은 본 발명에 따른 치매환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치를 개략적인 블록도,

도 2는 도 1에 도시된 초음파 조사장치 중 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)의 설치 위치를 나타내는 정면도,

도 3은 도 1에 도시된 초음파 조사장치 중 제 3 트랜스듀서(120)의 설치 위치를 나타내는 측면도,

도 4는 본 발명에 따른 조사장치의 초음파 조사방향과 뇌의 구조 관계를 나타내는 모식도,

도 5는 도 1에 도시된 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 환자의 머리에 설치한 상태의 정면도,

도 6은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 대뇌(Cerebral) 회색질(Gray Matter, GM)의 조영제 제거율 (글림프 활성화도)을 나타내는 그래프,

도 7은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 소뇌(Cerebellar) 회색질(GM)의 조영제 제거율 (글림프 활성화도)을 나타내는 그래프,

도 8은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 대뇌 백질(White Matter, WM)의 조영제 제거율 (글림프 활성화도)을 나타내는 그래프,

도 9는 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 소뇌 백질(WM)의 조영제 제거율 (글림프 활성화도)을 나타내는 그래프,

도 10은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 피각(Putamen)의 조영제 제거율 (글림프 활성화도)을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명에 관한 설명은 구조적 내지 기능적 설명을 위한 실시예에 불과하므로, 본 발명의 권리범위는 본문에 설명된 실시예에 의하여 제한되는 것으로 해석되어서는 아니 된다. 즉, 실시예는 다양한 변경이 가능하고 여러 가지 형태를 가질 수 있으므로 본 발명의 권리범위는 기술적 사상을 실현할 수 있는 균등물들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 발명에서 제시된 목적 또는 효과는 특정 실시예가 이를 전부 포함하여야 한다거나 그러한 효과만을 포함하여야 한다는 의미는 아니므로, 본 발명의 권리범위는 이에 의하여 제한되는 것으로 이해되어서는 아니 될 것이다.

[0025] 본 발명에서 서술되는 용어의 의미는 다음과 같이 이해되어야 할 것이다.

[0026] "제1", "제2" 등의 용어는 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하기 위한 것으로, 이들 용어들에 의해 권리범위가 한정되어서는 아니 된다. 예를 들어, 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결될 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "직접 연결되어" 있다고 언급된 때에는 중간에 다른 구성요소가 존재하지 않는 것으로 이해되어야 할 것이다. 한편, 구성요소들 간의 관계를 설명하는 다른 표현들, 즉 "~사이에"와 "바로 ~사이에" 또는 "~에 이웃하는"과 "~에 직접 이웃하는" 등도 마찬가지로 해석되어야 한다.

[0027] 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한 복수의 표현을 포함하는 것으로 이해되어야 하고, "포함

하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 실시된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이며, 하나 또는 그 이상의 다른 특징이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0028] 여기서 사용되는 모든 용어들은 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미를 지니는 것으로 해석될 수 없다.

[0029] 실시예의 구성

[0030] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 바람직한 실시예의 구성을 상세히 설명하기로 한다. 도 1은 본 발명에 따른 치매 환자의 글림프계 변화 측정을 위한 저장도 초음파 조사장치를 개략적인 블록도이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)는 환자의 머리(10)에 직접적으로 저장도 초음파(50)를 조사하는 단자이다. 이러한 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)의 직경은 10 ~ 50 mm이고, 바람직하게는 40 ~ 50 mm 이다. 10 mm 미만에서는 초음파 조사 방향을 조절하기 어렵고, 50 mm 초과에서는 환자의 이마 영역 보다 클 수 있기 때문이다.

[0031] 머리(10)를 통해 뇌로 조사되는 저장도 초음파(50)는 조사 영역의 유효직경이 10 ~ 30 mm 이고, 조사 영역의 집속 깊이는 10 ~ 50 mm이다. 그리고, 조사되는 초음파(50)는 100 ~ 700 kHz 범위의 주파수, 10 ~ 40% 범위의 듀티 사이클(Duty Cycle) 및 0.1 ~ 1.0 W 범위의 초음파누적에너지량 Ispta을 가진다.

[0032] 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)는 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)와 1:1로 연결되며 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)가 저장도 초음파를 생성하도록 전류와 전압을 제어한다.

[0033] 전원부(170)는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165), 제어부(180), 입력부(190), 모니터(200) 및 저장부(210)에 필요한 전력을 제공한다. 이러한 전원부(170)는 상시 전원이거나 충전 가능한 2차전지일 수 있다.

[0034] 제어부(180)는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 독립적으로 제어하고, 운영체제(예 : 윈도우 프로그램, 맥OS 등)가 실행되며, 저장도 초음파의 조사를 위한 전용 프로그램이 실행된다. 이러한 제어부(180)는 중앙연산장치(CPU), 마이컴 등으로 구현할 수 있다. 제어부(180)는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 동시에 동작시킬 수도 있고, 하나씩 순차적으로 동작시킬 수도 있다. 또한, 제어부(180)는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)를 한쌍씩 교대로 동작시킬 수도 있다.

[0035] 입력부(190)는 제어부(180)와 연결되고 저장도 초음파의 조사에 필요한 시작/중지 명령, 타이밍, 강도, 주기 등을 설정할 수 있다. 이러한 입력부(190)는 마우스, 키보드, 터치 스크린 등이 될 수 있다.

[0036] 모니터(200)는 제 1, 2, 3, 4 구동부(140, 150, 160, 165)의 동작 상태, 입력부(190)의 입력 명령, 현상태, 타이머 등을 표시한다. 이러한 모니터(200)는 LCD 디스플레이, TV, 컴퓨터 모니터 등이 될 수 있다.

[0037] 저장부(210)는 운영체제, 초음파 조사를 위한 전용 프로그램, 환경 설정 정보 등이 기록되는 메모리이다. 이러한 저장부(210)는 하드디스크, 플래쉬메모리, SSD, USB 연결을 통해 외장하드 등이 될 수 있다.

[0038] 도 1에 도시된 제어부(180), 입력부(190), 모니터(200) 및 저장부(210)는 컴퓨터, 노트북, 태블릿, 휴대폰 등으로 구현할 수 있다.

[0039] 도 2는 도 1에 도시된 초음파 조사장치 중 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)의 설치 위치를 나타내는 정면도이다. 도 2에 도시된 바와 같이, 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)는 이마 영역에 대칭으로 설치된다. 즉, 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)는 얼굴의 수직 중심선을 기준으로 좌우로 1 ~ 1.5 cm 이격된 채 대칭이 되도록 설치된다. 그리고 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)는 환자의 헤어라인(220)으로부터 아래로 1.5 ~ 3 cm 이격된 설치라인(230) 상에 설치되고, 바람직하게는 1.5 ~ 2 cm 이다. 이러한 설치 위치는 대략 이마의 중심 영역에 해당하면서 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)를 안정적으로 부착할 수 있도록 한다.

[0040] 도 3은 도 1에 도시된 초음파 조사장치 중 제 3 트랜스듀서(120)의 설치 위치를 나타내는 측면도이다. 도 3에 도시된 바와 같이, 제 3 트랜스듀서(120)는 왼쪽 관자놀이 영역에 수직으로 설치되고, 제 4 트랜스듀서(130)는 오른쪽 관자놀이 영역에 수직으로 설치된다. 보다 구체적으로, 제 3, 4 트랜스듀서(120, 130)는 귀바퀴(240) 상단의 수평선(260)과 이주(tragus)(250)의 수직선(270)이 만나는 위치에 각각 설치된다(도 4의 작은 흰색 화살표 위치에 해당됨). 수치적으로 수평선(260)은 이주(250)로부터 상부로 5 ~ 6 cm 범위내에 있다. 이를 통해 제 3,

4 트랜스듀서(120, 130)는 측두엽(Temporal Lobe)의 양측면에 저장도 초음파를 조사하게 된다.

- [0041] 도 4는 본 발명에 따른 조사장치의 초음파 조사방향과 뇌의 구조 관계를 나타내는 모식도이다. 도 4에 도시된 바와 같이, 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)는 뒤통수 영역 중 외부 후두돌기(External Occipital Protuberance, EOP)를 향하도록 배향된다. 외부 후두돌기(EOP)는 뒤통수의 수직 중앙선 중 가장 튀어 나는 부분이 된다. 따라서, 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)에서 조사된 초음파는 대뇌 전두엽, 뇌량(Corpus Callosum), 간뇌, 측뇌실(Lateral Ventricle), CSF(Cerebrospinal Fluid, 뇌척수액)를 생산하는 맥락총(Choroid Plexus), 소뇌를 통과할 수 있다.
- [0042] 도 5는 도 1에 도시된 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)를 환자의 머리에 설치한 상태의 정면도이다. 도 5에 도시된 바와 같이, 환자는 의자에 앉거나 침대에 누운 상태이다. 그리고, 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)는 이마 영역에 고정되고, 제 3, 4 트랜스듀서(120, 130)는 양쪽 관자놀이 영역에 각각 고정된다.
- [0043] 고정밴드(300)는 제 1, 2, 3 밴드(310, 330, 340), 중앙밴드(320), 제 1, 2 측면밴드(350, 360)로 구성된다. 고정밴드(300)는 탄성이 있는 합성수지재로 성형된다. 고정밴드(300)는 우레탄, 실리콘 및 고무 중 적어도 하나를 포함하여 충분한 탄성과 끊어지지 않는 내구성을 갖도록 한다. 선택적으로, 고정밴드(300)는 버클, 파스너 테이프 등을 포함하여 머리 크기에 따른 길이 조절이 가능하다. 또한, 고정밴드(300)는 복수개의 밴드를 개별적으로 연결하여 제작할 수도 있고, 일체로 사출하여 성형할 수도 있다.
- [0044] 제 1 밴드(310)는 이마 영역과 뒤통수 영역을 가로로 둘러싸는 링 형태이다. 제 1 밴드(310)는 눈썹 위를 가로 방향으로 통과하도록 착용되어 고정밴드(300)의 전체적인 수평위치를 맞출 수 있다.
- [0045] 중앙밴드(320)의 일단은 제 1 밴드(310)의 미간영역에 연결되고, 중간영역이 정수리를 지나며, 타단이 제 1 밴드(310)의 뒤통수 영역에 연결된다. 중앙밴드(320)는 고정밴드(300)의 전체적인 수직위치 또는 좌우대칭의 위치 맞출 수 있다.
- [0046] 제 2 밴드(330)의 일단은 제 1 밴드(310) 중 환자의 오른쪽 눈썹영역 바로 위에서 연결되고, 중간영역이 중앙밴드(320)를 지나며, 타단이 제 1 밴드(310)에 연결된다.
- [0047] 제 3 밴드(340)의 일단은 제 1 밴드(310) 중 환자의 왼쪽 눈썹영역 바로 위에서 연결되고, 중간영역이 중앙밴드(320)를 지나며, 타단이 제 1 밴드(310)에 연결된다. 제 2, 3 밴드(330, 340)는 중앙밴드(320)를 기준으로 좌우대칭 형상이다.
- [0048] 또한, 제 1, 2, 3 밴드(310, 330, 340)와 중앙밴드(320)는 제 1, 2 트랜스듀서(100, 110)가 뒤통수 영역 중 외부 후두돌기(External Occipital Protuberance, EOP)를 향하도록 고정한다.
- [0049] 제 1 측면밴드(350)는 환자의 왼쪽 관자놀이 영역에 초음파(50)를 조사하는 제 3 트랜스듀서(120)를 고정하기 위한 것이다. 제 1 측면밴드(350)의 양단은 제 1 밴드(310)에 연결되고, 중간영역이 환자의 왼쪽 귀바퀴(240)를 둘러싸도록 구성된다. 제 2 측면밴드(360)는 제 1 측면밴드(350)와 대칭이 되도록 동일하게 구성된다.
- [0050] **실험예**
- [0051] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 바람직한 실시예의 동작을 상세히 설명하기로 한다. 먼저 환자는 전구성 알츠하이머병 및 초기 알츠하이머병 치매환자 10명(평균연령, 69세±9.2[표준편차], 여성 8명)을 대상으로 외래에서 1개월 동안 저장도 초음파(LIUS) 세션을 받았고, 입원 시 MRI 2주기(LIUS 조사 전 및 LIUS 조사 후 주기)를 받았다.
- [0052] 구체적으로, 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)는 하루 10분 ~ 40분씩 초음파를 조사하고, 바람직하게는 30분이 될 수 있다. 그리고, 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서(100, 110, 120, 130)는 매주 2회 ~ 4회 범위에서 초음파를 조사하며, 3주 ~ 5주 동안 반복한다. 본 실시예에서는 4주 동안 반복 실시하였다.
- [0053] 그리고, 각 주기마다 기준시점과 정규 주간 정맥 조영제 주입 후 30분, 43.5분, 10시간에 T1맵을 획득했다. 최소 T1값(T1min)에 도달하는 시간(min-T), 기준선 T1과 T1min 사이의 절대 차이(피크 델타 T1), 30분과 10시간의 두 측정 사이의 기울기(기울기[30분-10시간])는 대뇌 회색질(Gray Matter, GM), 대뇌 백질(White Matter, WM), 소뇌 GM, 소뇌 WM 및 피각(Putamen)의 T1 값-시간 곡선으로부터 결정되었다.
- [0054] 또한 저장도 초음파(LIUS)의 안전성 평가를 위해 동적 조영증강 자기공명영상(Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging, DCE MRI), T2 가중치 영상(T2WI), 감수성(Susceptibility) 가중치 영상(SWI)을 이용하여 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)의 완전성, 뇌실질부종(brain parenchymal edema), 미세출혈을 각각 평가하였다.

- [0055] 또한 저장도 초음파(LIUS) 조사 전과 후의 환자의 임상적 성능 평가를 비교했다. 서로 다른 뇌 영역 사이의 기울기(30분-10시간) 및 피크 델타-T1에 미치는 영향을 분석하기 위해 대응(Paired) t-테스트 또는 Wilcoxon 신호 순위 테스트를 사용했다. 저장도 초음파(LIUS) 세션 사이에 동적 조영증강 자기공명영상(DCE MRI)의 Ktrans와 Vp를 비교하기 위해 쌍을 이루는 t-테스트 또는 Wilcoxon 신호 순위 테스트도 사용되었다.
- [0056] 글림프계의 구체적인 평가방법으로는 여러 가지 MRI 시퀀스가 있으나 그 중에서 확산 텐서 영상 분석법(Diffusion Tensor Image Analysis aLong the Perivascular Space, DTI-ALPS)을 사용하는 경우가 많이 있다. 이러한 확산 텐서 영상 분석법(DTI-ALPS)은 비침습적이라는 장점이 있다. 그러나 DTI-ALPS 방법은 측정하고자 하는 영역이 관찰자에 의해서 변할 수 있고, 이에 따라서 정량적인 측정치가 변할 수 있다는 제한점이 있다. 그래서 현재까지 다른 질환군을 대상으로 한 연구가 아닌 같은 환자군에서 치료의 반응 평가를 DTI-ALPS 평가하는 것은 정확한 계측에는 한계가 있다.
- [0057] 그래서 본 발명의 일실시예에서는 DTI-ALPS 방법에 의한 평가보다 더 정확하고 객관적인 정량적 글림프 활동 계측을 위해서 정맥으로 주입된 가돌리늄계 MRI 조영제가 뇌에 도달하여 글림프계에 의해서 청소되는 속도를 계측하여 이루어졌다. 이를 위해서 조영제의 농도에 따라서 값이 정량적으로 일정하게 달라지는 T1 MP2RAGE 시퀀스(J.P. Marques et al. / NeuroImage 49 (2010) 1271-1281)에서 얻어지는 T1 매핑을 이용하며, 뇌의 각 특정 관심 영역을 객관적이고 정량적으로 얻어내기 위해서 같은 시기에 얻어진 T1 Three Dimentional Vvolume (3D) image (T1 삼차원 영상: T1 MPRAGE)를 FreeSurfer라는 연구용 volumetry를 이용하여 분석하여 뇌의 특정 영역만을 정량적으로 얻어낸다. T1 맵의 공간적 해상도를 향상시키기 위해서 등간격 체적소(isovoxel)를 사용하였으며, 등간격체적소(isovoxel)의 가로×세로×높이는 1×1×1 mm이다. 이를 통해 향상된 해상도를 얻을 수 있었으며, 마스크로 쓰는 T1 3D와 같은 등간격 체적소 크기이므로 공간적 일치도를 높여서 더 정확한 측정이 가능해진다.
- [0058] 도 6은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 대뇌(Cerebral) 회색질(Gray Matter, GM)의 조영제 제거율(글림프 활성화)을 나타내는 그래프이다. 도 6에 도시된 바와 같이, 대뇌의 회색질(GM)에서만 저장도 초음파(LIUS) 조사 이전 시리즈에서 LIUS 이후 시리즈까지 기울기(30분-10시간)가 증가했다(평균 비율 [LIUS 이후/LIUS 이전] = 1.3395 [2.0125/1.5179], P = 0.034).
- [0059] 그리고, 도 7은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 소뇌(Cerebellar) 회색질(GM)의 조영제 제거율(글림프 활성화)을 나타내는 그래프이며, 도 8은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 대뇌 백질(White Matter, WM)의 조영제 제거율(글림프 활성화)을 나타내는 그래프이고, 도 9는 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 소뇌 백질(WM)의 조영제 제거율(글림프 활성화)을 나타내는 그래프이며, 도 10은 본 발명에 따른 저장도 초음파를 환자의 머리에 조사하기 전후로 피각(Putamen)의 조영제 제거율(글림프 활성화)을 나타내는 그래프이다.
- [0060] 도 7 내지 도 10에 도시된 바와 같이, 다른 뇌 영역(소뇌 회색질, 대뇌 백질, 소뇌 백질 및 피각)의 기울기(30분-10시간)는 저장도 초음파 처리 전후로 유의한 차이가 없었다. 중앙 min-T 값은 두 주기 모두에서 대뇌 및 소뇌 회색질 및 피각에서 30분이었다. 피크 델타 T1과 관련하여 모든 뇌 영역에서 유의미한 차이는 없다(P> 0.05).
- [0061] 환자의 임상 성과는 저장도 초음파(LIUS) 세션 이전부터 저장도 초음파(LIUS) 세션 이후까지 약간 개선되었다. 모든 뇌 영역(전두엽(frontal), 측두엽 피질(temporal cortex), 맥락막 신경열기(choroid plexus) 및 해마(hippocampus) 포함)에서 동적 조영증강 자기공명영상(DCE MRI)의 Ktrans 및 Vp는 저장도 초음파(LIUS) 조사 동안 유의미한 차이를 나타내지 않았다. 저장도 초음파(LIUS) 세션 후 각 T2-가중치 영상(T2-Weighted Image, T2WI) 및 감수성 가중치 영상(SWI)에서 부종 및 미세출혈을 포함한 뇌실질(brain parenchyma)에 새로 나타난 국소적 이상 병변은 없었다. 이는 저장도 초음파의 조사가 환자에게 부작용을 일으키지 않는다는 것을 나타낸다.
- [0062] 또한, 저장도 초음파(LIUS)의 직접적인 영향을 받는 부위인 대뇌 회색질(GM)에서만 조사 전과 비교하여 조사 후 가돌리늄(gadolinium)계 조영제의 제거율이 유의하게 증가하였다. 또한, 저장도 초음파(LIUS) 조사 전후로 동적 조영증강 자기공명영상(DCE MRI) 분석에서 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)의 투과도에는 큰 변화가 없었으며, 뇌실질에 미세출혈이나 뇌부종 등의 이상 병변도 발생하지 않았다.
- [0063] 따라서, 저장도 초음파(LIUS)가 알츠하이머병 치매환자의 글림프 활동 기능을 크게 향상시킨다는 사실을 밝혔다. 또한, 영상뿐만 아니라 실제 임상적 성능도 향상되는 것을 확인하였다. 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier, BBB)의 투과율(Permeability) 측면에서도 저장도 초음파(LIUS) 조사 전후 Ktrans와 Vp에는 큰 변화가

없는 것으로 확인됐다. 또한, 미세출혈이나 부종 등의 뇌 이상 병변이 발생하지 않아 저장도 초음파(LIUS) 조사가 안전한 것으로 확인됐다.

[0064] 상술한 바와 같이 개시된 본 발명의 바람직한 실시예들에 대한 상세한 설명은 당업자가 본 발명을 구현하고 실시할 수 있도록 제공되었다. 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예들을 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 본 발명의 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 당업자는 상술한 실시예들에 기재된 각 구성을 서로 조합하는 방식으로 이용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 여기에 나타난 실시형태들에 제한되려는 것이 아니라, 여기서 개시된 원리들 및 신규한 특징들과 일치하는 최광의 범위를 부여하려는 것이다.

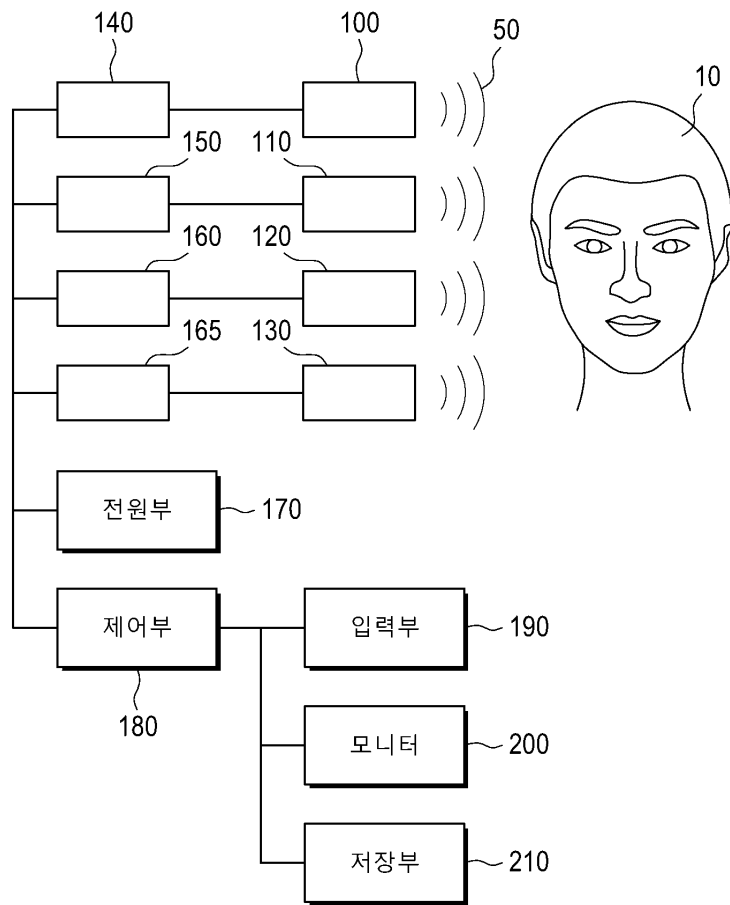
[0065] 본 발명은 본 발명의 정신 및 필수적 특징을 벗어나지 않는 범위에서 다른 특정한 형태로 구체화될 수 있다. 따라서, 상기의 상세한 설명은 모든 면에서 제한적으로 해석되어서는 아니 되고 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구항의 합리적 해석에 의해 결정되어야 하고, 본 발명의 등가적 범위 내에서의 모든 변경은 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명은 여기에 나타난 실시형태들에 제한되려는 것이 아니라, 여기서 개시된 원리들 및 신규한 특징들과 일치하는 최광의 범위를 부여하려는 것이다. 또한, 특허청구범위에서 명시적인 인용 관계가 있지 않은 청구항들을 결합하여 실시예를 구성하거나 출원 후의 보정에 의해 새로운 청구항으로 포함할 수 있다.

부호의 설명

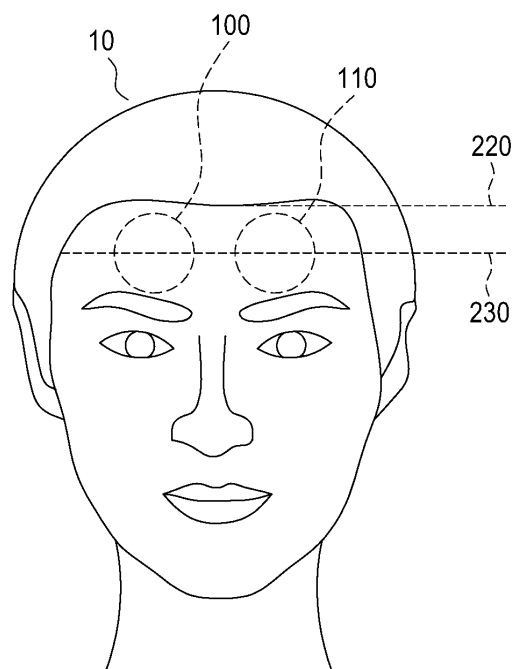
[0066] 10 : 환자의 머리(뇌),
50 : 저장도 초음파,
100, 110, 120, 130 : 제 1, 2, 3, 4 트랜스듀서,
140, 150, 160, 165 : 제 1, 2, 3, 4 구동부,
170 : 전원부,
180 : 제어부,
190 : 입력부,
200 : 모니터,
210 : 저장부,
220 : 헤어라인,
230 : 설치라인,
240 : 귀바퀴,
250 : 이주(tragus),
260 : 귀바퀴 수평선,
270 : 수직선,
280 : 외부후두돌기(EOP),
300 : 고정밴드.
310 : 제 1 밴드,
320 : 중앙밴드,
330 : 제 2 밴드,
340 : 제 3 밴드,
350 : 제 1 측면밴드,
360 : 제 2 측면밴드.

도면

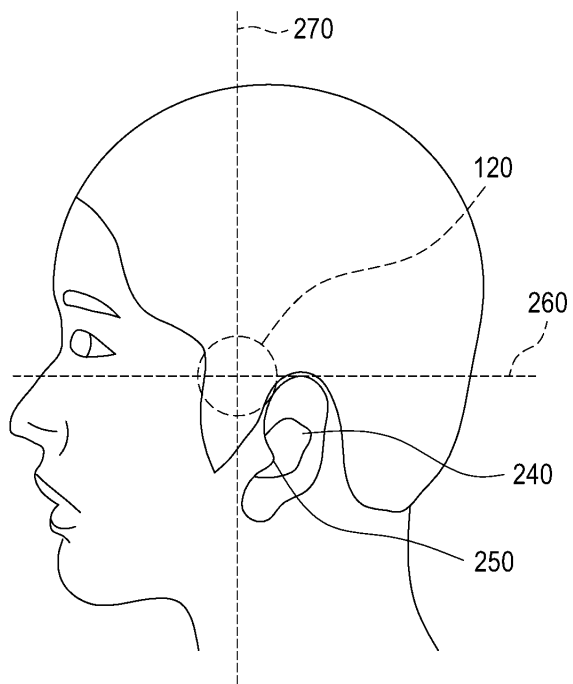
도면1



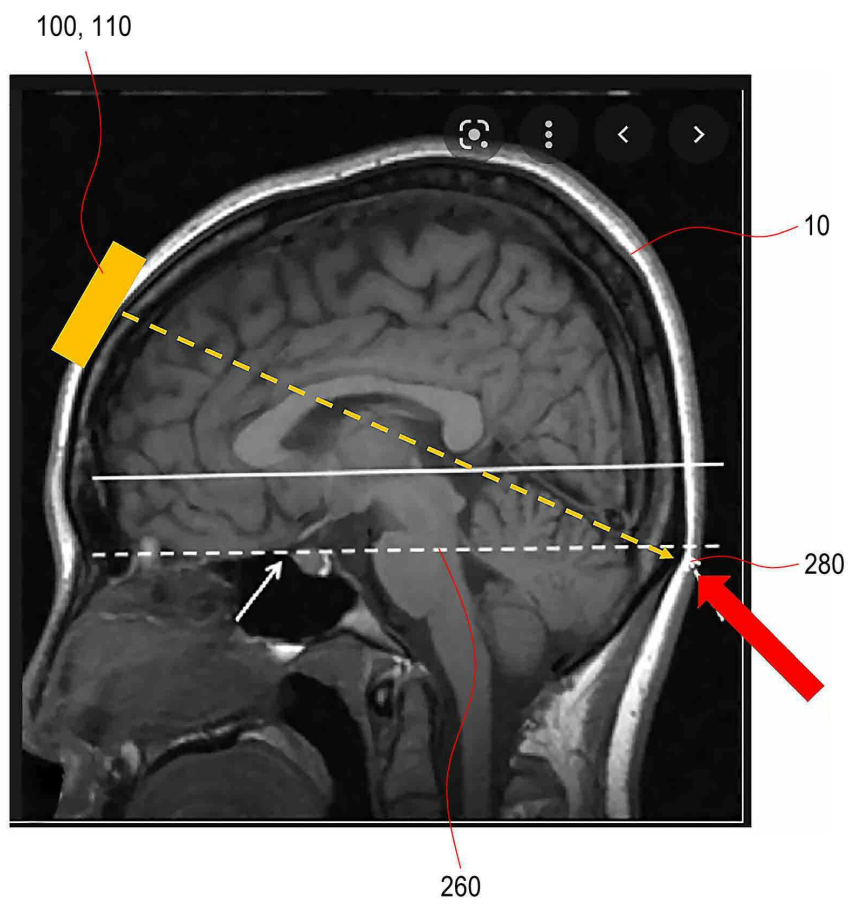
도면2



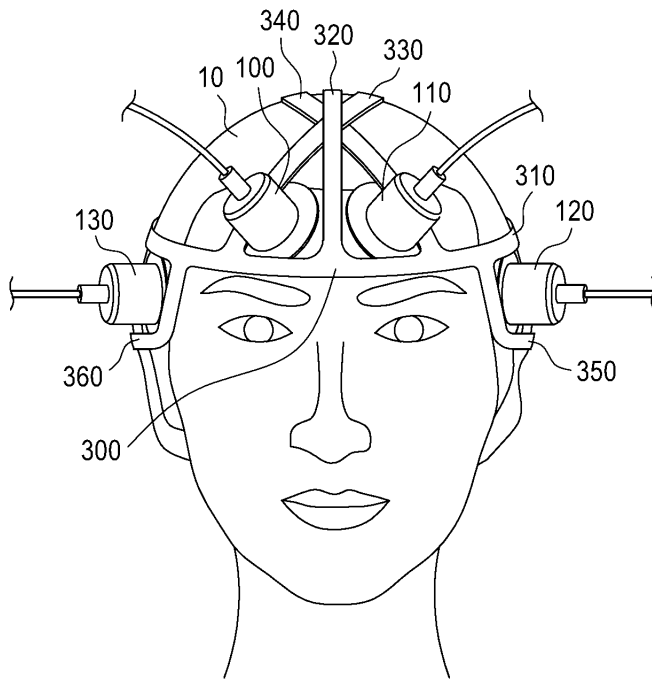
도면3



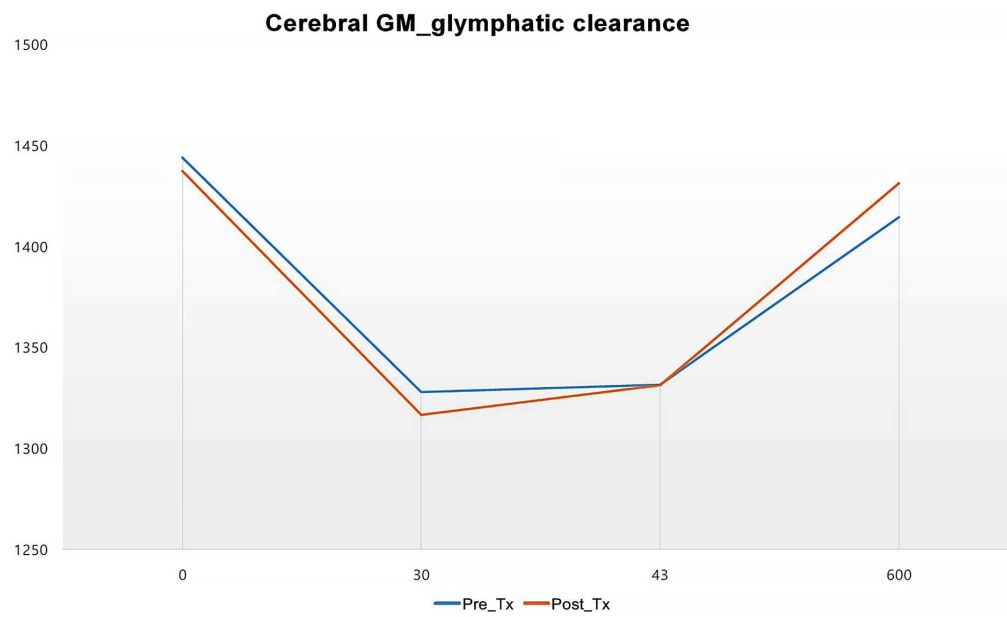
도면4



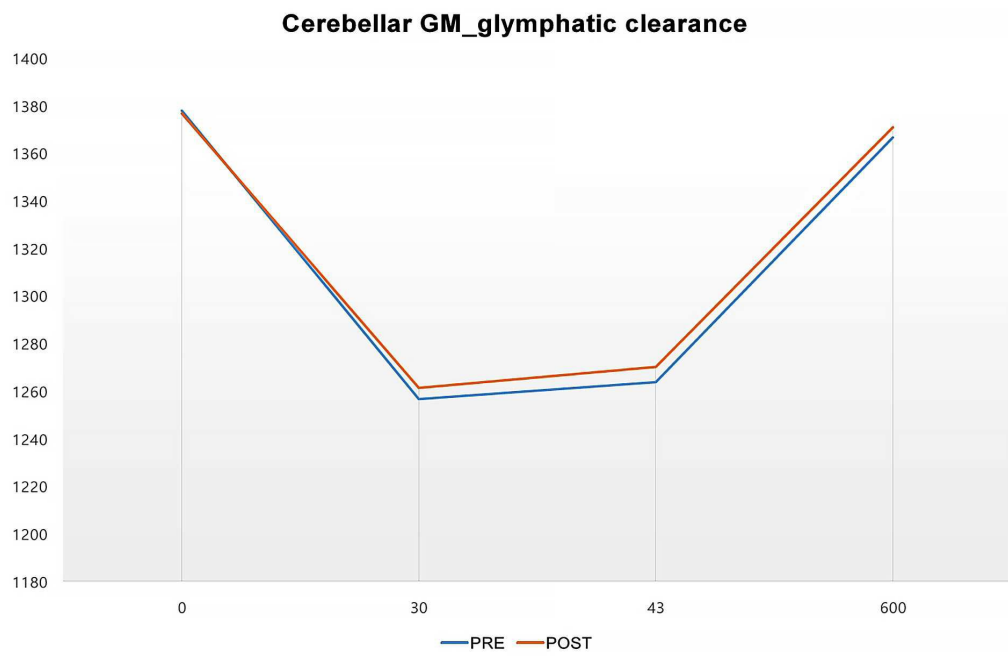
도면5



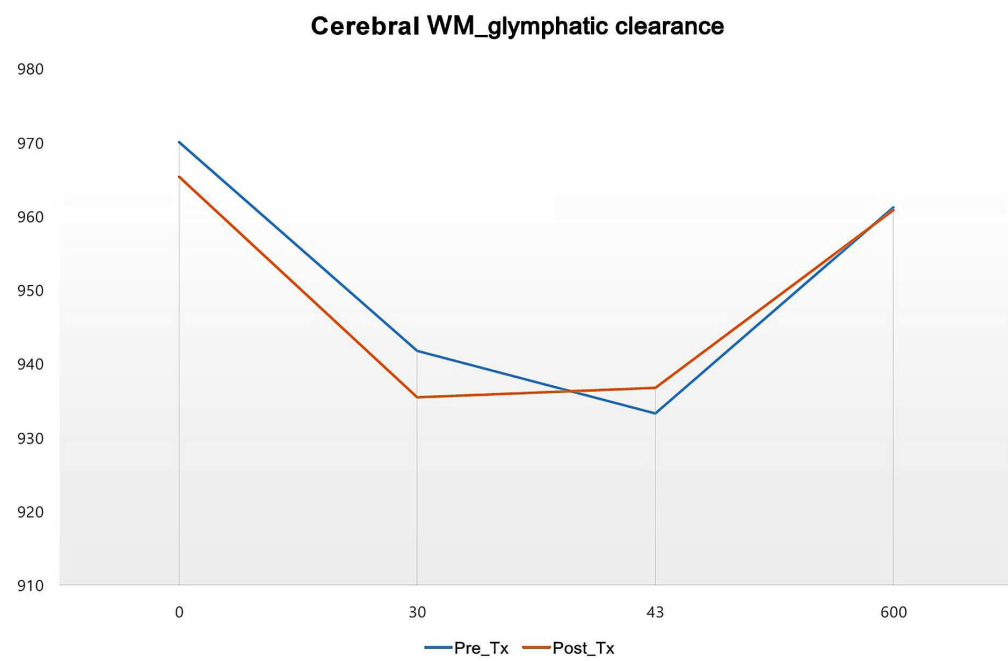
도면6



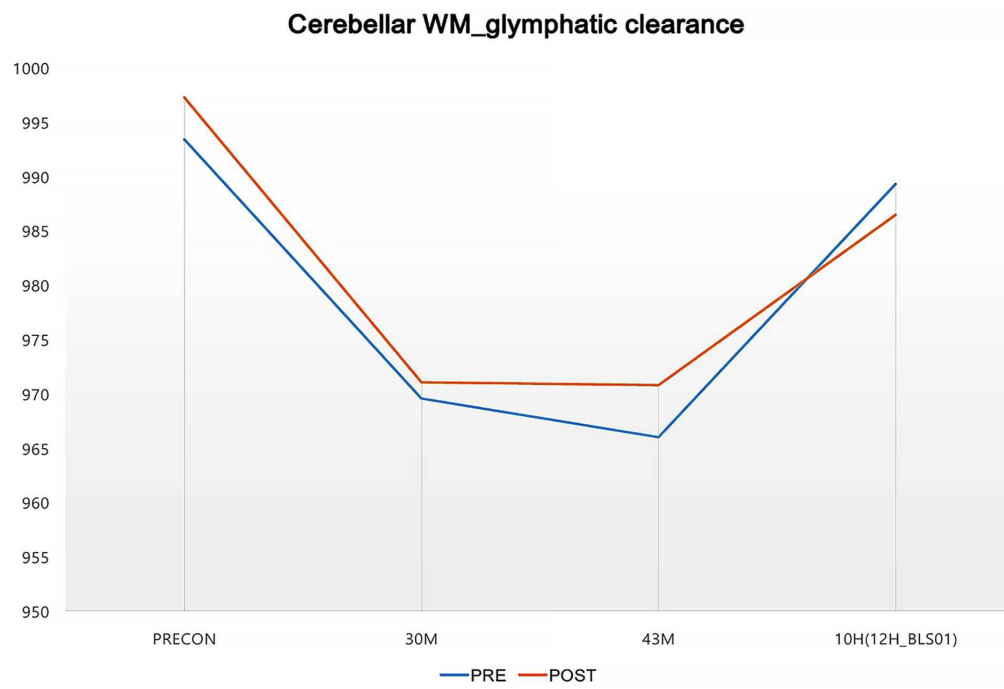
도면7



도면8



도면9



도면10

