(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0008233
(43) 공개일자 2022년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/70 (2018.01) *G06N 20/00* (2019.01)
G16H 30/20 (2018.01) *G16H 30/40* (2018.01)
G16H 70/00 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/70 (2018.01)
G06N 20/00 (2021.08)
(21) 출원번호 10-2021-0091149
(22) 출원일자 2021년07월12일
심사청구일자 2021년07월12일
(30) 우선권주장
1020200085844 2020년07월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
성준경
서울특별시 성북구 안암로 145
김승욱
서울특별시 성북구 고려대로 45, 406호
(74) 대리인
정은열, 김태훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

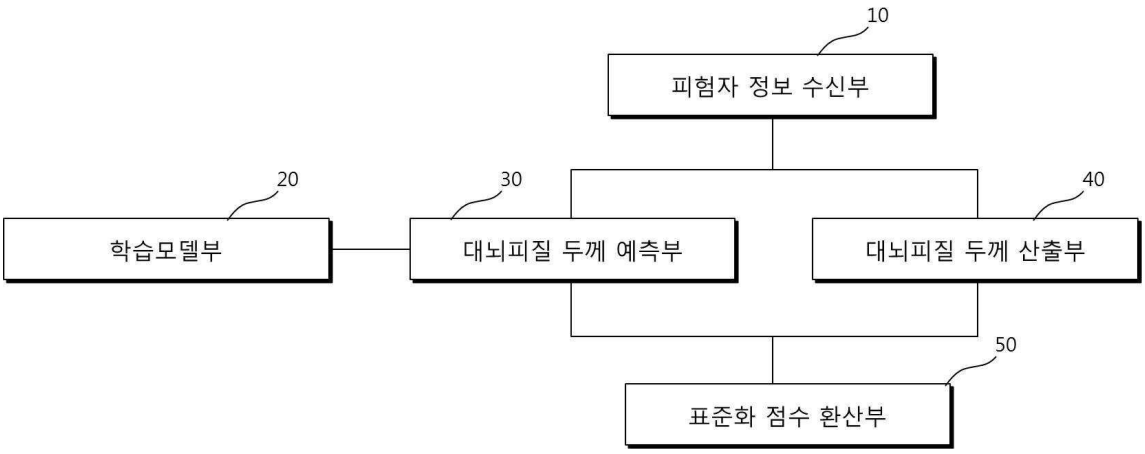
(54) 발명의 명칭 **국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템**

(57) 요 약

본 발명은 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 관한 것으로, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 뇌 MR 영상, 및 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 수신하는 피험자 정보 수신부(10), 뇌 MR 영상을 촬영한 다수의 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 정상인의 뇌

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



MR 영상의 촬영 정보를 입력으로, 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 출력하도록 기계학습된 학습모델부(20), 학습모델부(20)의 기계학습 결과, 및 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 촬영 정보를 이용하여, 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 예측부(30), 피험자의 뇌 MR 영상에서 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 산출부(40), 및 대뇌피질 두께 예측부(30)에서 산출된 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 대뇌피질 두께 산출부(40)에서 산출된 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 연산하여, 표준화 점수를 환산하는 표준화 점수 환산부(50)를 포함한다.

(52) CPC특허분류
G16H 30/20 (2018.01)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 70/00 (2021.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465028484
과제번호	2018-ER6203-01
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	만성병관리기술개발연구
연구과제명	치매환자코호트 기반 융합DB 및 파일럿 플랫폼 구축
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2019.01.08 ~ 2019.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 뇌 MR 영상, 및 상기 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 수신하는 피험자 정보 수신부;

뇌 MR 영상을 촬영한 다수의 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 상기 정상인의 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 입력으로, 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 출력하도록 기계학습된 학습모델부;

상기 학습모델부의 기계학습 결과, 및 상기 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 촬영 정보를 이용하여, 상기 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 예측부;

상기 피험자의 뇌 MR 영상에서 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 산출부; 및

상기 대뇌피질 두께 예측부에서 산출된 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 상기 대뇌피질 두께 산출부에서 산출된 상기 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 연산하여, 표준화 점수를 환산하는 표준화 점수 환산부;를 포함하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 생물학적 정보는, 성별, 나이, 및 대뇌크기를 포함하고,

상기 교육 정보는, 교육년수를 포함하며,

상기 촬영 정보는, 상기 뇌 MR 영상을 촬영한 의료센터 정보, 및 MR 영상 기기 정보 중 적어도 어느 하나 이상을 포함하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 학습모델부는,

다수의 상기 정상인의 뇌 MR 영상 각각에서 측정된 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 상기 뇌 MR 영상 영상 각각에 대응되는 상기 정상인의 성별, 나이, 교육년수, 대뇌크기, 및 촬영 정보를 포함하는 학습 데이터를 기반으로 기계학습되는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 학습모델부는,

하기 [수학식 1]에 따른 선형 혼합 모델(linear mixed effect model)로 기계학습된 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

[수학식 1]

$$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

(여기서, y는 상기 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X는 상기 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 상기 정상인의 성별,

나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z는 상기 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 촬영 정보, β는 X 관련 회귀계수, b는 Z 관련 회귀계수, ε은 상수임.)

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 학습모델부의 기계학습 결과로서, 상기 X 관련 회귀계수 및 상기 Z 관련 회귀계수가 정해지고,

상기 대뇌피질 두께 예측부는,

하기 [수학식 2]에 따라 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

[수학식 2]

$$\hat{y} = X_a\hat{\beta} + Z_a\hat{b}$$

(여기서, $\hat{y}$ 는 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X_a는 상기 피험자의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z_a는 상기 피험자의 촬영 정보, $\hat{\beta}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 X 관련 회귀계수, $\hat{b}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 Z 관련 회귀계수임.)

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 표준화 점수 환산부는,

하기 [수학식 3]에 따라 상기 표준화 점수를 산출하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

[수학식 3]

$$\omega = \frac{\hat{y} - y_r}{std(\hat{y} - y_r)}$$

(여기서, ω는 표준화 점수, y_r은 상기 대뇌피질 두께 산출부에서 산출된 상기 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값, std()는 표준표차임.)

청구항 7

청구항 1에 있어서,

산출된 상기 표준화 점수를 기반으로 신경퇴행성 질환 진단을 위한 정보를 제공하는 진단정보 제공부;를 더 포함하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 신경퇴행성 질환은,

알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 및 근위측성측색경화증으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 관한 것으로, 보다 상세하게는 선형 혼합 모델을 사용하여 뇌 MR 영상으로부터 추출한 국소부위별 대뇌피질 두께를 표준화 점수로 환산하는 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 신경이미지(neuroimage) 분석은 신경과학(neuroscience) 및 신경학(neurology) 분야에서 유용하게 활용되고 있다. 특히, 뇌 자기공명(MR) 영상을 사용해 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 뇌종양 등 다양한 임상 질환의 바이오마커를 발굴하는 연구가 활발히 진행되고 있으며, 하기 선행기술문헌의 특허문헌에 개시된 바와 같이 상기 신경퇴행성 질환의 임상적 특징을 밝히는데 대뇌피질의 두께가 활용되고 있다.

[0004] 다만, 뇌 MR 영상으로부터 산출되는 대뇌피질 두께 값은 그 MR 영상을 촬영하는 의료센터나 MR 영상 기기에 따라 유의미한 차이를 나타낸다. 따라서, 학제간 융합연구 또는 다중 코호트 연구의 경우 상기 의료센터나 MR 영상 기기의 비호환성으로 인한 차이 때문에 멀티 센터 및/또는 기기의 뇌 MR 영상 데이터를 통합해서 사용하는데 한계가 있고, 멀티 센터 및/또는 기기에서 산출된 대뇌피질 두께를 활용해 신경퇴행성 질환자의 질병 정보나 진행 정도를 파악하는데도 어려움이 있다.

[0005] 이에 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기를 통해 취득된 뇌 MR 영상 데이터를 통합하여 활용할 수 있는 방안이 절실히 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) KR 10-2018-0125372 A

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 상술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 일 측면은 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기에서 촬영한 뇌 MR 영상으로부터 추출된 국소부위별 대뇌피질 두께 데이터를 기계학습 기반으로 표준화하여 센터 및 기기간 차이를 보이지 않는 표준화 점수로 환산하는 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 뇌 MR 영상, 및 상기 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 수신하는 피험자 정보 수신부; 뇌 MR 영상을 촬영한 다수의 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 상기 정상인의 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 입력으로, 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 출력하도록 기계학습된 학습모델부; 상기 학습모델부의 기계학습 결과, 및 상기 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 촬영 정보를 이용하여, 상기 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 예측부; 상기 피험자의 뇌 MR 영상에서 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 산출부; 및 상기 대뇌피질 두께 예측부에서 산출된 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 상기 대뇌피질 두께 산출부에서 산출된 상기 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 연산하여, 표준화 점수를 환산하는 표준

화 점수 환산부;를 포함한다.

[0011] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 생물학적 정보는, 성별, 나이, 및 대뇌크기를 포함하고, 상기 교육 정보는, 교육년수를 포함하며, 상기 촬영 정보는, 상기 뇌 MR 영상을 촬영한 의료센터 정보, 및 MR 영상 기기 정보 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0012] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 학습모델부는, 다수의 상기 정상인의 뇌 MR 영상 각각에서 측정된 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 상기 뇌 MR 영상 영상 각각에 대응되는 상기 정상인의 성별, 나이, 교육년수, 대뇌크기, 및 촬영 정보를 포함하는 학습 데이터를 기반으로 기계학습될 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 학습모델부는, 하기 [수학식 1]에 따른 선형 혼합 모델(linear mixed effect model)로 기계학습될 수 있다.

[0014] [수학식 1]

[0015] $$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

[0016] (여기서, y는 상기 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X는 상기 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 상기 정상인의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z는 상기 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 촬영 정보, β는 X 관련 회귀계수, b는 Z 관련 회귀계수, ε은 상수임.)

[0017] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 학습모델부의 기계학습 결과로서, 상기 X 관련 회귀계수 및 상기 Z 관련 회귀계수가 정해지고, 상기 대뇌피질 두께 예측부는, 하기 [수학식 2]에 따라 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출할 수 있다.

[0018] [수학식 2]

[0019] $$\hat{y} = X_a\hat{\beta} + Z_a\hat{b}$$

[0020] (여기서, $\hat{y}$ 는 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X_a는 상기 피험자의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z_a는 상기 피험자의 촬영 정보, $\hat{\beta}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 X 관련 회귀계수, $\hat{b}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 Z 관련 회귀계수임.)

[0021] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 표준화 점수 환산부는, 하기 [수학식 3]에 따라 상기 표준화 점수를 산출할 수 있다.

[0022] [수학식 3]

[0023] $$\omega = \frac{\hat{y} - y_r}{std(\hat{y} - y_r)}$$

[0024] (여기서, ω는 표준화 점수, y_r은 상기 대뇌피질 두께 산출부에서 산출된 상기 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값, std()는 표준표차임.)

[0025] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 산출된 상기 표준화 점수를 기반으로 신경퇴행성 질환 진단을 위한 정보를 제공하는 진단정보 제공부;를 더 포함할 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 및 근위측성측색경화증으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 특징 및 이점들은 첨부도면에 의거한 다음의 상세한 설명으로 더욱 명백해질 것이다.

[0029] 이에 앞서 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이고 사전적인 의미로 해석되어서는 아니되며, 발명자가 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다

는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

발명의 효과

[0031] 본 발명에 따르면, 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기에서 촬영한 뇌 MR 영상으로부터 추출된 국소부위별 대뇌피질 두께 데이터를 기계학습 기반으로 표준화함으로써, 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기로부터 취득된 뇌 MR 영상 데이터를 통합 사용할 수 있게 한다.

[0032] 또한, 대뇌피질 두께 대신 의료센터 및 MR 영상 기기간 차이를 보이지 않는 표준화 점수를 환산함으로써, 신경퇴행성 질환자의 질병 정보나 진행 정도를 파악하는 데 활용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 구성도이다.

도 2 내지 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 동작을 설명하기 위한 도면이다.

도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 구성도이다.

도 5는 실험예 1에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 점수를 SVM classifier를 활용하여 검증한 결과이다.

도 6은 실험예 2에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 방법을 활용한 치매 위험지수 산출 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명의 목적, 특정한 장점들 및 신규 특징들은 첨부된 도면들과 연관되어지는 이하의 상세한 설명과 바람직한 실시예들로부터 더욱 명백해질 것이다. 본 명세서에서 각 도면의 구성요소들에 참조번호를 부가함에 있어서, 동일한 구성 요소들에 한해서는 비록 다른 도면상에 표시되더라도 가능한 한 동일한 번호를 가지도록 하고 있음에 유의하여야 한다. 이하, 본 발명을 설명함에 있어서, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 관련된 공지 기술에 대한 상세한 설명은 생략한다.

[0036] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시형태를 상세히 설명하기로 한다.

[0038] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 구성도이고, 도 2 내지 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 동작을 설명하기 위한 도면이다.

[0039] 도 1 내지 도 3에 도시된 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 뇌 MR 영상, 및 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 수신하는 피험자 정보 수신부(10), 뇌 MR 영상을 촬영한 다수의 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 정상인의 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 입력으로, 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 출력하도록 기계학습된 학습모델부(20), 학습모델부(20)의 기계학습 결과, 및 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 촬영 정보를 이용하여, 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 예측부(30), 피험자의 뇌 MR 영상에서 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출하는 대뇌피질 두께 산출부(40), 및 대뇌피질 두께 예측부(30)에서 산출된 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 대뇌피질 두께 산출부(40)에서 산출된 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 연산하여, 표준화 점수를 환산하는 표준화 점수 환산부(50)를 포함한다.

[0041] 본 발명에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 기계학습(machine learning)을 기반으로 뇌 MR 영상으로부터 추출한 국소부위별 대뇌피질 두께를 표준화 점수로 환산하는 시스템에 관한 것이다. 최근 뇌 MR 영상을 분석하여 대뇌피질 두께를 관찰하고, 이를 이용해 알츠하이머병, 파킨슨병 등과 같은 신경퇴행성 질환의 임상적 특징을 밝히는 연구가 활발히 진행되고 있다. 다만, 뇌 MR 영상의 경우 그 영상을 촬영하는 의료센터나 기기에 따라 유의미한 차이를 보이므로 다양한 의료센터/기기에서 촬영된 뇌 MR 영상 데이터를 통합해서 사용하는

데 한계가 있는바, 이러한 문제점을 해결하기 위한 방안으로서 본 발명이 안출되었다.

[0042] 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 피험자 정보 수신부(10), 학습모델부(20), 대뇌피질 두께 예측부(30), 대뇌피질 두께 산출부(40), 및 표준화 점수 환산부(50)를 포함한다.

[0044] 피험자 정보 수신부(10)는 뇌 MR 영상을 촬영한 피험자의 데이터를 수신한다. 피험자의 데이터에는 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 뇌 MR 영상, 뇌 MR 영상의 촬영 정보가 포함된다. 여기서, 생물학적 정보에는 성별, 나이, 및 대뇌크기가 포함될 수 있고, 교육 정보에는 교육년수가 포함될 수 있다. 이때, 대뇌크기는 부피 값으로 표현될 수 있다. 또한, 촬영 정보에는 뇌 MR 영상을 촬영한 의료센터 정보, 및 MR 영상 기기 정보 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 대뇌피질 두께 등과 같이 뇌 MR 영상으로부터 추출되는 특징값들은 그 뇌 MR 영상을 촬영한 의료센터, MR 영상 기기 등과 같은 임의 변수(random effect)에 따라서 유의미한 차이를 나타낸다. 뿐만 아니라, 대뇌피질 두께는 대상의 성별, 나이, 교육년수 등 다양한 고정 변수(fixed effect)에 의해 일정한 경향성을 갖는 차이를 보인다. 결국, 피험자 정보 수신부(10)는, 대뇌피질 두께 값을 추출할 수 있는 뇌 MR 영상, 및 대뇌피질 두께에 영향을 미치는 변수 데이터를 수신한다.

[0046] 학습모델부(20)는 다수의 뇌 MR 영상을 이용하여 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 출력하도록 기계학습된다. 여기서, 다수의 뇌 MR 영상은 다수의 정상인의 뇌를 촬영한 MR 영상으로, 1명의 정상인에 대해 1개 이상 촬영될 수 있다. 따라서, 뇌 MR 영상은 N(N은 2 이상의 자연수) 개이고, 영상 촬영 대상자인 정상인은 M(M은 N 이상의 자연수) 명일 수 있다. 여기서, 정상인은 대뇌피질 두께와 상관관계가 있는 질환 내지 생물학적 특성을 가지지 않은 사람을 의미한다. 예를 들어, 신경퇴행성 질환을 앓고 있지 않은 사람일 수 있다. 한편, 뇌 MR 영상은 두개골 및 기타 부위를 제거한 순수 뇌 영역 영상일 수 있다.

[0047] 학습모델부(20)는 N 개의 뇌 MR 영상, 및 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 그 뇌 MR 영상의 촬영 정보를 포함하는 학습 데이터를 기반으로 기계학습될 수 있다. 일 실시예로, 뇌 MR 영상에서 다수의 영역을 선정하고, 각각의 영역에서 대뇌피질 두께 값을 추출하여 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 획득하며, 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 정상인의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 그 영상의 촬영 정보를 수집하여 학습 데이터를 생성할 수 있다. 여기서, 생물학적 정보에는 성별, 나이, 및 대뇌크기가 포함될 수 있고, 교육 정보에는 교육년수가 포함될 수 있다. 이때, 대뇌크기는 부피 값으로 표현될 수 있다. 또한, 촬영 정보에는 뇌 MR 영상을 촬영한 의료센터 정보, 및 MR 영상 기기 정보 중 적어도 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0048] 학습모델부(20)는 하기 [수학식 1]에 따른 선형 혼합 모델(linear mixed effect model)을 기반으로 구축될 수 있다.

[0049] [수학식 1]

[0050] $$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

[0051] 여기서, y는 국소부위별 대뇌피질 두께 값이고, X는 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 정상인의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기이며, Z는 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 촬영 정보이고, β는 X 관련 회귀계수이며, b는 Z 관련 회귀계수이고, ε은 상수이다.

[0052] 이에 따른 학습모델부(20)의 기계학습 결과로서, X 관련 회귀계수는 $\hat{\beta}$ 로, Z 관련 회귀계수는 $\hat{b}$ 로 각각 정해진다.

[0054] 대뇌피질 두께 예측부(30)는 학습모델부(20)의 기계학습 결과, 및 피험자 정보 수신부(10)가 수신한 피험자의 데이터를 이용하여, 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출한다. 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출함에 있어 사용되는 피험자의 데이터는 상기 피험자의 생물학적 정보, 교육 정보, 및 촬영 정보이다.

[0055] 일 실시예로, 대뇌피질 두께 예측부(30)는 하기 [수학식 2]에 따라 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출할 수 있다.

[0056] [수학식 2]

[0057] $$\hat{y} = X_a\hat{\beta} + Z_a\hat{b}$$

[0058] 여기서, $\hat{y}$ 는 상기 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값이고, X_a는 상기 피험자의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기이며, Z_a는 상기 피험자의 촬영 정보이고, $\hat{\beta}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 X 관련 회귀계수이며, $\hat{b}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 Z 관련 회귀계수이다.

[0060] 상기 [수학식 2]의 β 및 b는 학습모델부(20)의 기계학습 결과인 [수학식 1]의 회귀계수를 그대로 반영하므로, 상기 [수학식 2]에 피험자의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기와, 피험자에 대한 뇌 MR 영상 촬영 정보를 입력할 때에, 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출할 수 있다.

[0061] 한편, 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값은, 정상인을 대상으로 기계학습된 결과를 기반으로 하므로, 정상인에 대한 국소부위별 대뇌피질 두께 값과 유사하게 산출된다.

[0063] 대뇌피질 두께 산출부(40)는 피험자의 뇌 MR 영상에서 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 산출한다. 여기서, 피험자의 뇌 MR 영상은 피험자 정보 수신부(10)에서 수신된 피험자의 데이터로부터 취득될 수 있다. 이때, 대뇌피질 두께 값이 산출되는 국소부위는 학습모델부(20) 및 대뇌피질 두께 예측부(30)에서 대뇌피질 두께 값을 산출하는 국소부위와 동일한 영역이다.

[0065] 표준화 점수 환산부(50)는 대뇌피질 두께를 표준화하여 이를 점수화한다. 이러한 표준화 점수 환산부(50)는 대뇌피질 두께 예측부(30)에서 산출된 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, 및 대뇌피질 두께 산출부(40)에서 산출된 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 연산하여, 표준화 점수를 환산한다.

[0066] 일 실시예로, 표준화 점수 환산부(50)는 하기 [수학식 3]에 따라 표준화 점수를 산출할 수 있다.

[0067] [수학식 3]

[0068] $$\omega = \frac{\hat{y} - y_r}{std(\hat{y} - y_r)}$$

[0069] 여기서, ω는 표준화 점수이고, $\hat{y}$ 는 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, y_r은 상기 대뇌피질 두께 산출부(40)에서 산출된 상기 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값이며, std()는 표준편차이다.

[0070] 이에 따르면, 피험자의 정상인에 해당하는 경우, 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값($\hat{y}$)과, 뇌 MR 영상으로부터 산출된 국소부위별 대뇌피질 두께 값(y_r)이 거의 일치하므로 대략 "0"에 근접한 표준화 점수가 산출된다. 반면, 피험자가 신경퇴행성 질환 등과 같이 대뇌피질 두께와 상관관계가 있는 특정 질환이나 생물학적 특성을 가지는 경우에는 "0"에서 일정 수준 이상 벗어난 표준화 점수가 산출된다. 예를 들어, 대뇌피질 두께가 지나치게 얇아지면 알츠하이머병 위험도가 높아지는 것으로 알려졌는데, 대뇌피질 두께가 얇아진 피험자를 대상으로 표준화 점수를 환산하게 되면, 표준화 점수는 일정 수준 이상으로 "0"을 초과하게 된다.

[0072] 종합적으로, 본 발명은 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기에서 촬영한 뇌 MR 영상으로부터 추출된 국소부위별 대뇌피질 두께 데이터를 기계학습 기반으로 표준화함으로써, 뇌 MR 영상에 있어 다양한 의료센터 및 기기의 비호환성 차이를 제거할 수 있다. 결국, 대뇌피질 두께 대신 의료센터 및 MR 영상 기기간 차이를 보이지 않는 표준화 점수를 환산하여, 다양한 의료센터 및 MR 영상 기기로부터 취득된 뇌 MR 영상 데이터를 통합 사용할 수 있게 한다.

[0074] 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템의 구성도이다.

[0075] 도 4를 참고로, 본 발명의 다른 실시예에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 시스템은 진단정보 제공부(60)를 더 포함할 수 있다.

[0076] 진단정보 제공부(60)는 산출된 상기 표준화 점수를 기반으로 신경퇴행성 질환 진단을 위한 정보를 제공한다. 전술한 바와 같이, 표준화 점수는 피험자가 정상일 때와 비정상일 때에 서로 다르게 산출되므로, 그 표준화 점수를 바탕으로 신경퇴행성 질환 진단을 위한 정보를 생성하여 제공할 수 있다. 일례로, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 및 근위측성측색경화증으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 또한, 신경퇴행성 질환 진단을 위한 정보는 그 신경퇴행성 질환 위험지수를 포함할 수 있다.

[0077] 따라서, 본 발명은 신경퇴행성 질환자의 질병 정보나 진행 정도를 파악하는 데 활용될 수 있다.

[0078] 다만, 본 발명이 반드시 신경퇴행성 질환 진단 정보 제공을 위한 용도로만 사용되는 것은 아니고, 다양한 신경과학 및 신경학 분야에서 유용하게 활용될 수 있다.

[0080] 여기서, 정보 수신부(10), 학습모델부(20), 대뇌피질 두께 예측부(30), 대뇌피질 두께 산출부(40), 표준화 점수 환산부(50), 진단정보 제공부(60)는 하드웨어 또는 소프트웨어의 컴퓨팅 장치로 구현될 수 있다. 즉, 소정의 하드웨어 내부에 디지털 또는 아날로그 회로 형태로 구현되거나, 별도의 칩 또는 모듈로 구현되어 그 하드웨어에 연결될 수 있으며, 내장 메모리나 플로피 디스크, 컴팩트 디스크, USB 등과 같은 외부 메모리에 소프트웨어를 저장하고 실행하는 방식으로 구현될 수 있다. 또한, 사용자에 의해 프로그램될 수 있는 형태로 구현될 수도 있다. 나아가, 소정의 프로세서에 통합될 수도 있고, 물리적으로 분리된 별도의 장치 내에서 작동할 수도 있다.

[0082] 이하에서는 실험예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0084] 실험예 1

[0085] 공개된 ADNI, OASIS, 그 외에 지역 코호트인 삼성 서울병원, 가천대학교 길병원, 강남 세브란스 병원, 신촌 세브란스 병원 총 6개의 센터에서 정상인 뇌 MR 영상 데이터를 수집하였고, 구체적인 데이터 상황은 아래 [표 1]과 같다. 6개의 센터 데이터는 가장 널리 쓰이는 3개 종류의 MRI 벤더(Philips, GE, Siemens)를 모두 포함하고 있으며, 촬영 강도 (1.5T, 3.0T) 또한 다른, 다양한 데이터셋으로 구성되어 있다.

[0086] [표 1]

Center	Scanner	Field Strength (Tesla)	Number of Subjects (Patients)	Freesurfer Version
ADNI	GE	1.5	203 (96)	v 6.0
		3	140 (48)	v 6.0
	Philips	1.5	41 (16)	v 6.0
		3	102 (34)	v 6.0
	Siemens	1.5	167 (74)	v 6.0
		3	227 (75)	v 6.0
OASIS	Siemens	1.5	131 (56)	v 6.0
Samsung Medical Center	Philips	3	3258 (351)	v 5.1
Gacheon Medical Center	Siemens	3	115 (64)	v 5.1
Severance (Gangnam)	GE	3	167 (71)	v 5.3
Severance (Shinchon)	Philips	3	152 (81)	v 5.1

[0087]

[0089] 뇌 분할 프로그램인 Freesurfer Pipeline를 이용하여 수집한 뇌 MR 영상으로부터 68개 영역에 해당하는 국소부위별 대뇌피질 두께 값을 추출하였다. 각 대상의 68개 국소부위별 대뇌피질 두께, 나이, 성별, 교육년수, 대뇌크기를 나열한 테이블 [(68+4)×(환자 수)]을 제작하였다.

[0090] 다음에, 제작된 테이블을 학습 데이터로 아래 수학식과 같이 선형 혼합 모델(linear mixed effect model)을 제작하고 기계학습되도록 하였다.

[0091] $$y = X\beta + Zb + \varepsilon$$

[0092] (여기서, 뇌 MR 영상 각각에서 측정된 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X는 뇌 MR 영상 각각에 대응되는 대상의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z는 의료센터 및 기기 정보, β는 X 관련 회귀계수, b는 Z 관련 회귀계수, ε은 상수임)

[0094] 또한, 아래 수학식에 의거하여 피험자의 예상 대뇌피질 두께를 계산하고 표준화 점수를 환산하는 프로그램을 구축하였다.

[0095] $$\hat{y} = X_a\hat{\beta} + Z_a\hat{b}$$

[0096] $$\omega = \frac{\hat{y} - y_r}{std(\hat{y} - y_r)}$$

[0097] (여기서, $\hat{y}$ 는 피험자의 예상 국소부위별 대뇌피질 두께 값, X_a는 피험자의 성별, 나이, 교육년수, 및 대뇌크기, Z_a는 피험자의 의료센터 및 기기 정보, $\hat{\beta}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 X 관련 회귀계수, $\hat{b}$ 는 기계학습 결과로부터 정해지는 상기 Z 관련 회귀계수, ω는 표준화 점수, y_r은 피험자의 뇌 MR 영상으로부터 산출된 피험자의 국소부위별 대뇌피질 두께 값, std()는 표준표차임.)

[0099] 표준화 결과 센터 변수(center-effect)가 제거되었는지 확인하여 표준화 점수를 검증하고, 그 결과를 도 5에 나타냈다. 도 5는 실험예 1에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 점수를 SVM classifier를 활용하여 검증한 결과이다. 서포트 벡터 머신(support vector machine, SVM)은 기계학습 알고리즘(machine learning algorithm)에서 높은 정확도를 획득해온 전통적인 방법론으로서, 서포트 벡트(support vector)라는 개념으로, 특징(feature)의 비중에 영향을 받지 않고, 최대한 일반적인 모델을 생성하는 것으로 알려져 있는바, 서포트 벡터 머신을 사용하여 표준화가 잘 이루어졌는지를 검증하였다.

[0100] 도 5에 대뇌피질 두께로 센터를 예측한 결과와, 표준화 점수로 센터를 예측한 결과를 나타내었는데, 전체 이미지 데이터셋으로부터 추출한 대뇌피질 두께를 서포트 벡터 머신으로 분류한 결과 높은 정확도(평균 89.2%)로 특정 영상이 어떤 센터에서 촬영되었는지를 예측할 수 있었다. 이에 반해, 표준화 점수를 서포트 벡터 머신으로 분류한 결과는 평균 정확도 53.4%로, 특정 영상이 어떤 센터에서 촬영되었는지를 거의 예측하지 못하였다. 이로부터 표준화 점수는 센터 변수가 제거된 상태이며, 따라서 서포트 벡터 머신으로는 분류가 불가능하다고 해석할 수 있다.

[0102] 실험예 2

[0103] 10명의 환자가 차움의원(Cen A)과 삼성 서울병원(Cen B)에서 각각 촬영한 이미지를 통해 동일 환자의 타기관 데이터 표준화 성능 검증을 진행하였다.

[0104] 두 센터에서 촬영한 대뇌피질 두께를 실험예 1의 데이터셋으로 학습한 선형 혼합 모델로 계산된 표준화 점수를 실험에 사용하였다. 정상인과 환자(치매)군의 대뇌피질 두께를 학습한 분류기를 분석하면 환자별 치매 위험지수를 계산할 수 있는데, 동일한 방법으로 표준화 점수를 활용한 환자별 치매 위험지수를 계산하여 이를 비교하였

다.

[0105] 도 6은 실험예 2에 따른 국소부위별 대뇌피질 두께 표준화 방법을 활용한 치매 위험지수 산출 결과이다. 도 6에서 확인할 수 있듯이, 대뇌피질 두께를 활용한 치매 위험지수(도 6의 왼쪽)는 삼성 서울병원에서 촬영한 데이터가 대체로 더 크게 나타나는 경향을 보이는 반면, 표준화 점수를 활용해 계산한 치매 위험지수(도 6의 오른쪽)는 두 센터에서 대체로 비슷하다는 점을 확인할 수 있다. 차움의원 데이터는 선형 혼합 모델을 학습할 때 사용되지 않았음에도 불구하고, 충분히 많은 데이터로 학습된 선형 혼합 모델은 타 기관 데이터를 표준화할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0107] 이상 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 상세히 설명하였으나, 이는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명은 이에 한정되지 않으며, 본 발명의 기술적 사상 내에서 당 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 그 변형이나 개량이 가능함이 명백하다.

[0108] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속한 것으로 본 발명의 구체적인 보호 범위는 첨부된 특허청구범위에 의하여 명확해질 것이다.

부호의 설명

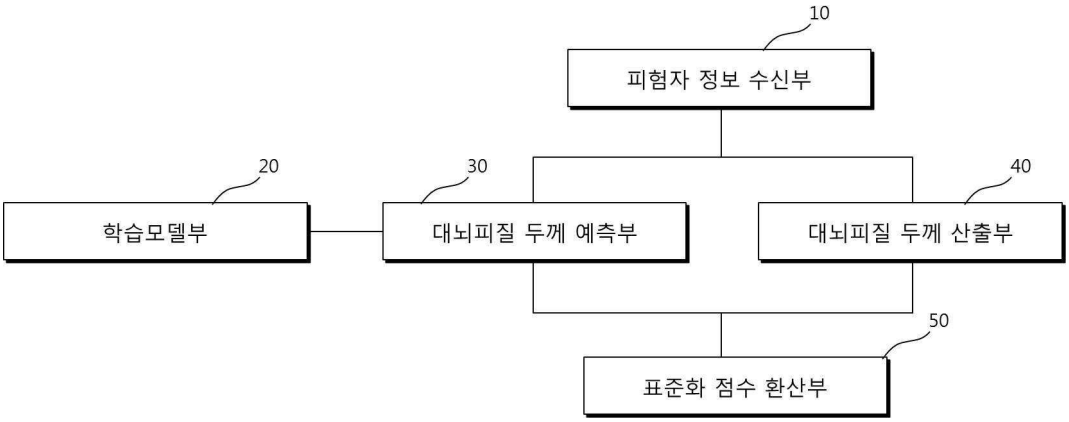
[0110] 10: 피험자 정보 수신부 20: 학습모델부

30: 대뇌피질 두께 예측부 40: 대뇌피질 두께 산출부

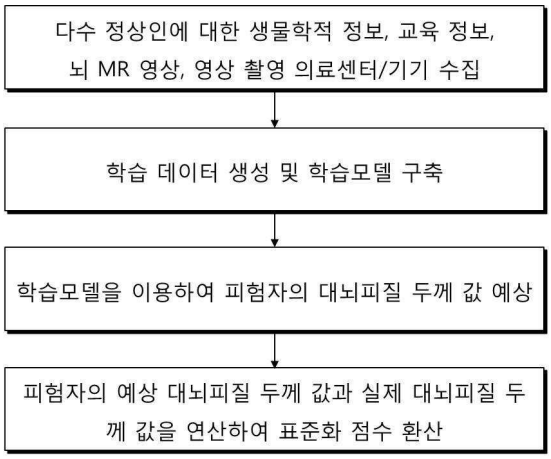
50: 표준화 점수 환산부 60: 진단정보 제공부

도면

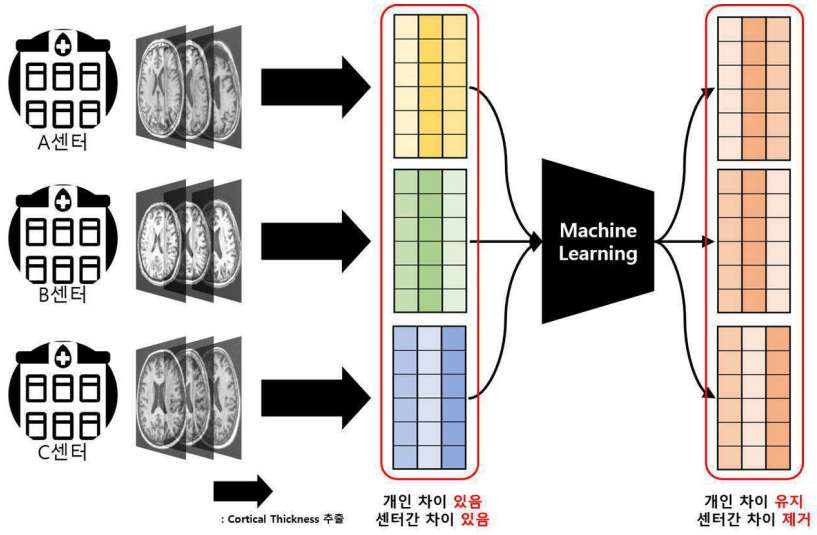
도면1



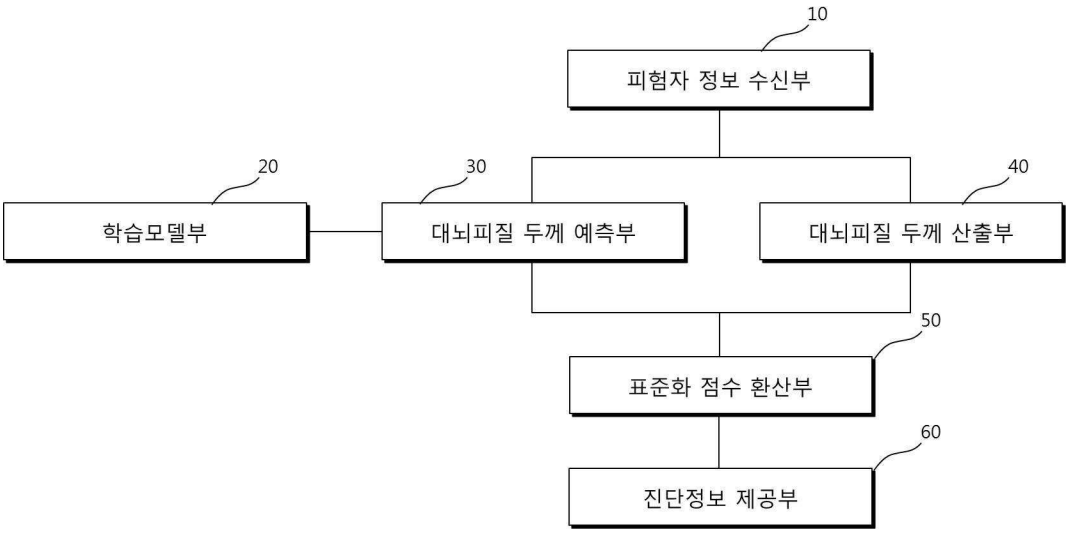
도면2


다수 정상인에 대한 생물학적 정보, 교육 정보,
뇌 MR 영상, 영상 촬영 의료센터/기기 수집
학습 데이터 생성 및 학습모델 구축
학습모델을 이용하여 피험자의 대뇌피질 두께 값 예상
피험자의 예상 대뇌피질 두께 값과 실제 대뇌피질 두께 값을 연산하여 표준화 점수 환산

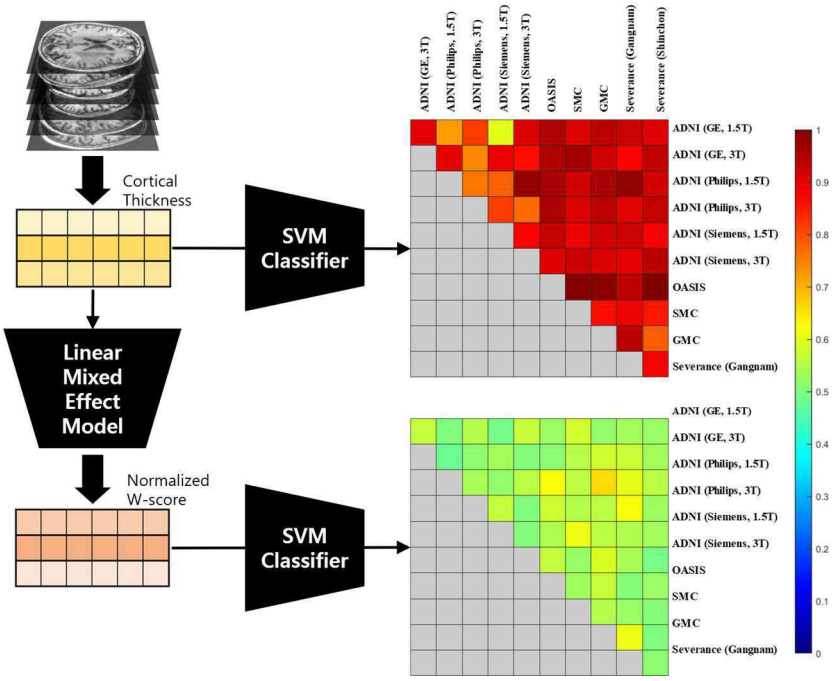
도면3


A센터
B센터
C센터
: Cortical Thickness 추출
Machine Learning
개인 차이 있음
센터간 차이 있음
개인 차이 유지
센터간 차이 제거

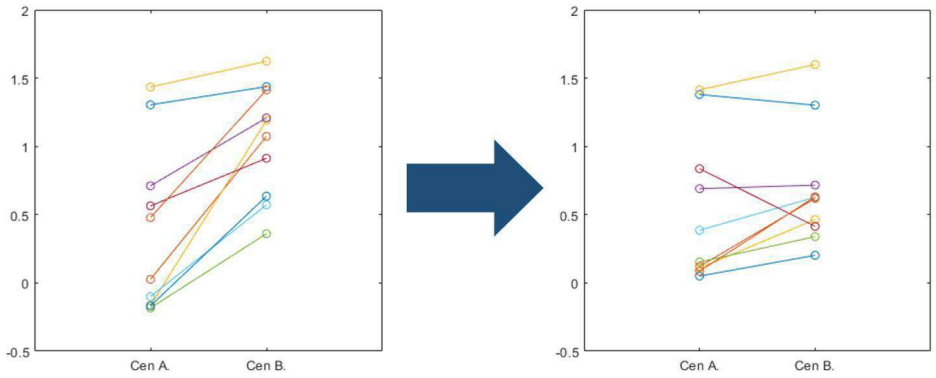
도면4


10
피험자 정보 수신부
20
학습모델부
30
대뇌피질 두께 예측부
40
대뇌피질 두께 산출부
50
표준화 점수 환산부
60
진단정보 제공부

도면5


Cortical Thickness
SVM Classifier
Linear Mixed Effect Model
Normalized W-score
SVM Classifier
ADNI (GE, 3T)
ADNI (Philips, 1.5T)
ADNI (Philips, 3T)
ADNI (Siemens, 1.5T)
ADNI (Siemens, 3T)
OASIS
SMC
GMC
Severance (Gangnam)
Severance (Shinchon)
ADNI (GE, 1.5T)
ADNI (GE, 3T)
ADNI (Philips, 1.5T)
ADNI (Philips, 3T)
ADNI (Siemens, 1.5T)
ADNI (Siemens, 3T)
OASIS
SMC
GMC
Severance (Gangnam)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0

도면6


2
1.5
1
0.5
0
-0.5
Cen A.
Cen B.
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
Cen A.
Cen B.