



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0160261
(43) 공개일자 2022년12월06일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61B 5/00</i> (2021.01) <i>G06N 3/04</i> (2006.01)
 <i>G06N 3/08</i> (2006.01) <i>G16H 50/20</i> (2018.01)
 <i>G16H 50/30</i> (2018.01) <i>G16H 50/70</i> (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61B 5/4088</i> (2013.01)
 <i>A61B 5/055</i> (2022.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-0068239
 (22) 출원일자 2021년05월27일
 심사청구일자 2021년05월27일</p> | <p>(71) 출원인
 조선대학교산학협력단
 광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)</p> <p>(72) 발명자
 권구락
 광주광역시 서구 화운로 24 힐스테이트 303동 303호</p> <p>(74) 대리인
 특허법인주원</p> |
|---|---|

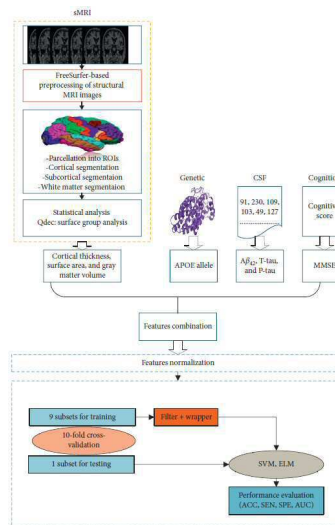
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **극한 심층학습을 이용하여 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법**

(57) 요약

본 발명은 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법에 관한 것으로, 피쳐 추출 단계; 피쳐 조합 단계; 피쳐 정규화 단계; 및 피쳐 선택 및 분류 단계를 통하여 특정 지표만으로 수행되는 검사와 비교하여 다양한 임상 지표의 변화에 따른 알츠하이머병 진행 단계를 분류할 수 있는 최적의 진단 수단을 제공하는 효과를 가질 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/4064 (2021.01)
A61B 5/7264 (2013.01)
G06N 3/0427 (2013.01)
G06N 3/08 (2013.01)
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711109887
과제번호	2019R1A4A1029769
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	치매케어 3D 의료영상연구실
기 여 율	1/2
과제수행기관명	조선대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711106550
과제번호	2019R1F1A1060166
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	인공 지능, 분류 및 형태계측 기반의 다양한 정규화된 신경망에 의한 T1 MRI의 ROI

를 이용한 알츠하이머 병 진단 지원

기 여 율	1/2
과제수행기관명	조선대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 피쳐 추출 단계;
 - 2) 피쳐 조합 단계;
 - 3) 피쳐 정규화 단계; 및
 - 4) 피쳐 선택 및 분류 단계를 포함하고,
 - 4) 피쳐 선택 및 분류 단계는,
 - 4-1) MRMR(minimal redundancy maximal relevance) 및 SFS(sequential feature selection)를 이용하여 최적의 피쳐를 선택하는 단계; 및
 - 4-2) 극한 심층학습(extreme learning machine) 분류방법을 사용하여 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애를 분류하는 단계;를 포함하는 것인,
- 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 2

제1항에 있어서, 피쳐는 뇌수축, 뇌척수액의 단백질, 인지능(cognitive performance) 및 아포지단백 $\epsilon 4$ 대립 유전자(apolipoprotein $\epsilon 4$ allele) 상태를 포함하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 3

제2항에 있어서, 뇌 수축은 구조적 자기공명영상(structural magnetic resonance imaging)으로 대뇌피질의 두께, 표면적 및 회백질의 용량을 측정하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 4

제2항에 있어서, 뇌척수액의 단백질은 아밀로이드 베타 42, 전체 타우 단백질 및 과인산화된 타우 단백질로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 5

제2항에 있어서, 인지능은 간이 정신상태 판별검사(mini-mental state examination)로 인지점수를 측정하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 6

제1항에 있어서, 결과 검증 단계는 정확도(accuracy, ACC), 민감도(sensitivity, SEN), 특이도(specificity, SPE) 및 ROC(receiver operating characteristic)의 AUC(area under the curve)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 검증하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

청구항 7

제1항에 있어서, MRMR(minimal redundancy maximal relevance)은 하기 [수학식 2], [수학식 21] 및 [수학식 22]를 이용하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

[수학식 2]

$$MRMR = MAX_S \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c) - \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

[수학식 21]

$$D(S, c) = \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c)$$

[수학식 22]

$$R(S) = \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

피쳐 및 분류와의 상호의존성의 합은 $D(S, c)$ 이고, 서로 다른 피쳐들간의 상호의존성의 합은 $R(S)$ 임.

S: 피쳐 세트, 클래스 $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ 에 대한 피쳐 세트의 상호의존성은 개별 피쳐 f_i 와 c 간의 상호의존성의 합으로 정의되며, 피쳐 세트 S에 있는 모든 피쳐의 중복성은 f_i 와 f_j 간의 상호의존성의 합으로 정의함

$D(S, c) - R(S)$ 는 최소화 하기 위함이고 이를 최대화된 집합을 구하면 MRMR의 값이 됨

청구항 8

제1항에 있어서, SFS(sequential feature selection)는 MRMR 알고리즘으로 식별된 상위 60개의 피쳐를 사용하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 극한 심층학습을 이용하여 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 중추신경계의 진행성 및 비가역성 신경퇴행성 질환으로, 뇌의 신경 섬유 엉킴과 아밀로이드 플라크가 비정상적으로 축적되어 개인의 행동, 생각 및 기억에 영향을 미친다.

[0004] 알츠하이머병은 노년기에 발생하며 치료법이 없는 가장 흔한 형태의 치매이다. 2018 년에 약 570 만 명의 미국 인이 알츠하이머병을 겪고 있고, 2050 년까지 이 수치는 거의 1,400 만 명으로 증가할 것으로 예상된다. 현재 사용 가능한 일부 치료법이 일시적으로 진행을 늦출 수 있지만 알츠하이머병 환자를 치료하는데 입증된 효과를 가지고 있는 것은 없다.

[0005] 진행중인 연구의 대다수는 초기 알츠하이머병 관련 변화를 감지하고 경미한 증상이 질병의 유일한 증거인 전구 단계에서 두드러진 위축 패턴을 특성화하기 위한 노력으로 다양한 바이오 마커 기반 기술에 초점을 맞추고 있다. 따라서 임상 증상이 시작되기 전 알츠하이머병 초기 단계에서 적시에 치료하거나 진행을 지연시키는 전략을 개발하는 것이 중요하다. 그 결과 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 개념이 도입되고 있다. 경도인지장애는 건강한 (정상) 대조군 (healthy (normal) control, HC)과 AD 환자 사이의 과도기 단계에 경미한 뇌 기능 장애 증상이 있지만 여전히 일상적인 작업을 수행할 수 있는 사람들을 설명하기 위해 정의된다. 질병의 진행에 따라 변하는 잠재적으로 매우 민감한 진단 바이오 마커를 식별하는 것은 의사가 올바른 진단을 내리는 데 도움이 될 수 있다. 경도인지장애의 초기 단계에서 알츠하이머병이 발견되면 재활 운동과 적절한 약물 치료를 통해 환자 수를 거의 1/3까지 줄일 수 있다. 경도인지장애 단계의 환자는 치매로 진행될 위험이 높으며 안정 경도인지장애 (stable MCI) 또는 진행성 경도인지장애 (progressive MCI, pMCI)라고도 하는 전환성 경도인지장애 (convertible MCI, MCIC)로 분류할 수 있다. 일부 경도인지장애 환자는 특정 시간 프레임 내에 알츠하이머병으로 진행되고 다른 환자는 안정적으로 유지된다. 보고에 따르면 경도인지장애 환자의 10 ~ 15 %가 매년 알츠하이머병으로 진행되고 이들 중 80 %는 추적조사 약 5 ~ 6 년에 알츠하이머병으로 전환된다. 경도인지장애가 있고

나중에 알츠하이머병으로 전환된 환자 (MC1c)를 알츠하이머병으로 전환되지 않고 건강한 상태로 유지되는 환자와 구별하는 바이오 마커를 찾는 것이 중요하다. 따라서 경도인지장애를 개인의 초기 식별은 경도인지장애에서 알츠하이머병으로의 전환을 잠재적으로 지연 또는 방지하는 데 임상적으로 점점 더 중요해진다. 경도인지장애 및 알츠하이머병에 대한 바이오 마커를 식별하기 위해 다양한 기계 학습 방법이 적용되어 예측 및 성능이 향상되었으며 더 중요한 것은 알츠하이머병으로 발전할 경도인지장애 환자(MC1c)와 경도인지장애 환자를 구별하는 것이다. 경도인지장애 및 알츠하이머병의 진단을 위해 인지 점수, APOE ϵ 4 대립 유전자 상태 및 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF) 마커 뿐만 아니라 기능적 및 구조적 신경 영상 측정을 포함한 다양한 바이오 마커가 확인되었다. 알츠하이머병 진단을 위한 가장 최근의 기준은 신경 영상과 생물학적 측정이 알츠하이머병의 조기 발견과 전구 단계 모니터링에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0006]

이미징 바이오 마커는 알츠하이머병 및 경도인지장애의 진단에 중요한 지표로 간주된다. 신경 영상 기술의 발전과 함께 구조적 자기 공명 영상 (structural magnetic resonance imaging, sMRI) 기술이 널리 보급되어 뇌 질환에서보다 미묘한 형태학적 변화를 찾는 데 사용할 수 있다. 치매 환자의 경우 MRI가 표준 임상 평가에 사용된다. 알츠하이머병 진단 및 경도인지장애 진행 예측을 위한 이미징 바이오 마커를 식별하는 것을 목표로 하는 많은 연구가 있었다. 잘 확립된 구조적 MRI 바이오 마커의 대부분은 주로 대뇌 위축 측정 또는 심실 확장을 기반으로 한다. 피질 두께, voxel-wise 조직 확률, 부피와 같은 이미징 바이오 마커는 알츠하이머병 관련 위축 패턴을 보여주고 알츠하이머병과 경도인지장애를 분류하는 효과적인 바이오 마커 역할을 할 수 있다. 지금까지 우리가 아는 한, 점진적인 대뇌 위축은 알츠하이머병의 명백하고 중요한 변화 중 하나이며, 위축의 패턴은 고해상도 MRI 기술을 통해 분석할 수 있다. 형태학 관련 피질 부피, 피질 두께 및 피질 면적 측정은 알츠하이머병 진단의 기본 병태생리학(pathophysiology)을 더 잘 이해하기 위해 활용되었다. 그러나 이러한 연구의 대부분은 주로 피질과 회백질 부피의 차이에 초점을 두었다. 이와 관련하여 표면적(surface area) 및 기타 바이오 마커에 대한 참조는 여전히 부족하다. 여러 뇌 영역에 걸쳐 서로 다른 피질 매트릭스 (즉, 부피, 면적 및 두께)의 조합은 알츠하이머병 환자와 정상인(HC)를 더 잘 구분할 수 있다. 따라서 여러 부위와 매트릭스 간의 모호한 관계를 확립할 수 있는 다변량 접근 방식을 사용하는 고급 머신러닝(advanced machine learning)은 알츠하이머병의 예측 및 진단을 지원하는 데 잠재적으로 유용하다. MRI에 의해 확인된 구조적 변화 이외에도, 알츠하이머병 검출을 위한 다른 흥미로운 바이오 마커는 CSF 성분, 인지 점수 및 APOE ϵ 4 대립 인자의 유무를 포함한다. 다수의 CSF, 인지 및 APOE ϵ 4 대립인자 연구가 알츠하이머병 및 경도인지장애의 분류를 위해 수행되었다. 여러 연구에서 활용된 CSF 바이오 마커에는 P-tau (과인산화 타우), T-tau (total tau) 및 $A\beta_{42}$ 아미노산이 포함된다. 이 세 가지 CSF 성분은 환자가 비정상적으로 낮은 수준의 $A\beta_{42}$ 와 높은 수준의 P-tau 및 T-tau를 가지고 있기 때문에 AD를 식별하는 데 유용한 정보를 제공한다. T-tau와 CSF 성분 측정의 조합은 높은 민감도와 특이성으로 알츠하이머병 환자로부터 건강한 대조군(정상인)을 분리하기 위한 탁월한 분류 정확도를 제공하는 것으로 나타났다. 또한 유전적 위험 요소는 알츠하이머병 분류의 이미징 및 생물학적 마커에도 영향을 미친다. 이전의 여러 연구에서 아포지질단백질 E 유전자 (APOE)의 특정 변이의 유무가 후기 발병 알츠하이머병과 관련된 중요한 위험 요소임을 보여주었다. APOE에는 ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4의 세 가지 주요 대립형질이 있다. 정상인과 비교하여, 상기 ϵ 4 대립형질의 알츠하이머병 환자는 일반적으로 낮은 CSF $A\beta_{42}$, 높은 CSF 수준의 P-tau 및 T-tau와 함께 MRI상에서 가속화된 위축 패턴을 보인다. 알츠하이머병과 관련된 병리학적 패턴의 다양한 측면은 다양한 바이오 마커에 의해 드러날 수 있으므로 보완적인 바이오 마커가 진단에 도움이 될 수 있다. 다른 종류의 바이오 마커 조합이 진단 성능을 향상시킬 수 있음이 밝혀졌다. 최근 몇 가지 주목할 논문은 머신 러닝 접근법의 타당성을 입증하였다. 분류 문제를 해결하기 위해 자주 사용되는 방법 중 하나는 SVM (Support Vector Machine)이다. 많은 연구에서 알츠하이머병 예측 및 분류를 위해 SVM을 적용하였다. 머신 러닝 분야에서 딥 러닝은 유망한 기술로 인기를 얻고 있다. 딥 러닝은 다단계 표현 학습 및 추상화와 관련이 있으며 데이터 분석 및 이미지 분류 분야에서 성능이 크게 향상되었다. 최근 몇 년 동안 다중 모드 데이터 분석 및 분류를 위한 딥 러닝 기술의 사용이 크게 증가하였다. 예를 들어, 다양한 유형의 미디어에서 stacked auto-encoder를 사용하여 심리스(seamless) information을 얻을 수 있다. 텍스트와 이미지의 공통 배열을 획득하기 위하여, 멀티 모달(multi-modal) 딥 빌리프 네트워크(deep belief network)가 개발되었다. 또 다른 연구는 사람의 자세 추정을 분석하기 위한 멀티 소스(multi-source) 딥 러닝 방법을 제안하였다. 추가적 연구는 알츠하이머병의 자동 분류를 얻기 위하여 stacked auto-encoder를 사용하여 MRI, 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 및 CSF 양식을 결합하는 양상을 개발하였다. 역전과 알고리즘은 파라미터 (parameter)를 반복적으로 조정하는 대부분의 딥 러닝 아키텍처에서 학습하는 데 사용된다. 이러한 이유로 일반화 성능을 높이기 위해 기존의 네트워크는 많은 반복을 사용한다. 이 상황을 극복하기 위해, 한 연구는 입력 레이어(layer)에 가중치를 무작위로 할당하고 hidden layer weights를 분석적으로 계산하여 기존 방법과 다르게 계산 효율성이 좋은 극한심층학습(extreme learning machine, ELM)을 제안하였다. 다른

연구에서, ELM 분류기와 결합된 DTCWT (dual-tree complex wavelet transform)를 사용했으며 알츠하이머병 분류에서 우수한 정확도를 달성하였다. 유사하게, 추가 연구에서 기능적 MRI (fMRI) 데이터를 사용하여 알츠하이머병을 분류하기 위해 다변량 패턴 분석과 함께 ELM 분류기를 사용하여 뛰어난 성능을 달성하였다. 현재 문헌의 대부분은 ELM을 훌륭한 머신 러닝 도구로 간주한다. ELM의 주요 강점은 입력 가중치 및 편향을 포함한 hidden layer의 러닝 파라미터가 단일 hidden layer SLFN (single hidden layer feed forward neural) 네트워크에서처럼 반복적으로 조정될 필요가 없다는 점이다. 이 때문에 ELM은 비용이 적게 들고 더 빠른 속도를 달성 할 수 있다. 또한 이전 모델에 비하여 머신러닝 방법에서 가장 선호된다. ELM의 다른 인정할만한 속성으로는 우수한 일반화 정확도 및 성능, 간단한 학습 알고리즘, 향상된 효율성, 훈련 단계 중 비선형 변환, 다양한 실제 응용 프로그램에 대한 통합 솔루션 보유, 로컬 최소 및 과적합 부족, 및 SVM에 비해 더 적은 최적화가 필요성 등이다. 따라서 본 발명에서는 알츠하이머병 식별에서 최적의 분류 정확도를 달성하기 위해 ELM을 사용하였다.

[0007]

ADNI (Alzheimer 's Disease Neuroimaging Initiative) 데이터 세트 (알츠하이머병으로 전환되지 않은 경도인지장애 환자와 36 개월 이내에 알츠하이머병으로 전환된 경도인지장애 환자 모두 포함)를 사용한 본 발명의 결과는 상기 제시된 방법의 유용성을 보여준다. 구조적 MRI 데이터는 먼저 Freesurfer (버전 6.0.0)에 의해 사전 처리되어 세가지 유형의 측정 값을 얻었으며 QDEC (query design estimate contrast)를 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 피질 두께, 회백질 부피 및 표면적 뿐만 아니라 CSF 마커, *APOE* ϵ 4 대립형질 상태 및 인지 점수도 활용하였다. 본 발명의 방법의 효과를 검증하기 위해, 분류 성능을 linear-SVM 및 RBF-SVM과 비교하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009]

(특허문헌 0001) 한국등록특허 제1929965호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제2241357호

(특허문헌 0003) 한국공개특허 제2143940호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010]

본 발명의 목적은 피질 두께, 회백질 부피 및 표면적 뿐만 아니라 CSF 마커, *APOE* ϵ 4 대립형질 상태 및 인지 점수를 포함하는 피처를 추출, 조합 및 정규화하여 MRMR(minimal redundancy maximal relevance) 및 SFS(sequential feature selection)를 이용하여 최적의 피처를 선택하는 단계 및 극한 심층학습(extreme learning machine) 분류방법을 사용하여 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애를 분류하는 단계를 통해 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012]

본 발명은 1) 피처 추출 단계; 2) 피처 조합 단계; 3) 피처 정규화 단계; 및 4) 피처 선택 및 분류 단계를 포함하고, 4) 피처 선택 및 분류 단계는, 4-1) MRMR(minimal redundancy maximal relevance) 및 SFS(sequential feature selection)를 이용하여 최적의 피처를 선택하는 단계; 및 4-2) 극한 심층학습(extreme learning machine) 분류방법을 사용하여 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애를 분류하는 단계;를 포함하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법을 제공한다.

[0013]

본 발명의 일 구현예에 따르면, 피처는 뇌수축, 뇌척수액의 단백질, 인지능(cognitive performance) 및 아포지 단백질 ϵ 4 대립 유전자(apolipoprotein ϵ 4 allele) 상태를 포함하는 것이고, 뇌 수축은 구조적 자기공명영상(structural magnetic resonance imaging)으로 대뇌피질의 두께, 표면적 및 회백질의 용량을 측정하는 것이며, 뇌척수액의 단백질은 아밀로이드 베타 42, 전체 타우 단백질 및 과인산화된 타우 단백질로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고, 인지능은 간이 정신상태 판별검사(mini-mental state examination)로 인지점수를 측

정하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 결과 검증 단계는 정확도(accuracy, ACC), 민감도(sensitivity, SEN), 특이도(specificity, SPE) 및 ROC(receiver operating characteristic)의 AUC(area under the curve)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 검증하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, MRMR(minimal redundancy maximal relevance)은 하기 [수학식 2], [수학식 21] 및 [수학식 22]를 이용하는 것이다.

[0016] [수학식 2]

$$MRMR = MAX_S \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c) - \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

[0018] [수학식 21]

$$D(S, c) = \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c)$$

[0020] [수학식 22]

$$R(S) = \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

[0022] 피쳐 및 분류와의 상호의존성의 합은 $D(S, c)$ 이고, 서로 다른 피쳐들간의 상호의존성의 합은 $R(S)$ 임.

[0023] S: 피쳐 세트, 클래스 $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ 에 대한 피쳐 세트의 상호의존성은 개별 피쳐 f_i 와 c 간의 상호의존성의 합으로 정의되며, 피쳐 세트 S에 있는 모든 피쳐의 중복성은 f_i 와 f_j 간의 상호의존성의 합으로 정의함

[0024] $D(S, c) - R(S)$ 는 최소화 하기 위함이고 이를 최대화된 집합을 구하면 MRMR의 값이 됨

[0025] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, SFS(sequential feature selection)는 MRMR 알고리즘으로 식별된 상위 60개의 피쳐를 사용하는 것이다.

발명의 효과

[0027] 본 발명의 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법으로 특정 지표만으로 수행되는 검사와 비교하여 다양한 임상 지표의 변화에 따른 알츠하이머병 진행 단계를 분류할 수 있는 최적의 진단 수단을 제공하는 효과를 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 본 발명의 워크 플로우를 보여주는 제너럴 블록 다이어그램(general block diagram)에 관한 것이다.

도 2는 본 발명 참가자의 기저 임상 및 사회통계학적 정보를 나타낸 것이다. 연령, 성별, 학력 및 MMSE (mini-mental state exam)는 각 군의 평균과 표준편차로 나타내었다. CDR (clinical dementia ratio)

도 3은 알츠하이머병의 다른 시기에 있는 환자의 피질 두께, 면적 및 부피의 차이를 나타낸 것이다. 색 막대는 클러스터의 유의 수준을 나타낸다. 유의미한 임계값은 $p < 0.05$ 로 설정되었다.

도 4는 알츠하이머병(AD), 경도인지장애(MCI) 및 전환성 경도인지장애(MCIC) 환자의 피질 두께, 면적 및 부피의 클러스터 간 차이를 나타낸 것이다.

도 5는 MRMR 알고리즘을 사용하여 얻은 상위 60개 랭크된 피쳐 중 순차적 피쳐 선택 알고리즘에서 선택된 피쳐 세트 수를 나타낸 것이다. ELM 분류기를 사용하는 모든 피쳐 세트의 조합에 대한 피쳐 수 대 정확도만 표시하였다. (a) AD vs. HC 피쳐 서브세트; (b) AD vs. MCI 피쳐 서브세트; (c) HC vs. MCI 피쳐 서브세트; (d) MCI vs. MCIC 피쳐 서브세트.

도 6은 알츠하이머병(AD), 경도인지장애(MCI), 전환성 경도인지장애(MCIc) 및 건강한 대조군(HC)를 식별하기 위한 ROC 커브 결과를 나타낸 것이다. ROC 커브는 다섯가지 바이오 마커를 분리하여 모든 피쳐(즉, 다섯가지 바이오마커의 측정치)에 대하여 작성된 것이다. 분류는 ELM 분류기로 2-단계 피쳐 선택을 사용하여 수행되었다. (a) AD vs. HC 분류에 대한 ROC 커브; (b) AD vs. MCI 분류에 대한 ROC 커브; (c) HC vs. MCI 분류에 대한 ROC 커브; (d) MCI vs. MCIc 분류에 대한 ROC 커브.

도 7은 알츠하이머병(AD) 대 건강한 대조군(HC)에 대한 10배 교차 검증된 분류 성능 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 알츠하이머병(AD) 대 경도인지장애(MCI)에 대한 10배 교차 검증된 분류 성능 결과를 나타낸 것이다.

도 9는 건강한 대조군(HC) 대 경도인지장애(MCI)에 대한 10배 교차 검증된 분류 성능 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 경도인지장애(MCI) 대 전환성 경도인지장애(MCIc)에 대한 10배 교차 검증된 분류 성능 결과를 나타낸 것이다.

도 11은 ELM 분류기를 사용하여 다양한 알츠하이머병 그룹의 분류 결과를 나타낸 것이다. (a) AD vs. HC 군의 분류 결과; (b) AD vs. MCI 군의 분류 결과; (c) HC vs. MCI 군의 분류 결과; (d) MCI vs. MCIc 군의 분류 결과.

도 12는 분류기 종류에 따른 성능 비교 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0032] 본 발명은 1) 피쳐 추출 단계; 2) 피쳐 조합 단계; 3) 피쳐 정규화 단계; 및 4) 피쳐 선택 및 분류 단계를 포함하고, 4) 피쳐 선택 및 분류 단계는, 4-1) MRMR(minimal redundancy maximal relevance) 및 SFS(sequential feature selection)를 이용하여 최적의 피쳐를 선택하는 단계; 및 4-2) 극한 심층학습(extreme learning machine) 분류방법을 사용하여 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애를 분류하는 단계;를 포함하는 것인, 정상인으로부터 알츠하이머병 또는 경도인지장애 분류를 위한 진단정보 제공방법을 제공한다.

[0033] 본 발명에서, 용어 '피쳐(feature)'는 입력 변수로서 분할된 데이터로부터 작업과 연관성이 높은 순으로 선정된다. 즉, 입력 변수로서 선택될 수 있는 피쳐는 입력 데이터로부터 획득할 수 있는 다양한 파라미터가 각각의 작업의 입력 변수로 선택될 수 있다.

[0034] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 피쳐는 뇌수축, 뇌척수액의 단백질, 인지능(cognitive performance) 및 아포지 단백질 $\epsilon 4$ 대립 유전자(apolipoprotein $\epsilon 4$ allele) 상태를 포함하는 것이고, 뇌 수축은 구조적 자기공명영상(structural magnetic resonance imaging)으로 대뇌피질의 두께, 표면적 및 회백질의 용량을 측정하는 것이며, 뇌척수액의 단백질은 아밀로이드 베타 42, 전체 타우 단백질 및 과인산화된 타우 단백질로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이고, 인지능은 간이 정신상태 판별검사(mini-mental state examination)로 인지점수를 측정하는 것이다.

[0035] 본 발명에서, 용어 '극한 심층학습(extreme learning machine)'은 인공 히든 노드를 반복적인 튜닝없이 구현된 학습 알고리즘이며, 따라서 계산시간을 단축시키는 장점이 있다.

[0036] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 결과 검증 단계는 정확도(accuracy, ACC), 민감도(sensitivity, SEN), 특이도(specificity, SPE) 및 ROC(receiver operating characteristic)의 AUC(area under the curve)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상으로 검증하는 것이다.

[0037] 본 발명에서, 용어 'MRMR 알고리즘(maximum relevance and minimum redundancy) 알고리즘'은 변수들 간의 상호 정보(mutual information)를 사용하여 높은 연관성을 가지는 동시에 낮은 중복성을 가지는 특징들의 부분집합을 선정하는 방법을 통해 대량의 피쳐들 중 일부의 적절한 피쳐들을 선택한다. 그러나, 입력변수로 사용되는 피쳐들 간의 유사성이 항상 보장되는 것은 아니기 때문에, 유사성이 보장되지 않은 입력변수들 간의 상관관계를 보다 정확하게 추정하여 적절한 특징들을 선택하는 알고리즘의 개발이 필요하다. 바람직하게는 MRMR(minimal redundancy maximal relevance)로 하기 [수학식 2], [수학식 21] 및 [수학식 22]를 이용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] [수학식 2]

$$MRMR = MAX_S \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c) - \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

[0039]

[0040] [수학식 21]

$$D(S, c) = \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c)$$

[0041]

[0042] [수학식 22]

$$R(S) = \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

[0043]

[0044] 피쳐 및 분류와의 상호의존성의 합은 $D(S, c)$ 이고, 서로 다른 피쳐들간의 상호의존성의 합은 $R(S)$ 임.

[0045] S : 피쳐 세트, 클래스 $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ 에 대한 피쳐 세트의 상호의존성은 개별 피쳐 f_i 와 c 간의 상호의존성의 합으로 정의되며, 피쳐 세트 S 에 있는 모든 피쳐의 중복성은 f_i 와 f_j 간의 상호의존성의 합으로 정의함

[0046] $D(S, c) - R(S)$ 는 최소화 하기 위함이고 이를 최대화된 집합을 구하면 MRMR의 값이 됨

[0047] MRMR로 구성된 피쳐세트에 SFS(sequential forward selection)을 적용하여 학습에 사용될 최종 피쳐들을 결정하는 단계가 추가적으로 구성될 수 있는데, 이때 모델에 피쳐를 하나씩 넣어 에러율을 계산하고, 제일 낮은 에러율을 가진 특징을 기준으로 나머지 특징들을 반복적으로 추가하여 에러율이 증가하기 전까지의 특징을 모델의 입력변수로 사용할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 SFS는 MRMR 알고리즘으로 식별된 상위 60개의 피쳐를 사용하는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] <실시예 1> Data

[0050] 본 발명에 사용된 모든 데이터는 ADNI 데이터베이스에서 얻은 것이다. ADNI는 2003 년에 총괄 연구원인 Michael W. Weiner, MD에 의해 공공-민간 파트너십으로 시작되었다. ADNI의 주요 목표는 MRI, PET, 기타 신경심리학적 평가, 임상 및 생물학적 마커와 같은 이미징 양식이 AD의 초기 발견 및 전구 상태 (즉, MCI)의 진행을 위해 결합될 수 있는지 조사하는 것이다. 인구학적 정보, 원본 뇌영상 데이터, CSF 구성 요소, *APOE* 유전자형, 진단 정보 및 신경심리학적 테스트 점수는 ADNI 데이터 저장소 (<http://adni.loni.usc.edu>)에서 공개적으로 사용할 수 있다. 모든 참가자로부터 사전 동의를 얻었으며 본 발명은 각 데이터 사이트의 기관 검토위원회로부터 승인받았다. (자세한 내용은 다음 참조 http://adni.loni.usc.edu/wp-content/themes/freshnews-dev-v2/documents/policy/ADNI_Acknowledgement_List%205-29-18.pdf).

[0051] 본 발명에서 MRI, CSF 및 *APOE* 유전자형 데이터를 사용하였다. 결과 연구 코호트에는 알츠하이머병 환자, 경도 인지장애 환자, 건강한 대조군이 포함되었다. 상기 참가자의 사회 인구학적 및 임상 정보는 도 2에 나타내었다.

[0053] <실시예 2> Data collection

[0054] ADNI 참여 사이트에서 Siemens, GE 또는 Philips 스캐너를 사용하여 구조 MRI를 획득하였다. 이미지 수집 프로토콜이 각 스캐너마다 다르기 때문에, 상기 이미지 정규화 단계는 ADNI에서 제공받았다. 보정에는 캘리브레이션 (calibration), 기하 왜곡 및 강도 불균일성 감소가 포함되었다. 자세한 정보는 ADNI 웹 사이트 (<http://adni.loni.usc.edu/>)에서 확인할 수 있다. 이러한 보정은 이미지 전처리 단계에 따라 각 MPRAGE 이미지에 적용되었다. 이 연구에서 우리는 데이터 형식 및 정렬 측면에서 품질 및 보정을 위해 수집 및 검토된 T1 가중치 이미지를 사용하였다. 최종적으로 256 X 256 X 176 해상도와 1 X 1 X 1mm 복셀(voxel) 사이즈의 이미지를 수집하였다.

[0055] CSF 데이터는 20- 또는 24-G 척추 바늘을 사용하여 밤새 단식한 후 아침에 수집되었다. 수집 후 1 시간 이내에 CSF를 동결하고 펜실베이니아 대학 의료센터의 ADNI 주 실험실로 이송하였다.

[0056] 상기 ADNI 바이오 마커 주 실험실은 말초 혈액 샘플에서 얻은 상기 연구의 각 참가자에 대한 유전자형 및 유전자 발현 데이터도 제공하였다. 유전적 특징은 각 참가자에 대한 단일 범주형 변수로, $(\varepsilon_2, \varepsilon_3)$, $(\varepsilon_2, \varepsilon_4)$, $(\varepsilon_3, \varepsilon_3)$, $(\varepsilon_3, \varepsilon_4)$ 또는 $(\varepsilon_4, \varepsilon_4)$ 의 5 가지 값 중 하나를 취하였다. 본 발명은 APOE ε_4 대립 형질 상태 (보유자 대 비 보유자)를 구체적으로 분석하였다.

[0057] 기준선에서 MMSE (Mini-Mental State Examination) 에서 얻은 인지 점수를 환자의 인지 능력 측정으로 사용하였다.

[0059] <실시예 3> MRI의 Freesurfer 분석

[0060] 피질 재건 및 체적 분할(volumetric segment)을 위하여, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>에서 자유롭게 액세스 할 수 있는 recon-all Freesurfer 파이프 라인 (버전 6.0.0)을 sMRI 이미지에 적용하였다. 이 파이프 라인은 백질, 회백질 및 피질하 체적의 신뢰할 만한 체적 및 두께 분할을 자동으로 생성하였다. 피질 재건 및 피질하 체적 분할에는 비뇌 조직 제거, Talairach 변환, 피질 하 회색질 및 백질 영역 분할, 강도 표준화 및 아틀라스 등록이 포함된다. 이 단계 후, 피질 표면 mesh 모델이 생성되고 마지막으로 Desikan의 방법에 따라 두 반구에 대한 뇌고랑 및 뇌이랑 지표(landmark)를 기반으로 피질 표면 구획화(parcelation)에서 34 개의 피질 영역을 얻었다. 통계 분석을 위해 Freesurfer의 qcache 옵션으로 recon-all을 사용하여 평활화를 수행하였다. Freesurfer 내의 QDEC 도구는 건강한 대조군(HC, 정상인), 경도인지장애(MCI) 및 알츠하이머병(AD) 개인의 피질 두께, 표면적 및 회색질 부피 차이를 분석하는 데 사용되었다. 통계적으로 의미있는 수준은 두 반구로 보정되었고, 다중 비교에 대한 대조군으로 FDR (false discovery rate) $p < 0.05$ 를 사용하였다.

[0062] <실시예 4> 머신 러닝 기반 예측 및 분석

[0063] 본 발명에서 개발된 예측 프레임워크의 개요는 도 1에 나타난 바와 같다. 프레임워크는 피처(feature) 추출, 피처 조합, 정규화, 피처 선택 및 분류의 네 가지 주요 단계;로 구성된다. 본 발명에서는 SVM과 ELM이라는 2 가지 머신러닝 분류 알고리즘을 사용하였다.

[0065] <실시예 5> 피처 선택(Feature selection)

[0066] 피처 선택 알고리즘은 머신 러닝 접근 방식의 필수적인 부분으로, 데이터 이해를 촉진하고, 저장 요건과 트레이닝-테스트 시간을 줄이고, 분류 정확도를 개선한다. 중요한 것은 트레이닝 데이터 세트만 사용하여 기능 선택을 수행한 다음 테스트 세트에 적용했다는 것이다.

[0067] 피처 선택 전, 피처 정규화를 수행하고, 모든 피처 세트를 단위 분산 및 zero mean으로 정규화하여 중복성을 줄이고 상기 피처 세트 간 데이터 무결성을 개선하였다. 주어진 데이터 행렬에 대해, 열은 피처를 나타내고 행은 참가자의 정규화된 행렬을 요소(i, j)로 나타내며 식 (1)에서와 같이 계산된다. 피처 정규화 후 피처 선택을 위해 필터 및 래퍼(wrapper) 알고리즘 조합을 사용하였다. 필터 방법을 사용하고 최소 중복성 최대 관련성(minimum redundancy maximum relevance, MRMR) 점수를 기준으로 피처를 정렬하였다. MRMR은 상기에 설명되어 있다. 피처 세트 S에 대한 상기 MRMR 점수는 방정식 (2)에 정의되어 있습니다.:

수학식 1

$$X_{norm} = \frac{x_{(i,j)} - \text{mean}(X_j)}{\text{std}(X_j)}$$

[0068]

수학식 2

$$MRMR = \max_S \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c) - \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

수학식 21

$$D(S, c) = \frac{1}{|S|} \sum_{f_i \in S} I(f_i; c)$$

수학식 22

$$R(S) = \frac{1}{|S|^2} \sum I(f_i; f_j)$$

피쳐 및 분류와의 상호의존성의 합은 $D(S, c)$ 이고, 서로 다른 피쳐들간의 상호의존성의 합은 $R(S)$ 임.

S : 피쳐 세트, 클래스 $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ 에 대한 피쳐 세트의 상호의존성은 개별 피쳐 f_i 와 c 간의 상호의존성의 합으로 정의되며, 피쳐 세트 S 에 있는 모든 피쳐의 중복성은 f_i 와 f_j 간의 상호의존성의 합으로 정의함

$D(S, c) - R(S)$ 는 최소화 하기 위함이고 이를 최대화된 집합을 구하면 MRMR의 값이 됨

여기서 클래스 $C = \{c_1, c_2, \dots, c_k\}$ 에 대한 피쳐 세트의 관련성은 개별 피쳐 f_i 와 c 간의 상호 정보 평균값으로 정의되며, 피쳐 세트 s 에 있는 모든 피쳐의 중복성은 f_i 와 f_j 간의 상호 정보의 평균값이다. MRMR 알고리즘으로 식별된 상위 60개의 피쳐는 래퍼(wrapper) 알고리즘에 사용되어 최적의 피쳐 서브세트를 찾는다. 본 발명에서는 래퍼 피쳐 선택(wrapper feature selection) 방법으로 연속 피쳐 선택(sequential feature selection, SFS) 알고리즘을 개발하고 검증하였다. SFS 알고리즘은 이전 문헌들의 방법을 준용하였다(J Neurosci Methods. 282:69-80, 2017). 요약하면, 피쳐의 다른 서브세트는 MRMR 알고리즘에서 입증된 상위 60개의 피쳐로부터 선택되었고, 이 피쳐 서브세트에 기반하여 ELM 분류기의 정확도를 계산하였다.

<실시예 6> SVM 분류기 (support vector machine classifier)

일반적으로 SVM은 분리 가능한 데이터 세트와 분리가 불가능한 데이터 세트 모두에 적용 할 수 있는 이진 분류기(binary classifier)이다. 이것은 뇌영상 분야에서 성공적으로 활용되었으며 지난 10 년 동안 신경 과학 분야에서 가장 인기있는 머신러닝 알고리즘이 되었다. 상기 SVM은 훈련 데이터 세트를 사용하여 n -차원 공간에서 최적의 분리 초평면(separating hyperplane)을 찾는 지도 분류기(supervised classifier)이다. 최적의 하이퍼 초평면은 2개의 타겟(target) 참가자 그룹을 가장 잘 분리하는 것이다. 본 발명에서는, RBF(radial basis function) 커널(kernel)을 기반으로 선형 SVM과 비선형 SVM을 모두 활용하였다. RBF 커널은 적은 수의 피쳐 세트에 대해 선형 커널보다 성능이 좋다. 정규화 상수 C 와 커널 하이퍼 파라미터 γ (감마) 세트는 SVM에서 조정해야 한다. 이러한 파라미터는 교차 검증(cross validation, CV) 방법을 사용하여 최적화되었다. 이 과정은 최적의 하이퍼 파라미터 최적화를 얻기 위해 10명의 홀드아웃(hold-out) 참가자로 구성된 새로운 세트를 무작위로 선택할 때마다 1000번 반복되었다. 이 방법에서 정규화 상수 및 감마 값에 대한 검색 스케일은 $C = (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000)$ 및 $\gamma = (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000)$ 으로 각각 설정되었다. 최대 검증 정확도는 $C=1$ 및 $\gamma=0.1$ 에서 얻었다. 조절된 파라미터는 테스트 데이터세트에 대한 정확도를 예측하는데 사용되었다.

[0081] <실시예 7> 극한 심층학습 분류기 (extreme learning machine classifier, ELM classifier)

[0082] 극한 심층학습은 입력 레이어 사이에 히든(hidden) 레이어로 구성되어 있다. 모든 레이어에 대해 기존 피드포워드 뉴럴 네트워크(feedforward neural network)에서 기울기 기반 학습 알고리즘으로 조정하려면 가중치와 편향이 필요한 반면, ELM에서는 히든 레이어에서 편향과 입력 가중치는 반복 프로세스 없이 임의로 할당되며, 출력 가중치는 단일 히든 레이어 시스템을 해결하여 계산된다. 따라서, 기존의 신경망에 비해 학습 속도가 훨씬 빠르며 다양한 회귀 및 분류 작업에 널리 사용되며 효율적이고 신뢰할 수 있는 학습 알고리즘이다.

[0083] 특히, N 훈련 샘플 $\{(X^{(j)}, I^{(j)}) | (X^{(j)} \in \mathbb{R}^p \text{ 와 } I^{(j)} \in \mathbb{R}^q, \text{ 및 } j=1, 2, \dots, N)\}$ 에 대하여 n_h 의 히든 뉴런이 있는 o_j 인 ELM의 출력은 방정식 (3)과 같이 나타낼 수 있다.

수학식 3

$$o_j = \sum_{i=1}^{n_h} \beta_i^T a(w_i^T X^{(j)} + b_i) = \sum_{i=1}^{n_h} \beta_i^T h_i(X^{(j)}) = h(X^{(j)})^T \beta$$

[0085] 여기에서 $X^{(j)}$ 와 $I^{(j)}$ 는 각각 j^{th} 입력과 타겟 벡터이다. 파라미터 p 와 q 는 각각 입력 및 타겟 벡터 디멘션이다. 추가적으로, $o_j \in \mathbb{R}^q$ 는 j^{th} 트레이닝 샘플에 대한 ELM의 출력을 의미하고, $w_i \in \mathbb{R}^p$ 는 입력 노드(node)를 상기 i^{th} 히든 노드에 연결하는 입력 가중치를 나타내고, b_i 는 i^{th} 히든 노드의 바이어스(bias)를 나타내며, $a(\cdot)$ 는 히든 레이어에 대한 활성화 함수를 나타낸다. $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_{n_h}]^T$ 는 출력 뉴런 사이의 출력 가중치값이고, 히든 레이어 $h(X^{(j)}) = [h_1(X^{(j)}), \dots, h_{n_h}(X^{(j)})]^T$ 는 j^{th} 트레이닝 샘플 $X^{(j)}$ 에 대한 히든 레이어의 출력 벡터이다. $h(X^{(j)})$ 는 j^{th} 트레이닝 샘플에 대한 i^{th} 번째 히든 레이어의 출력이다. 최적의 히든 레이어 가중치를 얻으려면 N 트레이닝 샘플에 대한 $\hat{\beta}$ 는 하기의 최적화 문제를 계산하기 위해 고려할 수 있다.

수학식 4

$$\min_{\beta} \lambda \|H\beta - L\|^2 + \|\beta\|^2$$

[0087] 여기서, $H = [h(X^{(1)}), \dots, h(X^{(N)})]^T$ 및 $L = [I^{(1)}, \dots, I^{(N)}]^T$ 이다.

[0088] 방정식 (4)는 최적화 문제를 나타내며, 이의 최적해(optimal solution) $\hat{\beta}$ 는 하기와 같이 분석적으로 구할 수 있다.

수학식 5

$$\hat{\beta} = H^T (\frac{1}{\lambda} I + HH^T)^{-1} L$$

[0090] 여기서 λ 는 정규화 파라미터이고 I 는 단위 행렬을 나타낸다. 상기 최적해 $\hat{\beta}$ 를 찾은 후, 테스트 데이터 X_{test} 에 대한 ELM의 출력은 하기와 같이 결정된다.

수학식 6

$$O_{test} = h(X_{test})^T H^T \left(\frac{1}{\lambda} I + H H^T \right)^{-1} L$$

[0091]

[0092]

이러한 제시된 방법에서는 히든 노드 수를 1에서 500 사이로 설정하였으며, 활성화 함수로 시그모이드(sigmoid)를 선택하였다. 또한 최적의 교차 검증된 검증 정확도를 달성하기 위해 그리드 검색 방법을 사용하여 훈련 데이터 세트에서 상기 ELM 파라미터를 조정하였다. 마찬가지로 가중치 초기화시 랜덤 효과를 최소화하기 위해 히든 노드 수의 각 파라미터를 100 회 사용하고 평균 성능을 계산하였다.

[0094]

<실시예 8> 교차 검증 및 성능 평가(Cross-validation and performance evaluation)

[0095]

교차 검증을 위해 k- 폴드(fold) 교차 검증 (KCV; k = 10) 방법을 사용하였다. 모든 참가자는 상기 KCV (k = 10) 교차 검증 접근법을 사용하여 동일한 크기의 서브셋 10 개로 무작위로 나뉘었다. 모든 참가자는 KCV (k = 10) 교차 검증 접근법을 사용하여 동일한 크기의 서브세트 10 개로 무작위로 나뉘었다. KCV의 각 폴드(fold)에서, 상기 데이터의 90 %는 피처의 서브세트를 기반으로 모델을 학습하는 데 사용된 다음, 상기 데이터의 10 % (교차 검증 세트)를 사용하여 상기 ELM 분류기의 정확도를 계산하였다.

[0096]

피처의 모든 서브세트에 해당하는 상기 ELM 분류기의 정확도는 최대 정확도로 계산 및 분류되었으며, 해당 최적의 피처 서브세트가 식별되었다. 마찬가지로 정확도 (accuracy, ACC), 특이성 (specificity, SPE) 및 민감도 (sensitivity, SEN)에 대해 분류 성능을 평가하였다. TP, FP, FN 및 TN은 각각 참 양성(true positive), 거짓 양성(false positive), 거짓 음성(false negative) 및 참 음성(true negative)의 수를 나타낸다. 수치적으로 ACC, SPE, 및 SEN은 하기와 같이 계산할 수 있다.

수학식 7

$$accuracy(ACC) = \frac{(TN+TN)}{(TP+TN+FP+FN)}$$

[0097]

수학식 8

$$sensitivity(SEN) = \frac{(TP)}{(TP+FN)}$$

[0098]

수학식 9

$$specificity(SPE) = \frac{(TN)}{(TN+FP)}$$

[0099]

[0100]

분류기의 결과를 평가하는 또 다른 효과적인 방법은 수신자 조작 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선이다. ROC 곡선은 판별 임계값을 변경하여 분류기의 성능을 요약하여 거짓 양성 비율에 대한 참 양성 비율의 플롯이다. ROC 곡선은 일반적으로 0에서 100 사이의 숫자로 표시되는 AUC (area under the curve)로 표시된다.

[0102]

<시험예 1> 통계 분석(statistical analysis)

[0103]

Freesurfer의 Qdec (버전 1.5)에서 표면 기반 그룹 분석을 사용하여 피질 두께, 회색질 (gray matter, GM) 부

피 및 표면적을 분석하였다. 첫째, 두 반구의 공간 피질 두께, GM 부피 및 표면적은, 일반적으로 상기 결과를 배포하기 위해, 10 mm full-width half-maximum의 원형 대칭 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 평활화되었다. 그 다음 디자인 매트릭스의 잡음인자(nuisance factor)로 연령, 성별 및 교육을 포함하는 일반 선형 모델 (GLM) 분석을 사용하여 AD 대 HC, HC 대 MCI, AD 대 MCI, 및 MCIs 대 MCIC 그룹의 두 반구의 3가지 파라미터를 직접 비교하였다. 피질 두께, 표면적 및 회백질 부피에 대한 통계 분석 결과는 도 3에 나와 있다. Desikan-Killiany 아틀라스는 인간 대뇌 피질을 각 반구에서 34 개의 피질 영역으로 나눈다. 위축성 부위가 많기 때문에 우리는 상당한 차이가 있는 최상위 부위만 제시한다. 3가지 파라미터에 대한 위축성 부위가 하기에 나열되어 있다.

[0104] 도 4는 QDEC 분석을 통해 HC, MCI 및 AD 그룹 간의 각 정점에서 회백질 부피, 피질 두께 및 표면적의 차이에 대한 위축 위치 및 클러스터 범위를 보여준다. 도 4에서는 각 파라미터 종류에 대해 클러스터 차이가 큰 주요 피처만 제공된다. 도 2와 4에 표시된 통계적으로 유의미한 뇌 영역에서 하기의 내용을 관찰하였다.

[0105] (1) HC 그룹에 비해 AD 그룹에서 좌 인슐라(left insula), 좌 설상부(left cuneus), 중심 주위, 우측 입쪽 중간 두부, 우 두부 외피층의 두께가 얇았다. HC vs. MCI의 경우, 좌전, 좌설, 좌, 우 인슐라, 우 삼각근, 우하 정맥 부위의 피질 두께가 더 얇았다. 유사하게 AD vs. MCI의 경우, 좌하 정지, 우측 후두, 우하 정지, 좌우 상측두부의 피질 두께가 가장 많이 위축되었다. MCIs vs. MCIC의 경우, 좌하 정수리, 좌측 해마, 우 측두부, 우측 상측 측두부의 피질 두께가 가장 큰 차이를 보였다.

[0106] (2) 표면적과 관련하여 상기 AD 그룹은 좌우측 안와, 좌안와, 우하 정수리, 우후 두정, 우하 정수리 부위에서 HC 그룹보다 작은 값을 가졌다. HC vs. MCI의 경우, 좌상 전두, 좌후 중심, 좌상 두정, 우상, 우 방추형, 우 전완, 우전 중심부에서 가장 낮은 값을 보였다. 유사하게 AD vs. MCI의 경우, 좌상 두정, 좌 및 우 전 중심, 좌상 중앙, 우하 두정, 우상전 두가 표면적에서 가장 큰 감소를 보였다. MCIs vs. MCIC의 경우, 왼쪽 방추형, 왼쪽 측면 후두부, 왼쪽 부 해마, 오른쪽 상부 정수리 및 오른쪽 후 중심 영역이 가장 많은 차이를 보였다.

[0107] (3) HC 군과 비교하여, AD 군에서 좌 미부 전두엽, 좌안와, 좌안와 전, 우안와 전, 우안와 중전, 우안와의 회백질 부피가 낮았다. AD vs. MCI의 경우, 좌측 상부 정수리, 좌측 상부 전두엽, 좌측 꼬리 전두엽, 우측 내 후두 및 우측 상부 정수리 부위가 부피 감소가 가장 큰 것으로 나타났다. HC vs. MCI의 경우, 좌상, 좌전, 좌전 중심, 우 해마, 우상정 두정 부위에서 체적 위축이 가장 많았다. 유사하게, MCI 대 MCIC의 경우, 좌측 은행, 좌측 전 중심, 좌측 주둥이 중간 전두엽, 우측 전 중심 및 우측 방추형 영역이 부피가 가장 크게 감소했다.

[0108] 더욱이, 상기 분석에서 AD 그룹의 면적 두께와 부피가 HC 그룹에 비해 현저하게 감소했음을 관찰하였다. 유사하게 MCIs 군과 비교하여 MCIC 군에서 유의미한 위축이 있었고, AD와 MCI 환자간에 위축 패턴의 차이가 거의 없었다.

[0110] <시험예 2> 피처 선택 및 분류(Feature selection and classification)

[0111] 개별 피처 세트는 MRMR (필터, filter) 및 순차 피처 선택 (래퍼, wrapper) 방법을 사용하여 선택되어 여러 그룹에 대한 최적의 피처 세트를 식별하고 분류기 정확도를 개선하였다. 마찬가지로 다른 측정값의 모든 피처 세트를 결합하고 상기 MRMR 및 SFS 방법을 적용하여 최적의 피처를 선택하였다. sMRI의 피질 두께, 면적 및 부피를 결합하여 여러 측정 피처 세트를 만들었다; CSF의 세 가지 구성 요소 측정; APOE ε4 상태; 및 MMSE 점수. 먼저 피처 점수를 기반으로 상기 MRMR 알고리즘에서 상위 60 개 피처를 선택한 다음, 상기 상위 60 개 랭크된 피처에 순차적 피처 선택 알고리즘을 적용하여, ELM 분류기에서 최대 분류 정확도를 달성하기 위한 최적의 피처 세트를 제공하였다. 도 5는 ELM 분류기를 사용하여 상위 MRMR 알고리즘에서 얻은 상기 상위 60 개 랭크된 feature에서 순차적인 피처 선택 후 최적의 피처 시퀀스 수를 나타낸다. 도 5는 결합된 피처 세트에 대해 선택된 피처만 나타낸다. 이로부터 교차 검증을 통한 제안된 피처 선택이 분류기에 입력하기 위한 최적의 피처 벡터를 제공한다고 가정할 수 있다. 이러한 제시된 방법에서, 분류 성능은 ROC 곡선 아래의 정확도 및 면적 대비 선택된 피처의 수로 정량화되었다.

[0112] 다양한 측정 값을 결합한 목적 분류 방법의 효과를 추가로 분석하기 위해, 모든 피처의 연결에 대한 AUC를 계산하였다. 도 10은 상기 ELM 분류기를 사용하여, 각 분류 그룹에 대한 개별 피처 및 모든 피처 (이미징 및 비-이미징 바이오 마커, 즉 다수의 피처) 조합에 대한 수신기 작동 곡선을 나타낸다.

[0114] <시험에 3> 성능 분석(performance analysis)

[0115] 본 발명에서는 먼저 네 그룹 (AD, HC, MCI 및 MCIc)에 대한 위축 패턴을 구별하고 식별하기 위해 통계 분석 및 패턴 분류를 수행하였다. 개별 sMRI는 FreeSurfer 도구를 사용하여 전처리되었다. sMRI의 통계 분석 결과를 전처리 한 후 QDEC를 적용하고 마지막으로 제안된 피쳐 선택 및 분류 방법에 따라 분류 작업을 수행하였다. 뇌 위축 분석을 위해 세 가지 유형의 sMRI 피질 메트릭 (피질 두께, 회백질 부피 및 표면적)을 사용하였다. AD 군과 HC 군을 비교해 보면 insula, pars opercularis, parahippocampal, superior temporal area는 피질 두께, 회백질 부피, 표면적 측면에서 심각한 영향을 받았다. 좌반구의 피질 두께는 좌반구보다 얇았다. 유사하게, AD vs. MCI의 경우, 가장 많은 위축이 좌하 정수리와 우측 후두부에서 보였다. HC 대 MCI의 경우, supramarginal 및 cuneus 영역이 가장 많이 위축되었다. MCI 대 MCIc의 경우, 상측 및 전 중심 영역이 두께, 부피 및 영역에서 가장 큰 감소를 나타냈다. 이러한 차이를 바탕으로 대뇌 피질 두께, 회백질 부피 및 표면적 감소의 대부분은 전두엽, 측두엽, 후두엽, 대상 이랑 및 두정엽에서 주로 나타났다. 이 현상은 이전 연구에서 볼 수 있는 위축 패턴과 관련된 발견과 매우 일치한다. 이 영역은 주로 성격 표현, 운동 실행, 복잡한 인지 행동 및 의사 결정에 관여한다. 또한 MCI와 MCIc의 덜 일반적인 분석을 제시한다. MCIc의 경우, 알츠하이머병으로의 진행을 조기에 인지할 가능성이 있는 상 측두엽, bankssts(The banks of the superior temporal sulcus), 전 중심부, 하 두정골부 및 절연부에서 가장 많은 위축이 관찰되었다.

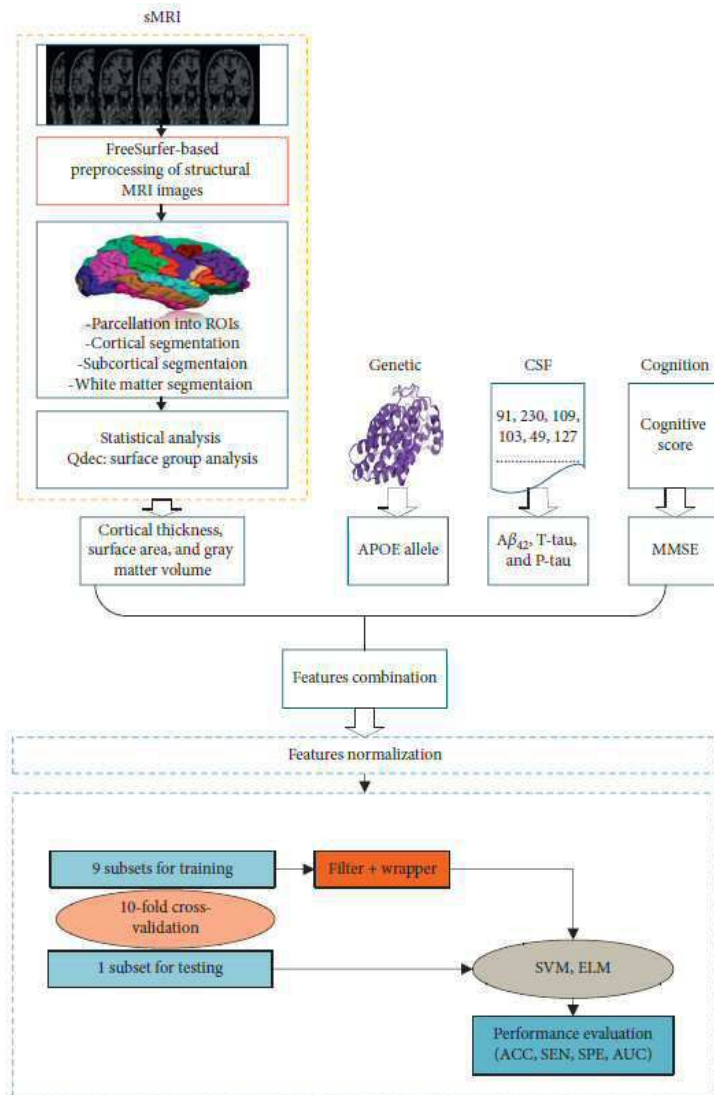
[0116] 본 발명의 피쳐 조합 방법 (즉, 이미징 및 비 이미징 피쳐)의 효과를 테스트하기 위해 sMRI 및 CSF의 개별 피쳐를 별개로 조정하여 연구를 수행했지만, 유전적 및 인지적 피쳐와 관련하여 성능을 테스트하고 그런 다음 정확도를 모든 피쳐 조합의 정확도와 비교하였다. 제안된 피쳐 선택을 위해 필터 및 래퍼 알고리즘의 조합을 사용하고 선택한 기능 집합에 대한 분류기의 성능을 비교하였다. 동일한 맥락으로 SVM-linear, SVM-RBF 및 ELM이 분류 과정에 사용되었다. 비교 방법에 대한 분류 결과는 도 7 내지 11의 나타내었다. 도 7 내지 10에서 볼 수 있듯이 피쳐 조합의 성능 정확도는 개별 피쳐 집합의 성능 정확도와 비교할 때 눈에 띄게 향상되었다. 특이성 지수가 특히 더 두드러졌다. 대조적으로 비 이미징 피쳐를 기반으로 한 성능 정확도는 알츠하이머병 진단을 위한 이미징 피쳐와 거의 동일하지만 경도인지장애 진단에 대해서는 훨씬 우수하였다. AD 대 HC의 경우 CSF 측정, 유전학 및 인지 점수로 얻은 정확도는 더 낮은 증가를 보였지만 MCI 대 HC, AD 대 MCI 및 MCI 대 MCIc의 경우 정확도가 더 높았다. 결과는 ELM 분류기가 SVM 분류기 (선형 및 RBF-SVM)에 비해 단일 모달 기능 세트와 결합된 모든 기능에 대해 더 나은 분류 점수를 달성하는 것으로 나타났다 (도 12 참조). ELM은 훌륭한 기계 학습 도구이며, 주요 강점은 입력 가중치 및 편향을 포함한 숨겨진 계층의 학습 매개 변수가 SLFN 에서처럼 반복적으로 조정되지 않는다는 것이다. ELM은 다른 학습 알고리즘에 비해 많은 이점을 제공한다. 도 7-10의 결과에서 AD 대 HC의 경우 분류 결과는 SVM 분류기에 비해 5-7 % 증가했으며 민감도는 98.04 %, 특이도는 96.28 %였다. AD 대 MCI의 경우 분류 정확도가 92 % 민감도와 97.33 % 정확도로 5-9 % 증가했다. HC 대 MCI의 경우 분류 정확도는 91.23 % 민감도와 99.13 % 특이도로 6-10 % 증가했다. MCI 대 MCIc의 경우와 유사하게 분류 정확도는 93.01 % 민감도와 75.77 % 특이도로 7-12 % 증가했지만 선형 및 RBF-SVM 분류기에서 각각 84.67 % 및 76.67 % 특이성이 얻어졌다. ELM 분류기 분석 결과 ELM의 원래 설계는 높은 학습 정확도, 빠른 학습 속도, 확장성 및 최소한의 인간 개입을 제공하기 때문에 학습 효율성 관점에서 ELM이 SVM에 비해 더 나은 성능을 제공하였다.

[0118] <결론>

[0119] 결론적으로, 본 발명은 세 가지 sMRI 측정, 피질 두께, 피질 면적, 피질 부피 및 세 가지 비 영상 측정, CSF 구성 요소, APOE ε4 상태 및 MMSE 점수의 조합이 알츠하이머병 진단을 개선한다는 것을 입증하였다. 또한, 이 조합은 경도인지장애 (알츠하이머 병의 전구 단계)를 조기에 식별할 수 있는 큰 잠재력을 보여주었다. 이 방법에서는 다중 바이오 마커 기반 알츠하이머병 진단을 위한 ELM 분류기를 사용한 필터 및 래퍼 특징 선택을 제안하여 분류기의 성능을 크게 향상시켰다. 더욱이 결과는 특히 HC 대 MCI 및 MCI 대 MCIc와 같은 가장 까다로운 분류에 대해 이전에 보고된 결과보다 우수하거나 비교할 수 있었다. 다양한 해부학적 MRI 측정값을 결합하는 부가가치는 알츠하이머병 스캐닝 프로토콜에서 고려되어야 한다. 알츠하이머병 진단을 위해 특정 측면 또는 전체 뇌 위축의 단일 측정만 사용하는 것은 여전히 일반적인 관행이다. 본 발명의 결과는 임상 알츠하이머병 진단이 해부학적 MRI 스캔의 여러 측정값과 자동화된 머신 러닝 시스템에 통합된 기타 비 영상 바이오 마커의 조합에서 이점을 얻을 수 있음을 보여주었다.

도면

도면1

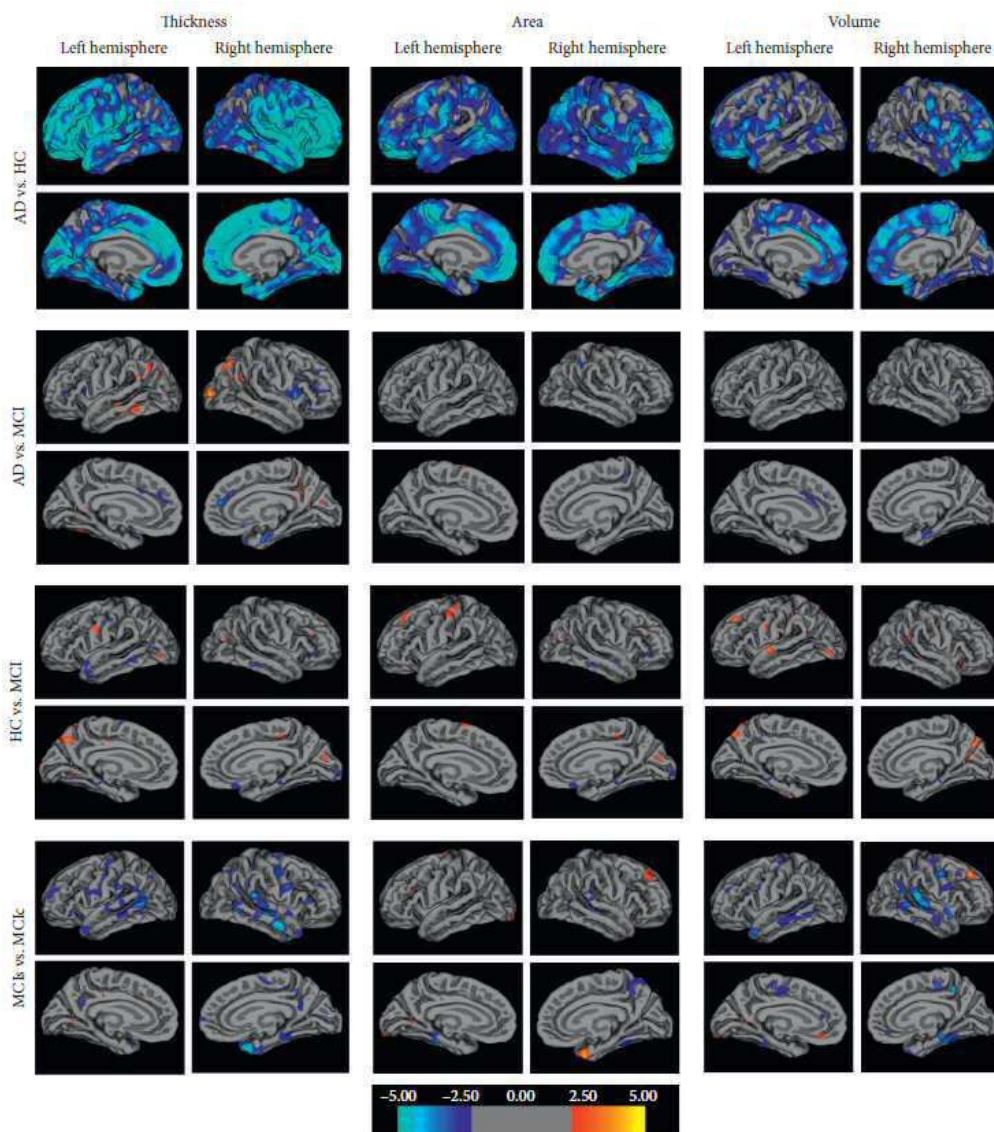


도면2

Group	AD	MCI	HC	MCIs	MCIc
No. of participants	53	77	57	35	42
Female/ male	20/33	34/43	32/25	13/22	21/21
Age	74.4 ± 7.8	74.1 ± 7.2	75.6 ± 5.2	73.9 ± 7.2	74.3 ± 7.2
Education	15.1 ± 3.2	15.9 ± 2.9	15.7 ± 2.8	16.1 ± 2.9	15.8 ± 2.9
MMSE	23.5 ± 1.8	26.9 ± 1.8	29.1 ± 0.9	27.2 ± 1.7	26.6 ± 1.8
CDR	0.7 ± 0.2	0.5	0	0.5	0.5

The entries for age, gender, education, and MMSE denote mean and standard deviation for each group. MMSE, Mini-Mental State Exam; CDR, clinical dementia ratio.

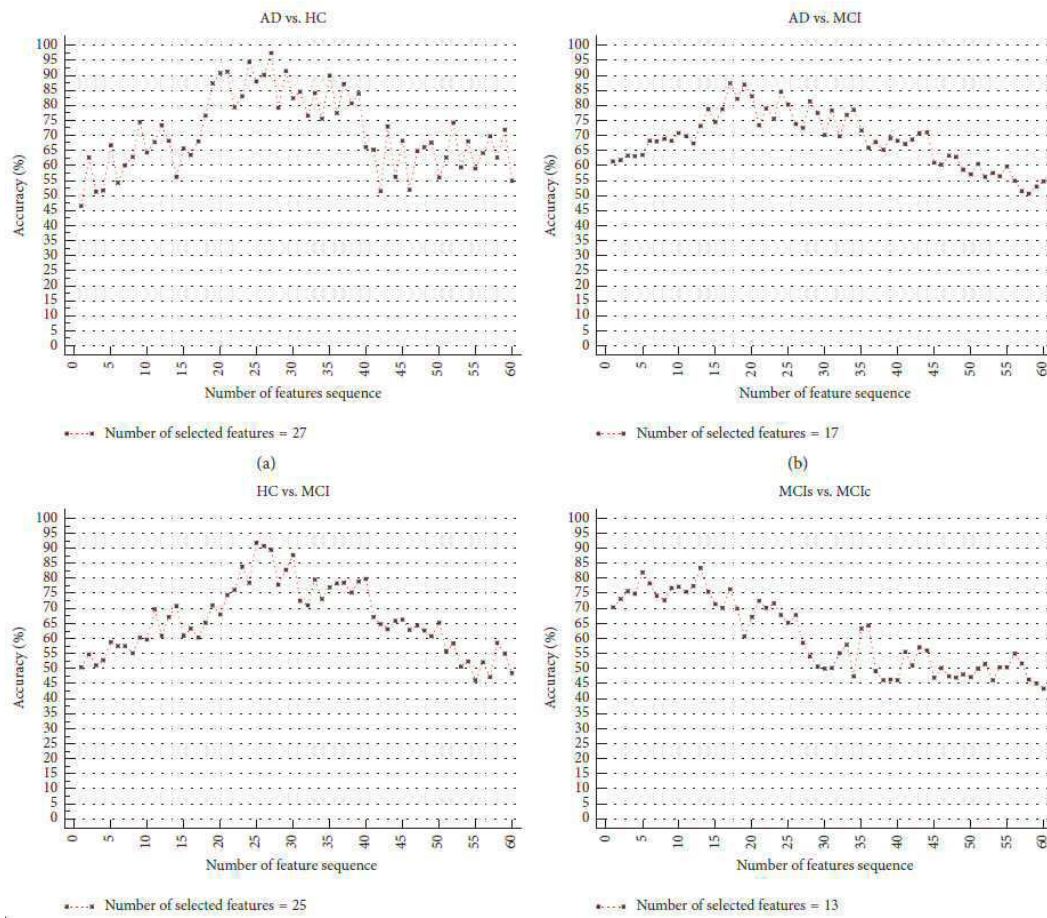
도면3



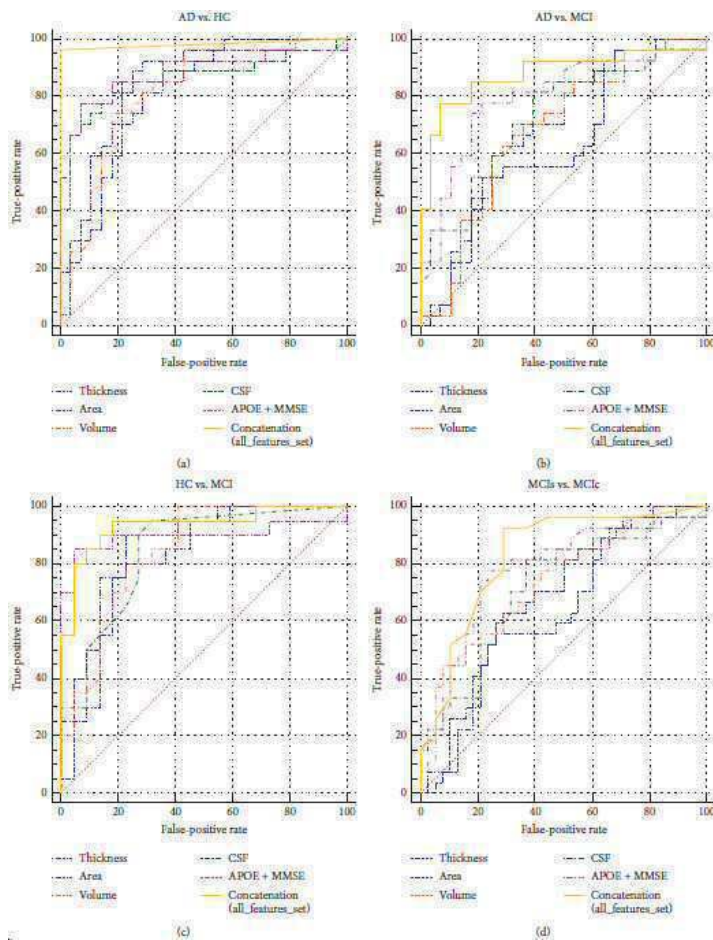
도면4

Feature	Region	Coordinates			Vertex	Value	Size (mm ³)
AD vs. HC							
Thickness	Left insula	-29.5	17.9	11.9	3165	-2.3512	3619.47
	Left parahippocampal	-31.3	-41.7	-4.7	557	-2.2303	10736.27
	Left cuneus	-47.9	-20.9	42.8	1039	-2.3188	2834.28
	Right rostral middle frontal	38.5	43	7	1224	-2.1737	14.8
	Right superior temporal	53.3	-5.2	-5.2	468	-2.8676	256.28
Area	Right pars opercularis	50.3	10.2	8.8	1242	-3.6071	58155.25
	Left paracentral	-15.8	-35.5	49.4	1197	-2.2767	7088.72
	Left lateral orbitofrontal	-53.3	-2	7.5	489	-2.1962	3218.23
	Right paracentral	12.5	-37.1	55.4	1233	-2.2555	42.55
	Right inferior parietal	34	-51.9	37.4	1133	-2.1026	7213.05
Volume	Right posterior cingulate	14	-30.4	36.6	1201	-2.0979	1416.67
	Right inferior parietal	39.5	-44.7	34.6	7	-2.0263	50.76
	Left caudal anterior cingulate	-5	18.4	26.4	2073	-3.2264	834.61
	Left orbitals	-28.7	-60.2	41.7	1103	2.3437	1202.55
	Left lateral orbitofrontal	-59.4	-6.9	9.4	412	-2.0146	835.67
Volume	Right lateral orbitofrontal	30.4	22.9	-20.3	631	-2.7411	2025.6
	Right rostral middle frontal	34.8	51	4.7	198	-2.717	1098.82
	Right pars opercularis	46.8	15.2	8.7	136	-2.717	8077.1
AD vs. MCI							
Thickness	Left inferior parietal	-43.6	-61.5	33	939	2.7022	439.37
	Left fusiform	-40	-53.7	-20.3	254	2.459	149.84
	Left superior temporal	-47.7	-25	-9.1	210	-2.5577	328.03
	Right lateral occipital	26.1	-93.9	3.7	363	3.4944	363
	Right inferior parietal	37.7	-71.7	42.8	1129	3.3654	646.24
Area	Right superior temporal	50.7	-14.3	-2.4	722	-2.9715	342.28
	Left superior parietal	28.4	-51	42.7	1702	-2.5085	642.76
	Left precentral	32.2	-21.8	60.8	109	1.8969	51.54
	Left paracentral	14.1	-36.7	52.4	238	-1.8959	79.68
	Right inferior parietal	-35.2	-87.2	13.7	50	-1.8099	34.53
Volume	Right precentral	-54.2	-1.1	7.1	51	-1.7244	21.34
	Right superior frontal	-7.4	4	66.5	34	1.6541	17.86
	Left superior parietal	-28.5	-58.8	40	540	3.5868	216.1
	Left superior frontal	-8.5	41.2	30.3	48	-2.6334	33.98
	Left caudal anterior cingulate	-4.9	11.3	32.1	314	-2.549	150.07
Volume	Right entorhinal	21.5	-8.9	-29.3	207	-3.1433	55.69
	Right lateral orbitofrontal	42.8	27.8	-13.7	198	-3.1034	125.01
	Right superior parietal	32.1	-44.2	41.2	115	-2.5309	40.29
HC vs. MCI							
Thickness	Left insula	-36.4	-9.4	-11.7	811	-3.5988	309.94
	Left precuneus	-6	-68.9	41.7	628	2.3682	322.02
	Left lingual	-29.3	-44.5	-6.6	612	-2.7175	279.16
	Right insula	35.8	-10.6	-7.4	1154	-3.1385	436.62
	Right pars triangularis	38.9	31.7	1	372	-2.1264	204.87
Area	Right inferior parietal	35.1	-72	40.9	285	-2.7121	152.2
	Left superior frontal	-17.8	31.5	49.6	237	1.7293	154.88
	Left postcentral	-52.1	-22.7	50.7	264	1.7286	122.75
	Left superior parietal	-32	-49.3	47.3	141	-1.7572	66.04
	Right supramarginal	53.4	-47.4	35	1336	2.7163	676.85
Volume	Right fusiform	34.7	-12	-34.1	551	2.0892	322.84
	Right precuneus	18.2	-77.3	27.7	482	1.7491	313.36
	Right precentral	20.7	-30.6	53.9	328	-1.9165	115.45
	Left supramarginal	52.1	-46.3	22.6	441	2.7521	210.23
	Left cuneus	17.1	-69.5	16.8	628	2.611	481.74
Volume	Left precentral	21.2	-30.7	53.8	376	-2.1546	127.02
	Right parahippocampal	-23.8	-36.1	-15.6	278	-1.8212	127.68
	Right superior parietal	-9.1	-74.3	46.5	598	2.5199	303.67
	Right superior frontal	-18.1	33.3	39.6	210	2.6035	114.72
MCIs vs. MCIs							
Thickness	Left inferior parietal	-46.3	-60	11.1	2770	-3.7613	1427.48
	Left superior temporal	-43.5	-0.4	-30.8	1067	-2.6742	446.24
	Left parahippocampal	-31.7	-40.3	-10.1	550	-2.3925	239.85
	Right temporal pole	29.2	9	-38	1449	-5.5983	822.82
	Right superior temporal	62.3	-34.7	15.2	1292	-3.1646	549.97
Area	Right inferior temporal	51.6	-56.6	-3.7	882	-3.0694	507.91
	Right precentral	48.8	-6.5	40.5	858	-2.8315	351.93
	Left fusiform	-36.4	-29.5	-22	639	-3.0958	312.21
	Left lateral occipital	-19.4	-99	-15.1	326	2.6022	250.61
	Left parahippocampal	-18.8	-33.5	-14	224	-2.0347	97.59
Volume	Right superior temporal	48.1	-32.9	2.2	1515	-2.5815	579.8
	Right superior parietal	10.6	-52.7	65.1	1697	-2.2367	641.52
	Right postcentral	33.8	-29	51.9	799	-2.0859	367.23
	Left banksta	-57.9	-46.9	-1	2196	-2.6263	1162.58
	Left precentral	-36.1	-22	51.7	2736	-2.5339	1073.1
Volume	Left rostral middle frontal	-22.4	27.9	32.8	582	-2.3081	326.86
	Right superior temporal	62.3	-34.7	15.2	3392	-4.4677	1449.96
	Right precentral	49.5	-6.2	41.1	4103	-3.2472	1813.94
	Right fusiform	33.9	-37.8	-22.8	782	-3.1822	425.05

도면5



도면6



도면7

Features measure	ELM				SVM-RBF			SVM-linear		
	ACC%	SEN%	SPE%	AUC	ACC%	SEN%	SPE%	ACC%	SEN%	SPE%
Cortical thickness	85.13	92.07	85.44	0.86	80.68	85.68	83.81	77.17	83.17	73.81
Surface area	82.30	89.30	91.54	0.85	76.16	86.16	75.14	78.67	87.67	72.62
Volume	87.90	93.87	84.75	0.88	79.29	74.29	78.33	80.00	77.10	63.24
CSF	89.73	96.33	87.38	0.89	79.05	89.05	74.17	75.33	83.33	68.57
APOE + MMSE	86.45	95.13	87.00	0.93	82.03	87.03	84.67	84.16	83.05	78.79
Concatenation (all_features_set)	97.31	98.04	96.28	0.97	91.33	93.33	87.57	93.50	95.5	90.58

도면8

Features measure	ELM				SVM-RBF			SVM-linear		
	ACC%	SEN%	SPE%	AUC	ACC%	SEN%	SPE%	ACC%	SEN%	SPE%
Cortical thickness	70.10	81.30	66.10	0.71	64.01	83.83	62.33	65.03	78.80	73.30
Surface area	61.60	66.70	84.30	0.63	63.45	68.10	80.11	60.67	71.23	62.85
Volume	67.80	82.10	67.10	0.69	58.20	77.92	68.56	60.05	73.37	63.73
CSF	64.70	66.00	81.40	0.73	56.07	62.75	75.73	61.23	68.71	79.37
APOE + MMSE	81.45	84.40	87.70	0.82	76.81	67.81	85.48	76.20	66.94	87.48
Concatenation (all_features_set)	87.91	92.00	97.33	0.89	83.50	88.64	76.72	78.31	74.45	82.62

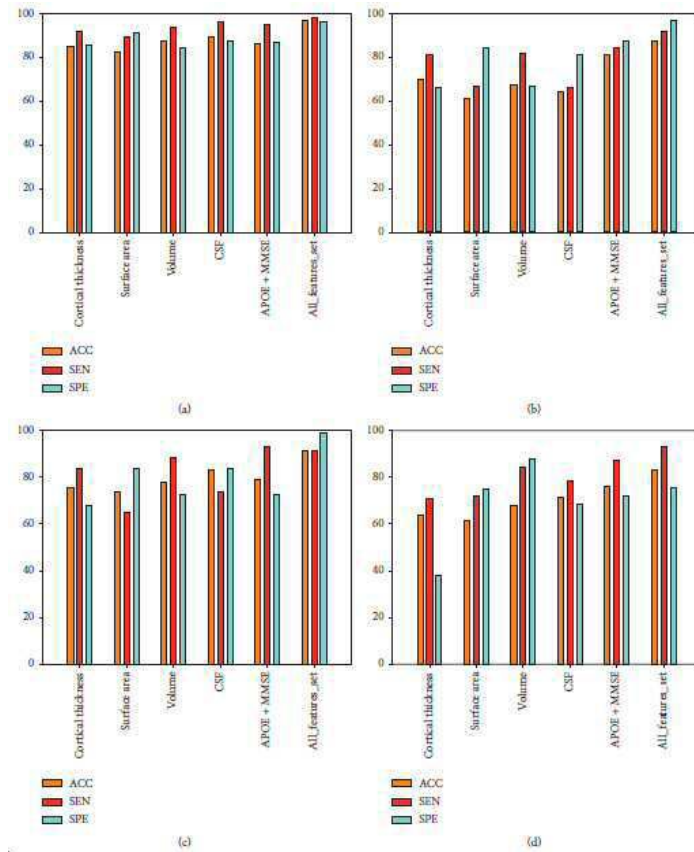
도면9

Features measure	ELM				SVM-RBF			SVM-linear		
	ACC%	SEN%	SPE%	AUC	ACC%	SEN%	SPE%	ACC%	SEN%	SPE%
Cortical thickness	75.40	84.07	67.90	0.83	74.17	80.81	71.23	67.34	73.17	77.93
Surface area	74.15	65.20	83.85	0.84	63.54	67.67	66.47	68.72	74.43	67.35
Volume	77.84	88.41	72.80	0.84	65.47	74.73	68.75	72.83	78.27	65.70
CSF	83.30	73.93	84.02	0.85	73.39	75.25	66.83	75.80	73.38	78.14
APOE + MMSE	79.37	93.25	72.97	0.89	68.29	81.73	76.68	70.23	81.24	78.05
Concatenation (all_features_set)	91.72	91.23	99.13	0.93	81.70	83.68	87.49	85.65	78.54	89.26

도면10

Features measure	ELM				SVM-RBF			SVM-linear		
	ACC%	SEN%	SPE%	AUC	ACC%	SEN%	SPE%	ACC%	SEN%	SPE%
Cortical thickness	63.71	71.10	38.37	0.64	57.18	65.53	60.38	50.05	71.18	68.13
Surface area	61.43	72.28	74.80	0.69	54.25	63.22	76.17	58.27	72.23	64.85
Volume	67.85	84.40	87.73	0.74	59.17	78.28	67.55	62.14	74.45	57.73
CSF	71.37	78.84	68.57	0.72	64.73	60.09	72.78	67.33	78.82	68.78
APOE + MMSE	76.09	87.13	72.09	0.79	65.53	68.81	67.43	68.08	72.21	66.33
Concatenation (all_features_set)	83.38	93.01	75.77	0.85	71.37	81.16	76.75	75.71	78.38	84.67

도면11



도면12

