



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월21일

(11) 등록번호 10-2158268

(24) 등록일자 2020년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/04 (2006.01) A61B 5/055 (2006.01)

G16H 50/20 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/04012 (2013.01)

A61B 5/055 (2018.08)

(21) 출원번호 10-2018-0140777

(22) 출원일자 2018년11월15일

심사청구일자 2019년11월27일

(65) 공개번호 10-2020-0056740

(43) 공개일자 2020년05월25일

(56) 선행기술조사문헌

KR101796055 B1*

KR1020130113383 A*

KR1020140104630 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

김동윤

강원도 원주시 관부면 시청로 264, 110동 1002호
(원주 더샵아파트)

한봉수

서울특별시 송파구 오금로 396, 402호(가락동, 에스케이허브파크)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유민규

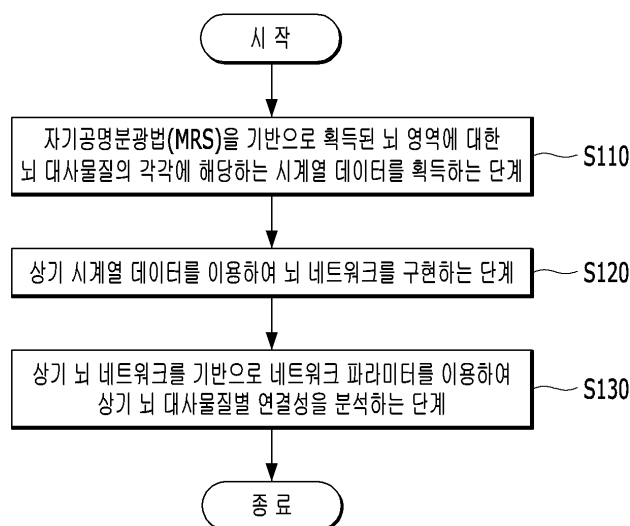
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 서광욱

(54) 발명의 명칭 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치 및 방법

(57) 요약

자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법이 있어서, 자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득하는 단계, 상기 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현하는 단계 및 상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

G16H 50/20 (2018.01)

(72) 발명자

이민희

강원도 원주시 흥업면 세동길 13, 104동 302호(현대아파트)

황윤호

서울특별시 송파구 송파대로 567, 505동 1204호(잠실동, 잠실주공아파트)

윤창수

서울특별시 송파구 오금로31길 28, 101동 805호(방이동, 코오롱아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016M3C7A1905385
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	뇌과학원천기술개발사업
연구과제명	자기공명분광 기반 스트레스 특이 뇌대사물질 실시간 모니터링 기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 원주산학협력단
연구기간	2018.01.01 ~ 2018.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 있어서,

자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득하는 단계;

상기 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현하는 단계; 및

상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석하는 단계를 포함하고,

상기 시계열 데이터를 획득하는 단계는,

상기 뇌 영역에 대하여 자기공명분광법을 기반으로 스펙트럼을 생성하는 단계;

상기 스펙트럼을 이용하여 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계;

상기 스펙트럼 시변함수를 이용하여 상호연관성계수를 계산하는 단계를 포함하는, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 스펙트럼을 생성하는 단계는,

2차원(2D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 및 3차원(3D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 중 적어도 하나에 기초하여 상기 스펙트럼을 생성하는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 스펙트럼을 생성하는 단계는,

상기 뇌 대사물질 각각을 포함하는 팬텀용액을 이용하여 스펙트럼을 생성하고, 상기 스펙트럼을 이용하여 기저 집합 데이터를 생성하는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계는,

상기 2D 자기공명스펙트럼영상을 이용하여 획득된 상기 스펙트럼의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은 아래의 수학식 1에 의해 산출되고,

[수학식 1]

$$TR \times N_x \times N_y \times NEX$$

여기서, TR은 각 세차주파수에 해당하는 자기공명스펙트럼영상 펄스의 반복시간이고, Nx는 상기 2D 자기공명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 가로방향으로 배열된 복셀의 수이며, Ny는 상기 2D 자기공

명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 세로방향으로 배열된 복셀의 수이고, NEX는 동일한 조건으로 신호측정을 반복하는 횟수인 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 뇌 네트워크를 구현하는 단계는,

공간적 네트워크 구현 방법 및 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법 중 적어도 하나를 이용하여 상기 뇌 네트워크를 구현하는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 공간적 네트워크 구현 방법은,

제1뇌 영역 및 제2 뇌 영역을 구분하는 단계;

상기 제1뇌 영역 및 상기 제2뇌 영역을 각각 제1 노드 및 제2 노드로 지정하는 단계; 및

상기 제1 노드 및 상기 제2 노드의 연결성 여부를 연결행렬(connectivity matrix, C)인 엣지(edge)로 표현하는 단계를 포함하고,

상기 연결행렬은 아래의 수학적식 2에 의해 산출되고,

[수학적식2]

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdots & c_{1N} \\ c_{21} & c_{22} & \cdots & c_{2N} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ c_{N1} & c_{N2} & \cdots & c_{NN} \end{pmatrix}$$

여기서, 연결행렬의 i행 j열 원소 C_{ij} 는 i번째 노드와 j번째 노드 사이의 연결성을 나타내는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 대사물질간 네트워크 구현 방법은,

상기 뇌 대사물질을 순차적으로 배열하는 단계;

설정된 두 개의 뇌 대사물질의 시계열 데이터를 이용하여 상호연관계수를 구하는 단계;

상기 상호연관계수를 기반으로 연결행렬을 구성하는 단계를 포함하는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 네트워크 파라미터는,

특정 노드 주변의 삼각망 수, 상기 특정 노드와 다른 노드 사이의 평균 거리, 경로 길이, 상기 특정 노드의 효율, 전체 노드의 효율, 상기 특정 노드의 군집계수, 상기 특정 노드의 국소 효율, 상기 전체 노드의 국소 효율을 포함하는, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 뇌 네트워크를 구현하는 단계에 기초하여 상기 네트워크 파라미터를 디스플레이하는 단계; 및
상기 네트워크 파라미터를 저장하는 단계를 더 포함하는 것인, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법.

청구항 11

자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치에 있어서,
자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득하는 획득부;
상기 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현하는 생성부; 및
상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석하는 분석부를 포함하고,
상기 획득부는,
상기 뇌 영역에 대하여 자기공명분광법을 기반으로 스펙트럼을 생성하고,
상기 스펙트럼을 이용하여 스펙트럼 시변함수를 획득하고,
상기 스펙트럼 시변함수를 이용하여 상호연관성계수를 계산하는 것인,
뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로 자기공명분광학(MRS; Magnetic resonance spectroscopy)은 해부학적 및 조직학적 영상을 기반으로 하여 생체 내 대사 정보를 제공하는 도구로서, 화학적 규명 및 정량화를 수행할 수 있다. 이러한 자기공명분광학은 핵자기공명현상(NMR; Nuclear Magnetic Resonance)을 이용하며, 스펙트럼의 분석을 기반으로 하여 인체의 다양한 대사물질의 농도 차이를 구별함으로써, 질병 치료 시 치료 영향을 평가하고 뇌 대사물질의 정량화된 화학적 분석을 위해 사용되고 있다.

[0003] 자기공명분광학은 특정 시각에 특정한 복셀에서 얻어진 스펙트럼으로부터 특정 뇌 영역의 대사물질의 양에 대한 정보를 얻고, 이를 정상군과 환자군, 또는 정상군과 특정 제약을 가한 실험군의 뇌 대사물질의 양을 비교하여 분석하는 방법을 적용하는 기술로 이용되고 있다.

[0004] 기존 자기공명분광학(MRS)의 임상적 연구에서는 한 시점에서 측정해 얻은 스펙트럼을 통해 그 속에 포함된 뇌의 대사물질의 양에 대한 정보를 얻고 이를 정량화해 정상군과 대조군의 특정 대사물질에 대한 양을 비교하여 관찰하는 방법이 적용되고 있다. 하지만 같은 질병이나 상태이라도 사람마다 대사물질 양의 증감 속도와 주기가 다르기 때문에 기존 방법과 같이 한 시점에서만 대사물질의 양을 비교하게 되면 대사물질의 역동적인 변화를 관찰할 수 없으며 대사물질의 관찰 시점에 따라 결과 값이 달라지는 문제점이 있어 이를 해결하는 방법이 개시되었다.(출원 번호 10-2017-0161186)

[0005] 더불어, 기존 MRS는 한 시점에서 대사물질을 측정하여 분석하기 위해 활용되었으며, 종래에 예시적으로, MRS를 이용하여 시간에 따라 대사물질의 양을 측정할 수 있는 방법과 단일복셀 또는 다중복셀 MRS 시계열 데이터를 이용하여 대사물질간 또는 공간적 네트워크를 구성하는 방법이 개시된 바 있으나, 대사물질의 정량적 분석과 대사물질간 또는 공간적 네트워크의 구현을 이 통합 처리하는 기술은 종래에 개시된바 없다. 따라서, MRS 시계열 데이터의 분석과 네트워크의 구현을 통합처리하고 디스플레이 할 수 있는 기술의 개발이 필요한 실정이다.

[0006] 본원의 배경이 되는 기술은 한국등록특허공보 제10-1789425호에 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 자기공명분광법을 이용하여 측정된 MRS 시계열 데이터를 분석하여 해당 복셀에서 대사물질별 시계열 데이터를 구하고, 단일복셀 MRS 데이터를 이용하여 대사물질간 네트워크를 구성하고, 다중 복셀 MRS 데이터를 이용하여 대사물질별 뇌의 구조적 연결성을 나타내는 네트워크를 구현하는 통합 프로그램을 제공하려는 것을 목적으로 한다.
- [0008] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들로 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0009] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 있어서, 자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득하는 단계 및 상기 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현하는 단계 및 상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0010] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 시계열 데이터를 획득하는 단계는, 상기 뇌 영역에 대하여 자기공명분광법을 기반으로 스펙트럼을 생성하는 단계, 상기 스펙트럼을 이용하여 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계, 상기 스펙트럼 시변함수를 이용하여 상호연관성계수를 계산하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0011] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 스펙트럼을 생성하는 단계는, 2차원(2D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 및 3차원(3D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 중 적어도 하나에 기초하여 상기 스펙트럼을 생성할 수 있다.
- [0012] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 스펙트럼을 생성하는 단계는, 상기 뇌 대사물질 각각을 포함하는 팬텀용액을 이용하여 스펙트럼을 생성하고, 상기 스펙트럼을 이용하여 기저집합 데이터를 생성할 수 있다.
- [0013] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계는,
- [0014] 상기 2D 자기공명스펙트럼영상을 이용하여 획득된 상기 스펙트럼의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은 아래의 수학적 식 1에 의해 산출되고,
- [0015] [수학적 식 1]

$$TR \times N_x \times N_y \times NEX$$

- [0016]
- [0017] 여기서, TR은 각 세차주파수에 해당하는 자기공명스펙트럼영상 펄스의 반복시간이고, N_x 는 상기 2D 자기공명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 가로방향으로 배열된 복셀의 수이며, N_y 는 상기 2D 자기공명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 세로방향으로 배열된 복셀의 수이고, NEX는 동일한 조건으로 신호측정을 반복하는 횟수일 수 있다.
- [0018] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 뇌 네트워크를 구현하는 단계는, 공간적 네트워크 구현 방법 및 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법 중 적어도 하나를 이용하여 상기 뇌 네트워크를 구현할 수 있다.
- [0019] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 공간적 네트워크 구현 방법은, 제1뇌 영역 및 제2 뇌 영역을 구분하는 단계, 상기 제1뇌 영역 및 상기 제2뇌 영역을 각각 제1 노드 및 제2 노드로 지정하는 단계 및 상기 제1 노드 및 상기 제2 노드의 연결성 여부를 연결행렬(connectivity matrix, C)인 엣지(edge)로 표현하는 단계를 포함하고, 상기 연결행렬은 아래의 수학적 식 2에 의해 산출되고,

- [0020] [수학적 식2]

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdots & c_{1N} \\ c_{21} & c_{22} & \cdots & c_{2N} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ c_{N1} & c_{N2} & \cdots & c_{NN} \end{pmatrix}$$

- [0021]

- [0022] 여기서, 연결행렬의 i 행 j 열 원소 C_{ij} 는 i 번째 노드와 j 번째 노드 사이의 연결성을 나타낼 수 있다.
- [0023] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 대사물질간 네트워크 구현 방법은, 상기 뇌 대사물질을 순차적으로 배열하는 단계, 설정된 두 개의 뇌 대사물질의 시계열 데이터를 이용하여 상호연관계수를 구하는 단계 및 상기 상호연관계수를 기반으로 연결행렬을 구성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0024] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 네트워크 파라미터는, 특정 노드 주변의 삼각망 수, 상기 특정 노드와 다른 노드 사이의 평균 거리, 경로 길이, 상기 특정 노드의 효율, 전체 노드의 효율, 상기 특정 노드의 군집계수, 상기 특정 노드의 국소 효율, 상기 전체 노드의 국소 효율을 포함할 수 있다.
- [0025] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 상기 뇌 네트워크를 구현하는 단계에 기초하여 상기 네트워크 파라미터를 디스플레이하는 단계 및 상기 네트워크 파라미터를 저장하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0026] 한편, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치에 있어서, 자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득하는 획득부, 상기 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현하는 생성부 및 상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석하는 분석부를 포함할 수 있다.
- [0027] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본원을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 실시예 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 추가적인 실시예가 존재할 수 있다.

발명의 효과

- [0028] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 자기공명분광법을 이용하여 측정된 MRS 시계열 데이터를 분석하여 해당 복셀에서 대사물질별 시계열 데이터를 구하고, 이를 이용하여 단일복셀 MRS 데이터의 경우에는 대사물질간 네트워크를 구성한 후, 다중 복셀 MRS 데이터를 이용하여 대사물질별 뇌의 구조적 연결성을 나타내는 네트워크를 구현할 수 있는 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 방법을 함께 제공함으로써, 자기공명 분광 기법을 이용한 뇌 대사물질 분석 및 네트워크 구성을 통합적으로 구현할 수 있는 효과가 있다.
- [0029] 다만, 본원에서 얻을 수 있는 효과는 상기된 바와 같은 효과들로 한정되지 않으며, 또 다른 효과들이 존재할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 본원에 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 대한 동작 흐름도이다.
- 도 2(a)는 본원의 일 실시예에 따른 2D MRSI 기법을 통해 획득된 뇌의 여러 복셀에서의 스펙트럼을 간략하게 나타낸 도면이고, 도 2(b)는 2D MRSI 기법을 통해 스펙트럼을 획득한 다중 복셀에서의 복셀의 수를 설명하기 위한 도면이다.
- 도 3(a)는 본원의 일 실시예에 따른 2D MRSI 펄스열을 나타낸 도면이고, 도3(b)는 본원의 일 실시예에 따른 3D MRSI 펄스열을 나타낸 도면이다.
- 도 4는 본원의 일 실시예에 따른 경사자장 G_x (도 4(a))와 G_y (도 4(b))를 설명하기 위한 모식도이다.
- 도 5는 본원의 일 실시예에 따른 에코신호가 발생한 시점부터의 신호 획득을 설명하기 위한 도면이다.
- 도 6은 본원의 일 실시예에 따른 9.4T MRS 장비에서 마우스(mouse)의 뇌의 해마영역에서 획득한 단일 복셀 MR 스펙트럼을 나타낸 도면이다.
- 도 7은 본원의 일 실시예에 따른 다중복셀 (3×3) MRS실험을 10개의 시각 t_1, t_2, \dots, t_{10} 에 측정하여 스펙트럼을 구한 후 여러 대사물질 중 NAA(N-Acetylaspartate)의 양을 측정하여 시변량을 구한 후 시간-NAA양의 그래프로 표현한 도면이다.
- 도 8은 본원의 일 실시예에 따른 노드(node)와 엣지(edge)로 이루어진 네트워크를 개략적으로 나타낸 도면이다.
- 도 9는 본원의 일 실시예에 따른 뇌를 기능적으로 서로 다른 역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 과정을 개략적으로 나타낸 도면이다.
- 도 10은 본원의 일 실시예에 따른 12개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크 구성을 개략적으로 설명한 도면이다.

도 11은 본원의 일 실시예에 따른 AAL 템플릿의 각 영역을 나타낸 도면이다.

도12a 및 도12b는 본원의 일 실시예에 따른 AAL 템플릿의 각 영역에 대한 명칭을 나열한 도면이다.

도 13은 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치(100)에 대한 동작 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0032] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결" 또는 "간접적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0033] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0034] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0035] 도 1은 본원에 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 대한 동작 흐름도이다.
- [0036] 도 1을 참조하면, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득할 수 있다(S110).
- [0037] 일반적으로 자기공명분광학(MRS; Magnetic resonance spectroscopy)은 인체의 대사물질을 분석할 수 있는 기법으로서, 물질의 성분 분석이나 분자구조 해설에 이용되어 왔다. 자기공명분광학은 방사선을 사용하지 않은 비침습적인 방법으로 뇌 대사물질을 관찰할 수 있어 임상적으로 사용되는 기법으로 핵자기공명현상(NMR; Nuclear Magnetic Resonance)을 이용할 수 있다.
- [0038] 여기서 핵자기공명현상(NMR)이란, 물체에 외부 자장을 가하면 해당 물체 내에 존재하는 스핀은 물질과 자기장의 강도에 의존한 세차주파수로 세차 운동을 하게 되는데, 이 때 스핀에 세차주파수와 같은 주파수를 가진 전자기파를 가하면 스핀이 그 에너지를 흡수해 공명 현상이 발생하게 되는 현상을 의미하며, 핵자기공명현상에 의해 유도기전력이 발생하게 되는데, 발생한 유도기전력을 측정해 스펙트럼으로 나타낸 기법이 자기공명분광학(MRS; Magnetic Resonance Spectroscopy)이다. 자기공명분광학 기법은 어떠한 검사 대상이 자기장에 놓여져 있을 때, 가해진 RF 펄스에 대한 자기공명신호의 변화를 정밀하게 관측하고, 그 대상의 구조, 성분 및 상태 등을 정량적으로 분석하는 방법이다. 따라서 자기공명분광학 기법은 측정 대상체에 무해한 방법으로 주어진 표본에서 대사물질의 기계작용에 따른 생화학적 정보를 얻을 수 있고, 특히 뇌 조직의 화학적인 특성, 즉 뇌 대사물질의 생화학 정보를 얻는데 사용될 수 있다.
- [0039] 기존 자기공명분광학(MRS)의 임상적 연구에서는 한 시점에서 측정해 얻은 스펙트럼을 통해 그 속에 포함된 뇌 대사물질의 양에 대한 정보를 얻고, 이를 정량화 해 정상군과 대조군의 특성 대사물질에 대한 양을 비교하여 관찰하는 방법이 적용되고 있다.
- [0040] 하지만 같은 질병이나 상태더라도, 사람마다 대사물질 양의 증감 속도와 주기가 다르기 때문에 기존 방법과 같이 한 시점에서만 물질의 양을 비교하게 되면 대사물질의 역동적인 변화를 관찰할 수 없으며, 대사물질의 관찰 시점에 따라 결과 값이 달라지는 문제점이 있다.
- [0041] 따라서 한 시점에서 하나의 스펙트럼을 이용하여 비교하는 것이 아닌, 일정 시간 간격으로 여러 번 측정하여 측정 시점마다 스펙트럼을 얻은 뒤, 각 시점에서의 대사물질의 양을 정량화하여 시간에 따른 양적 변화를 시변함수(time varying function)로 얻어 이를 비교하는 것이 요망되며, 시변함수를 이용하여 대사물질의 전체 변화 주기를 비교함으로써 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다.
- [0042] 따라서, 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 뇌의 특정 영역에 대해 자기공명분광학 장비를 이용하여 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출하고, 검출된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양의 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용하여 뇌 대

사물질 네트워크를 구성한 후, 뇌 대사물질 네트워크의 구조적 연결성을 나타내는 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법을 제안한다.

- [0043] 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 자기공명분광법을 이용하여 측정된 MRS 시계열 데이터를 분석하여 해당 복셀(Voxel)에서 대사물질별 시계열 데이터를 구하고, 이를 이용하여 단일 복셀 MRS 데이터는 대사물질간 네트워크를 구성하고, 다중복셀 MRS 데이터는 대사물질별 뇌의 구조적 연결성을 나타내는 네트워크를 구현하는 프로그램을 구현하는 방법에 관한 것이다.
- [0044] 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 각 과정에 따른 결과 정보를 사용자 인터페이스에 저장 및 디스플레이될 수 있다. 여기서 사용자 인터페이스란, 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 과정에 따른 결과 정보를 인터페이싱하는 방법을 실행할 수 있는 디바이스로서, 휴대용 단말 또는 컴퓨터를 포함할 수 있다. 예를 들면, PCS(Personal Communication System), GSM(Global System for Mobile communication), PDC(Personal Digital Cellular), PHS(Personal Handyphone System), PDA(Personal Digital Assistant), IMT(International Mobile Telecommunication)-2000, CDMA(Code Division Multiple Access)-2000, W-CDMA(WCode Division Multiple Access), Wibro(Wireless Broadband Internet) 단말, 스마트폰(Smartphone), 스마트패드(SmartPad), 태블릿 PC 등과 같은 모든 종류의 핸드헬드(Handheld) 기반의 무선 통신 장치를 포함할 수 있다. 또한, 컴퓨터의 일 예에는 노트북(notebook), 데스크톱(desktop), 랩톱(laptop)을 포함할 수 있다.
- [0045] 예를 들어, MRS 데이터를 분석하는 사용자 인터페이스는, MRS 시계열 데이터 불러오기 및 저장 기능, MRS 시계열 데이터를 2차원 그래프 구현하는 기능, MRS 시계열 데이터의 전처리 기능, 푸리에 변환 기능, 주파수, 위상 보정 기능, 스펙트럼 디스플레이 기능 및 기저스펙트럼을 이용한 MRS 데이터 분석 기능을 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스에 저장 및 디스플레이되는 결과 정보는 아래에 자세히 후술하기로 한다.
- [0046] 도 1은 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 대한 동작 흐름도이다.
- [0047] 도 1을 참조하면, 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득할 수 있다(S110).
- [0048] 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 있어서, 분리 가능한 대사물질의 수를 21개로 설정하여 프로그램화 할 수 있다. 즉, 각 복셀마다 21개의 대사물질의 양들이 측정될 수 있다.
- [0049] 단계 S110은, 뇌 영역에 대하여 자기공명분광법을 기반으로 스펙트럼을 생성하는 단계, 스펙트럼을 이용하여 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계 및 스펙트럼 시변함수를 이용하여 상호연관성계수를 계산하는 단계를 포함할 수 있다. 여기서 스펙트럼을 생성하는 단계는, 2차원(2D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 및 3차원(3D) 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 중 적어도 하나에 기초하여 스펙트럼 영상을 생성할 수 있다.
- [0050] 단계 S110은 MRS 시계열 데이터를 분석할 수 있는 단계로, MRS 데이터를 분석하여 대사물질의 양을 정량화할 수 있고, 이를 통해 얻어진 대사물질별 시계열 데이터를 분석하여 원하는 시점에서 시계열 데이터를 생성할 수 있다.
- [0051] 자기공명분광학 획득 장비를 통해 스펙트럼을 얻는 방법은 단일 복셀(Single Voxel) MRS 기법 및 다중 복셀(Multi Voxel) MRS 기법이 있으며, 일반적으로 뇌 대사물질의 분석은 다중 복셀 MRS 기법을 이용하여 스펙트럼을 획득할 수 있다.
- [0052] 다중 복셀 MRS 기법으로는 화학적 천이영상(Chemical Shift Imaging, CSI) 펄스열을 이용하거나, 또는 자기공명 스펙트럼영상(Magnetic resonance spectral imaging, MRSI) 기법이 사용될 수 있다. 이때, 자기공명스펙트럼 영상, 즉 MRSI 기법은 2차원 MRSI 기법 또는 3차원 MRSI 기법 중 적어도 하나에 기초하여 스펙트럼 영상을 생성할 수 있다.
- [0053] 도 2(a)는 본원의 일 실시예에 따른 2D MRSI 기법을 통해 획득된 뇌의 여러 복셀에서의 스펙트럼을 간략하게 나타낸 도면이고, 도 2(b)는 2D MRSI 기법을 통해 스펙트럼을 획득한 다중 복셀에서의 복셀의 수를 설명하기 위한 도면이다.
- [0054] 도 2를 참조하면, 2D MRSI 기법을 통해 획득된 스펙트럼은 뇌의 여러 복셀에 기초하여 각 복셀마다 스펙트럼이 측정될 수 있으며, 세로방향(y)으로 N_y 개, 가로방향(x)으로 N_x 개가 배열된 격자모양으로 설정하므로, 복셀의 수

는 $N_y \times N_x$ 개가 될 수 있다.

[0055] 도 2(b)를 참조하면, 2D MRSI 기법을 활용하여 자기공명스펙트럼을 측정하고자 하는 영역(1) 중, 고해상도의 스펙트럼을 얻고자 하는 영역(2)을 설정하여, 상기 고해상도의 스펙트럼을 얻고자 하는 영역(1)을 불균일한 자기장을 균일한 자기적으로 보정하는 과정인 정밀 시밍(shimming)을 행하여 고해상도의 스펙트럼을 구현할 수 있다.

[0056] 도 3(a)는 본원의 일 실시예에 따른 2D MRSI 펄스열을 나타낸 도면이고, 도3(b)는 본원의 일 실시예에 따른 3D MRSI 펄스열을 나타낸 도면이다.

[0057] 도 3을 참조하면, 본원의 일 실시예에 따른 다중복셀 스펙트럼은 화학적 천이영상(CSI) 펄스열 및 MSRI 펄스열 중 적어도 하나를 이용하여 획득될 수 있다. 화학적 천이영상 펄스열을 이용한 다중 복셀 MRS 기법은, 90° , 180° 및 180° (즉, $90^\circ - 180^\circ - 180^\circ$)의 3개의 RF 펄스를 이용하여, 2D MRSI 기법을 활용하여 자기공명스펙트럼을 측정하고자 하는 영역(1)을 선택할 수 있다. 90° 펄스는 2D MRSI 기법을 활용하여 자기공명스펙트럼을 측정하고자 하는 영역(1)의 복셀의 Z 방향 위치와 두께(ΔZ)를 선택하고, 첫 번째 180° 펄스는 복셀의 y방향 영역을 선택하며, 두 번째 180° 펄스는 복셀의 X방향 영역을 선택할 수 있다. 이때, X영역 및 y영역은 스펙트럼의 공간해상도를 증가시키기 위해 여러 복셀로 구분해줄 필요가 있다. 이를 위해 위상부호화 경사자장인 X축 경사자장(x-gradient, G_x)와 Y축 경사자장(y-gradient, G_y)을 인가해줄 수 있다. 예를 들어, 도 2(b)를 참조하면, 복셀의 수가 16×16 이므로, G_x 와 G_y 를 각각 16단계의 경사자장 크기(gradient amplitude)를 가지도록 설정해야 G_x 와 G_y 의 조합의 256가지가 가능하다. 따라서 MRSI 펄스(도 3의 HRF)에서는 G_x 와 G_y 의 256조합을 차례대로 인가하게 되며 이에 따라, 자기공명 영상 신호를 획득할 수 있다. 이때, 획득하는 자기공명영상신호($SK(k_x, k_y; t)$)는 아래 수학적식 1 및 수학적식 2에 의해 결정될 수 있다.

[0058] [수학적식 1]

[0059]
$$SK(k_x, k_y; t) = FT_{2D}\{S(x, y; t)\}$$

[0060] 여기서, k_x 와 k_y 는 2차원 k-공간에서의 x좌표와 y좌표, t는 자기공명 영상신호가 검출된 시간간격, $SK(k_x, k_y; t)$ 는 k-공간에서의 자기공명(MR) 영상신호, $S(x, y; t)$ 는 시간 공간에서의 자기공명(MR) 영상신호, $FT_{2D}\{S(x, y; t)\}$ 는 시간간격 t동안 검출된 x좌표와 y좌표를 갖는 영상샘플을 푸리에 변환한 값을 의미할 수 있다.

[0061] 일반적으로, 자기공명영상신호는 계측공간상에 배치된다. 즉, 수학적식 1은 2차원 k-공간에서의 자기공명(MR) 영상신호를 나타내며, 수학적식 1을 2D-푸리에 역변환을 통해 시간 공간의 이미지의 각 복셀의 위치 (x, y)의 자기공명 스펙트럼 영상신호($S(x, y; t)$)를 구하면 수학적식 2와 같다.

[0062] [수학적식 2]

[0063]
$$S(x, y; t) = A(x, y) \sum_{l=1}^{n_l} \left[C_l(x, y) (1 - e^{-TR/T_{1l}(x, y)}) e^{-TE/T_{2l}(x, y)} e^{-i2\pi f_l TE} e^{-i2\pi f_l t} e^{-t/T_{2l}^*(x, y)} \right]$$

[0064] 여기서, TR은 각 세차주파수(f_l)에 해당하는 MRSI 펄스의 반복시간, TE는 각 세차주파수(f_l)에 해당하는 MRSI 펄스의 에코시간, n_l 은 위치 (x, y)에 위치한 복셀 안에 있는 수소원자핵들이 갖는 세차주파수의 개수를 나타내는 파라미터, T_{1l} , T_{2l} , T_{2l}^* 은 복셀 내 세차주파수 f_l 을 갖는 수소원자핵들의 수직자화의 이완시간(T_{1l}), spin-spin 상호작용에 의한 수평자화의 이완시간(T_{2l}), 자기장 불균일에 의한 수평자화 이완시간(T_{2l}^*)을 의미할 수 있다. 또한 $C_l(x, y)$ 는 (x, y)에 중심을 두고 있는 복셀 내 조직의 세차주파수 f_l 을 갖는 수소원자핵의 밀도(proton density)를 나타내며 $A(x, y)$ 는 $SK(k_x, k_y; t)$ 에서 구체적인 수식으로 표현되지 않은 나머지 부분을 나타내며 수소원자핵의 각각의 세차주파수에 의존하지 않을 수 있다.

[0065] 한편, k_x 와 k_y 는 하기 수학적식 3과 같은 관계식으로부터 결정되며, 3차원 k-공간에서 한 점을 나타낼 수

있다.

[수학식 3]

$$k_x = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_x(\tau) d\tau, \quad k_y = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_y(\tau) d\tau$$

여기서 γ 는 자기회전비이고, $G_x(\tau)$ 는 시간 τ 에서 인가된 x축 경사자장의 크기를 말하고, $G_y(\tau)$ 는 시간 τ 에서 인가된 y축 경사자장의 크기를 의미할 수 있다. 일반적으로 자기회전비는 핵의 종류에 따라지는 상수로, 수소원자핵의 경우, $\gamma = 2\pi \times 42.577 \text{ MHz/T}$ 일 수 있다.

도 4는 본원의 일 실시예에 따른 경사자장 G_x (도 4(a))와 G_y (도 4(b))를 설명하기 위한 모식도로, 도 3(a)의 표시 영역(15)은 도 4와 같은 사다리꼴들이 겹쳐져 있는 모양일 수 있다. 도 3(a)의 표시 영역(15)의 경사자장 G_x 및 G_y 와 k_x 와 k_y 는 아래의 수학식 4로 나타낼 수 있다.

[수학식 4]

$$k_x = G_x \frac{\gamma}{2\pi} \frac{\tau_2 + \tau_{1x}}{2}, \quad k_y = G_y \frac{\gamma}{2\pi} \frac{\tau_2 + \tau_{1y}}{2}$$

여기서, τ_2 , τ_{1x} , τ_{1y} 는 시간변수, G_x , G_y 는 경사자장의 경사의 크기를 나타낼 수 있다. 즉, G_x 는 설정된 x축 경사자장의 크기, G_y 는 설정된 y축 경사자장의 크기를 나타낼 수 있다. 또한, τ_2 는 x축 경사자장이 가해진 시간간격과, y축 경사자장이 가해진 시간간격을 말하며, x축 경사자장이 가해진 시간간격과, y축 경사자장이 가해진 시간간격은 같을 수 있다. τ_{1x} 는 x축 경사자장이, 기 설정된 x축 경사자장의 크기보다 크거나 같은 동안의 시간간격을 나타내며, τ_{1y} 는 y축 경사자장이, 기 설정된 y축 경사자장의 크기보다 크거나 같은 동안의 시간간격을 나타낼 수 있다.

MRSI 펄스열에서 90° RF 펄스와 첫 번째 180° RF 펄스 사이에 G_x 와 G_y 가 인가되며 신호의 측정은 두 번째 180° 펄스가 인가된 후 발생하는 에코신호를 자기공명스펙트럼(MRS)으로 측정할 수 있다.

도 5는 본원의 일 실시예에 따른 에코신호가 발생한 시점부터의 신호 획득을 설명하기 위한 도면이다.

MRSI 펄스열에서 G_x 및 G_y 는 90° RF 펄스와 첫 번째 180° RF 펄스 사이에 G_x 와 G_y 가 인가되며 신호의 측정은 두 번째 180° 펄스가 인가된 후 발생하는 에코신호를 측정하게 되는데, 이때 신호 측정은 $\Delta t (=1/BW)$, BW =수신 대역폭) 시간 간격으로 2048회 획득할 수 있다. 여기서 Δt 는 샘플링간격을 말하며, 수신대역폭(receive bandwidth)은 MRI 신호를 수신하는 주파수 폭을 의미하는 것으로, MRI 영상획득시 입력 파라미터로 주어질 수 있다. 따라서 주어진 k-공간의 한점 (k_x , k_y)에 해당하는 k값을 갖는 신호($SK(k_x, k_y; t)$)를 Δt 간격으로 측정되는 2048개의 데이터는 수학식 5와 같이 나타낼 수 있다.

[수학식 5]

$$\{SK(k_x, k_y; j \Delta t) | j = 0, 1, \dots, 2047\}$$

여기서, 2차원 k-공간의 16×16 개의 각 픽셀에 저장된 2048개의 자기공명 영상신호(MR신호)신호들은 수학식 1에 의해 2D-푸리에 역변환을 통해 이미지 공간(즉, 시간공간의 이미지)의 16×16 각 복셀의 위치 (x , y)의 데이터로 아래의 수학식 6과 같이 바뀔 수 있다. 즉, 하기 수학식 6은, [수학식 2]에서 t대신에 Δt 로 사용할 수 있다.

[수학식 6]

$$\begin{aligned} & \{S(x, y; j \Delta t) | j = 0, 1, \dots, 2047\} \\ & S(x, y; j \Delta t) = \\ & A(x, y) \sum_{l=1}^{n_l} \left[C_l(x, y) (1 - e^{-TR/T_{1l}(x, y)}) e^{-TE/T_{2l}(x, y)} e^{-i2\pi f_l TE} e^{-i2\pi f_l (j \Delta t)} e^{-j \Delta t / T_{2l}^*(x, y)} \right] \end{aligned}$$

[0081] 상기 수학식 6은 이미지 공간의 각 픽셀에서 발생하는 자기공명 스펙트럼(MRS) 신호를 Δt 간격으로 2048개의 시간에 따라 측정해서 얻어질 수 있다. 따라서, 각 복셀에서 자기공명(MR) 스펙트럼은 그 복셀의 시간에 따른 2048개의 데이터를 1차원 푸리에 변환을 통해 얻을 수 있다.

[0082] [수학식 6]

$$\{SF(x, y; f_j) | j = 0, 1, \dots, 2047\}$$

[0083]

[0084] 여기서, $SF(x, y; f_j)$ 는 $S(x, y; t)$ 의 시간에 대한 푸리에 변환으로 아래 수학식 7 과 같은 관계가 있을 수 있다.

[0085] [수학식 7]

$$SF(x, y; f) = FT_t\{S(x, y; t)\}$$

[0086]

[0087] 도 6은 본원의 일 실시예에 따른 9.4T MRS 장비에서 마우스(mouse)의 뇌의 해마영역에서 획득한 단일 복셀 MR 스펙트럼을 나타낸 도면이다. 스펙트럼의 가로축은 화학적 천이(chemical shift) 정도를 나타내며 그 단위는 ppm(percent per million, ppm)이고, 세로축은 대사 물질의 양(mM)을 나타낸다. 여기서 화학적 천이 (chemical shift, δ)는 각 대사물질내의 수소원자핵이 주변원자들의 화학적 구조의 영향으로 라모어(Larmor)주파수가 달라지는 정도를 나타내는 양으로 수학식 8과 같이 정의된다.

[0088] [수학식 8]

$$\delta = \frac{f - f_{ref}}{f_{ref}} \times 10^6 \text{ (ppm)}$$

[0089]

[0090] f 는 대사물질내의 수소원자핵의 라모어 주파수, f_{ref} 는 기준물질인 TMS(tetramethylsilane) 또는 DSS(4-dimethyl-4-silapentane-1-sulfonic acid) 또는 이들의 주파수로, 기준 주파수일 수 있으며, 본원의 일 실시예에서는 DSS일 수 있다.

[0091] 화학적 천이는 자기장의 세기와 무관하게 결정되며 그 물질의 고유 특성을 나타낼 수 있다. 따라서 스펙트럼에서 피크(peak)의 중심지점의 화학적 천이값은 어떤 대사물질인지(즉, 대사물질의 종류)를 나타내며 피크의 넓이는 대사물질의 양을 나타낼 수 있다. 따라서 스펙트럼 분석을 통해 복셀 내에 어떤 대사물질이 얼마의 양만큼 존재하는 지를 측정해 낼 수 있다.

[0092] 스펙트럼을 생성하는 단계는, 뇌 대사물질 각각을 포함하는 팬텀용액을 이용하여 스펙트럼을 생성하고, 상기 스펙트럼을 이용하여 기저집합 데이터를 생성할 수 있다.

[0093] 스펙트럼의 분석은 18개의 뇌 대사물질에 대해 각 대사물질만 포함하는 팬텀용액을 만들어 스펙트럼을 측정 한 후 이를 기저집합(basis set)로 해서 상용 MRS 분석프로그램인 LC Model을 이용하여 진행할 수 있다.

[0094] 분석에 사용된 18개의 대사물질은, 알라닌(Alanine, Ala), 아스파르테이트(Aspartate, Asp), 크레아틴(Creatine, Cr), 포스포크리아틴(Phosphocreatine, PCr), 감마-아미노부티르산(gamma-Aminobutyric acid, GABA), 글루코스(Glucose, Glc), 글루타메이트(Glutamate, Glu), 글루타민(Glutamine, Gln), 글루타티온(Glutathione, GSH), 글리세로포스포콜린(Glycerophosphocholine, GPC), 포스포콜린(Phosphocholine, PCho), 미오이노시톨(Myoinositol, Ins), 젖산(Lactate, Lsc), N-아세틸아스파타이트(N-Acetylaspartate, NAA), N-아세틸아스파르틸글루타메이트(N-Acetylaspartylglutamate, NAAG), 포스포크리아틴(Phosphocreatine, PCr), 포스포릴에탄올아민(Phosphorylehtanolamine, PE) 및 타우린(Taurine, Tau)일 수 있다.

[0095] 한편, 스펙트럼 시변함수를 획득하는 단계에서, 2D 자기공명스펙트럼영상을 이용하여 획득된 스펙트럼의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은 $TR \times N_x \times N_y$ 일 수 있으나, 여기횟수(number of excitations, NEX)만큼 동일조건으로 실험을 반복하여 평균신호를 구할 수 있다. 여기횟수(NEX)는, 데이터를 획득하고자 하는 경우에, MRSI 실험장치에 기설정되어, MRSI 실험을 통해 2D MRS 스펙트럼의 신호획득시간은 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 이고, 3D MRSI는 2D MRSI를 단면방향(z방향)으로 한 차원 확장될 수 있다.

[0096] 여기서, TR은 각 세차주파수에 해당하는 자기공명스펙트럼영상 펄스의 반복시간이고, N_x 는 상기 2D 자기공명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 가로방향으로 배열된 복셀의 수이며, N_y 는 상기 2D 자기공명스펙트럼영상에서 상기 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 세로방향으로 배열된 복셀의 수이고, NEX는 동일한 조

건으로 신호측정을 반복하는 횟수일 수 있다.

- [0097] 상기 수학식 1 내지 수학식 8을 포함하여 자기공명분광법을 기반으로 스펙트럼을 생성하고, 상기 스펙트럼을 이용하여 스펙트럼 시변함수를 획득할 수 있다. 이때, 2D MRS의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은 1회 측정하는데 소요되는 시간인 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 이상일 수 있다.
- [0098] 2D MRSI를 통해 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 동안 획득된 2D MR 스펙트럼이 얻어질 수 있다. 이상적으로, $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 이 아주 짧은 시간이어야 하지만 현실적으로는 10분 이상이 소요될 수 있다. 따라서 하나의 2D MR 스펙트럼은 측정하는 특정 시각에 얻어진 것이 아니라 10분 이상의 시간 동안 획득한 신호에서 얻어지기 때문에 10분간의 발생하는 MR 스펙트럼의 평균값이라 할 수 있다.
- [0099] 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 있어서, 대사물질별 시계열 데이터를 분석하기 위해, 내삽(interpolation) 기능을 활용하여 서로 다른 시점에서 측정된 데이터를 이용하여 분석에 필요한 시각 데이터를 생성할 수 있다. 또한, 두 대사물질간 시계열 데이터를 이용하여 상호연관성계수(correlation coefficient)를 계산하거나, 같은 대사물질의 서로 다른 공간(복셀)에서의 시계열 데이터의 상호연관성계수를 계산할 수 있다. 더 나아가, 상기 상호연관성계수는 사용자 인터페이스에 저장 및 디스플레이 될 수 있다.
- [0100] 따라서, 시계열 신호를 획득하려면 시계열 데이터를 측정하는 시간간격 (ΔTT)과 시계열 데이터의 개수(NT)는, 2D MRSI를 최적화하여 진단하고자 하는 목적에 따라 스펙트럼 분석에 적합한 2D MRS스펙트럼을 획득하는 최소시간을 실험을 통해 결정될 수 있고, 단일복셀 스펙트럼의 시계열 데이터의 분석을 통해 스펙트럼의 시간에 따른 변화를 측정해 낼 수 있도록 적합한 ΔTT 을 결정할 수 있으며, NT 는 시계열 데이터를 통해 얻어지는 복셀들간의 스펙트럼의 상관관계를 구하는데 필요한 최소의 시계열 데이터의 개수를 만족하도록 결정될 수 있다.
- [0101] 다음으로, 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현할 수 있다(S120).
- [0102] 본원의 일 실시예에 따른 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크 구현하는 단계(S120)는, 공간적 네트워크 구현 방법 및 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법 중 적어도 하나를 이용하여 뇌 네트워크를 구현할 수 있다.
- [0103] 먼저 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법은, 특정 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA)일 수 있다. 대사물질간 네트워크는 단계 S110에서 획득한 단일복셀 MRS 데이터 분석을 통해 결정된 대사물질들의 시계열 데이터를 이용하여 구성할 수 있다.
- [0104] 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법을 간단히 설명하면, 분석된 대사물질을 순차적으로 배열하고, 배열된 대사물질에서 순차적으로 두 개의 대사물질을 선택하여 각 대사물질의 시계열 데이터를 이용하여 상화연관성계수를 행렬로 저장할 수 있다. 이후 행렬에 문턱치 설정 기능을 더하여 연결 행렬을 구하는데, 이때, 연결 행렬은 이항행렬과 가중행렬 중 선택할 수 있고, 이항행렬의 경우, 문턱치 이상의 행렬값은 1, 문턱치 이하 값은 0으로 설정하고, 가중행렬은 문턱치 이하의 행렬 값은 0으로 설정할 수 있다. 이후 연결행렬은 디스플레이 될 수 있다. 즉, 대사물질간 네트워크 구현 방법은, 뇌 대사물질을 순차적으로 배열하는 단계, 설정된 두 개의 뇌 대사물질의 시계열 데이터를 이용하여 상호연관성계수를 구하는 단계 및 상기 상호연관성계수를 기반으로 연결행렬을 구성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0105] 자세히 설명하면, 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법은, 뇌 대사물질간 네트워크 구현 방법에서는 기준영역(seed ROI)을 선택한 뒤 이를 제외한 나머지 ROI와 상관관계를 봄으로써 네트워크를 구성할 수 있다. 이때 ROI(관심영역)는 가장 작게는 한 복셀이 되며 크게는 여러 복셀로 이루어지게 설정하게 되며, 두 ROI사이의 상관관계는 두 ROI에서 MRS를 통해 측정되는 특정 대사물질 양의 시간에 따른 증감패턴을 상호 비교함으로써 알 수 있다.
- [0106] MRSI를 이용하여 다중 복셀에서 MRS 데이터가 측정되면 MRSI를 얻기 위해 설정된 ROI내의 각 복셀에서 각 대사물질들의 양이 정량화될 수 있다. 따라서 MRSI 데이터를 n 개의 다른 시각 (t_1, t_2, \dots, t_{10})에 측정을 하면 각 시각마다 각각의 대사물질의 양들이 각 복셀에서 얻어질 수 있으며, 각 복셀마다 각 대사물질의 양은 n 개의 데이터로 이루어진 시변량으로 표현될 수 있다.
- [0107] 도 7은 본원의 일 실시예에 따른 다중복셀 (3×3) MRS실험을 10개의 시각 t_1, t_2, \dots, t_{10} 에 측정하여 스펙트럼을 구한 후 여러 대사물질 중 NAA(N-Acetylaspartate)의 양을 측정하여 시변량을 구한 후 시간-NAA양의 그래프로 표현한 도면이다.
- [0108] 도 7을 참조하면, 각 대사물질에 대한 네트워크를 구성하기 위해서는 서로 다른 두 복셀 사이에 상호연관성을

측정하는 척도가 필요하며, 본원의 일 실시예에서는 일반적으로 많이 사용되는 상관계수 (correlation coefficient, r)을 사용할 수 있다. 두 복셀에서 대사물질 양의 시변량을 각각 x , y 라고 하고 이중 특정시간 t_i 에 측정된 대사물질량을 x_i , y_i 라고 하고, 또한 시변량의 평균을 \bar{x} , \bar{y} 로 하고, 시변량의 표준편차를 s_x, s_y 라고 하면, 상관 계수(r)는 수학식 9와 같이 계산된다.

[수학식 9]

$$r = \frac{1}{n-1} \left(\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{s_x s_y} \right)$$

r 은 상관 계수로 -1에서 1사이의 값을 가질 수 있다. 상관계수 r 을 통해 두 ROI 사이에 상호연결 여부를 결정하기 위해서는 상관계수 문턱치 r_{thresh} (>0)를 설정하여, $r > r_{\text{thresh}}$ 인 경우, 양의 상관관계(correlation)가 있다고 하고, $r < -r_{\text{thresh}}$ 인 경우 음의 상관관계(anti-correlation)를 가진다고 간주하며, $|r| < r_{\text{thresh}}$ 일 경우 상관관계가 없는 것으로 간주한다. 이러한 기준으로 상관관계가 있는 두 영역은 해당 대사물질에 대해 서로 연결되어 있는 것으로 예측할 수 있다. 통계분석에서는 상관 계수를 표준화한 z 값을 사용하게 되며 이를 색으로 나타내어 해부학적 영상에 나타낸다. 예를 들면 z 값이 양수이면 빨간색으로 나타내며, 양수 값이 커질수록 빨간색에 흰색을 더 많이 섞은 색으로 표현할 수 있다. 여기서, 표준화한 z 값은 상관 계수를 피셔(Fisher) z 변환에 따른 Z 점수로의 변환한 값을 의미할 수 있다.

네트워크에서 연결되어 있는 두 영역은 엣지(edge)로 연결하게 되는데 이 때 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 빨간색 엣지로 표현될 수 있고, 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 파란색 엣지를 표현될 수 있다. 엣지(edge)의 표현 방법에 대해서는 아래에서 자세히 설명하기로 한다.

두 번째로, 공간적 네트워크 구현 방법은 그래프적 이론 접근 방법(graph theory approach)으로, 그래프 이론을 뇌의 네트워크에 적용시킨 방법이다.

도 8은 본원의 일 실시예에 따른 노드(node)와 엣지(edge)로 이루어진 네트워크를 개략적으로 나타낸 도면으로, 공간적 네트워크는 노드(node)와 엣지(edge)로 이루어질 수 있다.

공간적 네트워크 구현 방법은, 크게 노드(node) 결정, 노드별 대사물질의 시계열 데이터베이스 구축 및 공간적 연결 행렬(connectivity matrix) 계산으로 이루어질 수 있다. 자세히 설명하면, 제1뇌 영역 및 제2 뇌 영역을 구분하는 단계, 제1뇌 영역 및 제2뇌 영역을 각각 제 1노드 및 제2노드로 지정하는 단계 및 제1노드 및 제2노드의 연결성 여부를 연결행렬(connectivity matrix, C)인 엣지(edge)로 표현하는 단계를 포함할 수 있다.

더 자세히 설명하면, 뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 데, 이는, 사전에 뇌에 대한 영역을 설정한 데이터가 데이터베이스에 저장되어 있고, 상기 데이터에 기초하여 뇌 영역을 구분하여 노드와 엣지로 나타낼 수 있다. 이때, 뇌에 대한 영역을 설정한 데이터로써, 뇌를 기능적으로 구분한 국제적으로 통용되는 AAL template 영상이 사용될 수 있다. 각 개인의 뇌를 AAL template을 이용하여 규격화(normalization)하면 개개의 뇌 영상과 AAL template의 각 위치가 1:1 대응되므로 개인의 뇌는 자동으로 기능적으로 구분되게 되며, 기능적으로 구분한 영역 하나가 하나의 노드가 될 수 있다.

예를 들어, 국제적으로 공인된 사람 또는 마우스(mouse)의 뇌를 기능적으로 구분한 템플릿 영상에 개별 사람 또는 마우스의 3차원 MRI 뇌영상 아핀변환(affine transform)을 이용하여 점합하여 개별 뇌를 기능적으로 분리한 후, 각 영역을 하나의 노드로 설정할 수 있다. 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에서는 사람의 뇌 영역을 116개로 나눈 템플릿이 사용될 수 있으며, 따라서 116개의 노드가 설정될 수 있다.

이때, 노드별 대사물질의 시계열 데이터베이스를 구축할 수 있다. 노드별 대사물질의 시계열 데이터베이스는, 다중복셀 MRS 데이터 획득시 설정된 측정 영역 안의 각 복셀들이 어느 노드에 속하는지 결정하고, 분석할 대사물질을 선택한 후, 한 노드에 포함되는 복셀들에서 선택된 분석 대상 대사물질의 시계열 값을 평균화하여 각 노드에서 해당 대사물질의 평균 시계열 데이터를 구하고, 상기 평균 시계열 데이터를 구하는 단계를 각 대사물질과 각 노드에 대해 되풀이하여 전체 노드에서 21개 대사물질들의 시계열 데이터베이스를 구축할 수 있다. 상기 시계열 그래프는 전술한 사용자 인터페이스상에 디스플레이 될 수 있다.

도 9는 본원의 일 실시예에 따른 뇌를 기능적으로 서로 다른 역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 과정을

개략적으로 나타낸 도면이다.

[0120] 도 9(a)는 뇌 영상, 도 9(b)는 뇌 영상에 기초하여 뇌의 기능에 따라 색상을 구분하여 나타낸 영상, 도 9(c)는 뇌의 기능적 영역을 노드로 표시한 영상 및 도 9(d)는 뇌의 각 노드들 사이의 연결성 여부를 엣지로 표현한 네트워크 영상이다.

[0121] 도 9와 같이, 네트워크 구성을 위해서는 뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분한 후, 각 영역을 노드로 표현하고, 또한 서로 연결되어 있는 두 노드를 연결성 여부는 엣지로 표현할 수 있다. 노드들 사이의 연결성 여부는 연결행렬(connectivity matrix, C)로 표현될 수 있다. N개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크의 연결행렬은 $N \times N$ 행렬로 아래 수학적 식 10과 같이 표현될 수 있으며, 연결행렬(C)의 각 원소는 노드간 연결성 정도를 나타내고, 각 노드는 번호가 주어질 수 있다.

[0122] [수학적 식 10]

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdots & c_{1N} \\ c_{21} & c_{22} & \cdots & c_{2N} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ c_{N1} & c_{N2} & \cdots & c_{NN} \end{pmatrix}$$

[0123]

[0124] 연결행렬의 i행 j열 원소 C_{ij} 는 i번째 노드와 j번째 노드 사이의 연결성을 나타내는 값(이하, '노드간 연결성 값'이라 지칭함)으로 주어질 수 있으며, 노드간 연결성 값은 네트워크의 종류에 따라 달라질 수 있다. 여기서, 연결행렬의 각 원소(C_{ij}), 즉, 노드간 연결성 값은, 노드와 노드 사이의 상관계수를 구하고, 이렇게 구하여진 각 상관계수의 절대치가, 기 설정된 상관계수 문턱치 rthresh 보다 크거나 같으면 1(상관관계가 있음)로 나타내고, 상관계수 문턱치 rthresh 보다 작으면 0(상관관계가 없음)으로 나타낼 수 있다.

[0125] 이진(binary) 네트워크의 경우, C_{ij} 는 아래 수학적 식 11과 같이 주어질 수 있다.

[0126] [수학적 식 11]

$$c_{ij} = \begin{cases} 0, & |r| < r_{thresh} \\ 1, & |r| \geq r_{thresh} \end{cases}$$

[0127]

[0128] 경우에 따라서, 상관관계가 있을 경우, 상관정도에 따른 가중치를 가지게 하기 위하여, 기 설정된 상관계수 문턱치 rthresh 보다 크거나 같으면, 그 때의 상관계수 값을, 노드간 연결성 값으로 나타낼 수 있다.

[0129] 가중(weighted) 네트워크의 경우에는 C_{ij} 는 아래 수학적 식 12와 같이 주어질 수 있다.

[0130] [수학적 식 12]

$$c_{ij} = \begin{cases} 0, & |r| < r_{thresh} \\ r, & |r| \geq r_{thresh} \end{cases}$$

[0131]

[0132] 여기서 이 때 연결행렬 값이 0일 경우 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며, 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결되어 표현될 수 있다.

[0133] 다시 말하면, 공간적 연결행렬을 계산하는 방법은, 연결행렬을 구할 대사를물질을 선택하고, 116개의 노드에서 순차적으로 두 노드를 선택하고, 선택된 대사를물질의 시계열 데이터를 이용하여 상호연관계수를 구하여 행렬로 저장한 후, 상기 행렬에 문턱치 설정 기능을 더하여 연결행렬을 구할 수 있다. 연결행렬은 이항행렬과 가중행렬 중 선택할 수 있다. 예를 들어, 이항행렬의 경우, 문턱치 이상의 행렬값은 1, 문턱치 이하의 행렬값은 0으로 설정할 수 있고, 가중행렬은 문턱치 이하의 행렬값은 0으로 설정될 수 있다. 상기 연결행렬은 사용자 인터페이스에 디스플레이될 수 있다.

[0134] 도 10은 본원의 일 실시예에 따른 12개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크 구성을 개략적으로 설명한 도면이다. 도 10(a)는 뇌를 기능적으로 12개의 서로 다른 영역으로 구분하고, 각 영역을 노드로 표현하여 12개 노드로 나타낸

도면이고, 도 10 (b)는 각 노드간 상관계수를 구하여 상관계수로 계산된 연결행렬을 나타낸 도면이며, 도 10 (c)는 상기 연결행렬을 가중하여 구성한 가중네트워크를 나타낸 도면이고, 도 10(d)는 상기 가중네트워크의 가중치에 문턱치를 설정하여 재구성한 연결행렬을 나타낸 도면이며, 도 10(e)는 상기 재구성한 연결행렬을 이용하여 구성한 가중네트워크를 나타낸 도면이고, 도 10 (f)는 상기 재구성한 연결행렬에서 구성한 이진 연결행렬을 나타내며, 도 10 (g)는 상기 이진행렬을 이용하여 구성한 이진 네트워크를 나타낸 도면이다

[0135] 다음으로, 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 뇌 대사물질별 연결성을 분석할 수 있다 (S130). 단계 S130은, 구성된 네트워크를 통해 뇌에서 신진대사물질사이의 형성된 네트워크를 분석하기 위해서 다음과 같은 네트워크 파라미터들을 사용될 수 있다. 네트워크 파라미터는 전역변수(global parameter)와 지역 변수(local parameter)로 구분될 수 있다. 전역변수로는 노드의 차수(node degree), 최단 경로 길이(shortest path length), 중심성(centrality), 군집 계수(clustering coefficient) 등의 특성을 계산하여 네트워크의 구조와 특성을 평가할 수 있다. 네트워크의 구조와 특성을 평가하는 방법은 일반적으로 활용되는 기술이므로, 자세한 설명은 생략하기로 한다.

[0136] 노드의 차수(Degree of a node) (k_i)는 수학식 13에 의해 구해질 수 있고, 노드의 차수는 노드간 연결성 값의 합이 될 수 있다.

[0137] [수학식 13]

$$k_i = \sum_{j \in SN} c_{ij}$$

[0138]

[0139] 여기서, SN은 모든 노드의 집합일 수 있고, 최단 경로 길이(shortest path length) (d_{ij})는 수학식 14에 의해 구해질 수 있다.

[0140] [수학식 14]

$$d_{ij} = \sum_{c_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} c_{uv}$$

[0141]

[0142] 여기서, $g_{i \leftrightarrow j}$ 는 노드 i와 j사이의 최단거리, C_{uv} 는 노드 i와 노드 j사이에 있는 노드들의 노드간 연결성값, 최단 경로 길이 (d_{ij})는 노드 i와 노드 j사이에 있는 노드들의 노드간 연결성값들의 합을 의미할 수 있다.

[0143] 노드 i 주변의 삼각망 수(Number of triangles around a node) (t_i)는 아래 수학식 15에 의해 구하여 진다.

[0144] [수학식 15]

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j, h \in N} c_{ij} c_{ih} c_{jh}$$

[0145]

[0146] 노드 i와의 노드간 연결성 값을 갖는 노드가 N개 있을 경우, 노드 i와의 노드간 연결성값을 갖는 노드 j와 노드 h에 있어서, 노드 i와 노드 j의 노드간 연결성값(C_{ij})과, 노드 i와 노드 h의 노드간 연결성값(C_{ih})과, 노드 j와 노드 h의 노드간 연결성값(C_{jh})를 곱한 값이, 1개의 삼각망의 값이 되는데, 이러한 j와 h값을 바꾸어 적용하여, 결과적으로 노드 i와의 노드간 연결성값을 갖는 모든 노드에게 적용하여 삼각망의 값을 구하고, 이들을 합한 값의 1/2 이, 노드 i 주변의 삼각망의 수가 될 수 있다.

[0147] 노드 i와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(average distance between node i and all other nodes)(L_i)는 수학식 16에 의해 구하여 질 수 있다.

[0148] [수학식 16]

$$L_i = \frac{1}{N-1} \sum_{j \in SN, j \neq i} d_{ij}$$

[0149]

[0150] 노드 i와의 노드간 연결성값을 갖는 노드가 N개 있을 경우, 노드 i와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리는, 노드 i와 다른 모든 노드와의 사이의 최단 경로 길이를 구하여 이들을 합하고, 이합한 값을, 노드 i와의 노드간 연결성값을 갖는 노드의 갯수(N)에서 1을 차감한 값으로 나눈 값일 수 있다.

[0151] 특징적 경로 길이(Characteristic path length)(L)는 아래 수학식 17에 의해 구하여 질 수 있다. 특징적 경로 길이(L)는, 한 노드와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(Li)를, 모든 노드에 대해 구하고, 이들의 합을, 전체 노드의 수(N)로 나눈 값으로, 평균 경로 길이라고도 한다.

[0152] [수학식 17]

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i \in SN} L_i$$

[0153]

[0154] 노드 i의 효율(Efficiency of node) (E_i)은 수학식 18에 의해 구하여 질 수 있다.

[0155] [수학식 18]

$$E_i = \frac{1}{N-1} \sum_{j \in SN, j \neq i} d_{ij}^{-1}$$

[0156]

[0157] 즉, 노드 i의 효율(E_i)은, 노드 i와, 다른 모든 노드와의, 최단 경로 길이 (d_{ij})의 역수를 구하고 이를 합한 후, 전체 노드의 수(N)에서 1을 차감한 값으로, 나눈 값이다.

[0158] 전체 효율(Global efficiency) (E)은 수학식 19에 의해 구하여 진다. 전체 효율(E)는 각 노드의 효율을 합한 값을 전체 노드의 수(N)로 나눈 값으로, 각 노드의 효율의 평균이라 할 수 있다.

[0159] [수학식 19]

$$E = \frac{1}{N} \sum_{i \in SN} E_i$$

[0160]

[0161] 노드 i의 클러스터링 계수(Clustering coefficient of node i)(C_i)는 수학식 20에 의해 구하여 진다. 클러스터링 계수는 클러스터 계수 또는 결집(또는 군집) 계수라고도 한다.

[0162] [수학식 20]

$$C_i = \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)}$$

[0163]

[0164] 노드 i의 클러스터링 계수(C_i)는, 노드 i 주변의 삼각망 수(t_i)를, 노드의 차수(k_i)와, 노드의 차수(k_i)에서 1을 차감한 값을 곱한 값으로, 나눈 값을 말한다. 클러스터링 계수는 주변 노드와 서로 직접 연결되어 있는지 어떤 지를 기초로 기능 분리를 평가한다.

[0165] 클러스터링 계수(Clustering coefficient) (C)는 수학식 21에 의해 구하여 진다. 클러스터링 계수(C)는, 각 노드의 클러스터링 계수(C_i)를 합하고, 이 값을 전체 노드의 수(N)로 나눈 값으로, 각 노드의 클러스터링 계수의 평균이라 할 수 있다.

[0166] [수학식 21]

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i \in SN} C_i$$

[0167]

[0168] 노드 i의 국소 효율(local efficiency of node i)($E_{loc,i}$)은 수학식 22에 의해 구하여 진다.

[0169] [수학식 22]

$$E_{loc,i} = \frac{1}{k_i(k_i - 1)} \sum_{j,h \in SN, j \neq i} c_{ij}c_{ih} [d_{jh}(SN_i)]^{-1}$$

[0170]

[0171] 노드 i와의 노드간 연결성 값을 갖는 노드 j와 노드 h에 있어서, j와 h값을 바꾸어 가면서, 노드 j와 노드 h의 최단 경로 길이(d_{jh})의 역수와, 노드 i와 노드 j의 노드간 연결성값(C_{ij})과, 노드 i와 노드 h의 노드간 연결성값(C_{ih})를 곱한 값을 구하고, 이렇게 구한 값들을 합산하고, 합산된 값을, 노드의 차수(k_i)와, 노드의 차수(k_i)에서 1을 차감한 값을 곱한 값으로, 나누어, 노드 i의 국소 효율($E_{loc,i}$)로서 구한다. 국소 효율에서는, 어떤 노드의 근처에서만 구성된 국소 네트워크에 있어서, 모든 조합이 근처 노드 끼리에 있어서의 최단 경로 길이의 역수를 산출하여 사용하기 때문에, 간접적인 연결도 포함한 기능 분리를 평가할 수 있다.

[0172] 국소 효율(Local efficiency)(E_{loc})는 수학식 23에 의해 구하여 진다.

[0173] [수학식 23]

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in SN} E_{loc,i}$$

[0174]

[0175] 여기서, n은 국소 네트워크 내의 노드 수이고, 국소 효율(E_{loc})은, 각 노드의 국소 효율($E_{loc,i}$)을 합한 값을, 국소 네트워크 내의 노드 수로 나눈 값으로, 각 노드의 국소 효율의 평균이라 할 수 있다.

[0176] 도 11은 본원의 일 실시예에 따른 AAL 템플릿의 각 영역을 나타낸 도면이고, 도12a 및 도12b는 본원의 일 실시예에 따른 AAL 템플릿의 각 영역에 대한 명칭을 나열한 도면이다.

[0177] 뇌 네트워크 구성을 위해 노드를 설정하는 방법은 여러 가지가 가능하다. 첫 번째 방법은 도 11과 같이 자동 해부학적 레이블링(AAL, Automated Anatomical Labeling) 템플릿(template)에서 기능적으로 분리해 놓은 116개의 영역 각각을 1개의 노드로 설정하여서 네트워크를 구성하는 방법이 있다.

[0178] AAL템플릿은 영상이고, 영상에서 각 영역이 구분이 되어있고 각 영역에 해당하는 픽셀들의 위치도 데이터베이스화 되어 있다. 따라서 AAL 템플릿에서 각 픽셀을 마우스로 선택하면 픽셀 위치를 알 수 있기 때문에 그 픽셀이 116개 영역 중 어느 영역에 해당하는지 알 수 있다.

[0179] 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 뇌 네트워크 구현 단계에 기초하여 네트워크 파라미터를 디스플레이하는 단계 및 네트워크 파라미터를 저장하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0180] 또한, 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은, 상기 저장된 네트워크 파라미터들을 비교군과 대조군을 획득한 후, t-test 및 ANOVA를 활용하여 통계 분석이 가능한 구성을 더 포함할 수 있다.

[0181] 이하에서는 상기에 자세히 설명된 내용을 기반으로, 본원의 동작 흐름을 간단히 살펴보기로 한다.

[0182] 도 13은 본원의 일 실시예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치(100)에 대한 동작 흐름도이다.

[0183] 도 13에 도시된 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치(100)은 앞서 설명된 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 의하여 동작하는 장치가 될 수 있다. 따라서, 이하 생략된 내용이라고 하더라도 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법에 대하여 설명된 내용은 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치(100)에 대한 설명에도 동일하게 적용될 수 있다.

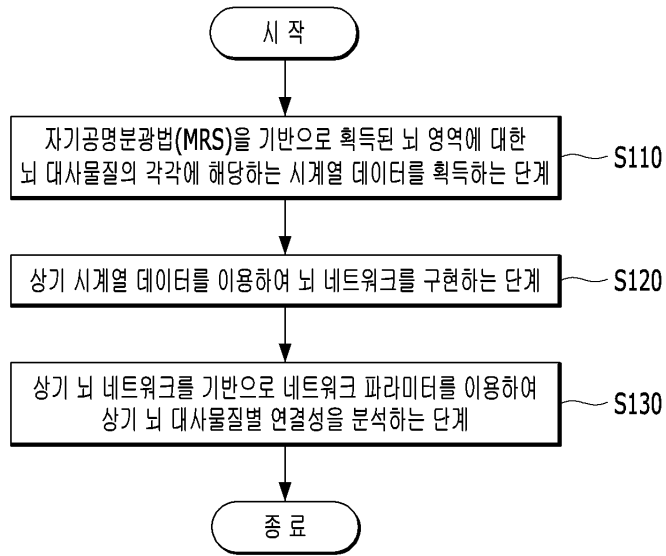
- [0184] 획득부(110)는 자기공명분광법(MRS)을 기반으로 획득된 뇌 영역에 대한 뇌 대사물질의 각각에 해당하는 시계열 데이터를 획득할 수 있다.
- [0185] 생성부(120)는 시계열 데이터를 이용하여 뇌 네트워크를 구현할 수 있다.
- [0186] 분석부(130)는 상기 뇌 네트워크를 기반으로 네트워크 파라미터를 이용하여 상기 뇌 대사물질별 연결성을 분석할 수 있다.
- [0187] 상술한 설명에서, 획득부(110), 생성부(120) 및 분석부(130)는 본원의 구현예에 따라서, 추가적인 단계들로 더 분할되거나, 더 적은 구성들로 조합될 수 있다. 또한, 일부 단계는 필요에 따라 생략될 수도 있고, 구성 간의 순서가 변경될 수도 있다.
- [0188] 본원의 일 실시 예에 따른 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 본 발명을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 본 발명의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.
- [0189] 또한, 전술한 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 방법은 기록 매체에 저장되는 컴퓨터에 의해 실행되는 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션의 형태로도 구현될 수 있다.
- [0190] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0191] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

부호의 설명

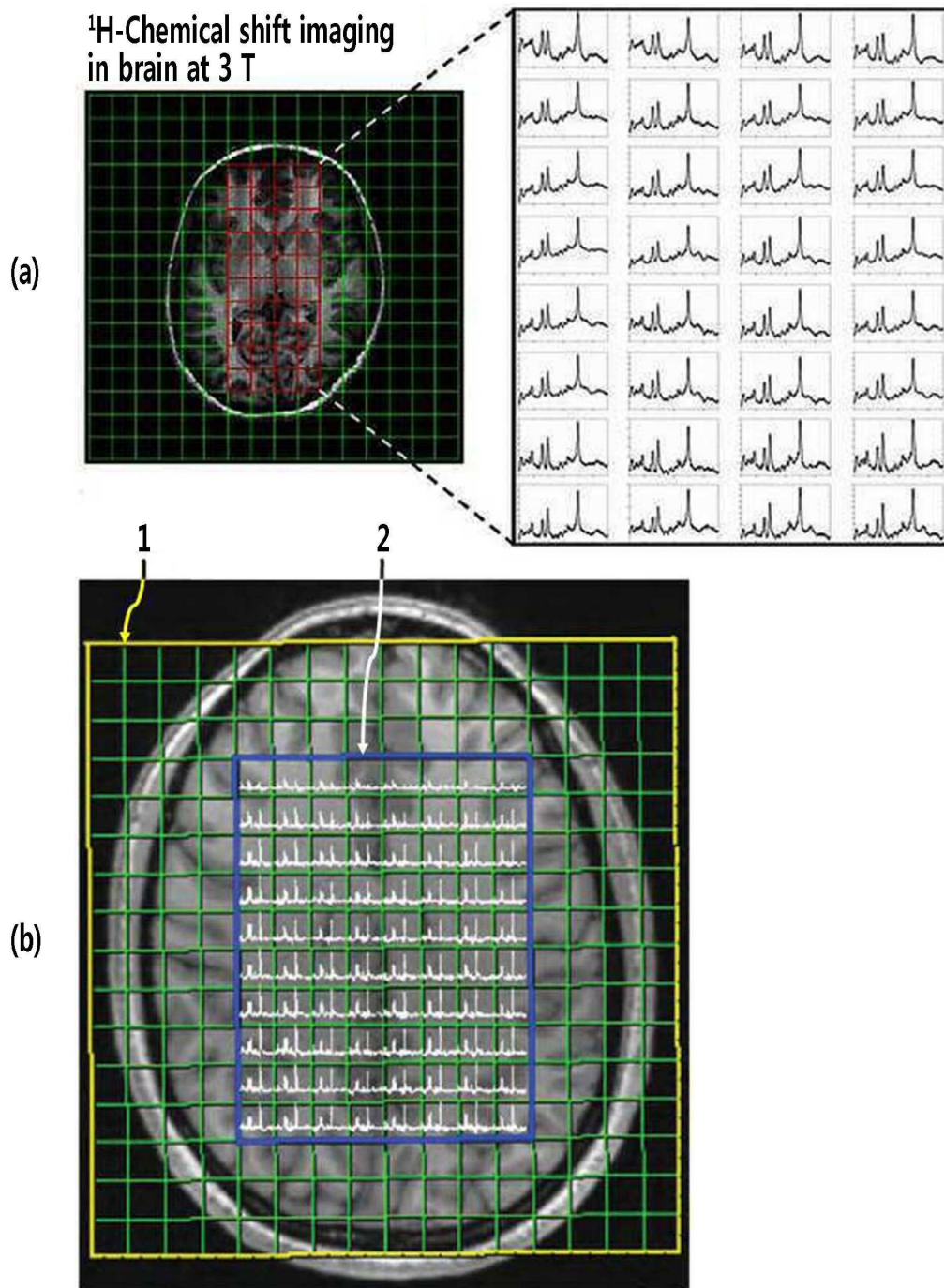
- [0192] 100: 뇌 대사물질 분석 및 뇌 네트워크 구현 장치
- 110: 획득부
- 120: 생성부
- 130: 분석부

도면

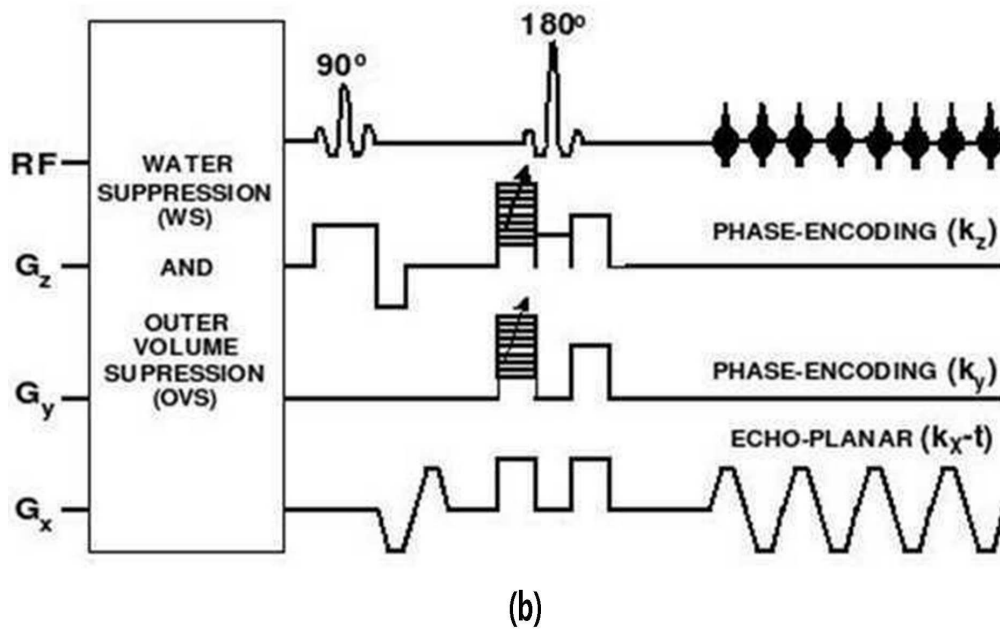
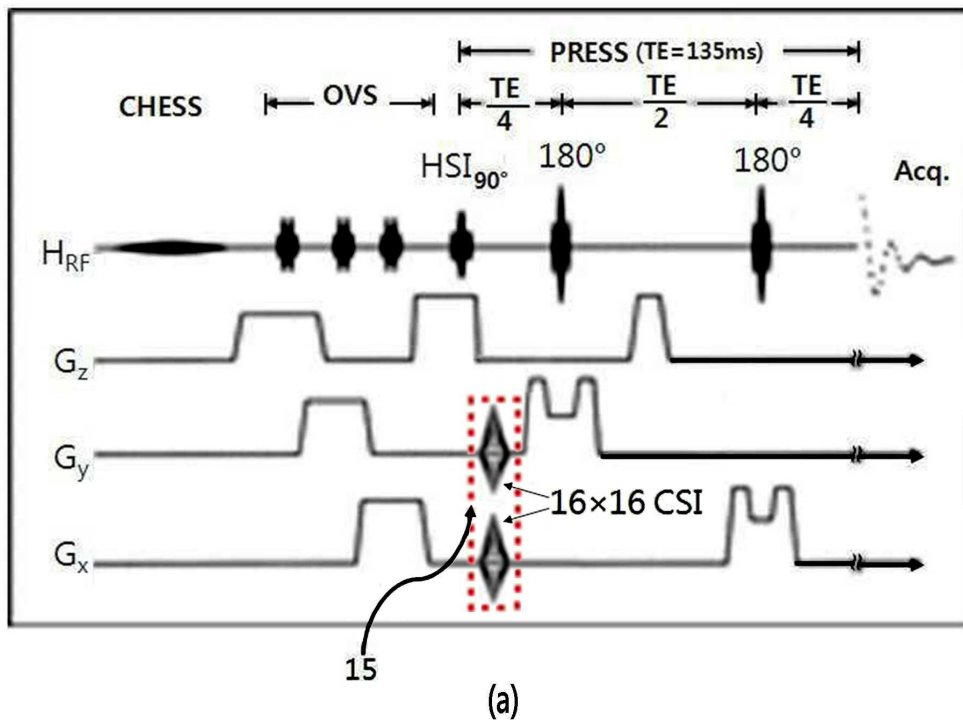
도면1



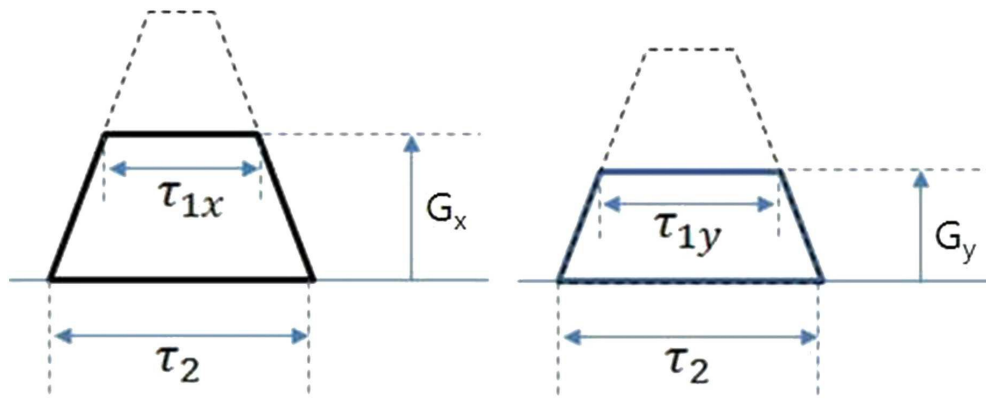
도면2



도면3



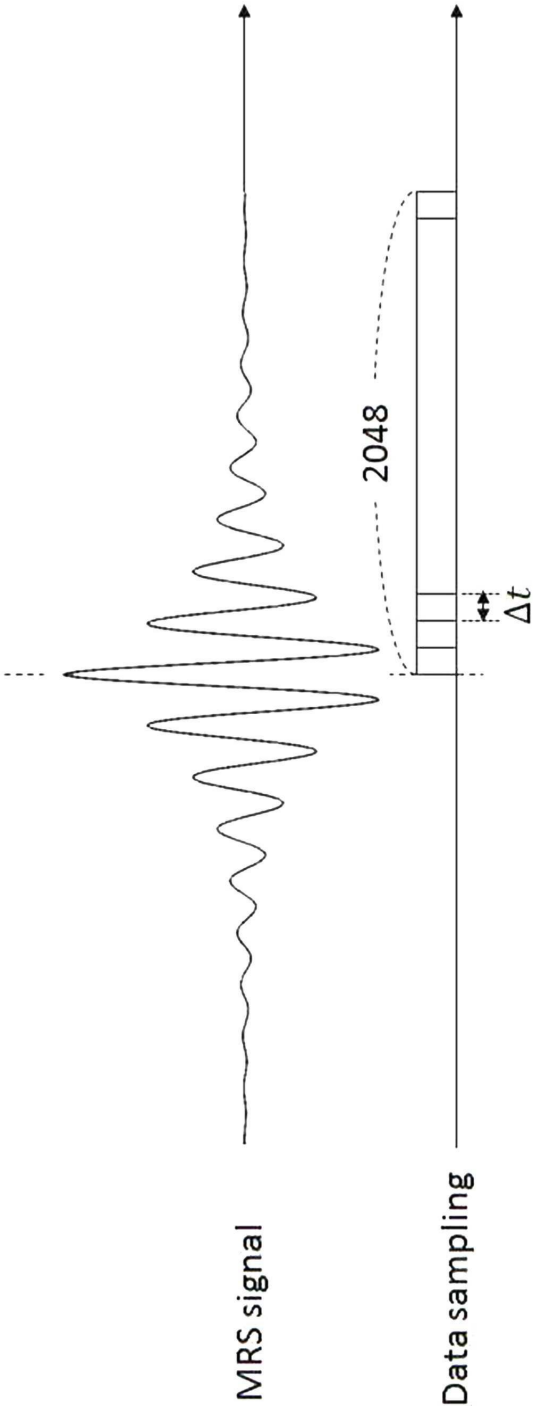
도면4



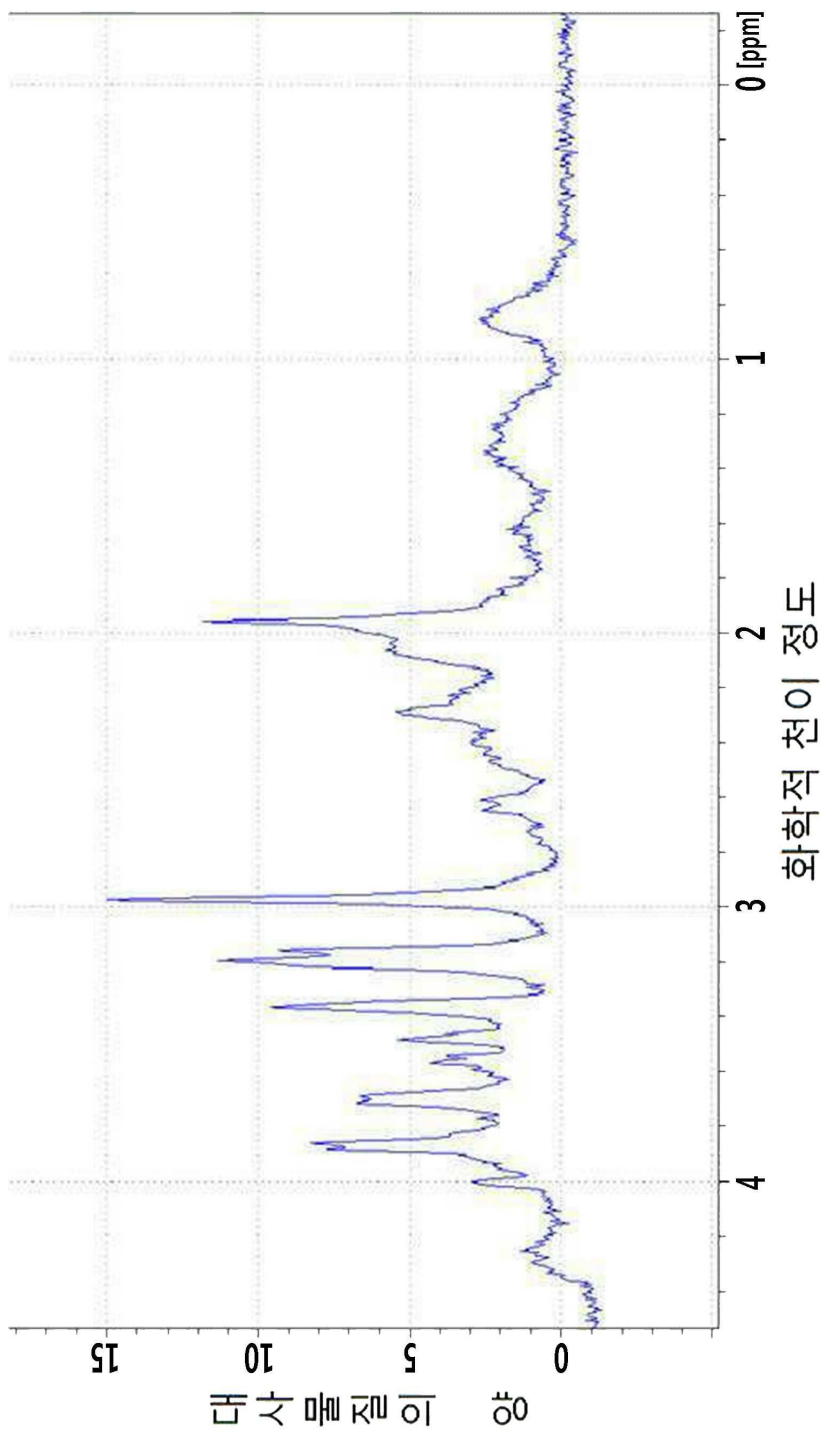
(a) x-gradient: G_x

(b) y-gradient: G_y

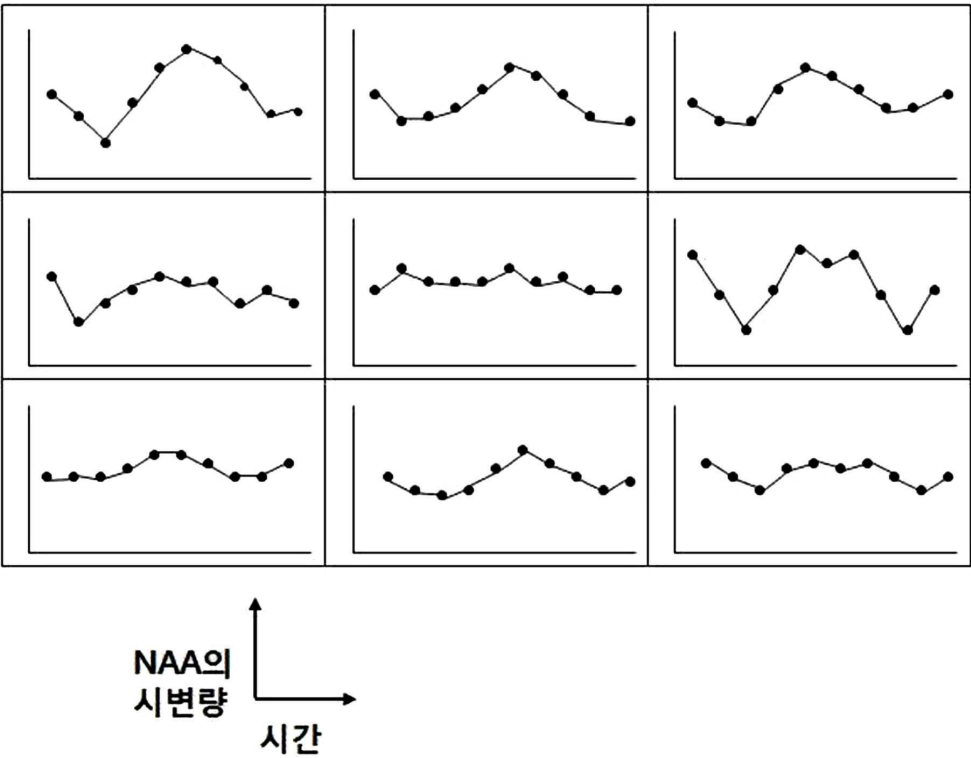
도면5



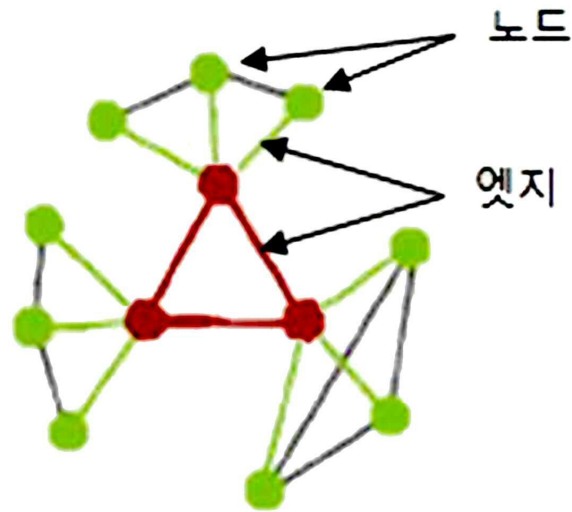
도면6



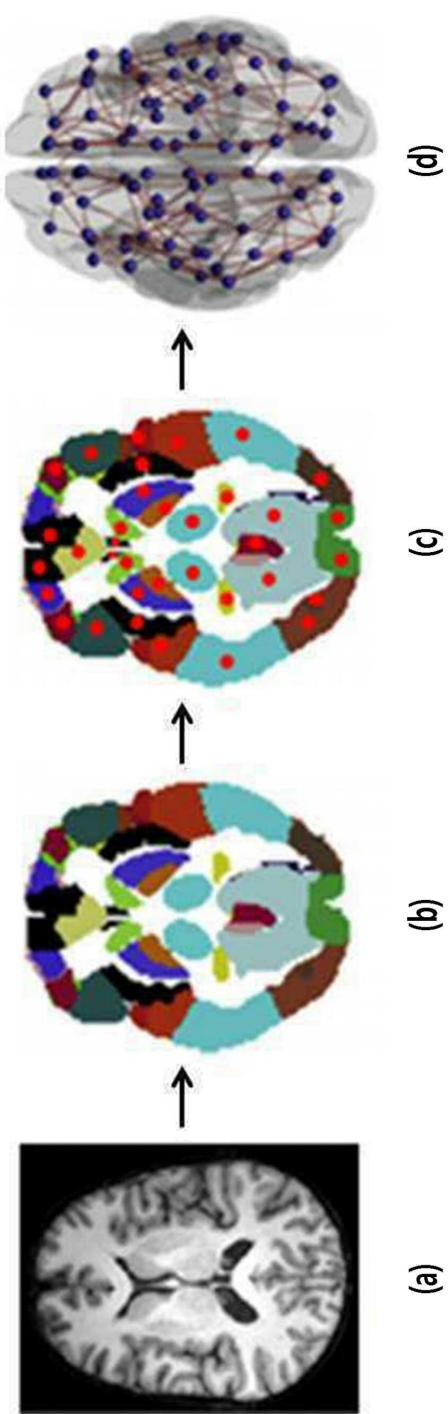
도면7



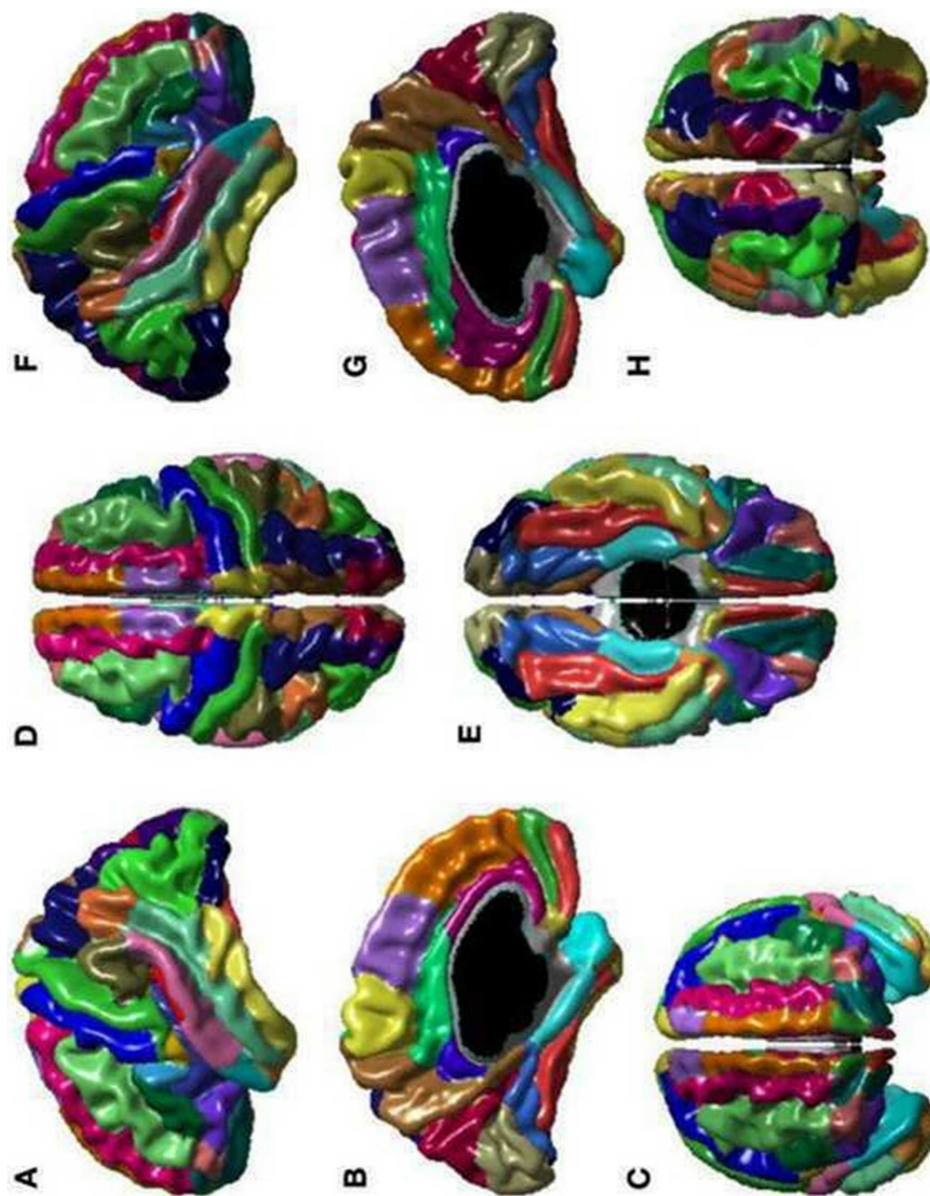
도면8



도면9



도면11



도면12a

1. Precentral_L (중심전회_왼쪽)	2. Precentral_R (중심전회_오른쪽)	3. Frontal_Sup_L (이마위엽_왼쪽)	4. Frontal_Sup_R (이마위엽_오른쪽)
5. Frontal_Sup_Orb_L (이마위궤도엽_왼쪽)	6. Frontal_Sup_Orb_R (이마위궤도엽_오른쪽)	7. Frontal_Mid_L (이마중엽_왼쪽)	8. Frontal_Mid_R (이마중엽_오른쪽)
9. Frontal_Mid_Orb_L (이마중궤도엽_왼쪽)	10. Frontal_Mid_Orb_R (이마중궤도엽_오른쪽)	11. Frontal_Inf_Oper_L (이마아래간부엽_왼쪽)	12. Frontal_Inf_Oper_R (이마아래간부엽_오른쪽)
13. Frontal_Inf_Tri_L (이마아래삼각엽_왼쪽)	14. Frontal_Inf_Tri_R (이마아래삼각엽_오른쪽)	15. Frontal_Inf_Orb_L (이마아래궤도엽_왼쪽)	16. Frontal_Inf_Orb_R (이마아래궤도엽_오른쪽)
17. Rolandic_Oper_L (롤란딕간부엽_왼쪽)	18. Rolandic_Oper_R (롤란딕간부엽_오른쪽)	19. Supp_Motor_Area_L (보조운동영역_왼쪽)	20. Supp_Motor_Area_R (보조운동영역_오른쪽)
21. Olfactory_L (후각부_왼쪽)	22. Olfactory_R (후각부_오른쪽)	23. Frontal_Sup_Medial_L (이마위안엽_왼쪽)	24. Frontal_Sup_Medial_R (이마위안엽_오른쪽)
25. Frontal_Med_Orb_L (이마안궤도엽_왼쪽)	26. Frontal_Med_Orb_R (이마안궤도엽_오른쪽)	27. Rectus_L (곧은이랑_왼쪽)	28. Rectus_R (곧은이랑_오른쪽)
29. Insula_L (뇌도엽_왼쪽)	30. Insula_R (뇌도엽_오른쪽)	31. Cingulum_Ant_L (대상속알엽_왼쪽)	32. Cingulum_Ant_R (대상속알엽_오른쪽)
33. Cingulum_Mid_L (대상속중엽_왼쪽)	34. Cingulum_Mid_R (대상속중엽_오른쪽)	35. Cingulum_Post_L (대상속뒷엽_왼쪽)	36. Cingulum_Post_R (대상속뒷엽_오른쪽)
37. Hippocampus_L (해마_왼쪽)	38. Hippocampus_R (해마_오른쪽)	39. ParaHippocampal_L (해마이랑_왼쪽)	40. ParaHippocampal_R (해마이랑_오른쪽)
41. Amygdala_L (편도체_왼쪽)	42. Amygdala_R (편도체_오른쪽)	43. Calcarine_L (조커구_왼쪽)	44. Calcarine_R (조커구_오른쪽)
45. Cuneus_L (실상엽_왼쪽)	46. Cuneus_R (실상엽_오른쪽)	47. Lingual_L (언어중추_왼쪽)	48. Lingual_R (언어중추_오른쪽)
49. Occipital_Sup_L (뒤통수윗엽_왼쪽)	50. Occipital_Sup_R (뒤통수윗엽_오른쪽)	51. Occipital_Mid_L (뒤통수중엽_왼쪽)	52. Occipital_Mid_R (뒤통수중엽_오른쪽)
53. Occipital_Inf_L (뒤통수내측엽_왼쪽)	54. Occipital_Inf_R (뒤통수내측엽_오른쪽)	55. Fusiform_L (방추상회_왼쪽)	56. Fusiform_R (방추상회_오른쪽)
57. Postcentral_L (중심뒤고랑_왼쪽)	58. Postcentral_R (중심뒤고랑_오른쪽)	59. Parietal_Sup_L (두정윗엽_왼쪽)	60. Parietal_Sup_R (두정윗엽_오른쪽)

도면12b

61. Parietal_Inf_L (두정내엽_왼쪽)	62. Parietal_Inf_R (두정내엽_오른쪽)	63. SupraMarginal_L (모서리위이랑_왼쪽)	64. SupraMarginal_R (모서리위이랑_오른쪽)
65. Angular_L (각회_왼쪽)	66. Angular_R (각회_오른쪽)	67. Precuneus_L (해기알소엽_왼쪽)	68. Precuneus_R (해기알소엽_오른쪽)
69. Paracentral_Lobule_L (중심방소엽_왼쪽)	70. Paracentral_Lobule_R (중심방소엽_오른쪽)	71. Caudate_L (감미상엽_왼쪽)	72. Caudate_R (감미상엽_오른쪽)
73. Putamen_L (피극_왼쪽)	74. Putamen_R (피극_오른쪽)	75. Pallidum_L (담장구_왼쪽)	76. Pallidum_R (담장구_오른쪽)
77. Thalamus_L (시상_왼쪽)	78. Thalamus_R (시상_오른쪽)	79. Heschl_L (헤셜이랑_왼쪽)	80. Heschl_R (헤셜이랑_오른쪽)
81. Temporal_Sup_L (측두윗엽_왼쪽)	82. Temporal_Sup_R (측두윗엽_오른쪽)	83. Temporal_Pole_Sup_L (측두윗엽극_왼쪽)	84. Temporal_Pole_Sup_R (측두윗엽극_오른쪽)
85. Temporal_Mid_L (측두중엽_왼쪽)	86. Temporal_Mid_R (측두중엽_오른쪽)	87. Temporal_Pole_Mid_L (측두중엽극_왼쪽)	88. Temporal_Pole_Mid_R (측두중엽극_오른쪽)
89. Temporal_Inf_L (측두내엽_왼쪽)	90. Temporal_Inf_R (측두내엽_오른쪽)	91. Cerebelum_Crus1_L (소뇌하회1_왼쪽)	92. Cerebelum_Crus1_R (소뇌하회1_오른쪽)
93. Cerebelum_Crus2_L (소뇌하회2_왼쪽)	94. Cerebelum_Crus2_R (소뇌하회2_오른쪽)	95. Cerebelum_3_L (소뇌3_왼쪽)	96. Cerebelum_3_R (소뇌3_오른쪽)
97. Cerebelum_4_5_L (소뇌4_5_왼쪽)	98. Cerebelum_4_5_R (소뇌4_5_오른쪽)	99. Cerebelum_6_L (소뇌_6_왼쪽)	100. Cerebelum_6_R (소뇌_6_오른쪽)
101. Cerebelum_7b_L (소뇌_7b_왼쪽)	102. Cerebelum_7b_R (소뇌_7b_오른쪽)	103. Cerebelum_8_L (소뇌_8_왼쪽)	104. Cerebelum_8_R (소뇌_8_오른쪽)
105. Cerebelum_9_L (소뇌_9_왼쪽)	106. Cerebelum_9_R (소뇌_9_오른쪽)	107. Cerebelum_10_L (소뇌_10_왼쪽)	108. Cerebelum_10_R (소뇌_10_오른쪽)
109. Vermis_1_2 (충부_1_2)	110. Vermis_3 (충부_3)	111. Vermis_4_5 (충부_4_5)	112. Vermis_6 (충부_6)
113. Vermis_7 (충부_7)	114. Vermis_8 (충부_8)	115. Vermis_9 (충부_9)	116. Vermis_10 (충부_10)

도면13

