



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월14일
(11) 등록번호 10-2339382
(24) 등록일자 2021년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/36 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61N 1/05 (2006.01) A61N 2/00 (2006.01)
A61N 2/02 (2006.01) A61N 7/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 1/36135 (2013.01)
A61B 5/055 (2021.01)

(21) 출원번호 10-2021-0046115

(22) 출원일자 2021년04월08일

심사청구일자 2021년04월08일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020200086316 A*

KR1020170097324 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박해정

경기도 고양시 일산동구 위시티1로 7, 506동 1701호(식사동, 위시티블루밍5단지아파트)

강지영

부산광역시 동래구 아시안드대로255번가길 8-9, 101동 401호(온천동, 한사랑아파트)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

전체 청구항 수 : 총 13 항

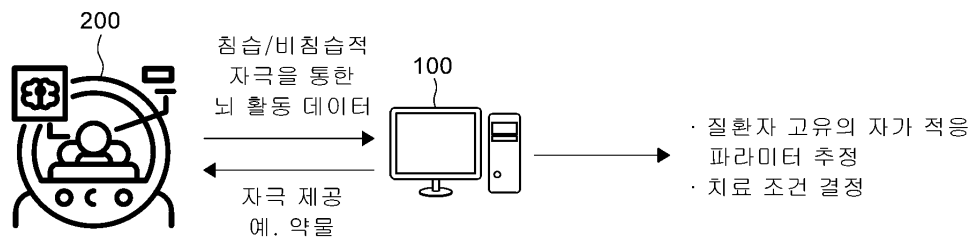
심사관 : 정원기

(54) 발명의 명칭 자가 적응형 뇌 모델을 이용한 뇌 기능 조절 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은, 자가 적응형 뇌 모델의 뇌 기능 조절 방법으로서, 상기 방법은, 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하는 단계, 상기 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 선정하고, 선정된 노드에 연속적인 자극을 가하여, 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계, 상기 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하여, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하는 단계 및 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공하는 단계를 포함하도록 구성된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61B 5/245 (2021.01)
A61B 5/372 (2021.01)
A61B 5/4064 (2021.01)
A61B 5/4839 (2013.01)
A61N 1/0534 (2013.01)
A61N 1/36025 (2013.01)
A61N 2/006 (2013.01)
A61N 2/02 (2013.01)
A61N 7/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711104580
과제번호	2017M3C7A1049051
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	뇌과학원천기술개발(R&D)
연구과제명	다중 스케일, 다중 모달, 다중 종 신경 신호 및 영상 기반 뇌신경회로의 인과적 실
효연결망 추정과 뇌시스템 해석 기술 개발	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

뇌 기능을 조절하기 위한 정보 제공 장치의 프로세서에 의해 수행되는 뇌 기능을 조절하기 위한 자극 값 결정 방법으로서,

질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하는 단계;

상기 질환자의 뇌 네트워크 모델과 비질환자의 뇌 네트워크 모델에서 자극에 대한 반응으로 노드 간 시냅스 강도 차이 값이 가장 큰, 대상이 되는 노드에 가해지는 연속적인 자극을 통해, 상기 연속적인 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계;

상기 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하고, 비교 결과를 기초로 추정 기법을 통한 질환자 고유의 자가 적응 파라미터- 상기 자가 적응 파라미터는 노드로 가해지는 자극에 대한 활동 의존적 가소성 및 항상성을 정의한 변수임-를 추정하는 단계; 및

추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성 데이터가 비질환자의 활성 데이터와 가까워지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극 값을 결정하는 단계; 를 포함하는 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 뇌 네트워크 모델은,

하나의 노드와 적어도 하나 이상의 노드가 연결되는 구조를 가지며, 질환자와 비질환자는 서로 상이한 노드 간 시냅스 강도를 가지는, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 추정하는 단계에서의 비교 결과에 따라, 상기 노드에 가해지는 자극의 값을 변경하거나, 상기 노드와는 다른 노드에 가해지는 자극을 통해,

변경된 자극 또는 상기 다른 노드에 가해진 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계, 를 더 포함하는 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 뇌 활동 데이터는,

서로 다른 강도의 자극 및 자가 적응 파라미터에 대해서 시간에 따른 전위막 전압(Membrane potential) 자가 변화 데이터-상기 자가 변화 데이터는 노드 간 시냅스 강도의 자가 변화가 반영됨-를 포함하는, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계 이전에,

상기 대상이 되는 노드에 가해지는 자극 값의 범위 및 상기 자가 적응 파라미터 범위를 결정하는 단계, 를 더 포함하는 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 자극 값의 범위는,

질환자들의 자가 적응 파라미터 집합에 영향을 주는 범위 내에서 결정되는, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 자극 값을 결정하는 단계는,

상기 질환자의 뇌 네트워크 모델과 관련하여 자가 적응 특성에 대한 정보가 없는 경우, 조건부 확률적으로 주변화 (marginalization) 기법을 적용하여 자극 값을 결정하는 단계인, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

뇌 기능을 조절하기 위한 정보 제공 장치의 프로세서에 의해 수행되는 뇌 기능을 조절하기 위한 자극 값 결정 방법으로서,

질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하는 단계;

상기 뇌 네트워크 모델에서 대상이 되는 노드를 이용하여 획득된 복수의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 기초로 형성된 MSE(Mean Squared Error) 그래프에서 MSE 값이 최소가 될 수 있는 질환자 고유의 자가 적응 파라미터-상기 자가 적응 파라미터는 노드로 가해지는 자극에 대한 활동 의존적 가소성 및 항상성을 정의한 변수임-를 추정하는 단계; 및

추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성 데이터가 비질환자의 활성 데이터와 가까워지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극 값을 결정하는 단계; 를 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 뇌 네트워크 모델은,

하나의 노드와 적어도 하나 이상의 노드가 연결되는 구조를 가지며, 질환자와 비질환자는 서로 상이한 노드 간 시냅스 강도를 가지는, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 뇌 활동 데이터는,

상기 대상이 되는 노드의 전위 막 전압(Membrane potential) 변화 값을 기초로 계산된 VSDI(Voltage signal dependent imaging) 신호, 칼슘 영상(CaI), 자기공명영상(fMRI), 뇌파(EEG) 및 뇌자도(MEG) 중 적어도 하나를 포함하는, 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 추정하는 단계는,

미리 정의된 제1 자극 값을 기준으로 사용자가 정의한 최적 함수 값이 최소가 되는 자가 변수 파라미터를 상기 질환자 고유의 자가 적응 파라미터로 추정하는 단계인 자가 적응형 뇌 모델 기반의 뇌 기능 조절을 위한 정보 제공 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

통신 인터페이스;

메모리; 및

상기 통신 인터페이스, 상기 메모리와 동작 가능하게 연결된 프로세서; 를 포함하고,

상기 프로세서는,

질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하고, 상기 질환자의 뇌 네트워크 모델과 비질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간 시냅스 강도 차이 값이 가장 큰, 대상이 되는 노드에 가해지는 연속적인 자극을 통해, 상기 연속적인 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하고, 상기 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하고, 비교 결과를 기초로 추정 기법을 통한 질환자 고유의 자가 적응 파라미터-상기 자가 적응 파라미터는 노드로 가해지는 자극에 대한 활동 의존적 가소성 및 항상성을 정의한 변수임-를 추정하고, 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성 데이터가 비질환자의 활성 데이터에 가까워지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극 값을 결정하도록 구성되는, 뇌 기능을 조절하기 위한 정보 제공 장치.

청구항 16

통신 인터페이스;

메모리; 및

상기 통신 인터페이스, 상기 메모리와 동작 가능하게 연결된 프로세서; 를 포함하고,

상기 프로세서는,

환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하고, 상기 뇌 네트워크 모델에서 대상이 되는 노드를 이용하여 획득된 복수의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 기초로 형성된 MSE(Mean Squared Error) 그래프에서 MSE 값이 최소가 될 수 있는 질환자 고유의 자가 적응 파라미터-상기 자가 적응 파라미터는 노드로 가해지는 자극에 대한 활동 의존적 가소성 및 항상성을 정의한 변수임-를 추정하고, 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성 데이터가 비질환자의 활성 데이터와 가까워지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극 값을 결정하도록 구성되는, 뇌 기능을 조절하기 위한 정보 제공 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자가 적응형 뇌 모델을 이용한 뇌 기능 조절 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 뇌에 대한 임상 치료의 목표는 바람직한 뇌 기능을 달성하기 위해 뇌 회로를 조정하는 것으로, 원하는 뇌 기능을 유도하기 위해 환자에게 적합한 치료를 찾아내는 과정이 필수적이다. 즉, 뇌에 대한 임상 치료는 뇌 회로를 제어하는 문제라 할 수 있다.

- [0003] 한편, 바람직한 뇌 기능을 달성하기 위한 치료 방법으로 약물, 외과적 수술, 방사선 수술, 집중 초음파 치료, 뇌 심부 자극술(DBS) 또는 미주 신경 자극과 같은 침습성 전기 자극 치료, 경두개 자기 자극(TMS) 또는 경두개 직류 자극과 같은 비침습성 전기 자극 등 다양한 치료 방법이 개발되었으나, 이러한 개발 성과에 비해, 치료에 따라 반응하는 뇌 시스템에 대한 이해가 부족한 실정이다.
- [0004] 뇌 시스템을 이해하기 위해서는 다양한 실험이 수행되어야 하지만, 인간의 뇌는 다양한 실험이 불가하기 때문에, 뇌 시스템에 대한 이해와 더불어 개인 별 특성에 맞는 최적의 치료 방안을 제안하기에 한계가 있다.
- [0005] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2015-0026629호(2015.03.11.)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 그에 따라, 종래의 뇌 치료 방법은 정상군과 질환군의 단순 비교를 통해 이루어졌으며, 치료에 따른 반응으로 수반되는 뇌 시스템의 가소성 및 항상성을 고려하고 있지 않아, 본래의 치료 계획에 따라 뇌 시스템이 완전히 회복되지 못하는 문제점이 있다.
- [0007] 이에, 뇌를 시스템을 치료에 따라 능동적으로 변화하는 시스템으로 간주하고, 그에 따라 최적의 치료 방식을 제공할 수 있는 새로운 방법이 요구된다.
- [0008] 본 발명의 실시예에서 해결하고자 하는 과제는, 노드에 가해지는 자극에 대해서 질환자로부터 실제로 획득되는 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해서 예측되는 뇌 활동 데이터를 비교함으로써, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 실시예에서 해결하고자 하는 다른 과제는 치료에 따른 반응 자료가 없는 환자의 경우에는 베이지안 기법을 통해 질환자 고유의 자가 적응 파라미터 추정 시간을 단축시킴으로써, 환자 별로 적절한 파라미터를 빠르게 추정할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 일 실시예에 따른 적응형 뇌 모델의 뇌 기능 조절 방법이 제공된다. 상기 방법은, 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하는 단계, 상기 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 선정하고, 선정된 노드에 연속적인 자극을 가하여, 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계, 상기 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하여, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하는 단계 및 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공하는 단계를 포함하도록 구성된다.
- [0012] 본 발명의 특징에 따르면, 상기 뇌 네트워크 모델은, 하나의 노드와 적어도 하나 이상의 노드가 연결되는 구조를 가지며, 질환자와 비질환자는 서로 상이한 노드 간 시냅스 강도를 가질 수 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 상기 추정하는 단계에서의 비교 결과에 따라, 상기 노드에 가해지는 자극의 값을 변경하거나, 상기 노드와는 다른 노드에 자극을 가하여, 변경된 자극 또는 상기 다른 노드에 가해진 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 뇌 활동 데이터는, 서로 다른 강도의 자극 및 자가 적응 파라미터에 대

해서 시간에 따른 전위 막 전압(Membrane potential) 자가 변화 데이터-상기 자가 변화 데이터는 노드 간 시냅스 강도의 자가 변화가 반영됨-를 포함하는, 뇌 기능 조절 방법.

- [0015] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 뇌 활동 데이터를 획득하는 단계 이전에, 상기 치료 대상이 되는 노드에 가하게 될 자극의 범위 및 상기 자가 적응 파라미터 범위를 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 자극의 범위는, 질환자들의 자가 적응 파라미터 집합에 영향을 주는 범위 내에서 결정될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 자극 값을 결정하는 단계는, 치료의 대상이 되는 뇌 네트워크의 자가 적응 특성에 대한 정보가 없는 경우, 조건부 확률적으로 주변화(marginalization) 기법을 적용하여 자극을 결정하는 단계일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제공된 자극을 기초로 치료 조건을 결정하는 단계를 더 포함하며, 상기 치료 조건은, 해당 질환에 적합한 약물의 정량, 자극의 목표가 되는 뇌 위치 및 자극의 강도 중 적어도 하나와 함께 약물 또는 자극의 제공 시간 또는 횟수를 포함할 수 있다.
- [0019] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 다른 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법이 제공된다. 상기 방법은, 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하는 단계, 상기 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 이용하여 획득된 복수의 자극 및 상기 복수의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 기초로 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하는 단계 및 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공하는 단계를 포함하도록 구성된다.
- [0020] 본 발명의 특징에 따르면, 상기 뇌 네트워크 모델은, 하나의 노드와 적어도 하나 이상의 노드가 연결되는 구조를 가지며, 질환자와 비질환자는 서로 상이한 노드 간 시냅스 강도를 가질 수 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 상기 뇌 활동 데이터는, 상기 치료 대상이 되는 노드의 전위 막 전압(Membrane potential) 변화 값을 기초로 계산된 VSDI(Voltage signal dependent imaging) 신호, 칼슘 영상(CaI), 자기공명영상(fMRI) 뇌파(EEG) 및 뇌자도(MEG) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 추정하는 단계는, 치료 값으로 정의된 제1 자극에 대한 제1 VSDI 신호, CaI, fMRI, EEG 및 MEG 중 적어도 하나의 신호를 활용하여 자가 변수 파라미터를 추정하는 단계일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 추정하는 단계는, 상기 제1 자극을 기준으로 MSE(Mean Squared Error) 값 또는 사용자가 정의한 최적 함수 값이 최소가 되는 자가 변수 파라미터를 상기 질환자 고유의 자가 적응 파라미터로 추정하는 단계일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상기 제공된 자극을 기초로 치료 조건을 결정하는 단계를 더 포함하며, 상기 치료 조건은, 해당 질환에 적합한 약물의 정량, 자극의 목표가 되는 뇌 위치 및 자극의 강도 중 적어도 하나와 함께 약물 또는 자극의 제공 시간 또는 횟수를 포함할 수 있다.
- [0025] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치가 제공된다. 상기 장치는, 통신 인터페이스, 메모리 및 상기 통신 인터페이스, 상기 메모리와 동작 가능하게 연결된 프로세서를 포함하고, 상기 프로세서는, 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하고, 상기 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 선정하고, 선정된 노드에 연속적인 자극을 가하여, 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득하고, 상기 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하여, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하고, 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공하도록 구성될 수 있다.
- [0026] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치가 제공된다. 상기 장치는, 통신 인터페이스, 메모리 및 상기 통신 인터페이스, 상기 메모리와 동작 가능하게 연결된 프로세서를 포함하고, 상기 프로세서는, 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 시냅스 강도를 결정하고, 상기 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 이용하여 획득된 복수의 자극 및 상기 복수의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 기초로 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하고, 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 상기 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자

의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공하도록 구성될 수 있다.

[0027] 기타 실시예의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

[0028] 본 발명은 뇌에 가해진 자극에 대한 반응으로 일어나는 신경 가소성 (neuroplasticity) 및 항상성 (Homoeostasis)을 변수로 설정하고, 이를 기초로 약물/수술적/비 침습적 자극 치료에서 뇌 시스템을 정상 시스템으로 제어할 수 있는 치료 파라미터를 추정함으로써, 뇌의 적응 변화를 예측한 최적의 치료 방법을 제공할 수 있다.

[0029] 또한 본 발명은 질환자 별로 고유의 변수(파라미터)를 추정하고, 그에 따른 최적의 치료 방법을 제공받음에 따라, 환자는 빠른 치료 효과를 얻을 수 있다.

[0030] 또한, 본 발명은 치료에 따른 뇌 활동 데이터가 존재하지 않는 질환자의 경우에도, 시뮬레이션을 통한 질환자 고유의 파라미터 추정이 가능하여, 모든 질환자에게 적절한 치료 방안을 제공해 줄 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 치료 이력이 없는 환자의 경우, 베이지안 기법을 이용함으로써, 질환자 고유의 파라미터를 추정하기 위한 시간을 단축시킬 수 있다.

[0032] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 발명 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1 및 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 자가 적응형 뇌 모델을 이용한 뇌 기능 조절 방법의 개요를 설명하기 위한 개략도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치의 구성을 나타낸 블록도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 네트워크 노드 간의 연결성을 설명하기 위한 개략도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법의 치료 개요를 설명하기 위한 개략도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 이력이 없는 질환자의 뇌 기능 조절 방법에 대한 순서도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치가 치료 데이터가 없는 질환자의 자가 고유 파라미터를 추정하는 방법을 설명하기 위한 그래프들이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 이력이 존재하는 질환자의 뇌 기능 조절 방법에 대한 순서도이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법의 전체적인 순서를 설명하기 위한 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 구성요소에 대해서는 유사한 참조부호가 사용될 수 있다.

[0035] 본 문서에서, "가진다," "가질 수 있다," "포함한다," 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 기능, 동작, 또는 부품 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[0036] 본 문서에서, "A 또는 B," "A 또는/및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는/및 B 중 하나 또는 그 이상" 등의 표현은 함께 나열된 항목들의 모든 가능한 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, "A 또는 B," "A 및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는 B 중 적어도 하나"는, (1) 적어도 하나의 A를 포함, (2) 적어도 하나의 B를 포함, 또는(3) 적어도 하나의 A 및 적어도 하나의 B 모두를 포함하는 경우를 모두 지칭할 수 있다.

[0037] 본 문서에서 사용된 "제1," "제2," "첫째," 또는 "둘째," 등의 표현들은 다양한 구성요소들을, 순서 및/또는 중요도에 상관없이 수식할 수 있고, 한 구성요소를 다른 구성요소와 구분하기 위해 사용될 뿐 해당 구성요소들을

한정하지 않는다. 예를 들면, 제1 사용자 기기와 제2 사용자 기기는, 순서 또는 중요도와 무관하게, 서로 다른 사용자 기기를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 본 문서에 기재된 권리범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 바꾸어 명명될 수 있다.

[0038] 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "(기능적으로 또는 통신적으로) 연결되어((operatively or communicatively) coupled with/to)" 있거나 "접속되어(connected to)" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소가 상기 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나, 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)를 통하여 연결될 수 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "직접 연결되어" 있거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소와 상기 다른 구성요소 사이에 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)가 존재하지 않는 것으로 이해될 수 있다.

[0039] 본 문서에서 사용된 표현 "~하도록 구성된(또는 설정된)(configured to)"은 상황에 따라, 예를 들면, "~에 적합한(suitable for)," "~하는 능력을 가지는(having the capacity to)," "~하도록 설계된(designed to)," "~하도록 변경된(adapted to)," "~하도록 만들어진(made to)," 또는 "~를 할 수 있는(capable of)"과 바꾸어 사용될 수 있다. 용어 "~하도록 구성된(또는 설정된)"은 하드웨어적으로 "특별히 설계된(specifically designed to)" 것만을 반드시 의미하지 않을 수 있다. 대신, 어떤 상황에서는, "~하도록 구성된 장치"라는 표현은, 그 장치가 다른 장치 또는 부품들과 함께 "~할 수 있는" 것을 의미할 수 있다. 예를 들면, 문구 "A, B, 및 C를 수행하도록 구성된(또는 설정된)프로세서"는 해당 동작을 수행하기 위한 전용 프로세서(예: 임베디드 프로세서), 또는 메모리 장치에 저장된 하나 이상의 소프트웨어 프로그램들을 실행함으로써, 해당 동작들을 수행할 수 있는 범용 프로세서(generic-purpose processor)(예: CPU 또는 application processor)를 의미할 수 있다.

[0040] 본 문서에서 사용된 용어들은 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 다른 실시예의 범위를 한정하려는 의도가 아닐 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함할 수 있다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 용어들은 본 문서에 기재된 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가질 수 있다. 본 문서에 사용된 용어들 중 일반적인 사전에 정의된 용어들은, 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 동일 또는 유사한 의미로 해석될 수 있으며, 본 문서에서 명백하게 정의되지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다. 경우에 따라서, 본 문서에서 정의된 용어일지라도 본 문서의 실시예들을 배제하도록 해석될 수 없다.

[0041] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.

[0042] 본 명세서의 해석의 명확함을 위해, 이하에서는 본 명세서에서 사용되는 용어들을 정의하기로 한다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 “적응형 뇌 모델”은 자극에 따라 능동적으로 변화하는 특성을 가진 뇌 네트워크 모델을 의미할 수 있으며, “자가 적응 파라미터”는 질환자 별로 자극에 따라 능동적으로 변화하는 뇌 특성을 수치적으로 표현한 변수를 의미할 수 있다.

[0044] 도 1 및 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 자가 적응형 뇌 모델을 이용한 뇌 기능 조절 방법의 개요를 설명하기 위한 개략도이다.

[0045] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법은 치료 의도와 맞지 않게 뇌 기능이 변화하는 특성을 고려하여, 질환자에게 적합한 치료 방법을 찾아내기 위한 방법으로서, 뇌 구조를 정의하는 신경 동역학 모델과, 자극에 따른 변화를 정의하는 측정 모델을 이용할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법은, 어느 하나의 자극에 대해서 예상되는 반응(측정 자료 1)과 실제로 측정되는 반응(측정 자료 2)과의 비교를 통해 질환자 고유의 신경 동역학 모델 파라미터를 추정할 수 있다. 여기서, 측정 자료는 다양한 뇌 영상 기법을 통해 획득된 자료로서, 뇌파, fMRI 측정 데이터를 포함할 수 있다.

[0046] 이와 관련하여 도 2를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법은 영상 촬영 장치(200)를 통해 측정 자료를 획득할 수 있다. 일 예로, 영상 촬영 장치(200)는 자기 공명 영상(Magnetic Resonance Image, MRI) 장치, 기능적 자기 공명 영상(Functional MRI) 장치, 뇌 피질 전도(Electrocorticogram, ECoG) 측정 장치, 자기 뇌파(Magnetoencephalography, MEG) 장치 등일 수 있으며, 측정 자료는 자극에 따른 뇌의 동적 변화를 관찰할 수 있는 2차원 영상, 3차원 볼륨 영상, 한 컷의 스틸 영상, 복수 개의 컷으로 구성된 동영상, 다양한 단면상을 가지는 복수 개의 영상을 포함할 수 있다.

[0047] 뇌 기능 조절 장치(100)가 사람의 의료 영상을 촬영하는 영상 촬영 장치(200)로 특정 자극을 제공하면, 영상 촬

영 장치(200)로부터 그에 따른 뇌 활동 데이터(측정 자료)를 획득할 수 있으며, 뇌 기능 조절 장치(100)는 이를 토대로 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정하고, 치료 조건을 결정할 수 있다. 여기서, 자극은 심부뇌자극술과 같은 침습적 자극과 경두개자극자극, 미주신경자극과 같이 자기장과 초음파를 이용한 비침습적 자극 그리고 약물 주입을 통한 자극을 포함할 수 있다.

- [0048] 즉, 뇌 기능 조절 장치(100)는 자극에 대한 반응을 토대로 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 결정하고, 질환자에게 적절한 치료를 제공해 줄 수 있으며, 실시예에 따라, 자가 적응 파라미터를 결정하는 방법은 치료 이력이 없는 환자와 치료 이력이 있는 환자 별로 상이할 수 있다.
- [0049] 이하에서는, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 결정하고, 그에 따라 최적의 치료 계획을 수립하는 방법을 수행하는 뇌 기능 조절 장치(100)에 대하여 설명하도록 한다.
- [0050] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치의 구성을 나타낸 블록도이며, 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 네트워크 노드 간의 연결성을 설명하기 위한 개략도이고, 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법의 치료 개요를 설명하기 위한 개략도이며, 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 시스템의 자가 적응 과정을 설명하기 위한 개략도이다.
- [0051] 도 3을 참조하면, 뇌 기능 조절 장치(100)는 통신 인터페이스(110), 메모리(120), I/O 인터페이스(130) 및 프로세서(140)를 포함할 수 있으며, 각 구성은 하나 이상의 통신 버스 또는 신호 라인을 통해 서로 통신할 수 있다.
- [0052] 통신 인터페이스(110) 유/무선 통신 네트워크를 통해 영상 촬영 장치(200)와 연결되어 데이터를 주고 받을 수 있다. 예를 들어, 통신 인터페이스(110)는 영상 촬영 장치(200)로 질환자에게 제공할 자극의 강도, 횟수, 주기 등을 송신할 수 있으며, 영상 촬영 장치(200)로부터 해당 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 수신할 수 있다.
- [0053] 한편, 이러한 데이터의 송수신을 가능하게 하는 통신 인터페이스(110)는 유선 통신 포트(111) 및 무선 회로(112)를 포함하며, 여기 유선 통신 포트(111)는 하나 이상의 유선 인터페이스, 예를 들어, 이더넷, 범용 직렬 버스(USB), 파이어와이어 등을 포함할 수 있다. 또한, 무선 회로(112)는 RF 신호 또는 광학 신호를 통해 외부 디바이스와 데이터를 송수신할 수 있다. 아울러, 무선 통신은 복수의 통신 표준, 프로토콜 및 기술, 예컨대 GSM, EDGE, CDMA, TDMA, 블루투스, Wi-Fi, VoIP, Wi-MAX, 또는 임의의 기타 적합한 통신 프로토콜 중 적어도 하나를 사용할 수 있다.
- [0054] 메모리(120)는 뇌 기능 조절 장치(100)에서 사용되는 다양한 데이터를 저장할 수 있다. 예를 들어, 메모리(120)는 자극(치료)에 대한 뇌 활동 데이터, 자극에 대한 반응 예측 모델, 질환자/비질환자의 뇌 네트워크 모델 구조, 질환자 별 치료 이력 등 뇌 기능 조절을 위해 사용되는 다양한 데이터를 저장할 수 있다.
- [0055] 한편, 본 발명의 일 실시예에서 뇌 활동 데이터는 DCM(Dynamic Casual Modeling)을 기반으로 표현되며, 뇌 활동 데이터를 통해 자극에 따른 노드 간의 상호 작용, 즉 시냅스 강도의 변화를 확인할 수 있다.
- [0056] 다양한 실시예에서, 메모리(120)는 각종 데이터, 명령 및 정보를 저장할 수 있는 휘발성 또는 비휘발성 기록 매체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메모리(120)는 플래시 메모리 타입, 하드디스크 타입, 멀티미디어 카드 마이크로 타입, 카드 타입의 메모리(예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램, SRAM, 롬, EEPROM, PROM, 네트워크 저장 스토리지, 클라우드, 블록체인 데이터베이스 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있다.
- [0057] 다양한 실시예에서, 메모리(120)는 운영 체제(121), 통신 모듈(122), 사용자 인터페이스 모듈(123) 및 하나 이상의 애플리케이션(124) 중 적어도 하나의 구성을 저장할 수 있다. 여기서, 운영 체제(121)(예. LINUX, UNIX, MAC OS, WINDOWS, VxWorks 등의 내장형 운영 체제)는 일반적인 시스템 작업(예. 메모리 관리, 저장 디바이스 제어, 전력 관리 등)을 제어하고 관리하기 위한 다양한 소프트웨어 컴포넌트 및 드라이버를 포함할 수 있으며, 다양한 하드웨어, 펌웨어, 및 소프트웨어 컴포넌트 간의 통신을 지원할 수 있다.
- [0058] 통신 모듈(123)은 통신 인터페이스(110)를 통해 다른 디바이스(예. 영상 촬영 장치(200))와 통신을 지원할 수 있다. 통신 모듈(123)은 통신 인터페이스(110)의 유선 통신 포트(111) 또는 무선 회로(112)에 의해 수신되는 데이터를 처리하기 위한 다양한 소프트웨어 구성 요소들을 포함할 수 있다.
- [0059] 사용자 인터페이스 모듈(123)은 I/O 인터페이스(130)를 통해 키보드, 터치 스크린, 마이크 등으로부터 사용자의 요청 또는 입력을 수신하고, 디스플레이 상에 사용자 인터페이스를 제공할 수 있다.
- [0060] 애플리케이션(124)은 하나 이상의 프로세서(140)에 의해 실행되도록 구성되는 프로그램 또는 모듈을 포함할 수 있다. 여기서, 뇌 기능을 의도에 맞게 조절하기 위해 파라미터를 추정하고, 치료 조건을 제공할 수 있는 애플리

케이션은 서버 팜(server farm) 상에서 될 수 있다.

- [0061] I/O 인터페이스(130)는 뇌 기능 조절 장치(100)의 입출력 디바이스(미도시), 예컨대 디스플레이, 키보드, 터치 스크린 및 마이크 중 적어도 하나를 사용자 인터페이스 모듈(123)과 연결할 수 있다. I/O 인터페이스(130)는 사용자 인터페이스 모듈(123)과 함께 사용자 입력(예. 음성 입력, 키보드 입력, 터치 입력 등)을 수신하고, 수신된 입력에 따른 명령을 처리할 수 있다.
- [0062] 프로세서(140)는 통신 인터페이스(110), 메모리(120) 및 I/O 인터페이스(130)와 연결되어 뇌 기능 조절 장치(100)의 전반적인 동작을 제어할 수 있으며, 메모리(120)에 저장된 애플리케이션 또는 프로그램을 통해 치료 입력 유/무에 따라서 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있도록 하기 위한 다양한 명령들을 수행할 수 있다.
- [0063] 프로세서(140)는 CPU(Central Processing Unit)나 AP(Application Processor)와 같은 연산 장치에 해당할 수 있다. 또한, 프로세서(140)는 다양한 연산 장치가 통합된 SoC(System on Chip)와 같은 통합 칩(Integrated Chip (IC))의 형태로 구현될 수 있다. 또는 프로세서(140)는 NPU(Neural Processing Unit)과 같이 인공 신경망 모델을 계산하기 위한 모듈을 포함할 수 있다.
- [0064] 실시예에 따라, 프로세서(140)는 복수의 노드(기능 별 영역)로 구성된 뇌 네트워크 모델에서 자극에 따라 전체 뇌 시스템이 본래대로 돌아가려는 경향성(신경 가소성 및 항상성)을 고려하여, 기존의 자극과는 다른 변경된 자극 값을 추정하여 제공할 수 있다.
- [0065] 이하 도 4 및 도 5를 참조하여 뇌 네트워크 모델의 구조와 연결성 그리고 이를 고려한 치료의 개요를 설명하도록 한다.
- [0066] 도 4를 참조하면, 뇌 네트워크 모델에서 노드 간의 연결 구조는 동물의 해마 회로를 통해 확인할 수 있다. 구체적으로, 뇌 네트워크 모델은 하나의 노드가 다른 하나 이상의 노드와 연결되는 구조를 가지며, 이 때 동물의 뇌에 지속적인 주기적인 전기 자극(I)(External input)을 가하게 될 경우, 각 노드는 자신과 연결된 노드로 흥분 신호 또는 억제 신호를 보내게 됨을 확인할 수 있다. 예를 들어, I32, I31, E21 노드와 연결된 E31 노드는 전기 자극에 대한 반응으로, I32, I31 노드에 흥분 신호를 보내고, E21 노드로부터는 흥분 신호를 받을 수 있다. 여기서, 화살표의 굵기 차이는 흥분 신호 또는 억제 신호의 강도 차이를 의미할 수 있다.
- [0067] 도 5를 참조하면, (a)의 좌측 상단에 도시된 바와 같이 해마 회로가 다음의 노드 간 시냅스 강도 차이를 가질 때, E21 노드의 서로 다른 노드 간 연결성을 변화시키게 되면, 뇌 시스템은 신경 가소성 및 항상성에 의해 $A1>S1>A2>S2>A3>S3$ 순서대로 시냅스 강도가 점차 변화함을 확인할 수 있다. 또한, E21 노드 하나에 자극을 가하면, 노드가 포함된 신경 집단과 다른 복수의 신경 집단의 뇌 활성 데이터가 (b)와 같이 점진적으로 변화함을 확인할 수 있다.
- [0068] 이와 같이, 뇌 시스템은 어느 하나의 노드에 자극을 가하면 이와 그물망처럼 연결된 다른 노드와의 시냅스 강도가 변화됨과 동시에, 원래의 상태로 되돌아가고자 한다. 그에 따라, 프로세서(140)의 목표는 원 시스템(질환자의 뇌 네트워크 모델)에 자극(치료)을 가했을 때, 뇌 시스템이 목표 시스템(비질환자의 뇌 네트워크 모델)과 동일한 효과를 낼 수 있는 최적의 자극을 찾는 것이며, 그 과정에서 자가 보정에 의한 효과 왜곡을 고려할 수 있다.
- [0069] 원 시스템에 자극(치료)을 가하면 신경 가소성(헵 가소성) 및 항상성에 의해 아래의 네모 박스에 도시된 왜곡된 변화(자가 적응에 따른 변화)(Self-adjustment after treatment)가 일어나게 될 수 있다. 이때, 활동 종속 가소성(Activity-dependent plasticity)(신경 가소성)은 [수학식 1]과 같이 정의되고, 항상성(Homeostasis plasticity)은 [수학식 2]와 같이 정의될 수 있다.

수학식 1

$$A_{e_{nt} \rightarrow}(i+1) \Leftarrow A_{e_{nt} \rightarrow}(i) + \left(A_{Max} - A_{e_{nt} \rightarrow}(i) \right) \times \rho,$$

$$where, A_{Max} = A_{e_{nt} \rightarrow}(i=0) \times (1 + \beta \times sign(\alpha))$$

[0070]

수학식 2

$$A_{m \leftarrow n}(i+1) \leftarrow A_{m \leftarrow n}(i) \times \frac{\gamma_m(0)}{\gamma_m(i)}$$

$$\text{where, } \gamma_m(i) = \sum_n A_{mn}(i)$$

[0071]

[0072]

여기서, i 는 자극 제공의 반복 횟수, n_i 는 자극 대상 노드, e_{ni} 는 직접적인 영향을 받는 가장자리 노드, A_n 은 n 노드의 시냅스 강도 절대량, r 는 자극 제공 후 각 반복에서 노드 간 반응이 업데이트 된 속도를 의미하며, γ_m 은 노드로 들어오는 연결 신호(강도)의 총량을 의미한다.

[0073]

프로세서(140)는 뇌 시스템이 노드에 흥분 신호 또는 억제 신호와 같은 신호 종류에 관계 없이, 하나의 노드에서 시냅스 또는 이와 연결되는 노드 수의 균형을 맞추기 위해 노드 간 시냅스 강도 조절이 수행된다는 가정하에, 노드로 지속적으로 자극을 제공하는 동안 활동 의존적 가소성(신경 가소성) 및 항상성을 정의하는 변수(신경 동역학 모델의 자가 적응 파라미터)를 변경하면서, 최적의 파라미터를 추정할 수 있다.

[0074]

즉, 프로세서(140)는 하기의 [수학식 3]과 같이 노드(n_i)에 i 번의 자극을 가하여, 노드 또는 신경 집단에서 시냅스 후전위(Maximal postsynaptic potential)(H_{n_i})를 변경하면서, 원하는 치료 효과를 낼 수 있는 최적의 파라미터를 추정할 수 있다.

수학식 3

$$H_{n_i}^* \leftarrow H_{n_i} + H_{n_i} \times \alpha$$

[0075]

[0076]

여기서, α 는 자극을 가하는 노드(n_i)에서 최대 PSP에 비해 자극이 증가/감소한 비율, H_{n_i} 는 노드에서의 처리 효과, $H_{n_i}^*$ 는 노드에서의 최종 처리 효과를 의미한다.

[0077]

한편, 이러한 치료 개요에 따라서 질환자 별 최적의 치료 조건을 탐색하는 방법은 치료 이력의 유/무에 따라 달라질 수 있으며, 이하에서는 도 6 및 도 7을 참조하여 프로세서(140)를 통해 치료 이력이 없는 질환자의 적응형 뇌 모델에서 뇌 기능을 조절하는 방법에 대하여 설명하도록 한다.

[0078]

Case 1. 치료 이력이 없는 질환자

[0079]

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 이력이 없는 질환자의 뇌 기능 조절 방법에 대한 순서도이며, 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 장치가 치료 데이터가 없는 질환자의 자가 고유 파라미터를 추정하는 방법을 설명하기 위한 그래프들이다.

[0080]

도 6을 참조하면, 프로세서(140)는 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간 시냅스 강도를 결정할 수 있다(S110). 여기서, 뇌 네트워크 모델은 뇌의 각 영역(노드) 간의 연결 구조를 나타낸 것으로서, 노드 사이의 연결성은 시냅스 강도로 정의될 수 있다.

[0081]

뇌 네트워크 모델은 어느 하나의 연속적인 자극에 대해서 노드 간의 시냅스 강도가 서로 상이하며, 프로세서(140)는 뇌 활성화에 대한 수학적 모델의 추정을 통해 노드 간의 시냅스 강도를 결정할 수 있다. 예를 들어, 프로세서(140)는 뇌파, ECoG, fMRI 등의 다양한 측정 자료를 이용하여 뇌 활성화에 대한 수학적 모델을 추정할 수 있다.

[0082]

실시예에 따라, 질환자와 비질환자는 뇌 네트워크 모델에서 서로 상이한 노드 간 시냅스 강도를 가지며, 프로세서(140)는 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도가 동일해질 수 있도록 그 방법을 탐색할 수 있다.

[0083]

프로세서(140)는 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 선정하고, 선정된 노드에 연속적인 자극을 가하여, 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득할 수 있으며(S120), 획득된 뇌 활동 데이터와 시뮬레이션을 통해 예

측된 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하여, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있다 (S130). 치료 이력이 없는 질환자의 경우 어느 정도 범위의 자극을 제공함으로써 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있는지에 대한 기준이 없기 때문에, 프로세서(140)는 I/O 인터페이스(130)를 통해 사용자로부터 입력 받은 변수 범위를 토대로 질환자에게 제공할 임의의 자극의 값을 결정할 수 있다.

[0084] 프로세서(140)는 치료 대상이 되는 노드에 가하게 될 자극의 범위와 자가 적응 파라미터 범위를 결정할 수 있으며, 자극의 범위는 질환자들의 자가 적응 파라미터 집합에 영향을 주는 범위 안에서 결정될 수 있다. 그에 따라 프로세서(140)는 추정하는 단계에서의 비교 결과를 확인하고, 자극에 따른 효과가 비질환자와 동일해지는 방향으로 자극의 값을 변경(축소 또는 증가)시키면서, 변경된 자극에 따른 뇌 활동 데이터를 획득할 수 있다. 실시예에 따라, 프로세서(140)는 자극에 따른 효과가 동일해지지 않을 경우, 앞서 선정된 노드와는 다른 노드에 자극을 가하고, 그에 따른 뇌 활동 데이터를 획득할 수도 있다.

[0085] 보다 자세하게, 프로세서(140)는 하기의 [수학식 4]로 정의된 그래프를 통해 자극에 대한 실제 뇌 활동 데이터와 예측되는 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 비교하여, 자가 적응 파라미터를 추정하기 위한 자극 값을 결정할 수 있다.

수학식 4

$$\text{MSE}(y_t, y_s) = \frac{1}{TR} \sum_{r=1}^R (y_{t,r}(\tau) - y_{s,r}(\tau))^2$$

[0086]

[0087] 여기서, R, T는 자극의 강도/자가 적응 파라미터에 대해서 시간에 따른 전위 막 전압(Membrane potential)의 변화 값으로 정의되는 뇌 활동 데이터의 또 다른 표현 수식인 VSDI(Voltage signal dependent imaging) 신호 y에 대한 총 영역 수 및 총 시간 샘플 수를 의미하며, y_t 는 예측 신호, y_s 는 실제 측정된 신호를 의미한다.

[0088] 즉, 프로세서(140)는 자극에 대한 실제 뇌 활동 데이터를 토대로 계산된 VSDI 신호(y_s 신호)와 예측되는 비질환자의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 토대로 계산된 VSDI 신호(y_t) 값의 정확도 차이를 나타내는 그래프(MSE 그래프)를 통해 질환자에게 제공할 적절한 자극의 값을 결정할 수 있다.

[0089] 이와 관련하여, 도 7을 참조하면, (a)에 도시된 바와 같이 질환자의 초기 뇌 시스템(A_{initial})과 목표 뇌 시스템(A_{target})은 다음과 같은 노드 간 시냅스 강도 차이(ΔA)를 가지며, 프로세서(140)는 그 차이 값이 가장 큰 E21 노드를 치료 대상이 되는 노드로 결정할 수 있다.

[0090] 프로세서(140)는 치료 대상이 되는 노드에 가하게 될 자극의 범위와 자가 적응 파라미터 범위를 결정하고, 이를 토대로 (b)와 같은 MSE 그래프를 생성할 수 있으며, MSE 그래프를 통해 질환자에게 제공할 적절한 자극의 값을 결정할 수 있다. 구체적으로, 프로세서(140)는 가우시안 프로세스 모델(Gaussian process model)을 기반으로 하는 베이지안 추정 기법을 이용하여 임의로 결정된 넓은 범위의 자극 중에서 자가 적응 파라미터를 추정하기에 적합한 자극 값을 결정할 수 있으며, 이를 통해 질환자에게 적합한 치료 조건을 찾기 위한 시간을 단축시킬 수 있다. 특히, 프로세서(140)는 [수학식 5]로 정의된 주변화(marginalization) 기법을 적용하여 치료의 대상이 되는 뇌 네트워크의 자가 적응 특성에 대한 정보가 없는 경우에 가장 확률적으로 적절한 자가 적응 파라미터를 선택한 뒤, 질환자에게 제공할 자극의 값을 결정할 수 있다.

수학식 5

$$\alpha^* = \operatorname{argmin}_{\beta_{LB}}^{\beta_{UB}} \int \text{MSE}(y_t, y_s | \alpha, \beta) d\beta$$

[0091]

- [0092] 여기서, β_{LB} 와 β_{UB} 는 사용자로부터 입력 받은 자가 적응 파라미터의 상한 값 및 하한 값을 의미하며, α^* 는 질환자에게 제공할 자극의 값을 의미한다.
- [0093] (c) 그래프를 참조하면, 프로세서(140)는 선택된 자가 적응 파라미터를 따라 가장 작은 MSE 값을 가지는 $\alpha^*=0.133$ 을 질환자에게 제공할 자극 값으로 결정할 수 있으며, 이를 통해 다시 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있다. 즉, 해(d)와 (e) 그래프에서도 알 수 있듯이, MSE 값이 9.015이 아닌 4.304으로 더 작은 값을 가질 때, 질환자로부터 계산된 VSDI 신호 그래프와 비질환자로부터 예측된 VSDI 신호 그래프 사이의 차이가 적으며, 그에 따라 뇌 네트워크의 각 노드(영역)의 시냅스 강도가 동일해지고 동일한 효과를 구현해낼 수 있음을 확인할 수 있다. 참고로, 하나로 연결된 그래프 신호는 각각 도 4에 도시된 해마 회로의 Hilus, CA1, CA3 영역에서 계산/예측된 VSDI 신호일 수 있다.
- [0094] 다시 도 6을 참조하면, 프로세서(140)는 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공할 수 있다(S140). 여기서, 자극을 제공한다는 것은 질환자에게 적합한 자극을 선택하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0095] 실시예에 따라, 프로세서(140)는 제공된 자극을 기초로 치료 조건을 결정할 수 있으며, 여기서의 치료 조건은, 해당 질환에 적합한 약물의 정량, 자극의 목표가 되는 뇌 위치 및 자극의 강도 중 적어도 하나와 함께 약물 또는 자극의 제공 시간 또는 횟수를 포함할 수 있다.
- [0096] 이와 같이, 프로세서(140)는 치료 데이터가 없는 경우에도, 베이지안 추정 기법을 이용하여 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 빠르게 추정하고, 그에 따른 최적의 치료 조건을 결정할 수 있다.
- [0097] 이하에서는, 프로세서(140)를 통해 치료 이력이 존재하는 질환자의 적응형 뇌 모델에서 뇌 기능을 조절하는 방법에 대하여 설명하도록 한다.
- [0098] Case 2. 치료 이력이 존재하는 질환자
- [0099] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 이력이 존재하는 질환자의 뇌 기능 조절 방법에 대한 순서도이다.
- [0100] 도 8을 참조하면, 프로세서(140)는 질환자의 뇌 네트워크 모델에서 노드 간 시냅스 강도를 결정할 수 있다(S210). 여기서, 뇌 네트워크 모델은 뇌의 각 영역(노드) 간의 연결 구조를 나타낸 것으로서, 노드 사이의 연결성은 시냅스 강도로 정의될 수 있다.
- [0101] 프로세서(140)는 뇌 네트워크 모델에서 치료 대상이 되는 노드를 이용하여 획득된 복수의 자극 및 복수의 자극에 대한 뇌 활동 데이터를 기초로 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정할 수 있다(S220). 이때, 뇌 활동 데이터는 자극에 대한 노드 간의 연결성 변화를 관측한 데이터이며, 실시예에 따라, 뇌 활동 데이터는 치료 대상이 되는 노드의 전위 막 전압(Membrane potential) 변화 값을 기초로 계산된 VSDI(Voltage signal dependent imaging) 신호, 칼슘 영상(Cal), 자기공명영상(fMRI) 뇌파(EEG) 및 뇌자도(MEG) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0102] 프로세서(140)는 치료 값으로 정의된 제1 자극에 대한 제1 VSDI 신호, Cal fMRI, EEG 및 MEG 중 적어도 하나의 신호를 활용하여, 자가 변수 파라미터를 추정할 수 있는데, 보다 구체적으로, 프로세서(140)는 MSE 그래프에서 그 값이 최소가 되는 자가 변수 파라미터를 질환자 고유의 자가 적응 파라미터로 추정할 수 있다. 여기서, MSE 그래프는 질환자의 치료 데이터(VSDI 신호)와 비질환자로부터 예측되는 자극에 대한 뇌 활동 데이터(VSDI 신호)와의 정확도 차이를 나타내는 그래프일 수 있다.
- [0103] 이와 같이, 프로세서(140)는 치료 이력이 존재하는 경우, 뇌 활동 데이터를 토대로 자가 변수 파라미터를 빠르게 추정할 수 있으며, 프로세서(140)는 추정된 자가 적응 파라미터를 기준으로 질환자의 각 노드의 활성이 비질환자의 활성에 가까워 지거나, 상기 질환자의 노드 간 시냅스 강도가 비질환자의 노드 간 시냅스 강도에 가까워질 수 있는 자극을 제공할 수 있다(S230). 여기서, 자극을 제공한다는 것은 질환자에게 적합한 자극을 선택하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0104] 실시예에 따라, 프로세서(140)는 제공된 자극을 기초로 치료 조건을 결정할 수 있으며, 여기서의 치료 조건은, 해당 질환에 적합한 약물의 정량, 자극의 목표가 되는 뇌 위치 및 자극의 강도 중 적어도 하나와 함께 약물 또는 자극의 제공 시간 또는 횟수를 포함할 수 있다.
- [0105] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 뇌 기능 조절 방법의 전체적인 순서를 설명하기 위한 개략도이다.

[0106] 도 9를 참조하면, 뇌 기능 조절 장치(100)는 치료 대상이 되는 노드(예. E21)를 기준으로 도출되는 MSE 그래프에서 베이지안 추정 기법(주변화 기법)을 이용하여 첫 번째로 최적의 치료(치료 1)를 탐색하고, 질환자 고유의 자가 적응 파라미터를 추정한 뒤, 최적의 치료 계획을 세울 수 있으며, 최적의 치료 계획에 따라 순차적으로 획득되는 뇌 활동 데이터를 토대로 변화하는 자가 적응 파라미터와 변경되는 최적의 치료 계획을 수립할 수 있다.

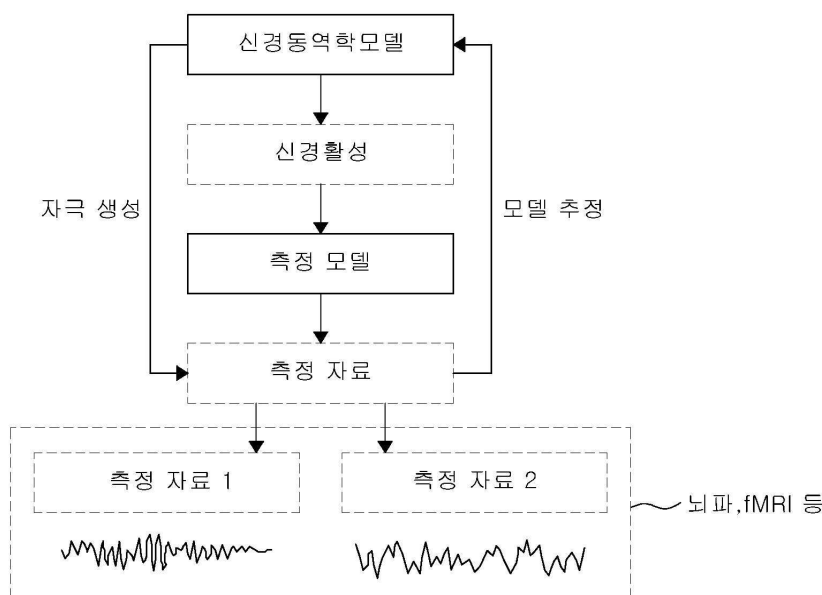
[0107] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 일 실시예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

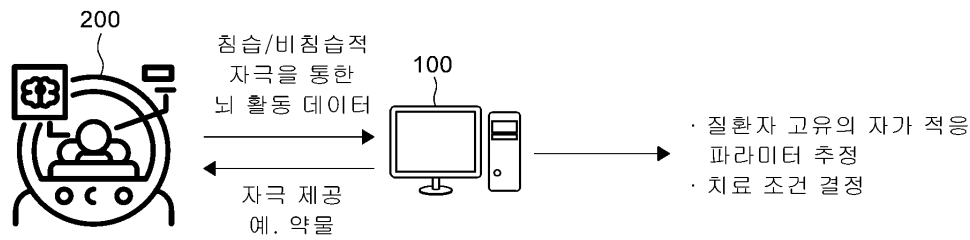
[0108] 100: 뇌 기능 조절 장치
 110: 통신 인터페이스
 111: 유선 통신 포트 112: 무선 회로
 120: 메모리
 121: 운영 체제 122: 통신 모듈
 123: 사용자 인터페이스 모듈 124: 애플리케이션
 130: I/O 인터페이스
 140: 프로세서
 200: 영상 촬영 장치

도면

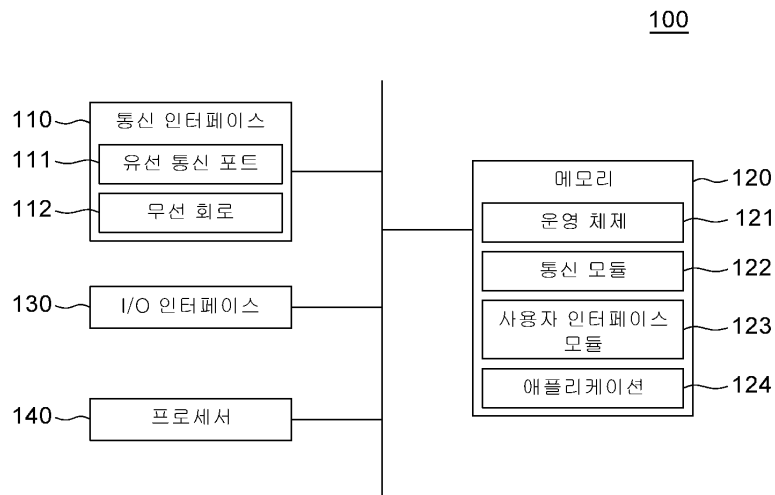
도면1



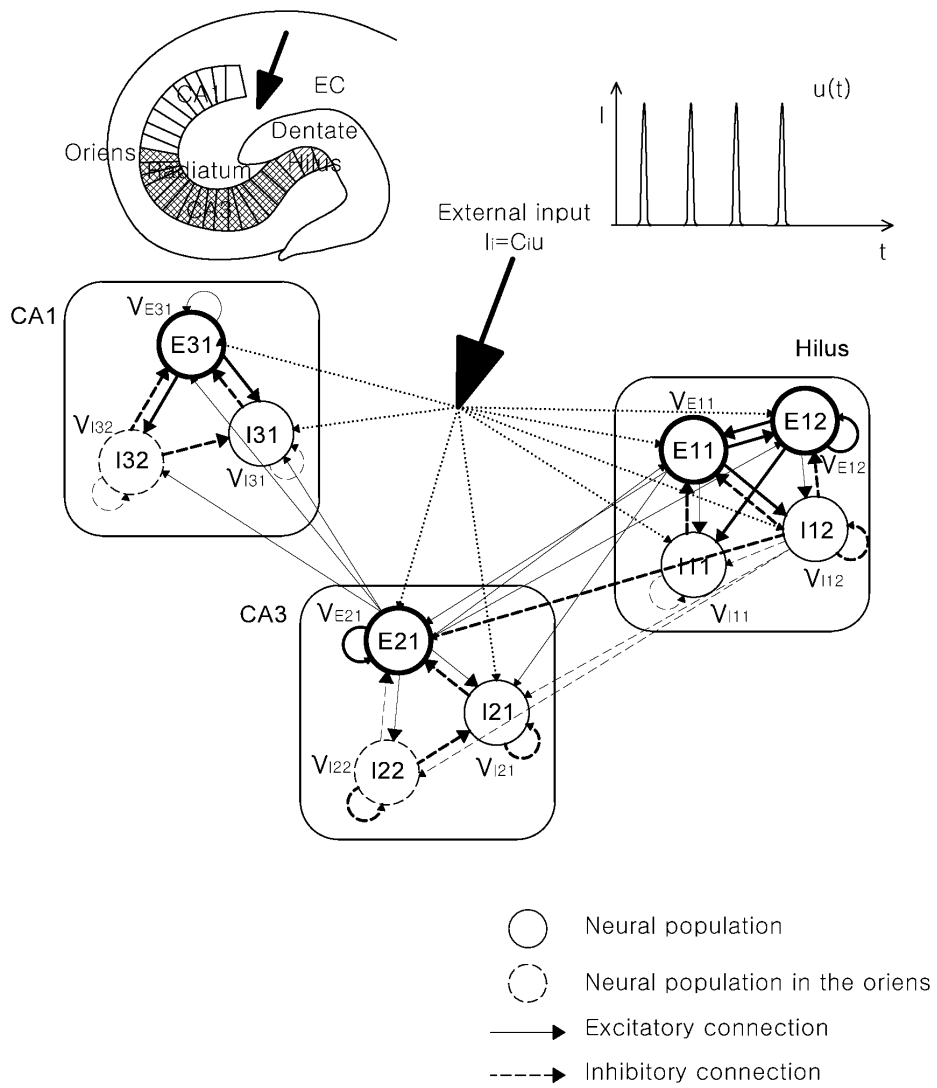
도면2



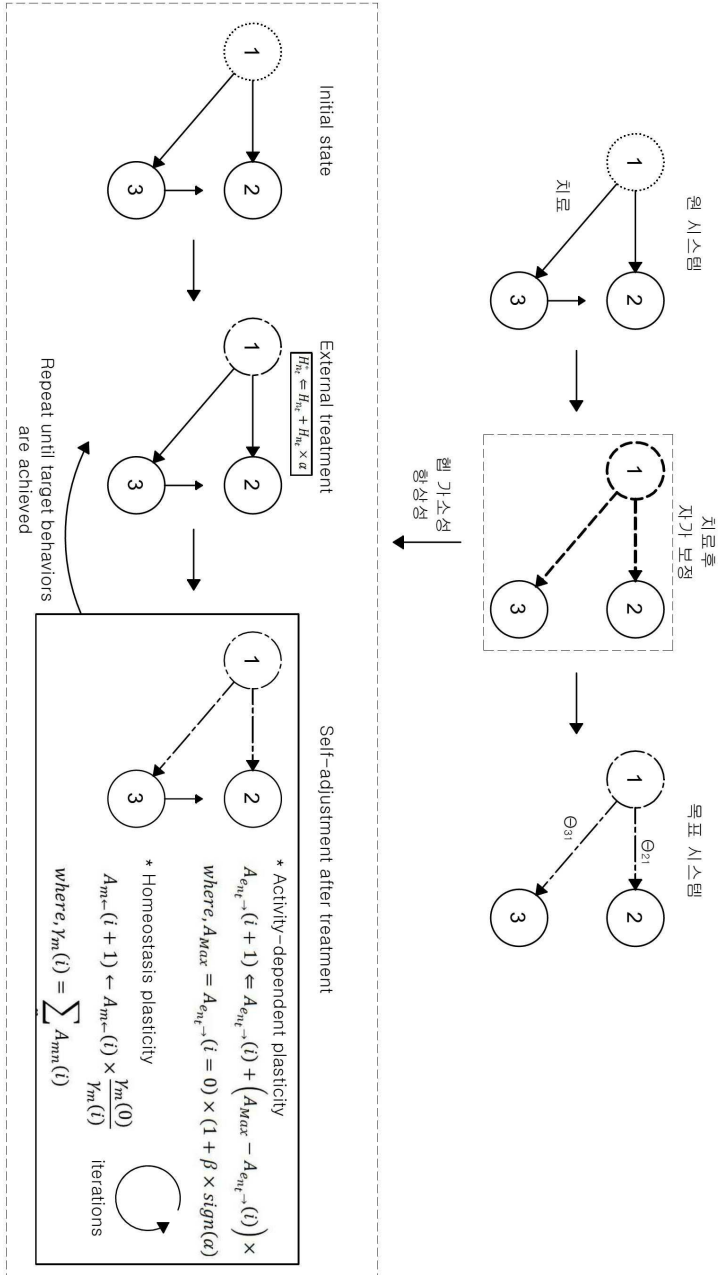
도면3



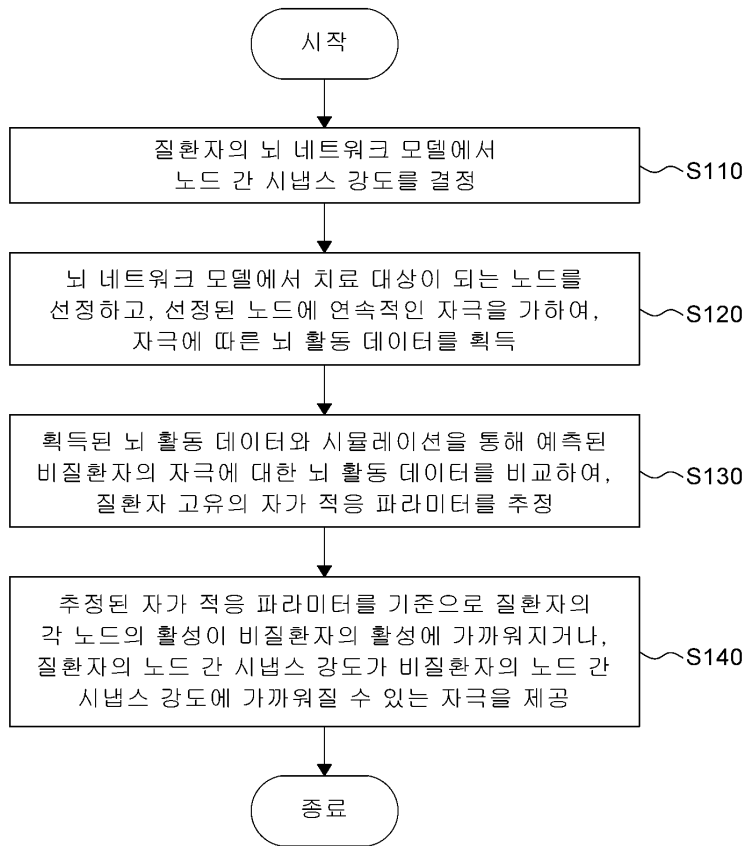
도면4



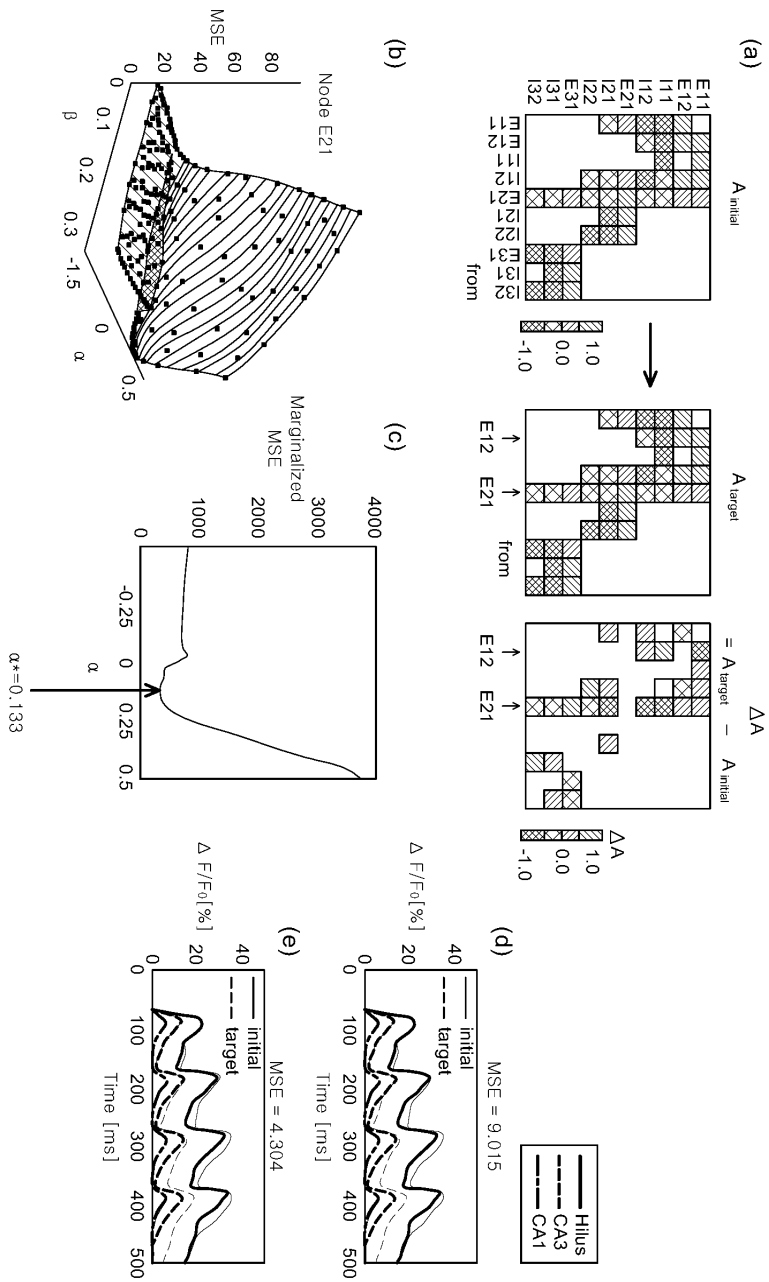
도면5



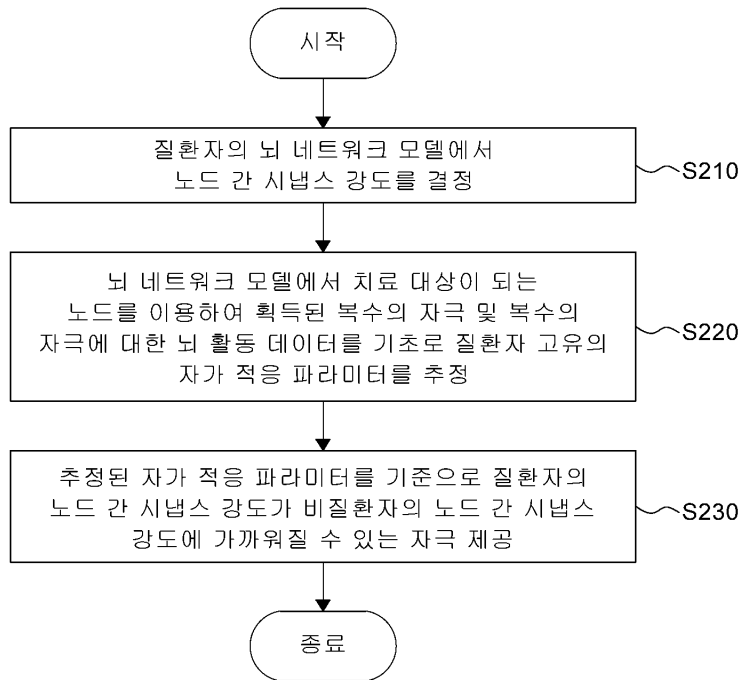
도면6



도면7



도면8



도면9

