



등록특허 10-2579719



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월15일

(11) 등록번호 10-2579719

(24) 등록일자 2023년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2021.01) A61B 5/055 (2006.01)

G06N 3/08 (2023.01) G16H 50/20 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/4088 (2013.01)

A61B 5/0042 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0029231

(22) 출원일자 2022년03월08일

심사청구일자 2022년03월08일

(56) 선행기술조사문헌

US20120083688 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)

(72) 발명자

권구락

광주광역시 서구 화운로 24 힐스테이트 303동 303호

(74) 대리인

특허법인주원

전체 청구항 수 : 총 2 항

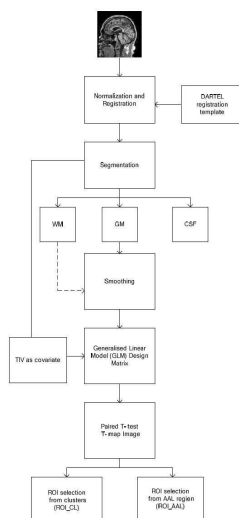
심사관 : 이재균

(54) 발명의 명칭 복셀 기반 형태측정을 이용한 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법

(57) 요약

본 발명은 보조 가우시안 평활화 및 베이지안 정규화 신경망을 사용하여 T1 MRI의 관심영역으로부터 복셀 기반 형태측정에 기반한 정상인으로부터 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/055 (2022.01)

A61B 5/7264 (2023.08)

G06N 3/08 (2023.01)

G16H 50/20 (2018.01)

A61B 2503/08 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345333992
과제번호	2021R1I1A3050703
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	치매케어를 위한 ATN(V), MRI-PET, 커넥툼 기반 진단 지원 및 진행 예측 기술
기 여 율	1/1
과제수행기관명	조선대학교산학협력단
연구기간	2021.06.01 ~ 2022.02.28

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

- 1) 자기공명영상(MRI)을 획득하는 단계;
- 2) 복셀 기반 형태측정(VBM)을 수행하는 단계;
- 3) 관심영역(ROI)을 선택하는 단계;
- 4) 관심영역의 특징을 추출하는 단계;
- 5) 가우시안 평활화하는 단계;
- 6) 신경망 훈련 단계;
- 7) 알츠하이머병을 분류하는 단계; 및
- 8) 분류 결과를 평가하는 단계;를 포함하고,

상기 복셀 기반 형태측정은 (i) 공간 정규화(spatial normalization) 및 지수화된 거짓말 대수를 통한 미분형 해부학적 등록(DARTEL), (ii) 변조(modulation) 및 분할(segmentation), (iii) 평활화(smoothing), (iv) 일반 선형 모델(GLM)을 구축 및 (v) t-map 이미지 생성을 포함하는 것이며,

상기 t-map 이미지 생성은 하기 수학식 1로 이루어지는 것이고,

상기 관심영역을 선택하는 단계는 개별 관심영역으로 생성된 각 클러스터(ROI_CL) 또는 해부학적 영역을 기준으로 자동 해부학적 라벨링(AAL) 템플릿(ROI_AAL)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 이용하는 것이며,

상기 개별 관심영역으로 생성된 각 클러스터(ROI_CL)는 하기 수학식 2로 이루어지는 것이고,

상기 관심영역의 특징을 추출하는 단계는 MarsBaR를 이용하는 것이며,

상기 신경망 훈련 단계는 베이지안 정규화 피드포워드 신경망(BR-FNN) 훈련인 것인 알츠하이머병에 대한 머신러닝 시스템에 의한 진단정보 제공방법

[수학식 1]

$$Y_i = X_i\beta + \varepsilon_i$$

(여기서 Y_i 는 i 번째 참가자에 대한 예측 기능 값이고, X_i 는 i 번째 참가자에 대한 회귀 변수의 벡터이다. β 은 복셀마다 달라지는 매개변수의 벡터이며 모델이 빌드된 후에 추정해야 한다. ε_i 는 평균이 0이고 분산이 단위 표준편차인 정규 분포 오류항이며 복셀에 따라 다르다.)

[수학식 2]

$$x' = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \times w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

(여기서 x_i 는 ROI 내부에 있는 n 개의 복셀에 대한 복셀 강도 값을 나타내고 w_i 는 복셀의 가중치이고, w_i 는 ROI 내 복셀에 대한 높은 신뢰도를 나타내는 높은 값을 가지며 w_i 값은 이상치 복셀에 대한 낮은 신뢰도를 나타내는 거의 0이다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 자기공명영상은 T1 자기공명영상인 것을 특징으로 하는 알츠하이머병에 대한 머신러닝 시

시스템에 의한 진단정보 제공방법

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 복셀 기반 형태측정을 이용한 알츠하이머병에 대한 진단정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD)은 치매의 원인이 되는 신경 퇴행성 질환으로 노인들에게 자주 영향을 미친다. 그 질병은 주로 뇌와 뇌 주요 부위에 영향을 미친다. 이 질병에서, 뇌는 다양한 영역에서 영향을 받아 뇌의 구조적, 기능적 영역에 중대한 변화를 일으킨다[1,2].

[0004] 의료 분야에서 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 양전자 방사 단층 촬영(positron emission tomography, PET) 및 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 스캔과 같은 다양한 영상 기술의 획기적인 발전을 통해 의료 전문가에 중요한 컴퓨터 지원 진단(computer aided diagnosis, CAD) 결과를 처리, 시뮬레이션 및 해석하기 위해 다양한 시도가 있었다. 마찬가지로, 알츠하이머병 진단 및 검출을 위한 CAD 시스템을 효율적으로 개발하기 위해 구조 및 기능 MRI를 주요 바이오마커로 사용하는 다양한 연구가 수행되었다. MRI는 자기장 구배 기반 신경영상 바이오 마커 기술로, 뇌를 포함한 신체 여러 부분의 진단을 위한 해부학적 및 생리학적 정보를 제공한다. 이것은 강한 자기장과 전파를 사용하여 구조 MRI (structural MRI, sMRI)라고 불리는 뇌의 구조와 부피에 대한 더 높은 품질의 사진을 생성한다. 비록 sMRI가 뇌의 기능적인 활동을 보여주지는 않지만, 건강한 뇌에 비해 AD 환자들의 뇌의 이상을 감지하는데 유용할 수 있는 뇌 조직의 내용을 반영할 수 있다. 이러한 차별적 특징들은 백색 물질이나 심실의 함량, 피질 두께, 해마 모양, 그리고 AD를 감지하기 위한 가능한 구조적 특징일 수 있는 뇌의 부피의 변화와 함께 놓여 있다. 그룹 비교 시 t-test 후 획득한 클러스터의 복셀 강도는 이러한 차이를 증폭시켜 결국 특징 추출에 대한 관심영역(region of interest, ROI)을 생성한다.

[0005] 신경 영상에서 복셀 기반 형태측정(voxel-based morphometry, VBM)[3]은 MRI 스캔에 있는 모든 복셀의 강도 값을 사용하여 뇌와 관련 부위의 해부학적 형태를 조사하는 데 사용된다. 일반적으로 서로 다른 가설 확인에 따라 두 개 이상의 환자 그룹 간의 조직 내용을 분석하기 위해 서로 다른 통계적 모수 매핑 접근 방식과 함께 사용된다. VBM은 한 번에 고려되는 각 복셀에서 회색 물질(gray matter, GM), 백색 물질(white matter, WM), 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)의 세 가지 조직 분포의 특징을 추출한다. 이는 John 등[3]이 실행한 파이프라인을 따랐고, 알츠하이머의 쉬운 구조 MRI 분류를 위하여 나중에 Savio 등[4], Busatto 등[5], Frisoni 등[6]과 Beheshti 등[7,8]이 그 뒤를 이었다. Savio 등[4]은 OASIS (Open Access Series of Imaging Studies) 데이터

세트에 VBM을 적용하여 정상 대조군(normal control, NC)으로부터 AD 환자 및 도노스티아 병원 신경과 데이터 세트의 건강한 대조군(healthy control, HC)으로부터 근육긴장도행위축 제1형(myotonic dystrophy of type 1, MD1) 환자를 검출했다. 추출된 특징은 복셀 값과 SPM t-map 영상에서 평균 및 표준 편차(mean and standard deviation, MSD)였다. 이러한 특징은 지원 벡터 머신(support vector machine, SVM)과 같은 기계 학습 도구를 사용하여 분류되었으며 81%의 가장 높은 정확도를 달성했다. Beheshti 등[7]은 유사한 기술을 적용하여 130명의 AD 및 130명의 HC를 검출하고 특징 감소(선택)를 위한 확률 분포 함수(probability distribution function, PDF)를 사용하여 관심복셀(Voxel of Interest, VOI)에서 복셀 값을 추출했으며, 나중에 SVM 및 RBF 커널을 사용하여 분류된다. ADNI 데이터 세트를 사용했으며 10배 교차 검증을 통해 최대 90%의 정확도를 보고했다. 그 후, Beheshti 등[8]은 동일한 VOI 기반 특징에 대해 7가지 특징 순위 방법을 사용하여 최대 92.48%의 높은 정확도를 가진 논문을 다시 발행했다. 한편, 기계학습 및 반복 신경 네트워크 및 의미 분할[17,18]과 같은 심층학습 기술[14-16]을 포함하는 이중 트리 복합 웨이블릿 변환(Dual-Tree Complex, Wavelet Transform, DTCWT)[9], 웨이블릿 엔트로피(wavelet entropy)[10], 특이값 분해(singular value decomposition, SVD)[11], 스케일 혼돈 인공 벌 군집(Scaled Chaotic Artificial Bee Colony, SCABC)[12], 감소된 커널 주성분 분석(Downsized Kernel Principal Component Analysis, DKPCA)과 같은 고전적인 방법을 사용한 비형량계 기반 특징 추출 기법(non-Morphometry based feature extraction technique)은 최근 NC와 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI) 사이의 AD 탐지를 위해 CAD 개발에 사용되었다. 또한, 구조적 및 기능적 신경영상 연구의 주요 발전은 AD의 조기적이고 정확한 검출의 개선으로 이어졌다[19-24].

[0006] 본 발명에서는 MRI 분류를 위해 SPM 12를 사용한 VBM 방법을 조사했다. 본 발명은 정규화된 특징 벡터의 분류를 지원하기 위해 기존의 VBM 파이프라인[3]과 제안된 특징 추출 프로세스를 결합했다. VBM 실행 파이프라인에 이어 t-test에 사용된 두 그룹(CN 및 AD/MCI)의 구분이 존재하는 영역을 보여주는 t-map 이미지를 획득했다. 획득한 t-map은 분류를 위한 특징을 생성하기 위한 ROI를 식별하는 데 사용된다. 각 그룹에 속하는 특징의 정규 분포로 분류기를 지원하기 위해, 특징 감소 없이 가장 평균 특징 벡터를 생성하는 가우스 평활(Gaussian smoothing)을 구현했다. 이후, 평활화 특징은 레이블과 함께 신경망에 공급되고 베이저안 최적화를 기반으로 훈련된다. 네트워크를 교육한 후에는 다른 데이터 집합에서 테스트하고 마지막으로 결과를 평가한다.

[0007] 본 발명은 뇌의 관심 영역(region of interest, ROI)의 복셀 기반 형태측정(voxel-based morphometry, VBM) 분석을 사용하여 환자의 T1 MRI 스캔에서 알츠하이머병을 자동 검출하기 위한 효율적인 컴퓨터 지원 진단(computer-aided diagnosis, CAD) 접근 방식을 제시한다. 이 아이디어는 ROI에서 특징 벡터의 정규 분포를 생성한 다음 나중에 베이저안 정규화 신경망(Bayesian regularized neural network, BR-NN)을 통해 분류에 사용하는 것이다. 첫 번째 데이터 세트는 74 알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD), 42개의 경도 인지 장애(mild cognitive impairment, MCI) 및 ADNI 데이터 세트의 74 대조군 정상(control normal, CN)으로 구성된다. 다른 데이터 세트는 42개의 알츠하이머 병 치매(Alzheimer's disease dementia, ADD), 42개의 정상 대조군(normal control, NC), 그리고 GARD 데이터베이스의 AD로 인한 39개의 MCI(mAD)의 MRI로 구성되어 있다. 일반인(CN/NC)을 치매환자 AD/ADD 및 MCI/mAD와 구별하기 위한 일반화된 네트워크를 구축하고자 한다. 본 발명의 성능은 특징 추출 프로세스와 데이터 평활화 프로세스에 의존한다. 여기서 핵심 프로세스는 VBM 분석에서 SPM(Statistical Parametric Mapping) t-map 영상을 생성하고 더 작은 값인 $p < 0.001$ (AD 대 CN)에 대한 두 번의 샘플 테스트 후 최적 결과를 보여주는 관심 영역(ROI)을 얻는 것이다. 결과는 AD/ADD와 CN/NC의 구별에 압도적이어서 차별적 MRI 기능에 대한 아이디어를 검증했다. 프로세스를 검증하기 위해 두 개의 데이터 세트를 실험했다. 네트워크 일반화를 검증하기 위해 ADNI 데이터 세트의 70%에서 BR-NN을 훈련하고 ADNI의 30%와 GARD 데이터 세트의 100%에서 테스트한다. 또한 AD 진단 시 상대적으로 뇌 위축의 원인이 될 수 있는 뇌 해부학적 ROI를 확인할 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 1. 한국공개특허 제2021-0067592호
(특허문헌 0002) 2. 한국공개특허 제2021-0082617호

비특허문헌

[0010]

- (비특허문헌 0001) 1. Guo, H., et al. *Front. Neurosci. Orig. Res.* 2017, 11, 615.
- (비특허문헌 0002) 2. Cuingnet, R., et al. *NeuroImage* 2011, 56, 766-781.
- (비특허문헌 0003) 3. Ashburner, J.; Friston, K.J. *NeuroImage* 2000, 11, 805-821.
- (비특허문헌 0004) 4. Savio, A., et al. *Comput. Biol. Med.* 2011, 41, 600-610.
- (비특허문헌 0005) 5. Busatto, G.E., et al. *Neurobiol. Aging* 2003, 24, 221-231.
- (비특허문헌 0006) 6. Frisoni, G.B., et al. *Neurosurg. Psychiatry* 2002, 73, 657-664.
- (비특허문헌 0007) 7. Beheshti, I.; Demirel, H. *Comput. Biol. Med.* 2015, 64, 208-216.
- (비특허문헌 0008) 8. Beheshti, I., et al. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2016, 137, 177-193.
- (비특허문헌 0009) 9. Jha, D., et al. *J. Healthc. Eng.* 2017, 2017, 9060124.
- (비특허문헌 0010) 10. Wang, S.H., et al. *Tools Appl.* 2016, 77, 10393-10417.
- (비특허문헌 0011) 11. Zhang, Y., et al. *Prog. Electromagn. Res.* 2014, 144, 171-184.
- (비특허문헌 0012) 12. Zhang, Y., et al. *Prog. Electromagn. Res.* 2011, 116, 65-79.
- (비특허문헌 0013) 13. Neffati, S., et al. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2018, 29, 121-131.
- (비특허문헌 0014) 14. Suk, H., et al. *NeuroImage* 2014, 101, 569-582.
- (비특허문헌 0015) 15. Amoroso, N., et al. *J. Neurosci. Methods* 2018, 302, 3-9.
- (비특허문헌 0016) 16. Khagi, B., et al. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 2019, 29, 297-310.
- (비특허문헌 0017) 17. Shuai, B., et al. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, Las Vegas, NV, USA, 27-30 June 2016; pp. 3620-3629.
- (비특허문헌 0018) 18. Yu, L.; Fan, G. *Multimed. Tools Appl.* 2020, 80, 1687-1706.
- (비특허문헌 0019) 19. Chincarini, A., et al. *Eur. Phys. J. Plus* 2012, 127, 135.
- (비특허문헌 0020) 20. Shaikh, T.A.; Ali, R. *Magn. Reson. Imaging* 2019, 62, 167-173.
- (비특허문헌 0021) 21. Hanyu, H., et al. *J. Neurol. Sci.* 2010, 290, 96-101.
- (비특허문헌 0022) 22. Gray, K.R., et al. *NeuroImage* 2012, 60, 221-229.
- (비특허문헌 0023) 23. Fernandez, A., et al. *Clin. Neurophysiol.* 2006, 117, 306-314.
- (비특허문헌 0024) 24. Wang, K., et al. *Hum. Brain Mapp.* 2007, 28, 967-978.
- (비특허문헌 0025) 25. Available online: https://ida.loni.usc.edu/home/projectPage.jsp?project=ADNI&page=HOME&subPage=OVERVIEW_PR (accessed on 10 February 2021).
- (비특허문헌 0026) 26. Hajnal, J.V.; Hill, D.L.G.; Hawkes, D.J. *Medical Image Registration*; CRC Press: New York, NY, USA, 2001.
- (비특허문헌 0027) 27. Jovicich, J., et al. *Neuroimage* 2006, 30, 436-443.
- (비특허문헌 0028) 28. Narayana, P.A., et al. *Magn. Reson. Imaging* 1998, 6, 271-274.
- (비특허문헌 0029) 29. Jack, C.R., Jr., et al. *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* 2008, 27, 685-691.
- (비특허문헌 0030) 30. Bladowska, J., et al. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2011, 17, MT83-MT90.
- (비특허문헌 0031) 31. Ashburner, J. *NeuroImage* 2007, 38, 95-113.

- (비특허문헌 0032) 32. Mazziotta, J., et al. Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B 2001, 356, 1293-1322.
- (비특허문헌 0033) 33. Matthew, B., et al. Hum. Brain Funct. 2003, 2, 867-879.
- (비특허문헌 0034) 34. Tzourio-Mazoyer, N., et al. NeuroImage 2002, 15, 273-289.
- (비특허문헌 0035) 35. Brett, M., et al. In Proceedings of the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan, 2-6 June 2002.
- (비특허문헌 0036) 36. MacKay, D.J. Neural. Comput. 1992, 4, 415-447.
- (비특허문헌 0037) 37. Foresee, F.D.; Hagan, M.T. In Proceedings of the 1997 International Joint Conference on Neural Networks, Houston, TX, USA, 12 June 1997; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 1997; Volume 3, pp. 1930-1935.
- (비특허문헌 0038) 38. Hagan, M.T., et al. Neural Network Design; Pws Pub: Boston, MA, USA, 1996.
- (비특허문헌 0039) 39. Nguyen, D.; Widrow, B. In Proceedings of the 1990 IJCNN International Joint Conference on Neural Networks, San Diego, CA, USA, 17-21 June 1990; pp. 21-26.
- (비특허문헌 0040) 40. Vogl, T.P., et al. Biol. Cybern. 1988, 59, 257-263.
- (비특허문헌 0041) 41. Baert, A.L., et al. Interventional Magnetic Resonance Imaging; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2012.
- (비특허문헌 0042) 42. Amoroso, N., et al. Front. Aging Neurosci. 2018, 10, 365.
- (비특허문헌 0043) 43. Available online: <https://courses.lumenlearning.com/wsu-sandbox/chapter/parts-of-the-brain-involved-with-memory/> (accessed on 1 September 2020).
- (비특허문헌 0044) 44. Rugg, M.D.; Yonelinas, A.P. Trends Cogn. Sci. 2003, 7, 313-319.
- (비특허문헌 0045) 45. Khagi, B.; Kwon, G.R. 3D CNN Design for the Classification of Alzheimer's Disease Using Brain MRI and PET; IEEE Access: Piscataway, NJ, USA, 2020.
- (비특허문헌 0046) 46. Zhang, D., et al. Neuroimage 2011, 55, 856-867.
- (비특허문헌 0047) 47. Westman, E., et al. Neuroimage 2012, 62, 229-238.
- (비특허문헌 0048) 48. Aguilar, C., et al. Psychiatry Res. Neuroimaging 2013, 212, 89-98.
- (비특허문헌 0049) 49. Available online: <https://www.oasis-brains.org/#data> (accessed on 10 February 2020).
- (비특허문헌 0050) 50. Zhou, Q., et al. IEEE Trans. Biomed. Eng. 2014, 61, 2245-2253.
- (비특허문헌 0051) 51. Papakostas, G.A., et al. Neurocomputing 2015, 150, 37-42.
- (비특허문헌 0052) 52. Khedher, L., et al. Neurocomputing 2015, 151, 139-150.
- (비특허문헌 0053) 53. Ding, Y., et al. In Proceedings of the 2015 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), Washington, DC, USA, 9-12 November 2015; pp. 409-412.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 보조 가우시안 평활화 및 베이지안 정규화 신경망을 사용하여 T1 MRI의 관심영역으로부터 복셀 기반 형태측정에 기반한 정상인으로부터 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 1) 자기공명영상(MRI)을 획득하는 단계; 2) 복셀 기반 형태측정(VBM)을 수행하는 단계; 3) 관심영역(ROI)을 선택하는 단계; 4) 관심영역의 특징을 추출하는 단계; 5) 가우시안 평활화하는 단계; 6) 신경망 훈련 단계; 7) 알츠하이머병을 분류하는 단계; 및 8) 분류 결과를 평가하는 단계;를 포함하는 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 자기공명영상은 T1 자기공명영상인 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 복셀 기반 형태측정은 (i) 공간 정규화(spatial normalization) 및 지수화된 거짓말 대수를 통한 미분형 해부학적 등록(DARTEL), (ii) 변조(modulation) 및 분할(segmentation), (iii) 평활화(smoothing), (iv) 일반 선형 모델(GLM)을 구축 및 (v) t-map 이미지 생성을 포함하는 것이고, 바람직하게 상기 t-map 이미지 생성은 하기 수학식 1로 이루어지는 것이다.

[0016] [수학식 1]

$$Y_i = X_i\beta + \varepsilon_i$$

[0017]

[0018] (여기서 Y_i 는 i번째 참가자에 대한 예측 기능 값이고, X_i 는 i번째 참가자에 대한 회귀 변수의 벡터이다. β 은 복셀마다 달라지는 매개변수의 벡터이며 모델이 빌드된 후에 추정해야 한다. ε_i 는 평균이 0이고 분산이 단위 표준편차인 정규 분포 오류항이며 복셀에 따라 다르다.)

[0019] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 관심영역을 선택하는 단계는 개별 관심영역으로 생성된 각 클러스터(ROI_CL) 또는 해부학적 영역을 기준으로 자동 해부학적 라벨링(AAL) 템플릿(ROI_AAL)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 이용하는 것이고, 바람직하게 상기 개별 관심영역으로 생성된 각 클러스터(ROI_CL)는 하기 수학식 2로 이루어지는 것이다.

[0020] [수학식 2]

$$x' = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \times w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

[0021]

[0022] (여기서 x_i 는 ROI 내부에 있는 n개의 복셀에 대한 복셀 강도 값을 나타내고 w_i 는 복셀의 가중치이고, w_i 는 ROI 내 복셀에 대한 높은 신뢰도를 나타내는 높은 값을 가지며 w_i 값은 이상치 복셀에 대한 낮은 신뢰도를 나타내는 거의 0이다.)

[0023] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 관심영역의 특징을 추출하는 단계는 MarsBaR를 이용하는 것이다.

[0024] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 신경망 훈련 단계는 베이지안 정규화 피드포워드 신경망(BR-FNN) 훈련인 것이다.

발명의 효과

[0026] 본 발명에 따른 알츠하이머병에 대한 진단정보 제공방법은 환자의 상태를 파악하는 조기 진단이 가능한 최적의 진단 수단을 제공하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 VBM에서 작업흐름(workflow)를 나타낸 것이다.

도 2는 제안된 CAD 분류 방법을 나타낸 것이다.

도 3은 3.1.1용 SPM12의 (a) GUI의 스크린샷. 3.1.2. (b) 3.3용 MarsBaR의 GUI. 화살표로 표시된 각 숫자는 이 문서의 해당 섹션을 나타낸다.

도 4는 [CN AD]=[1 -1]에 대한 ADNI SPM t-map glass view를 나타낸 것이다.

도 5는 [NC AD]=[1 -1]에 대한 GARD SPM t-map glass view를 나타낸 것이다.

도 6은 AD < CN (p < 0.001)의 클러스터로부터 선택된 ROI_CL을 나타낸 것이다.

도 7은 $AD < CN$ ($p < 0.001$)의 클러스터로부터 선택된 ROI_AAL을 나타낸 것이다.

도 8은 ROI_CL의 18개 특징 중 14번째에 대해 표시되는 가우스-가중 평활화 평균 필터, 창 크기 전후의 데이터 처리 결과를 나타낸 것이다. 파란색 곡선은 원시(raw) 데이터이고 주황색 및 빨간색 곡선은 각각 $w = 9$ 및 $w = 5$ 에 각각에 대한 평활화된(smoothened) 데이터를 나타낸 것이다.

도 9는 ADNI 데이터 세트를 훈련하여 제안한 방법으로부터 얻은 테스트 결과를 나타낸 것이다. 여기서 플롯된 곡선은 n 의 모든 값, 즉 숨겨진 레이어의 수에 대해 10번의 반복을 수행한 평균 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 ADNI 또는 GARD 데이터 세트에 대해 훈련된 BR-NN의 분류 테스트 결과를 나타낸 것이다. 이상적인 분류를 위해서는 정확도, 민감도, 특이도가 모두 100%이다. 두 데이터 세트 특징에 대한 훈련은 데이터에 과적합되고 독립적인 테스트에 대해 설득력 있는 결과를 생성하지 않을 수 있으므로 데이터 세트는 독립적으로 훈련되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 제한되는 것으로 해석되지 않는다.

[0031] <실시예 1> 영상 획득(Image Acquisition)

[0032] 본 발명에 사용된 T1-MR 영상과 데이터는 알츠하이머병 신경영상화 이니셔티브(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI) 데이터베이스에서 획득되었다[25]. 선택한 sMRI는 Siemens 스캐너를 사용하여 1.5 T에서 획득되었으며 3차원(3D) Grad-warp[26,27] 및 B1 불균일 수정(B1 non-uniformity correction)[28]에 대한 두 단계로 캘리포니아 대학 샌디에이고(UCSD) ADNI 파이프라인을 사용하여 사전 처리되었다. 각 영상 시퀀스에 대한 ADNI MRI 프로토콜의 표준화 및 획득 파라미터, 영상 아티팩트의 획득 후 수정 및 데이터 변동 최소화를 위한 기타 기술적 불균일성을 연구한 Clifford 등[29]의 작업을 고려하는 것은 중요하다. 획득한 MRI 스캔은 Nifti(.nii 형식) 3D 볼륨으로, 도 1에 표시된 대로 VBM 분석을 위해 처리할 수 있다.

[0034] <실시예 2> 참가자(Participants)

[0035] 본 발명의 첫 번째 데이터 세트는 AD 74, CN(Control normal) 74 및 40 MCI 환자의 스캔으로 구성된 ADNI에서 가져온 것이다. 훈련 및 테스트 세트는 Cuingnet 등[2]에서 선택적으로 채택되었다. 본 발명은 사용 가능한 MCI 대상이 상대적으로 적기 때문에 AD와 NC의 제한된 수를 선택했고, 따라서 분류기의 클래스별 근사치의 균형을 맞추기 위해 비교 연구를 위해 두 데이터 세트에 제한된 대상을 사용했다. 본 발명은 (공동 등록 문제를 피하기 위해) $256 \times 256 \times 166$ 의 균일한 치수를 가진 각 환자에서 하나의 MRI를 선택했다. 두 번째 데이터 세트는 42 ADD, 42 NC 및 39 mAD로 구성된 GARD에서 가져온 것이다. 대부분의 VBM 기반 작업에서 T1 스캔을 사용하고 대조도가 강화된 T1-가중 MRI가 통계적으로 유의한 차이 없이 영상 평가를 위해 T2-가중 MRI보다 유의하게 우수한 것으로 보고되었기 때문에 실험을 위해 두 데이터 세트 모두에서 T1-가중 MRI 스캔이 선호된다[30]. 자세한 인구 통계는 표 1에 나와 있다.

[0036] 표 1은 인구통계 세부정보를 나타낸 것이다. ADNI 참가자의 전체 세부 정보는 보충 파일에 포함되어 있다. CN과 NC는 일반적으로 동일한 정상 환자를 나타내며 각 데이터베이스에서 사용되는 범주 레이블, 즉 각각 ADNI 및 GARD이므로 AD 및 ADD이다. '#'은 숫자를 의미한다.

표 1

Dataset	Information	Cohort Domain		
		AD/ADD	MCI/mAD	CN/NC
ADNI	# of male/female subject	35/39	21/19	36/40
	Mean age	76.18 ± 7.46	74.46 ± 6.88	75.89 ± 5.26
GARD	# of male/female subject	24/18	24/15	24/18
	Mean age	76.25 ± 3.33	74.75 ± 3.588	76.26 ± 4.57
		75.03 ± 6.29	72.06 ± 2.89	69.66 ± 3.09

[0037]

[0039] <실시예 3> 방법론(Methodology)

[0040] 본 발명은 제안된 방법을 관련 단계별로 철저히 논의할 것이다. 도 2는 제안된 방법을 간략하게 보여준다.

[0042] 3.1. VBM SPM 모델(Model)

[0043] 모든 MRI 스캔은 SPM 모델링을 위해 모든 MRI 스캔을 준비하는 데 필요한 3.1.1과 같은 전처리 프로세스를 거친다. SPM 모델 생성을 위해 GUI 기반 SPM 도구 상자를 사용했다. 3.1.1 ~ 3.1.2는 도 3과 같이 SPM 도구 상자를 사용하여 수동으로 구현된다.

[0045] 3.1.1. Voxel 기반 모델을 위한 MRI 전처리(MRI Preprocessing for Voxel-Based Model)

[0046] VBM의 주요 프로세스에는 (i) 공간 정규화(spatial normalization) 및 지수화된 거짓말 대수를 통한 미분형 해부학적 등록(diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra, DARTEL), (ii) 변조(modulation) 및 분할(segmentation), (iii) 평활화(smoothing)가 포함된다. 공간 정규화는 균일성을 위해 모든 참가자의 볼륨을 동일한 정위 공간으로 변환한다. SPM 12 MATLAB 도구 상자는 공간 등록에 사용된다. 20-80년 사이에 IXI 데이터 세트[3]의 555명의 참가자로부터 생성된 DARTEL[31] 등록 템플릿을 사용한다. 본 발명은 초기 공간 등록 및 분할을 위해 조직 확률 맵(tissue probability maps, TPM)[32]을 참조 맵으로 사용했다. 최종 이미지는 가우스 평활화 커널 크기[8 8 8]를 사용하여 평활화되어 참가자 간 평균화 동안 기능 및 자이랄 관련 해부학의 잔여 차이로 인한 노이즈 및 영향을 억제했다. 따라서 최종적으로 GM, WM 및 CSF와 같은 각 조직 부피에 대해 복셀 1.5mm 및 치수 $121 \times 145 \times 121$ 의 정규화 변조-분할 평활화 이미지가 형성되었다. 본 발명은 GM 및 WM 볼륨을 추가 매핑 프로세스의 주요 입력으로 간주했다.

[0048] 3.1.2. SPM t-Map

[0049] 정규화된 DARTEL-래핑되고 변조된 평활화 GM 및 WM 이미지를 개별적으로 사용하여 일반 선형 모델(general linear model, GLM)을 구축하여 복셀 방식의 2-표본 t-검정(한 그룹 수학적 1을 사용하여 SPM12에서 CN 및 다른 하나는 MCI 또는 AD임):

수학적 1

$$Y_i = X_i\beta + \varepsilon_i$$

[0050]

[0052] 여기서 Y_i 는 i번째 참가자에 대한 예측 기능 값이고 X_i (디자인 매트릭스)는 i번째 참가자에 대한 회귀 변수의 벡터이다. 행렬 테스트의 경우 2-표본 t-검정 동안 X_i 는 그룹 1에 대해 [1 0], 그룹 2에 대해 [0 1]으로 설정된다. β 은 복셀마다 달라지는 매개변수의 벡터이며 모델이 빌드된 후에 추정해야 한다. 2-표본 t-검정에서는 공변량 값을 포함하여 각 그룹의 평균 대비를 나타낸다. ε_i 는 평균이 0이고 분산이 단위 SD인 정규 분포 오류항이며 복셀에 따라 다르다. 총 두개 내 용적(total intracranial volume, TIV)은 0.2의 값에서 절대 임계값을 갖는 공변량으로 설계 매트릭스에 참여했다. 이 모델은 최종 t-map 이미지를 생성하기 위해 family-wise error(FWE) 보정을 위해 $p < 0.001$ 및 Gaussian random field(GRF) 이론[33]을 사용하여 구현되었다. 여기서 p-값은 귀무 가설이 참일 확률을 나타낸다. 따라서 p-값이 낮을수록 더 나은 모델이다. SPM t-map 이미지가 생성되면 추가 특징 추출을 위해 도 3 및 도 4에서와 같이 대비를 특징으로 사용하여 복셀 기반 분석에 의해 감지된 GM 볼륨 변화가 있는 영역에 ROI 선택을 집중할 수 있다. 본 발명은 ROI의 선택과 생성을 가장 중요하고 결과 지향적인 프로세스로 간주했다. 선택한 ROI를 제대로 선택하지 않으면 좋지 않은 결과를 얻을 수 있다.

[0054] 3.2. 관심영역 선택(ROI Selection)

[0055] SPM 모델링, 즉 섹션 3.1.2., 3.2.1 및 3.2.2에서 제안한 ROI 선택 방법 후에 수행된다. 각 섹션에 설명된 대로 수동으로 수행된다. 스크린샷을 사용한 해당 결과는 각각 도 3 및 도 4에 나와 있다. 섹션 3.3은 MarsBar(또한 SPM 도구 상자 확장) 및 수동 선택을 통해 수행된다. 각 섹션에서는 프로세스가 수행되는 방식과 최종 구현을 위해 선택한 매개변수에 대해 자세히 설명한다.

[0057] 3.2.1. 별도의 ROI로 생성된 각 클러스터에서(From Each Cluster Generated into Separate ROI)

[0058] 이러한 ROI는 VBM 분석에서 생성된 t-map을 기반으로 식별된다. 도 4 내지 도 6과 같이 상당히 다르고 동일한

영역으로 묶인 영역은 클러스터로 간주된다. 생성된 클러스터는 p-값의 중요성과 사용된 오류 수정에 따라 모양과 크기가 다양하다. p-값은 0.1~0.0001 범위에서 반복 실험을 기반으로 계산되었으며 가장 높은 복셀 수(즉, $p < 0.001$)를 보고한다. 따라서 본 발명은 GM 볼륨의 t-map에서 30개의 클러스터 중에서 14개의 클러스터가 선택되고 AD 및 CN 2-샘플 t-검정에서 WM 볼륨의 t-map에서 하나의 클러스터가 선택되는 $p < 0.001$ 에 대해 선택했다. 유사하게, CN 및 MCI 2-샘플 t-검정의 GM 부피의 t-map에서 3개의 클러스터가 생성되었다. 선택된 18개의 클러스터는 각 참여 MRI에서 평균 가중 복셀 값을 얻기 위해 ROI로 직접 사용되었다. 이하에서는 이 ROI를 ROI_CL이라고 한다. 각 ROI_CL의 복셀 수는 급격하게 다르므로 각 ROI에서 모든 복셀을 누적하면 복셀 수가 상당히 많아진다. 따라서 논리적 솔루션 중 하나는 수학적 2에 명시된 평균 가중치 복셀 값을 취하여 표 2에 표시된 것처럼 각 MRI에 대해 선택된 각 ROI에 대한 단일 값을 나타내는 것이다.

수학적 2

$$x' = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \times w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

[0059]

[0060]

여기서 x_i 는 ROI 내부에 있는 n개의 복셀에 대한 복셀 강도 값을 나타내고 w_i 는 복셀의 가중치이다. 여기서 w_i 는 ROI 내 복셀에 대한 높은 신뢰도를 나타내는 높은 값을 가지며 w_i 값은 이상치 복셀에 대한 낮은 신뢰도를 나타내는 거의 0이다.

[0062]

표 2는 각 코호트의 처음 3개의 MRI에 대한 ADNI 기반 ROI_CL 특징 샘플 데이터, [-46.5 -36.0 -22.5]에서 AC_GM 클러스터로 읽고, AC는 AD 대 CN을, CM은 CN 대 MCI를 의미하며, GM은 회백질(gray matter)로부터 획득한 ROI를 의미하고, WM은 백질(white matter)을 의미하며, 좌표는 중심 위치를 나타낸다.

표 2

Location/	Target class/Label																
AC_GM cluster at [-15.0-33.0 1.5]	AC_GM cluster at [-24.0-21.0 -15.0]	AC_GM cluster at [-25.5-9.0 -13.5]	AC_GM cluster at [-30.0-27.0 -25.5]	AC_GM cluster at [-46.5-36.0 -22.5]	AC_GM cluster at [-57.0-55.5 -12.0]	AC_GM cluster at [-63.0-28.5-4.5]	AC_GM cluster at [15.0-31.5 1.5]	AC_GM cluster at [21.0-13.5 -18.0]	AC_GM cluster at [25.5-9.0 -13.5]	AC_GM cluster at [30.0-27.0 -25.5]	AC_GM cluster at [37.5-22.5 -27.0]	AC_GM cluster at [64.5-24.0 -6.0]	AC_GM cluster at [64.5-31.5 -16.5]	AC_WM cluster at [1.5-36.0 21.0]	CM_GM cluster at [-27.0-10.5 -13.5]	CM_GM cluster at [13.5-31.5 1.5]	CM_GM cluster at [27.0-9.0 -15.0]
MRI1	0.3093	0.2374	0.3281	0.2701	0.3236	0.2851	0.3153	0.4931	0.3490	0.3527	0.3216	0.3242	0.3461	0.3991	0.1228	0.2657	0.3673
AD	0.3670																
MRI2	0.3925	0.5445	0.4526	0.5315	0.3892	0.4626	0.3869	0.4416	0.5676	0.4565	0.5105	0.4238	0.3969	0.3980	0.1114	0.5032	0.3712
AD	0.4937																
MRI3	0.3253	0.3617	0.3490	0.3129	0.4553	0.4456	0.4495	0.3161	0.4353	0.3725	0.3614	0.3375	0.3813	0.3794	0.1176	0.3147	0.3229
AD	0.3914																
MRI75	0.5074	0.5122	0.5295	0.5587	0.4627	0.5046	0.4328	0.5831	0.6103	0.5532	0.5588	0.4860	0.4192	0.4568	0.1192	0.5566	0.4118
CN	0.6085																
MRI76	0.4533	0.4398	0.4810	0.4092	0.5092	0.4700	0.4434	0.5087	0.5012	0.5178	0.4451	0.4844	0.4669	0.5073	0.1567	0.4826	0.3516
CN	0.5306																
MRI77	0.5358	0.4974	0.4879	0.5012	0.4016	0.3805	0.3538	0.5088	0.6036	0.5197	0.4281	0.3673	0.3385	0.3621	0.1126	0.4999	0.4863
CN	0.5348																
MRI149	0.2897	0.4256	0.4016	0.4596	0.4078	0.3795	0.3595	0.4271	0.4182	0.4126	0.4333	0.3582	0.2984	0.3184	0.0808	0.3981	0.2601
MCI	0.4306																
MRI150	0.2912	0.3234	0.4049	0.4397	0.3846	0.3320	0.2157	0.4364	0.4046	0.3805	0.4556	0.5041	0.1985	0.3619	0.0941	0.3287	0.3490
MCI	0.3135																
MRI151	0.3904	0.6184	0.4838	0.4348	0.3609	0.3279	0.3592	0.5221	0.7012	0.6146	0.5170	0.4805	0.3935	0.3767	0.1603	0.5817	0.4235
MCI	0.6626																

[0063]

[0065]

[0066]

3.2.2. 해부학적 영역을 기반으로 한 AAL 템플릿에서(From AAL Template Based on the Anatomic Region)

각 참가자의 뇌는 해부학적 영역의 구조와 크기가 다르다. 이는 참가자들 사이에 상당한 해부학적 불일치가 존재하기 때문에 단일 참가자로부터 해부학적 ROI를 정의하고 나머지 데이터에 적용할 때 더 문제가 될 수 있다. 따라서 본 발명은 각 클러스터에서 더 많은 수의 복셀을 갖는 해부학적 영역을 선택했다. 해당 영역을 얻은 후 해당 해부학적 영역에 대한 자동 해부학적 라벨링(automated anatomic labeling, AAL)[34] 아틀라스에서 마스크를 생성하고 t-map 이미지와 함께 등록했다. AAL 아틀라스는 거시적 두뇌 구조를 나타내는 116개의 레이블이 지정된 볼륨이 있는 디지털 인간 두뇌 아틀라스이다. 따라서 이러한 마스크는 이후에 특징 추출에 사용할 수 있다. AAL 아틀라스 라벨을 사용한 t-map 이미지를 기반으로 한 뇌의 가장 중요한 영역은 ADNI 및 GARD 테스트 조건에 대해 각각 표 3 및 표 4에 표시된다. 표에서 14개의 해부학적 영역이 선택되었고 도 7과 같이 AAL 아틀라스에서 표준 ROI가 생성되었다. 이하에서는 이 ROI를 ROI_AAL이라고 한다. 본 발명은 ROI_CL에서와 같이 모든 MRI에서 각 ROI 값을 나타내는 평균 특징을 얻기 위해 동일한 가중치 기반 평균 계산을 적용했으며 일부는 표 5에 나와 있는 것처럼 입증되었다.

표 3

ADNI Test Condition	AAL Region	Number of Voxels	Mean T	SD of T	Cluster Number
CN > AD (FWE $p<0.001$)	Insula_L	508	3.5646	0.333	1
	Amygdala_L	256	7.602	0.6846	1
	Olfactory_L	107	4.3285	0.9015	1
	Amygdala_R	329	6.5708	0.9011	2
	ParaHippocampal_R	138	6.9469	0.5042	2
	Hippocampus_R	60	7.6221	0.3329	2
	Thalamus_R	1020	5.2492	0.6611	3
	Thalamus_L	981	4.4001	0.4153	3
	Hippocampus_L	13	6.2737	0.3692	4
	Temporal_Inf_L	1148	4.6223	0.6231	5
CN > MCI (FWE $p<0.001$)	Fusiform_L	490	3.9798	0.684	5
	Temporal_Inf_R	440	4.3544	0.6455	6
	Temporal_Mid_R	238	4.7228	0.6999	6
	Hippocampus_L	53	5.5327	0.1259	1
	Amygdala_L	20	5.4556	0.1059	1
	Hippocampus_R	25	5.4315	0.0893	2
	Amygdala_R	24	5.5113	0.1407	2

표 4

GARD Test Condition	AAL Region	Number of Voxels	Mean T	SD of T	Cluster Number
NC > AD (FWE $p < 0.001$)	Hippocampus_L	247	6.192	0.3964	1
	ParaHippocampal_L	212	6.4757	0.6251	1
	Amygdala_L	208	6.0849	0.2441	1
	Fusiform_L	103	6.4647	0.5286	1
	Temporal_Pole_Sup_L	90	6.2633	0.2723	1
	ParaHippocampal_R	179	6.4194	0.4744	2
	Hippocampus_R	145	6.7702	0.5669	2
	Amygdala_R	29	5.8039	0.0179	4
	Hippocampus_L	82	3.5717	0.2273	1
	Hippocampus_R	53	3.5466	0.2281	2
NC > MCI (no FWE $p < 0.001$)	Thalamus_R	19	3.4174	0.1511	2

표 5

Location	rAmygdala_L_f_img	rAmygdala_R_f_img	rFusiform_L_f_img	rHippocampus_L_f_img	rHippocampus_R_f_img	rInsula_L_f_img	rParahippocampal_L_f_img	rParahippocampal_R_f_img	rTemporal_Inf_L_f_img	rTemporal_Inf_R_f_img	rTemporal_Mid_R_f_img	rTemporal_Pole_Sup_L_f_img	rThalamus_L_f_img	rThalamus_R_f_img	Target class/Label
MR1	0.3063	0.3209	0.2122	0.1769	0.2674	0.3203	0.2141	0.2677	0.2654	0.2794	0.2672	0.2041	0.3475	0.3533	AD
MR2	0.4729	0.3926	0.3446	0.3796	0.3473	0.4205	0.4001	0.3818	0.3550	0.3068	0.3186	0.2946	0.3656	0.3195	AD
MR3	0.3469	0.3264	0.2977	0.2506	0.2616	0.3823	0.2678	0.3069	0.3429	0.3112	0.3060	0.2353	0.2274	0.2357	AD
MR75	0.5721	0.4882	0.3812	0.3908	0.4046	0.4206	0.4166	0.4157	0.3927	0.3580	0.3530	0.3380	0.4459	0.4360	CN
MR76	0.5252	0.4617	0.3808	0.3626	0.3669	0.3988	0.3864	0.3987	0.4061	0.3820	0.3699	0.3246	0.3908	0.3738	CN
MR77	0.5287	0.4413	0.3150	0.3775	0.3726	0.4020	0.4223	0.4084	0.2933	0.2943	0.2772	0.3368	0.3458	0.3355	CN
MR149	0.4055	0.3584	0.2730	0.3055	0.2877	0.3131	0.3126	0.3173	0.2794	0.2640	0.2800	0.2409	0.3247	0.3313	MCI
MR150	0.4358	0.3292	0.2948	0.2669	0.2827	0.3610	0.4250	0.4012	0.3014	0.2882	0.2119	0.4619	0.2773	0.2914	MCI
MR151	0.5278	0.5028	0.3238	0.4351	0.4315	0.4136	0.4195	0.4683	0.3103	0.3312	0.3073	0.2985	0.4123	0.4060	MCI

[0070]

[0072]

3.3. 두 유형의 ROI에서 특징 추출(Feature Extraction from Both Types of ROIs)

[0073]

ROI_CL 및 ROI_AAL 모두에서 마스크가 생성되면 ROI 분석을 위해 각 마스크가 각 환자의 모든 이미지와 융합되어 중요한 복셀만 생성하도록 추가 처리된다. 이 복셀은 차원이 더 높고 특징으로 사용하기 어렵다. 결과적으로, 특징 차원은 평균 강도 값을 얻기 위해 강도 값의 평균으로 감소된다. 각 참가자의 MRI에 대해 ROI 내에 있는 복셀을 평균화하여 단일 대표 값을 얻는다. ROI 영역이 클수록 이 값은 더 높아진다. 본 발명은 수학적 2에서와 같이 가중 평균을 사용했으며, 이는 고도로 활성화된 논바이너리 ROI에서 편향된다. ROI 선택은 일반적인 전형적인 프로세스이지만 좋은 결과를 얻기 위한 중추적인 요소가 될 수 있다. 효율적인 SPM 확장 도구인 MARSeille Boite A Region d'Interet(MarsBaR)[35]가 이 특징 추출 프로세스에 사용되었다.

[0074] VBM 기반 ROI의 경우 선택은 클러스터 크기 ROI_CL을 기반으로 수동으로 수행되었으며, 가장 많은 수의 복셀이 있는 클러스터를 선택했다(예: AD 대 CN 복셀은 ADNI 데이터 세트 t-테스트 결과 30개의 클러스터를 생성했다). 그 중 본 발명은 중요한 복셀 수를 가진 14개의 클러스터를 선택했지만 나머지 소규모 클러스터는 무시했다(보충 데이터 파일 ADNI_AD_CN_p0.001_FWE_BrainLabels 참조, 본 발명에서는 제공하지 않음). 마찬가지로 나머지 4개의 클러스터는 AD 대 CN WM t-검정 및 CN 대 MCI t-검정에서 선택되었다(보충 데이터 파일 ADNI_CN_MCI_p0.001_FWE_BrainLabels 참조, 본 발명에서는 제공하지 않음). ROI_AAL의 경우 선택한 클러스터를 AAL 템플릿과 일치시켜 중요한 해부학적 영역을 얻은 다음 해당 표준 ROI를 사용하여 특징 감지를 위해 각 ROI에서 추가 복셀 감지를 위한 마스크를 생성했다. 초기 매칭에서 AD 대 CN의 23개 ROI(GM 16개 및 WM 7개), AD 대 MCI의 ROI 9개, CN 대 MCI의 ROI 11개가 감지되었다. 본 발명은 각 클러스터와 중첩 영역에서 가장 많은 수의 복셀을 가진 것을 선택했다. 도 6 및 도 7과 같이 클러스터에서 총 18개의 ROI와 AAL 아틀라스에서 14개의 ROI가 있었으며 최상의 분류 결과를 얻기 위해 개별적으로 테스트되었다.

[0076] <실시예 4> 가우스 평활화(Gaussian Smoothing)

[0077] 각 참가자로부터 추출된 특징은 각 ROI의 가중 평균 강도 값으로, 해당 클래스에는 더 동질적이고 다른 클래스에는 이질적이어야 한다. 그러나 도 8과 같이 주의 깊게 관찰하면 원본(raw) 데이터(파란색)에 특정 지점에서 매우 비정상적인 스파이크가 포함되어 비정상적으로 간주될 수 있다. 이러한 스파이크($x = 70, 110, 120, 144$)는 평균 위치에서 극단적으로 이동하기 때문에 그래프에서 비정상적인 것으로 간주되었다(그러나 이것이 덜 유용한 특징이라는 의미는 아니며 각 특징 값은 클러스터 크기에 따라 다르고, 분포와 관련하여만 본 발명에서는 BR-NN을 사용한 정확한 분류를 위해 가우스 평활화(GS)를 사용하여 평균을 낸 비정상적으로 간주한다). 일반적으로 1차원 벡터에 대한 가우스 분포는 다음 수학적 식 3으로 작동한다.

수학적 식 3

$$G(x_{i,w}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{i,w}^2}} e^{\frac{-x_{i,w}^2}{2\sigma_{i,w}^2}}$$

[0079]

[0080] 여기서 x_i 는 각 ROI에 대한 각 이미지의 i 번째 특징에 대한 입력 값을 나타내고, $\sigma_{i,w}$ 는 각 ROI 그룹에 대한 표준 편차를 나타내며, w 는 가우시안 가중 이동 평균이 계산되는 창 크기이다. 이 창은 지정된 길이만큼 이동하고 도 8과 같이 해당 창에 대한 평균 가우스 값을 제공한다. 가우스 가중치 이동 창을 사용하면 데이터는 창 작업이 완료된 후 정규 분포로 변환된다. 창은 평균 이동 함수이므로 $\sigma_{i,w}$ 도 계속 변경되지만 최종 분포를 더 높은 창 크기에 대한 정규 분포로 근사할 수 있다. 본 발명의 경우 실험에서 $w = 9$ 를 선택했다. 도 8에서 $x = 1$ 에서 74로 분리된 오른쪽 부분은 알츠하이머병 환자의 평균값을 나타내고 $x = 75$ 에서 $x = 148$ 은 ROI_CL의 한 클러스터에서 CN 환자의 평균값을 나타낸다. 여기서 GS는 미지의 우연 분포에서 정규 분포로 데이터를 변환하여 베이저안 정규화 신경망을 사용하여 계산 부담을 덜고 분류할 수 있다. 각 벡터의 특성을 대상 클래스의 평균값으로 이동하고 해당 집단에 균질성을 가져왔다. 이는 정규화 프로세스와 유사한 데이터 정리 단계로 간주할 수 있다. 또한 더 나은 분류 결과를 위해 특징을 변환하는 특징 선택 단계를 대체할 수 있다.

[0082] <실시예 5> 베이저안 정규화 피드포워드 신경망(Bayesian Regularized Feed-Forward Neural Network, BR-FNN)

[0083] 본 발명은 NN 훈련을 위해 1992년 MacKay가 제안한 베이저안 정규화[36]를 사용했다. 이 정규화 기술은 제공 오차와 가중치의 선형 조합을 최소화하여 훈련이 끝날 때 결과 네트워크가 우수한 일반화 품질을 갖도록 한다. 1997년 후반에 Forese와 Hagan[37]은 계산 오버헤드를 줄이기 위해 BR-FNN에서 Levenberg-Marquardt(LM) 알고리즘을 사용한 최적화를 제안했다. 제공 오차와 가중치의 선형 배열을 줄이고 반복 훈련 후에 최종적으로 좋은 일반화된 네트워크를 생성한다. 베이저안 정규화는 Levenberg-Marquardt 알고리즘 내에서 발생한다. 이것은 다음 방정식을 사용하여 요약할 수 있다. $\{x_1, t_1\}, \{x_2, t_2\} \dots \{x_n, t_n\}$ 형식의 세트를 훈련하기 위해 여기서 $\{x_i, t_i\}$ 는 i 번째 항에 대한 입력 값과 해당 대상을 나타낸다. 훈련 중 오류 제곱의 합은 다음(수학적 식 4)과 같이 표시된다.

수학식 4

$$E_D = \sum_i^n (t_i - y_i)^2$$

[0085]

[0086]

여기서 t_i 는 목표값이고 y_i 는 n 개의 훈련 입력에 대한 훈련 과정에서 신경망이 예측한 응답이다. 베이지안 최적화 및 조절을 위한 목적 함수는 다음(수학식 5)과 같은 표준 형식을 나타낸다.

수학식 5

$$F(w) = \beta E_D + \alpha E_w$$

[0088]

[0089]

여기서 E_w 는 네트워크 가중치의 제곱합과 수학식 4에서 계산된 E_D 오류이다. 최적화 매개변수 α 및 β 은 각각 수학식 6 및 7과 같이 계산된다.

수학식 6

$$\alpha = \frac{\gamma}{2E_w(W)}$$

[0091]

수학식 7

$$\beta = \frac{n - \gamma}{2E_D(W)}$$

[0093]

[0094]

처음에 $\alpha = 0$ 및 $\beta = 1$, $F(w) = E_D$, 여기서 γ 는 최종 수렴이 완료될 때까지 LM 훈련 알고리즘에서 사용할 수 있는 헤세 행렬에 대한 가우스-뉴턴 근사를 사용하여 계산된 유효 매개변수 수이다[37,38]. 본 발명은 먼저 첫 번째 은닉층에 연결된 입력으로 2층 피드포워드 NN을 무작위로 초기화했으며 두 번째 레이어는 이진 분류를 위한 두 개의 출력 값만 가진 출력 레이어이다. 여기서 Nguyen-Widrow[39] 방법을 사용하여 각 은닉층에 대한 가중치와 바이어스 값을 초기화하여 레이어 뉴런의 활성화 영역이 입력 공간에 거의 균등하게 분포되도록 한다. 쌍곡선 탄젠트 시그모이드(Hyperbolic tangent sigmoid)[40]는 입력 벡터에 대해 $[-1 \ 1]$ 사이의 스쿼시 출력을 생성하기 위해 숨겨진 레이어에서 활성화 함수로 사용되는 반면 출력 레이어에서는 선형 퍼린 함수이다. 훈련 및 테스트의 무작위 분할(7:3)은 전체 특징 세트에 대해 수동으로 수행되어 분할된 훈련 세트만 BR-NN 학습에 참여하고 테스트 세트는 그대로 유지된다. 나중에 BR-NN 모델이 훈련되면 테스트 세트가 NN에 공급되어 테스트 정확도를 찾는다.

[0095]

최적의 은닉층 수를 얻기 위해 네트워크는 매번 무작위로 초기화되는 1~20개의 서로 다른 수의 은닉층에 대해 훈련되었다. 분류 성능 매개변수는 각각의 은닉층 수에 대해 10번 반복적으로 테스트되어 매번 평균 성능이 계산된다. 결과 그래프는 도 9에 나와 있다. 여기에서 훈련은 각 숨겨진 레이어에 대해 10개의 독립적인 모델을 생성한다. 즉, 최대 20개의 숨겨진 레이어에 대해 테스트할 때 총 $10 \times 20 = 200$ 개 모델이 개발되었다. 동일한 수의 은닉층이 있는 모든 10개 모델 중 손대지 않은 테스트 특징에 대해 반복적으로 통과한 후 10회 반복의 평균이 보고된다. 나중에 17개의 은닉층에서 최고의 성능이 관찰되었다. 표 6은 각 반복의 결과를 보여준다. 그 후, 이 네트워크는 평균 ROI 특징을 입력으로 사용하여 GARD 데이터 세트의 데이터 세트를 확인하는 데 사용되었다.

표 6

Test Condition	Features	Iteration									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AD vs. CN	BR-NN Hidden Layer=17										
	Validation (ADNI 30%)	[0.97 1 0.95]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.97 1 0.96]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.98 1 0.94]	[0.98 1 0.93]
	ROI_CL Testing (GARD 100%)	[0.80 0.61 1]	[0.82 0.64 1]	[0.77 0.54 1]	[0.83 0.66 1]	[0.78 0.57 1]	[0.91 0.83 1]	[0.91 0.83 1]	[0.78 0.57 1]	[0.83 0.66 1]	[0.80 0.61 1]
	Validation (ADNI 30%)	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.97 1 0.95]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.95 1 0.90]	[0.97 1 0.95]
	ROI_AAL Testing (GARD 100%)	[0.84 0.69 1]	[0.88 0.76 1]	[0.90 0.80 1]	[0.85 0.71 1]	[0.89 0.78 1]	[0.97 0.95 1]	[0.94 0.88 1]	[0.96 0.92 1]	[0.88 0.76 1]	[0.85 0.71 1]
	Validation (ADNI 30%)	[1 1 1]	[0.97 1 0.91]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.91 1 0.84]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.94 0.91 1]
	ROI_CL Testing (GARD 100%)	[0.39 0.82 0]	[0.48 1 0]	[0.38 0.79 0]	[0.44 0.92 0]	[0.48 1 0]	[0.38 0.79 0]	[0.39 0.82 0]	[0.46 0.97 0]	[0.48 1 0]	[0.41 0.87 0]
	Validation (ADNI 30%)	[1 1 1]	[0.94 1 0.875]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.94 1 0.85]	[1 1 1]	[1 1 1]	[1 1 1]	[0.97 1 0.92]	[0.97 1 0.92]
	ROI_AAL Testing (GARD 100%)	[0.43 0.89 0]	[0.44 0.92 0]	[0.43 0.89 0]	[0.41 0.87 0]	[0.48 1 0]	[0.40 0.84 0]	[0.40 0.84 0]	[0.46 0.97 0]	[0.35 0.74 0]	[0.29 0.61 0]

[0097]

[0099] GARD 데이터 세트 특징에서 BR-NN을 훈련하기 위해 동일한 프로세스가 적용되었으며 ADNI 데이터 세트 특징에 대해 동일한 조건에서 테스트되었다. ROI_CL과 ROI_AAL은 모두 특징으로 별도로 사용되었다.

[0101] <실시예 6> 성능 및 토론(Performance and Discussion)

[0103] 6.1. ROI 선택 및 중요성(ROI Selection and Its Importance)

[0104] 표 7은 참여 클래스 도메인 간의 t-test 그룹 비교에서 발견된 임상 ROI를 나타낸다. AAL 매칭을 사용하여 식별된 중요한 뇌 영역을 나열한다. 복셀 강도를 구별하기 위한 클러스터는 크게 6개 군집으로 CN 대 AD의 경우 왼쪽 측두엽, 오른쪽 및 왼쪽 시상, 왼쪽 및 오른쪽 편도체, 왼쪽 방추형, 왼쪽 뇌도 및 오른쪽 해마가 CN 대 AD의 두드러진 것이고($p < 0.001$), 반면 왼쪽 및 오른쪽 해마, 측두엽 중간엽, 오른쪽 해마 주변 영역은 CN 대 MCI에 대한 밀집 클러스터로 강조 표시되었다. 감지된 모든 클러스터 및 복셀 수에 대한 세부 정보는 보충 파일

에 표시된다(미제공). ADNI 데이터 세트를 사용하여 식별된 ROI는 더 명확하고 큰 반면 GARD 데이터 세트는 더 작고 흐릿하다(도 4 및 도 5 참조). 이는 여전히 해마와 같은 영역인 MRI 획득 프로토콜[41]의 차이 때문일 수 있다. 여전히 해마, 편도체, 측두엽, 시상은 일반적으로 AD/ADD 및 MCI/mAD 동안 악화되어 있다(표 3 및 표 4 참조, T 값은 그룹 데이터의 변동에 상대적인 차이의 크기를 측정한다. T 값이 높을수록 그룹 차이 조건의 본 발명의 귀무 가설을 지지한다. T의 SD는 T 값의 표준 편차 측정값을 나타내고 평균 T는 해당 클러스터의 복셀에 대한 모든 T 값의 평균 값을 나타낸다). 기억 상실은 주로 좌반구에서 더 두드러지는 해마, 편도체와 같은 피질 하 구조를 포함하는 변연계와 관련이 있다고 믿어진다[42]. 그러나 전두엽, 두정엽, 측두엽을 비롯한 다양한 피질 구조도 신경변성 동안 영향을 받는다[43,44]. 따라서 기억과 관련된 전반적인 뇌 구조가 알츠하이머병 기억 기능 장애 단계에서 영향을 받는다고 말하는 것이 현명하다.

[0105] 표 7은 ROI_AAL 선택을 위한 ADNI 데이터 세트의 각 코호트 t-테스트에서 각 AAL 해부학적 영역에 대한 복셀 값을 나타낸다. 굵은 글자는 ROI_AAL에 대해 선택된 ROI_CL의 영역을 나타낸다.

표 7

	Region from ROI_CL	# of Voxels	Mean T	# of Cluster	Selected Region for ROI_AAL (Alphabetically)
GM based Region (AD vs. CN)	Insula_L	508	3.5646	1	Amygdala_L
	Amygdala_L	256	7.602	1	Amygdala_R
	Amygdala_R	329	6.5708	2	Fusiform_L
	ParaHippocampal_R	138	6.9469	2	Hippocampus_L
	Hippocampus_R	60	7.6221	2	Hippocampus_R
	Olfactory_R	46	3.8332	2	Insula_L
	Temporal_Pole_Sup_R	30	5.5589	2	ParaHippocampal_L
	Thalamus_R	1020	5.2492	3	ParaHippocampal_R
	Thalamus_L	981	4.4001	3	Temporal_Inf_L
	Hippocampus_L	13	6.2737	4	Temporal_Inf_R
	Temporal_Inf_L	1148	4.6223	6	Temporal_Mid_R
	Fusiform_L	490	3.9798	6	Temporal_Pole_Sup_L
	Temporal_Mid_L	405	4.2446	6	Thalamus_L
	Temporal_Inf_R	440	4.3544	7	Thalamus_R
	Temporal_Mid_R	238	4.7228	7	
WM based Region (AD vs. CN)	Thalamus_R	124	4.0965	1	
	Hippocampus_R	79	4.7669	1	
	Thalamus_L	75	3.8945	1	
	Pallidum_R	27	4.1347	1	
	Caudate_R	26	3.6705	4	
GM based Region (AD vs. MCI)	Putamen_R	24	3.7313	4	
	Cingulum_Mid_R	64	2.7408	1	
	Insula_L	75	2.7419	2	
	Olfactory_R	61	2.6409	4	
	Temporal_Sup_R	42	2.5427	5	
	Lingual_R	79	2.5406	5	
	Insula_L	114	2.4783	6	
	Hippocampus_L	66	2.5187	10	
	Temporal_Sup_R	1475	4.6274	1	
	Temporal_Mid_R	1310	4.5555	1	
GM based Region (CN vs. MCI)	Hippocampus_R	873	5.9036	1	
	ParaHippocampal_R	730	4.6921	1	
	Temporal_Mid_L	1337	4.6585	1	
	Precuneus_L	888	4.8104	2	
	Fusiform_L	852	4.498	2	
	Hippocampus_L	667	5.6445	2	
	Temporal_Inf_L	505	4.6409	2	

[0107]

[0109] 6.2. 실험 결과(Experimental Result)

[0110] 제안하는 방법의 분류 성능은 정확도, 특이도, 민감도의 세 가지 매개변수를 기반으로 테스트되었다. 도 10은 왼쪽에 ADNI 데이터 세트 훈련 모델을 사용하고 오른쪽에 GARD 훈련 데이터 세트와 동일한 매개변수를 사용한 비교 분류 성능 결과를 보여준다. ADNI 훈련 데이터 세트의 정확도는 ROI_CL 기반 특징의 경우 GARD 테스트 세트에서 97%에서 80%로 떨어지는 반면 ROI_AAL 기반 특징에서는 정확도 저하가 그렇게 심하지 않다. 마찬가지로, GARD 훈련 데이터 세트의 정확도는 ROI_CL 특징을 사용하는 ADNI 테스트 세트에서 96%에서 91%로, ROI_AAL 특징에서는 97%에서 88%로 떨어진다. 여기에서 모든 결과는 ADNI 훈련된 BR-NN 모델에서 가져온 것이다. 처음 4개 결과는 ADNI의 30% 테스트 세트에 대한 반면 마지막 4개는 테스트 세트로 사용된 GARD 데이터 세트의 100%에 대

한 것이다. 제안된 방법의 유효성을 테스트하기 위해 일부 절제 실험을 수행하여 평활화의 필요성과 모든 특징의 중요성을 결론지었다. 또한, 본 발명은 각 실험의 시간 소모에 따른 효율성을 비교하였다. 수행된 모든 실험의 결과를 표 8에 나타내었다.

표 8

ADNI 70% Dataset Trained Experiment	Training Result:			Testing Result:		Training Result		Testing Result:		50% Top Features	
	Proposed (ROI_CL+CS+BR- -NN)	ROI_CL+BR- NN	ROI_CL+BR- NN	ROI_CL+BR- NN	ROI_CL+BR- NN	Proposed ROI_AAL+CS +BR-NN	ROI_AAL+ BR-NN	ROI_AAL+ BR-NN	ROI_AAL+ BR-NN	Proposed ROI_AAL+CS +BR-NN	Proposed ROI_AAL+CS +BR-NN
ADNI Test (AD vs. CN)	ACC	97.78 ± 1.7	70.22 ± 7.20	88.67 ± 0.7	99.56 ± 0.49	98.22 ± 0.99	62.89 ± 4.45	78.22 ± 2.78	98.51 ± 1.48		
	SEN	100 ± 0.00	66.4 ± 7.11	90.87 ± 1.37	100 ± 0.00	100 ± 0.00	56 ± 10.83	75 ± 3.21	98.96 ± 1.14		
	SPE	95.83 ± 2.22	75 ± 13.33	86.36 ± 0.5	95.65 ± 1.69	96 ± 2.24	71.5 ± 8.18	77.39 ± 4.49	100		
ADNI Test (NC vs. MCI)	ACC	96 ± 1.56	77.14 ± 10.26	72.86 ± 4.31	98.57 ± 2.02	90.86 ± 2.63	73.43 ± 10.69	80.57 ± 4.63	98 ± 1.38		
	SEN	100 ± 0.00	78.8 ± 12.23	75.45 ± 3.83	99.6 ± 1.26	89.13 ± 2.29	82.4 ± 8.68	82.31 ± 6.83	98 ± 0.52		
	SPE	89.2 ± 4.21	73 ± 8.23	68.46 ± 6.74	96 ± 3.16	94.17 ± 7.91	51 ± 11.14	75.56 ± 4.68	93 ± 4.83		
Total Training Time (s) AD vs. CN		319.0688	366.7428	319.0688	256.5436	287.4786	341.7982	287.4786	251.0212		
GARD Test (ADD vs. NC)	ACC	80.95 ± 4.45	49.75 ± 7.01	71.67 ± 1.09	66.19 ± 2.46	90.48 ± 2.45	54.64 ± 4.64	75.6 ± 0.84	90 ± 2.82		
	SEN	61.9 ± 8.91	33.85 ± 9.35	57.38 ± 2.62	64.76 ± 1.00	80.93 ± 4.89	46.43 ± 6.85	72.86 ± 1.66	80.24 ± 6.05		
	SPE	100 ± 0.00	64.52 ± 13.11	85.95 ± 2.85	67.62 ± 5.41	100 ± 0	62.86 ± 8.49	78.33 ± 1.76	99.76 ± 0.75		
GARD Test (NC vs. mAD)	ACC	41.23 ± 9.5	40.74 ± 4.16	59.75 ± 1.19	31.98 ± 7.53	46.91 ± 2.14	41.11 ± 3.99	42.35 ± 3.03	39.38 ± 6.20		
	SEN	85.13 ± 8.6	66.15 ± 15.66	31.54 ± 2.11	7.18 ± 7.13	97.44 ± 4.44	55.9 ± 9.80	73.59 ± 10.04	81.79 ± 12.87		
	SPE	8.3 ± 6.3	17.14 ± 12.13	85.95 ± 2.85	55 ± 16.51	0.00 ± 0.0	27.38 ± 8.49	13.33 ± 5.04	0 ± 0.00		
Total Training Time (s) NC vs. MCI		304.7792	912.7463	304.7792	199.8685	245.374	324.8097	245.374	379.8156		

6.3. 논의(Discussion)

본 발명의 결과는 제안한 방법이 AD 대 CN(ADD 대 NC)에 대해 좋은 분류 결과를 보여주고 결과가 두 경우 모두 좋기 때문에 두 데이터베이스에서 네트워크를 훈련할 수 있음을 시사한다. 그러나 CN vs. MCI(NC vs. mAD)의 경우 훈련생 데이터셋에서는 만족스러운 결과를 보이지만 비훈련생 데이터셋에서는 좋지 않다. 이것은 CN과 MCI의 구분이 제안된 방법에서 바람직하지 않음을 보여준다. 또한, 특성의 정밀 분석에서 가우시안 평활화 후 CN 및 MCI 특성의 특성이 CN 대 AD와 반대로 구별할 수 없음을 발견했는데, 이것이 분류기가 이들을 구별하지 못하는

이유일 수 있다. 일반적으로 AD와 CN은 CN과 MCI보다 상대적으로 더 차별적이며(이것이 본 발명의 주요 가정임), 평활화 과정에서 CN 특징은 CN 평균값에 더 가까운 경향이 있고 AD 특징도 마찬가지로, MCI 그룹(AD와 CN 사이에 있음)은 Smoother이 MCI 특징을 느슨하게 하고 특징 가중치에 따라 AD 또는 CN 특징을 따르는 경향이 있다. 이것은 또한 표 8의 ROI_CL/ROI_AAL +BR-NN 결과 열의 결과에서도 강조된다. 여기서 모든 테스트 조건, 즉 AD 대 CN 및 CN 대 MCI의 성능은 분류 전에 가우스 평활화가 매개되지 않으면 갑자기 떨어진다. 유사하게, 특징의 절반을 사용한 테스트는 비훈련자 데이터 세트, 즉 GARD 분류에 대한 정확도가 떨어진다.

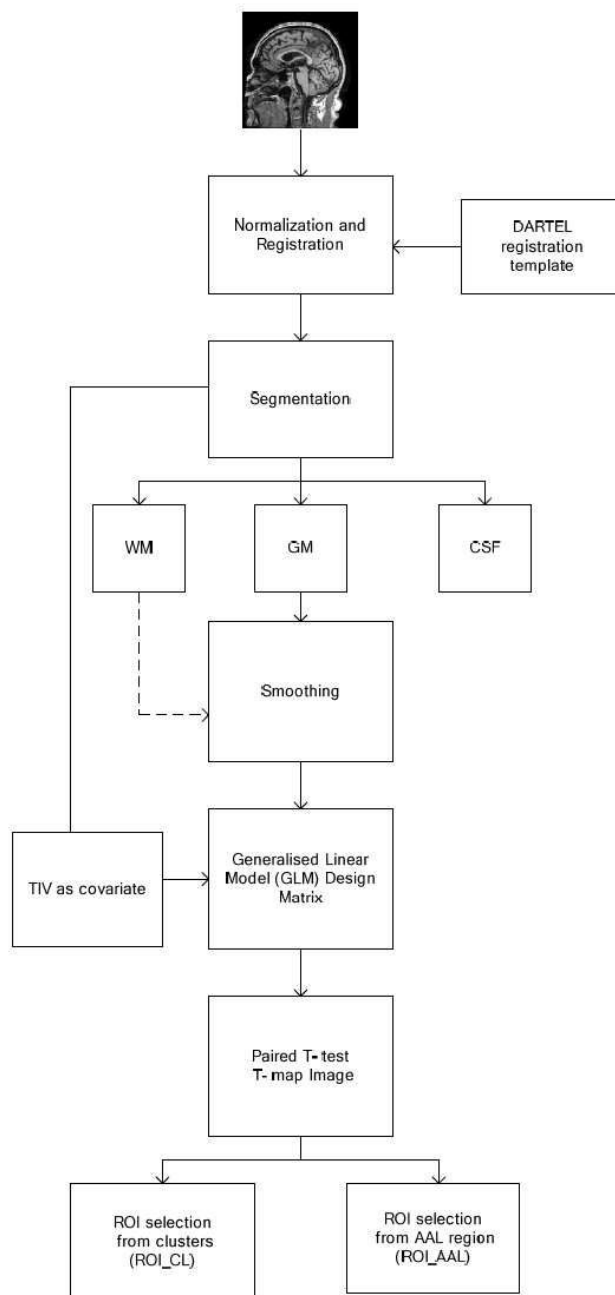
[0115] Cuingnet 등[2]은 ADNI의 AD 대 CN 독립 테스트에 대한 복셀 기반 직접 방법(ROI_CL과 유사) 및 아틀라스 기반 방법(ROI_AAL과 유사)이 피질 두께 및 해마 부피 기반 분류를 능가한다는 것을 실험에서 보여주었다. 또한 전뇌를 이용한 방법은 해마를 이용한 방법보다 90% 이상의 특이도를 보였다. 전구 AD 검출(CN 대 MCI) 외에 감도는 본 발명의 경우와 같이 상당히 낮았다. 피질 두께 및 해마 분석과 비교하여 VBM 기반 방법은 간단하고 직접적이며 SPM 소프트웨어는 Freesurfer에서 요구하는 추가 소포(등록 중 소포 오류 포함) 없이 조직 확률 맵을 생성하는 데 사용할 수 있다. 소프트웨어(<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>(2021년 2월 21일 액세스))는 많은 시간 소비와 하드웨어 작동을 담당하며, CNN과 같은 심층 신경망과 달리 독립형 분류 목적과 이미지 분류의 최첨단 성능을 주장하지만 3D MRI 스캔[45]을 위해 설계된 CNN 아키텍처가 거의 없고, 섹션 3.2 및 6.1에서 논의된 ROI 분석의 중요성을 고려하면 본 발명에서는 VBM에 관심을 가졌다. VBM에서 본 발명은 의미있는 영역의 ROI를 생성하기 위한 그룹 클러스터 차이를 추출하고 시각화하기 위해 확립된 전처리 파이프라인을 따르므로 복셀 기반 그룹 통계에서 더 구체적이다. CNN은 이미지 속성 기반 특징 추출 프로세스를 위한 기술기 손실 지도 알고리즘인 반면, 주로 ROI 탐지보다는 분류에 중점을 두었다.

[0117] <실시예 7> 결론(Conclusions)

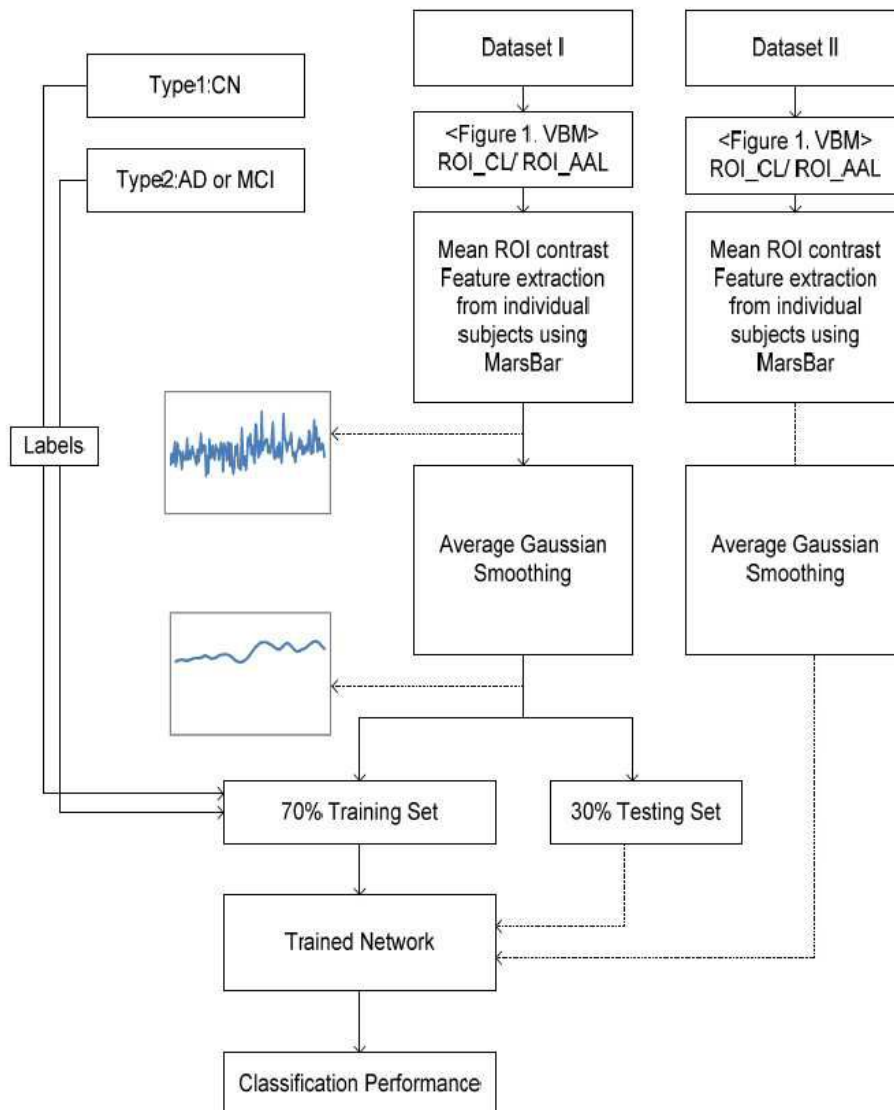
[0118] 여기서는 VBM 처리 후 얻은 t-map에서 평균 가중 특징을 추출한 다음 GS를 원시 데이터에 적용하는 효율적인 접근법을 제시한다. 이렇게 하면 분류기가 구별되는 특징을 식별하기 위해 많은 연산을 재지정하지 않도록 특징을 가우스 분포로 분산하는 데 도움이 된다. 과도한 수의 훈련 자료를 사용하면 네트워크를 과도하게 훈련시켜 과적합하기 쉬우므로 일반화를 위한 하나의 지원 아이디어이기도 한 분류기 모델의 최적 훈련을 위해 사용되는 훈련 자료는 거의 없었다. BR-NN을 사용하면 네트워크를 일반화하는 데 도움이 된다. 따라서 VBM ROI 추출된-평활화 특징을 기반으로 CN/MCI로부터 AD/ADD를 분류하는데 최적화된 접근 방식을 제시했다. 본 발명의 독창적인 점은 ROI 선택과 ROI 특징 추출에 있다. VBM의 t-test에서 생성된 모든 ROI의 복셀을 사용하는 것과 달리, 전체 ROI 복셀의 평균 가중치만 사용하여 특징을 줄이고 특징 선택을 한 번에 적용했다. 또한 AAL 맵 생성 표준 공동 등록 ROI를 사용하여 평균 가중 특징 추출에 대한 각 해부학적 영역의 t-map 생성 클러스터에 기초한 우선 순위를 본 발명에서 인식한 수준에서 일차적으로 보완한다. 그 결과를 개선하기 위해, 본 발명은 작은 창에 관한 가우스 평활화를 제안했는데, 이는 후처리에 대한 새로운 시도일 수도 있다. 베이저안 정규화 NN에 기초한 최종 분류는 이 분포를 분류하기가 시스템의 전체 성능 정확도를 향상시키는 것이 현실적으로 더 쉽다는 것을 발견한다. 또한 프로세스를 검증하기 위해 서로에 대한 두 개의 데이터 세트를 실험했다. 요약하자면, T1-MRI를 사용하여 AD/ADD 탐지를 최적화하고 일반화하기 위해 제안된 방법은 이전에 사용한 VBM 기반 방법에 비해 크게 개선되는 동시에, 뇌 ROI에 대한 연구 결과는 임상가가 향후 발견을 위해 이러한 특정 영역에 초점을 맞추는 데 도움이 될 수 있다.

도면

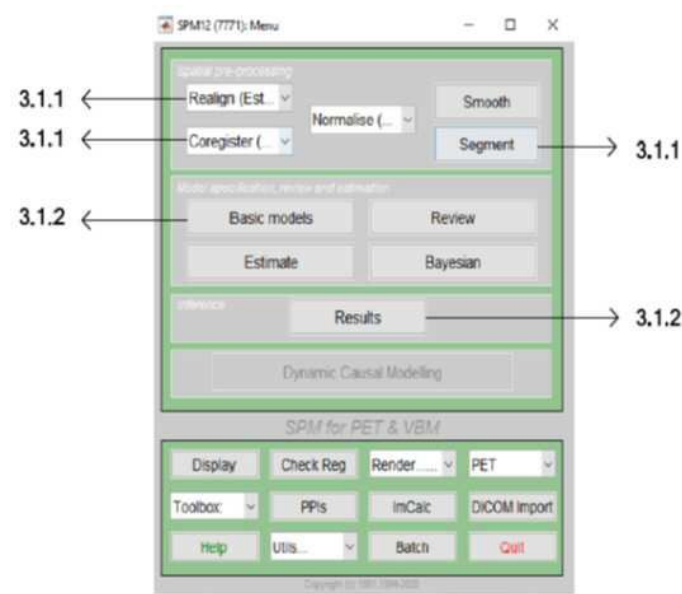
도면1



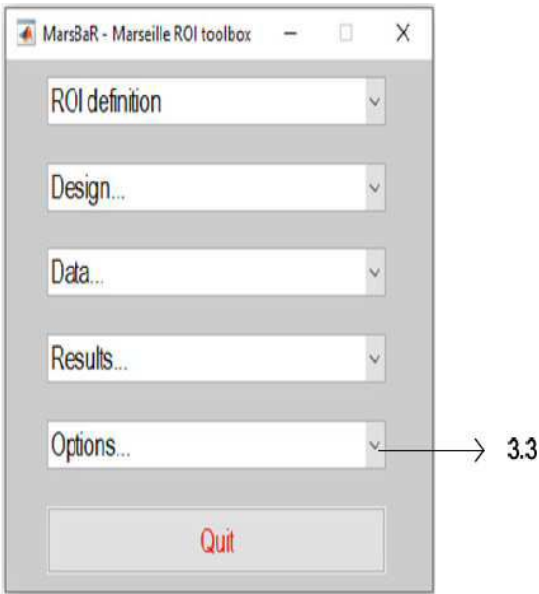
도면2



도면3

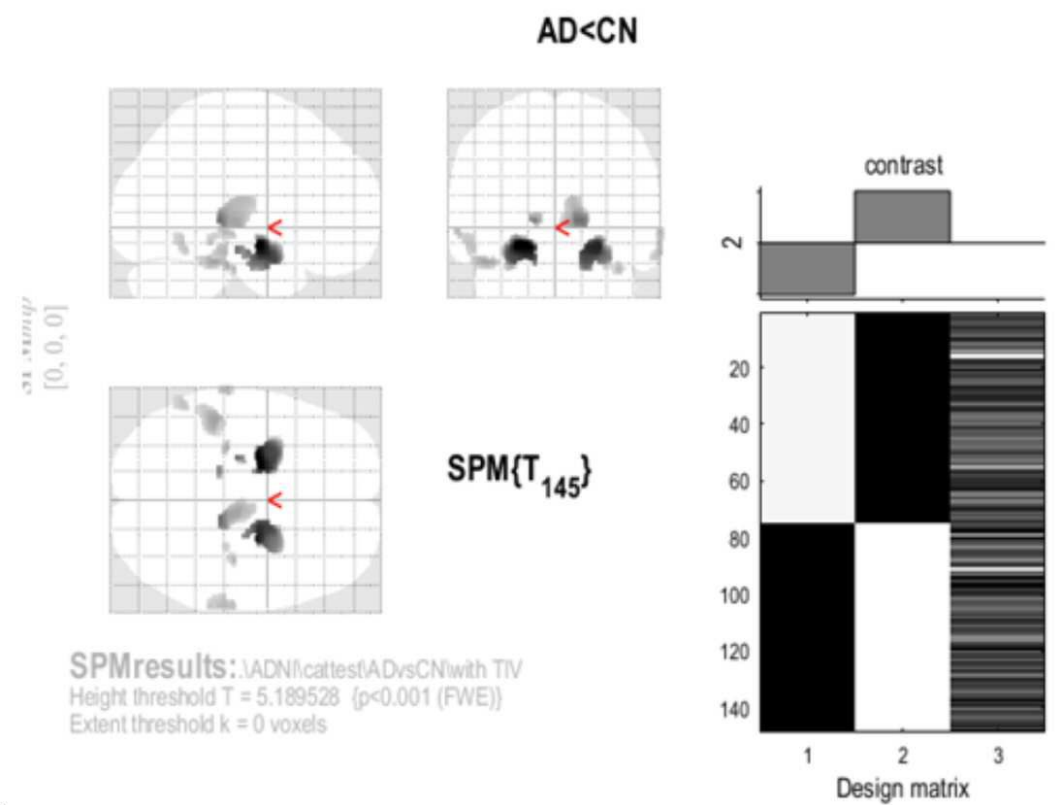


(a)

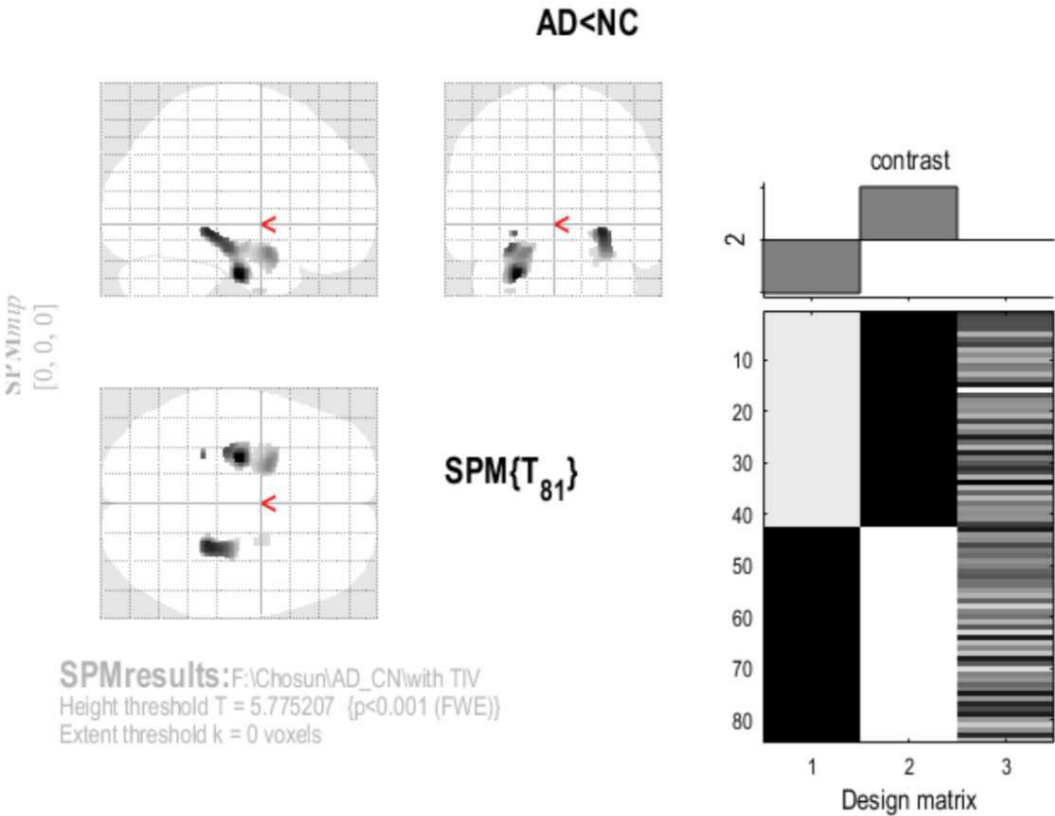


(b)

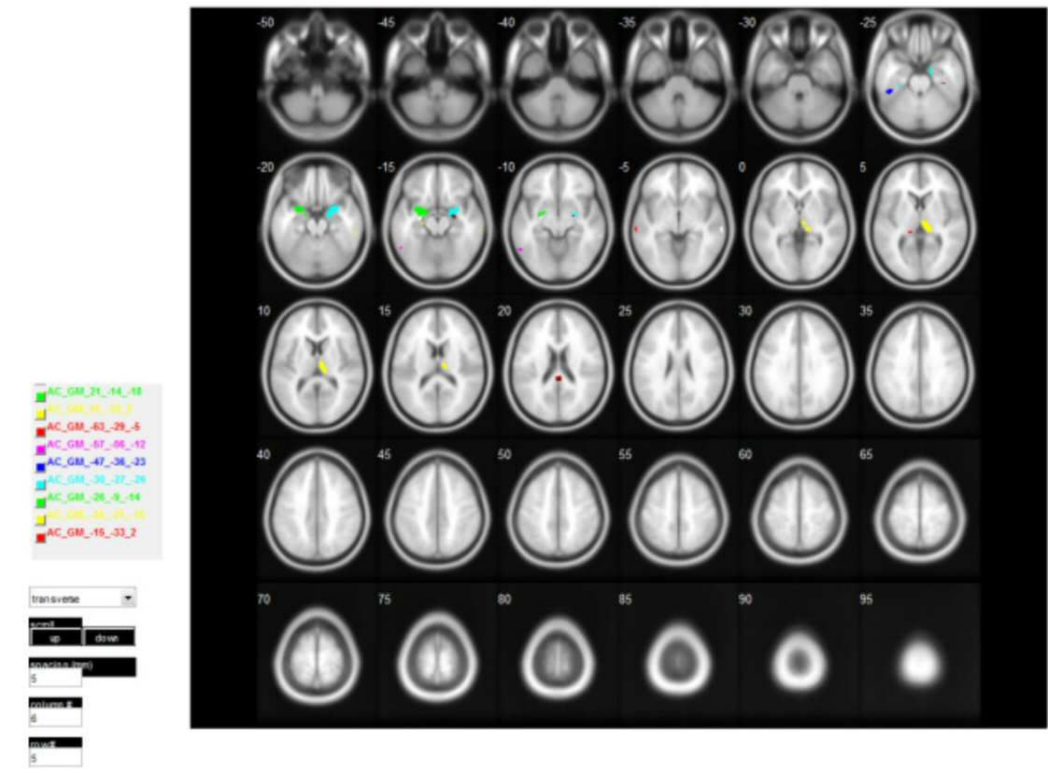
도면4



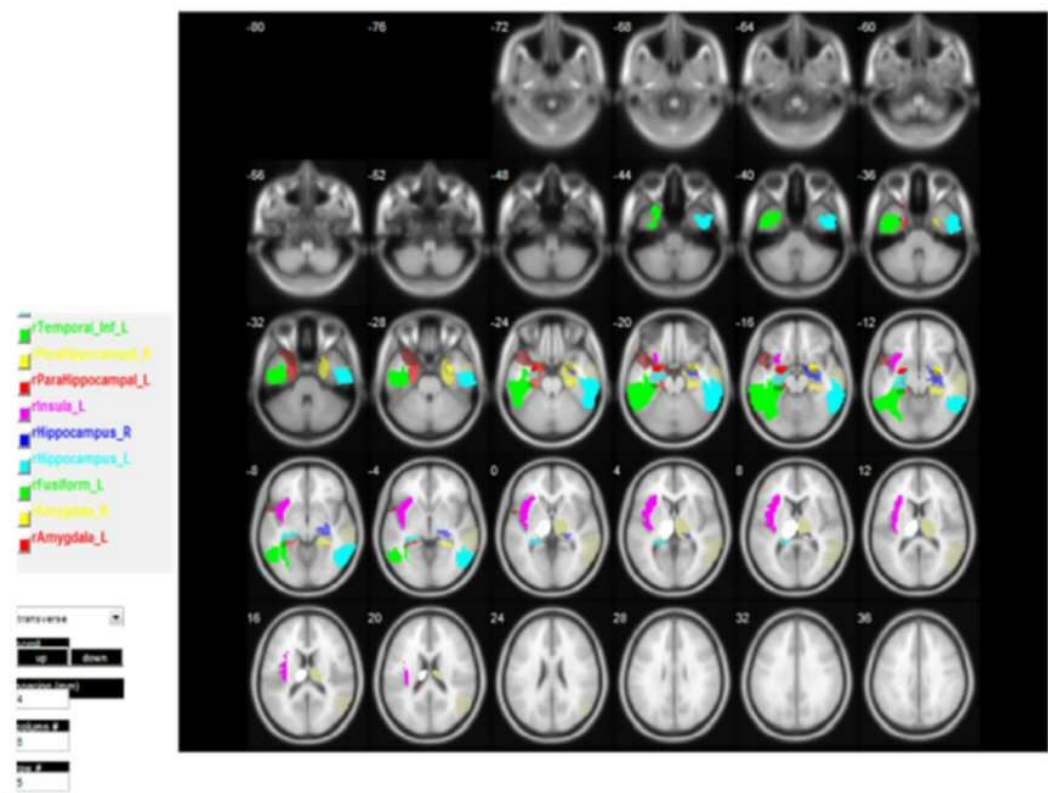
도면5



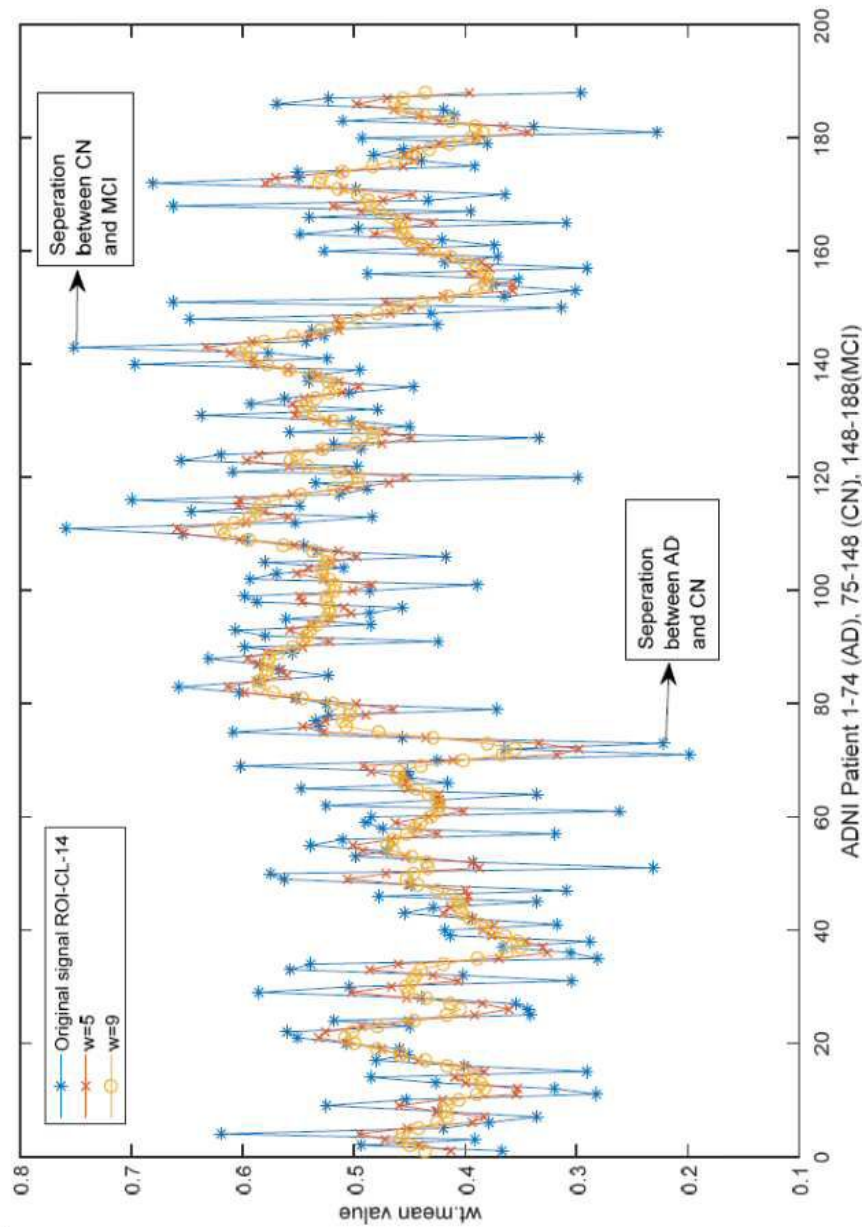
도면6



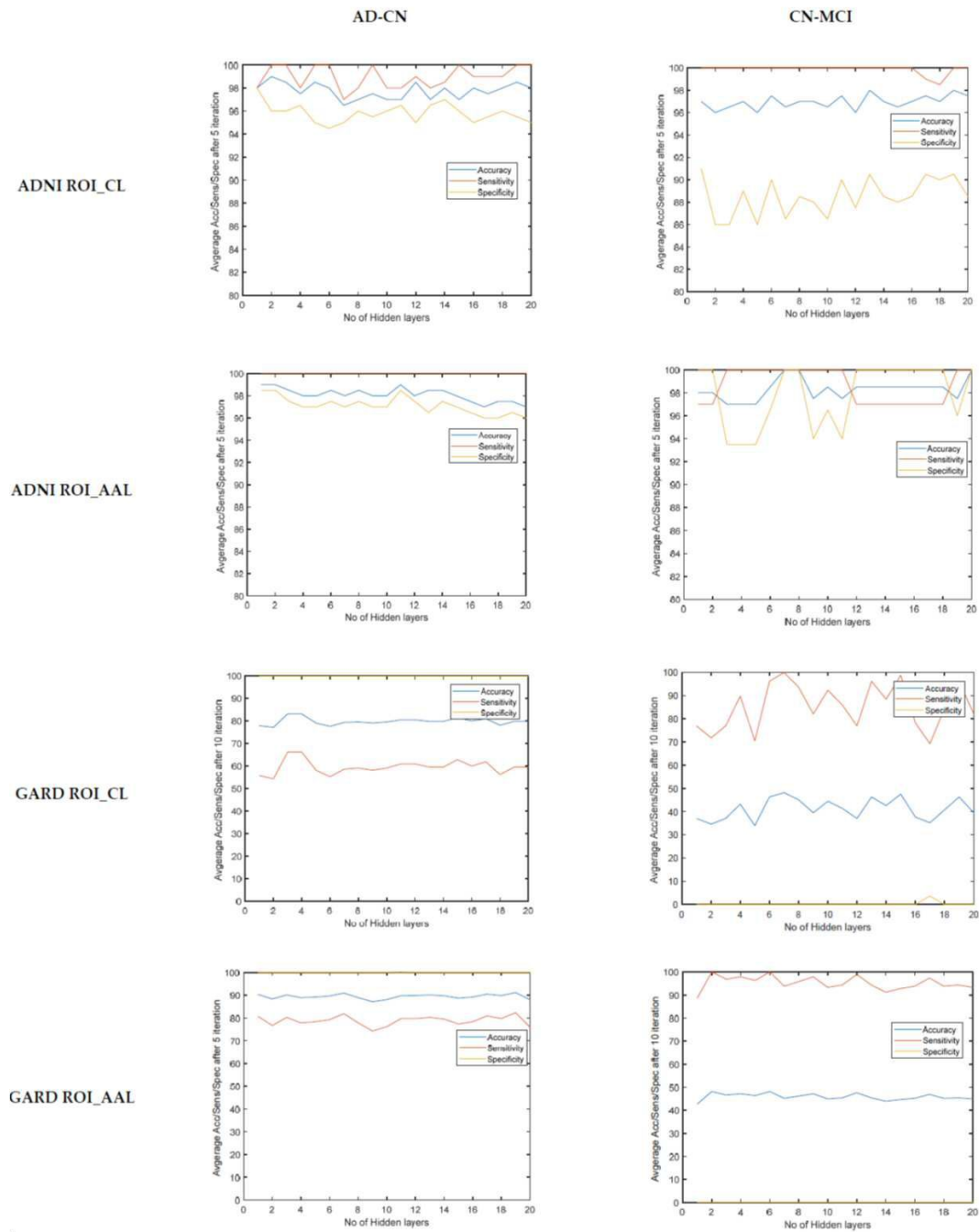
도면7



도면8



도면9



도면10

