



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월30일

(11) 등록번호 10-2170977

(24) 등록일자 2020년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/055 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/055 (2018.08)

G06T 2207/10088 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0139504

(22) 출원일자 2018년11월14일

심사청구일자 2018년11월14일

(65) 공개번호 10-2019-0063395

(43) 공개일자 2019년06월07일

(30) 우선권주장

1020170161186 2017년11월29일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

JP2011251019 A

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

한봉수

서울특별시 송파구 오금로 396, 402호

김동윤

강원도 원주시 판부면 시청로 264 원주더샵아파트

110동1002호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

민혜정

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 유창용

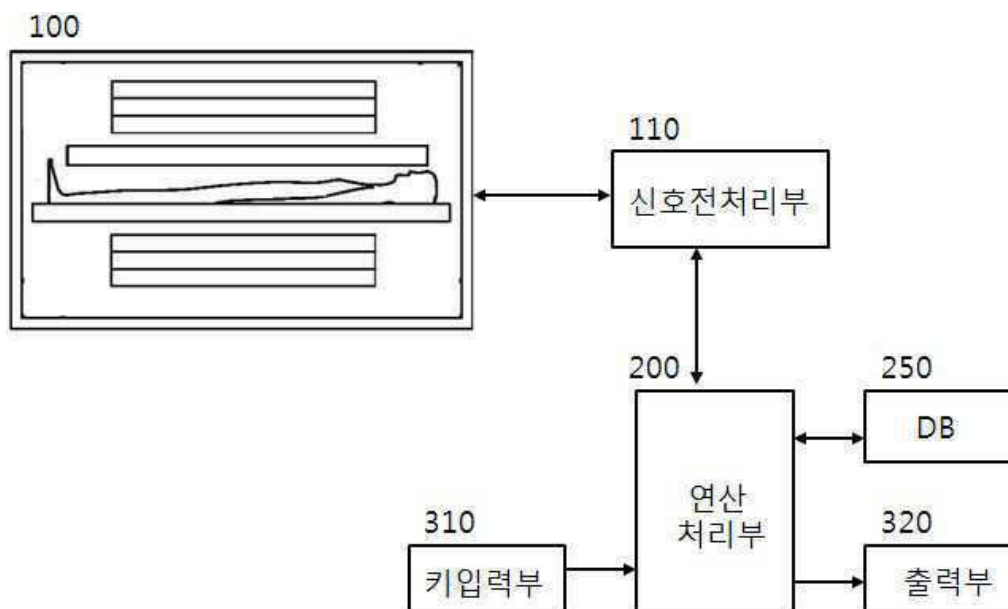
(54) 발명의 명칭 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성 시스템 및 방법

(57) 요약

본 발명은, 뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 뇌의 특정 영역에 대해 자기공명분광학(MRS) 장비를 이용하여 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출하고, 검출된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양이 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용해 뇌 대사물질 네트워크(brain metabolite

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



network)를 구성하는, 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법에 관한 것이다.

본 발명은 상관 계수(correlation coefficient)를 통해 뇌의 영역들 간 대사물질의 상호 연관성을 밝히는데 기여할 수 있으며, 또한 같은 기능을 하는 뇌의 영역을 연결한 뇌의 기능적 네트워크(brain functional network)에서 연결된 두 영역이 본 발명인 뇌 대사물질 네트워크(brain metabolite network)를 통해 해당 영역에서 어떤 기능을 하는 대사물질의 양이 일치하게 증가하고 감소하는지 등을 봄으로써 두 영역의 기능적 연관성을 확인하는 것에서 그치지 않고 어떻게 상호작용하고 어떤 메커니즘(mechanism)을 통해 기능적으로 연관된 것인지 규명할 수 있다. 또한 이를 이용해서 뇌 질환의 진단과 치료 방법 개발에 보다 정확하고 정밀한 정보를 제공할 수 있으며, 치료과정을 모니터링하고 평가하는데 지표로 사용될 수 있다.

(72) 발명자

이민희

강원도 원주시 흥업면 세동길 13 104동 302호 (매지리, 현대아파트)

황윤호

강원도 원주시 흥업면 세동길 18 ,2층

이진주

경상북도 울진군 죽변면 후정2길 20-17 , 101동501호

윤창수

서울특별시 송파구 오금로31길 28, 101동 805호

(56) 선행기술조사문헌

KR101621849 B1

KR101796055 B1

이선호, "자기공명분광영상 복셀기반 분석 도구의 설계 및 응용", 박사학위 논문, 서울대학교 대학원 자연과학대학 협동과정 뇌과학전공

Rubinov M, Sporns O., "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations", NeuroImage 52: pp.1059-1069, 2010

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016M3C7A1905385

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 자기공명분광 기반 스트레스 특이 뇌대사물질 실시간 모니터링 기술 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교(원주캠퍼스)

연구기간 2017.03.01 ~ 2017.12.31

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 일정 시간 간격마다, 자기공명분광학(MRS) 장비로부터, 획득된 뇌의 영역에 대한 스펙트럼을 연산처리가 수신하는, 스펙트럼 수신 단계;

스펙트럼 수신 단계에서 수신한 스펙트럼으로부터, 대사물질의 양이 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 연산처리가 획득하는, 스펙트럼 시변함수 획득 단계;

연산처리는 시변함수 획득단계에서 획득한 시변함수를 이용하여 뇌 대사물질 네트워크를 생성하는, 네트워크 구성단계;

를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

스펙트럼 수신 단계에서 연산처리가 수신한 스펙트럼 영상은, 2D 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 기법 또는 3D MRSI 기법을 이용하여 획득된 다중복셀 자기공명스펙트럼(MRS)인 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 스펙트럼은 대사 물질의 양에 따른 화학적 천이(chemical shift) 정도를 나타내며, 상기 화학적 천이(δ)는

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

(단, f 는 대사물질내의 수소원자핵의 라모어 주파수, f_{ref} 는 기준물질인 TMS(tetramethylsilane) 또는 DSS(4-dimethyl-4-silapentane-1-sulfonic acid)의 주파수)

으로 나타내는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 스펙트럼에서 피크(peak)의 중심지점의 화학적 천이값은 어떤 대사물질인지를 나타내며 피크의 넓이는 대사물질의 양을 나타내는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

알라닌(Alanine, Ala)을 포함하는 다수개의 뇌 대사물질에 대해 각 대사물질만 포함하는 팬텀용액에서 자기공명분광학(MRS) 장비를 이용하여 스펙트럼을 측정하고, 연산처리는 측정된 스펙트럼을 이용하여 기저집합(basis set) 데이터를 생성하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

기저집합(basis set) 데이터를 위해, 18개의 뇌 대사물질에 대해 각 대사물질만 포함하는 팬텀용액을 만들어 스펙트럼을 측정하였으며, 상기 뇌 대사물질은, 알라닌(Alanine, Ala), 아스파르테이트(Aspartate, Asp), 크레아틴(Creatine, Cr), 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(Myo-Inositol, Ins), 젖산(Lactate, Lac), N-아세틸아스파타이트(N-Acetylaspartate, NAA), N-아세틸아스파르틸글루타메이트(N-Acetylaspartylglutamate, NAAG), 포스포크리아틴(Phosphocreatine, PCr), 포스포릴에탄올아민(Phosphorylethanolamine, PE), 타우린(Taurine, Tau)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

스펙트럼 시변함수 획득 단계에서

2D 자기공명스펙트럼(MRS)의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은, 1회 측정하는데 소요되는 시간인, $TR \times N_x \times N_y \times NEX$

(단, TR은 각 세차주파수에 해당하는 MRSI 펄스의 반복시간이며, N_x 는 2D MRSI에서 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 가로방향으로 배열된 복셀의 수이고, N_y 는 2D MRSI에서 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 세로방향으로 배열된 복셀의 수이고, NEX는 동일조건으로 실험을 반복하는 횟수임)

이상인 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

네트워크 구성단계에서, 네트워크 구성을 위해, 연산처리부는 특정 복셀 또는 영역을 기준(seed)으로 정한 뒤 그 복셀 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA)을 이용하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

MRSI 데이터를 n개의 다른 시각 (t_1, t_2, \dots, t_{10})에 측정을 하면, 각 시각마다 각각의 대사물질의 양들이 각 복셀에서 얻어지게 되며, 결과적으로 각 복셀마다 각 대사물질의 양은 n개의 데이터로 이루어진 시변량으로 표현되는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

네트워크 구성단계에서, SCA 방법을 이용할 경우,

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, 두 복셀의 상관 계수(r)는

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

이며, 상기 상관 계수(r)은 -1에서 1사이의 값을 가지며,

연산처리부는 상기 상관 계수(r)를, 기 설정된 문턱치 (r_{thresh})와 비교하여, 상기 상관 계수(r)가 문턱치 (r_{thresh})

)보다 크면 양의 상관관계(correlation)가 있다고 판단하고, 상기 상관 계수(r)가 문턱치 (r_{thresh})보다 작다면 음의 상관관계(anti-correlation)가 있다고 판단하고, 상기 상관 계수(r)가 문턱치 (r_{thresh})와 같다면, 상관관계가 없는 것으로 판단하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

연산처리부는 상기 상관 계수를, 통계분석에서 사용되는 표준화한 z값으로 나타내고, 색으로 암호화하여 해부학적 영상에 표시하며,

상기 상관 계수를 구해진 두 영역은, 네트워크에서 엣지(edge)로 연결관계를 나타내되, 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우의 엣지 색상과 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우의 엣지 색상은, 서로 다른 색상인 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

연산처리부는, 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 빨간색 엣지로 표현하고, 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 파란색 엣지를 표현하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

네트워크 구성단계에서, 네트워크 구성을 위해, 그래프 이론 접근 방법(graph theory approach)을 이용하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

네트워크는 노드(node)와 엣지(edge)를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

네트워크 구성단계에서, 그래프 이론 접근 방법을 이용할 경우,

노드들 사이의 연결성 여부는 연결행렬(connectivity matrix, C)로 표현되며, N개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크의 연결행렬은 $N \times N$ 행렬을 이루고,

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

연결행렬의 i행 j열 원소 c_{ij} 는 i번째 노드와 j번째 노드 사이의 연결성을 나타내는 값인 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

이진(binary) 네트워크의 경우, 연결행렬 c_{ij} 는

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

(단, r 은 상관계수이며, r_{thresh} 는 상관계수의 문턱치 임)

이며,

상기 연결행렬 값이 0일 경우, 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며,

상기 연결행렬 값이 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결하여 표현하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

가중(weighted) 네트워크의 경우에는, 연결행렬 c_{ij} 는

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

이며,

상기 연결행렬 값이 0일 경우, 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며,

상기 연결행렬 값이 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결하여 표현하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

네트워크 구성단계에서, 연산처리가, 뇌를 기능적으로 다수개의 서로 다른 영역으로 구분하고, 각 영역을 노드로 표현하고, 각 노드간 상관계수(r)를 계산하여 연결행렬을 구성하고, 상기 연결행렬의 행렬값을 그레이 레벨로 표현하고, 그레이 레벨로 표현된 연결행렬로 구성된 네트워크를 가중 네트워크라고 하며,

상기 가중네트워크에서는 $r=0$ 일 경우, 두 노드는 엣지로 연결하지 않으며, $r \neq 0$ 이면, 엣지로 연결하며, r 값에 비례해서 엣지의 굵기가 정해지도록 구성되는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 19

제11항 또는 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

네트워크 구성단계에서 구성된 네트워크를 통해 뇌에서 신진대사물질사이의 형성된 네트워크를 분석하기 위해서, 노드의 차수(node degree), 최단 경로 길이(shortest path length), 중심성(centrality), 군집 계수(clustering coefficient)를 포함하는 네트워크 파라미터를 검출하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

네트워크 파라미터는, 특정 노드 주변의 삼각망 수(Number of triangles around a node), 특정 노드와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(average distance between node i and all other nodes), 경로 길이(Characteristic path length), 특정 노드의 효율(Efficiency of node), 전체 효율(Global efficiency), 특정 노드의 군집계수(Clustering coefficient of node i), 특정 노드의 국소 효율(local efficiency of node i), 국소 효율(Local efficiency)을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 뇌 대사물질 네트워크 생성방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서의 뇌 대사물질 네트워크 생성방법에 대한 컴퓨터 프로그램 소스를 저장한 기록매체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 뇌의 특정 영역에 대해 자기공명분광학(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) 장비를 이용하여 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출하고, 검출된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양이 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용해 뇌 대사물질 네트워크(brain metabolite network)를 구성하는, 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] MRS는 방사선을 사용하지 않은 비 침습적인 방법으로 뇌 대사물질을 관찰할 수 있어 임상적으로 사용되는 기법으로 핵자기공명현상(nuclear magnetic resonance; NMR)을 이용한다. 물체에 외부 자장을 가하면 해당 물체 내에 존재하는 스핀은 물질과 자기장의 강도에 의존한 세차주파수로 세차운동을 하게 되는데, 이때 스핀에 세차주파수와 같은 주파수를 가진 전자기파를 가하면 스핀이 그 에너지를 흡수하여 공명현상이 발생하게 된다. 이러한 현상을 핵자기공명현상(NMR)이라 하며 이 현상에 의해 유도기전력이 발생하는데, 발생한 유도기전력을 측정하여 스펙트럼으로 나타낸 기법이 자기공명분광학이다. 이 기법은 단백질이나 거대 분자의 구조와 형태를 밝히고 인체 장기 내에 존재하는 조직의 화학적인 특성, 즉 대사물질의 생화학적 정보를 얻는 데 사용된다. 임상적으로는 뇌 대사물질의 생화학적 변화를 관찰함으로써 세포 조직의 변화를 미리 발견하여 암이나 간질과 같은 질환의 예방 및 진단에 사용된다.

[0003] 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 방법을 적용한다. 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 문제가 발생한다.

[0004] 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, 이렇게 함으로써, 대사물질의 전체 변화 주기를 비교하므로, 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다.

[0005] 따라서, 본 발명은, 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 이용해 뇌 대사물질 네트워크를 구성하는, 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법을 제안한다.

[0006] 본 발명은 각 영역의 대사물질에 대한 시변함수로 영역들 간 상관 계수를 계산하여 네트워크를 구성함으로써, 다양한 연구 및 분석에 이를 이용할 수 있다.

[0007] 선행기술로, 국내 공개특허 제10-2011-0045618호는, 자기공명분광법을 이용한 뇌 대사물질의 양적 변화량을 측정함으로써 파킨슨 질환을 진단하는 방법과 파킨슨 질환 치료제를 스크리닝하는 방법에 관한 것으로서, 뇌의 대사물질의 양에 대한 정보를 얻고 이를 정량화하여 정상군과 파킨슨 질환 유발군의 특정 대사물질에 대한 양을 비교하여 관찰하는 방법을 적용하며, 한 시점에서만 대사물질의 양을 비교하므로, 대사물질의 역동적인 변화를 관찰할 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 뇌의 특정 영역에 대해 자기공명분광학(MRS) 장비를 이용하여 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출하고, 검출된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양의 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용해 뇌 대사물질 네트워크를 구성하는, 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는, 특정 복셀 또는 영역을 기준(seed)으로 정한 뒤 그 복셀 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA), 독립 성분 분석 기법을 통해 네트워크를 구성하는 방법(independent component analysis; ICA), 그래프 이론의 적용을 통해 네트워크를 구성 및 평가하는 방법에 의해 뇌 대사물질 네트워크를 구성하는, 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은, 뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 일정 시간 간격마다, 자기공명분광학(MRS) 장비로부터, 획득된 뇌의 영역에 대한 스펙트럼을 연산처리부가 수신하는, 스펙트럼 수신 단계; 스펙트럼 수신 단계에서 수신한 스펙트럼으로부터, 대사물질의 양이 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 연산처리부가 획득하는, 스펙트럼 시변함수 획득 단계; 연산처리부는 시변함수 획득단계에서 획득한 시변함수를 이용하여 뇌 대사물질 네트워크를 생성하는, 네트워크 구성단계;를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 한다.
- [0011] 스펙트럼 수신 단계에서 연산처리부가 수신한 스펙트럼 영상은, 2D 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 기법 또는 3D MRSI 기법을 이용하여 획득된 다중복셀 자기공명스펙트럼(MRS)이다.
- [0012] 상기 스펙트럼은 대사 물질의 양에 따른 화학적 천이(chemical shift) 정도를 나타내며, 상기 화학적천이(δ)는

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

- [0013]
- [0014] (단, f 는 대사물질내의 수소원자핵의 라모어 주파수, f_{ref} 는 기준물질인 TMS(tetramethylsilane) 또는 DSS(4-dimethyl-4-silapentane-1-sulfonic acid)의 주파수)으로 나타낸다.
- [0015] 상기 스펙트럼에서 피크(peak)의 중심지점의 화학적 천이값은 어떤 대사물질인지를 나타내며 피크의 넓이는 대사물질의 양을 나타낸다.
- [0016] 알라닌(Alanine, Ala)을 포함하는 다수개의 뇌 대사물질에 대해 각 대사물질만 포함하는 팬텀용액에서 자기공명분광학(MRS) 장비를 이용하여 스펙트럼을 측정하고, 연산처리부는 측정된 스펙트럼을 이용하여 기저집합(basis set) 데이터를 생성한다. 기저집합(basis set) 데이터를 위해, 18개의 뇌 대사물질에 대해 각 대사물질만 포함하는 팬텀용액을 만들어 스펙트럼을 측정하였으며, 상기 뇌 대사물질은, 알라닌(Alanine, Ala), 아스파르테이트(Aspartate, Asp), 크레아틴(Creatine, Cr), 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, Lac), N-아세틸아스파타이트(N-Acetylaspartate, NAA), N-아세틸아스파르틸글루타메이트(N-Acetylaspartylglutamate, NAAG), 포스포크리아틴(Phosphocreatine, PCr), 포스포틸에탄올아민(Phosphorylethanolamine, PE), 타우린(Taurine, Tau)을 포함한다.

- [0017] 스펙트럼 시변함수 획득 단계에서, 2D 자기공명스펙트럼(MRS)의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은, 1회 측정하는데 소요되는 시간인, $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ (단, TR은 각 세차주파수에 해당하는 MRSI 펄스의 반복 시간이며, N_x 는 2D MRSI에서 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 가로방향으로 배열된 복셀의 수이고, N_y 는 2D MRSI에서 스펙트럼을 획득할 다중복셀의 세로방향으로 배열된 복셀의 수이고, NEX는 동일조건으로 실험을 반복하는 횟수임) 이상이다.

[0018] 네트워크 구성단계에서, 네트워크 구성을 위해, 연산처리부는 특정 복셀 또는 영역을 기준(seed)으로 정한 뒤 그 복셀 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA)을 이용할 수 있다.

[0019] MRSI 데이터를 n개의 다른 시각 (t_1, t_2, \dots, t_{10})에 측정을 하면, 각 시각마다 각각의 대사물질의 양들이 각 복셀에서 얻어지게 되며, 결과적으로 각 복셀마다 각 대사물질의 양은 n개의 데이터로 이루어진 시변량으로 표현된다.

[0020] 네트워크 구성단계에서, SCA 방법을 이용할 경우, 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, 두 복셀의 상관 계수(r)는

[0021]

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

[0022]이며, 상기 상관 계수(r)은 -1에서 1사이의 값을 가지며, 연산처리부는 상기 상관 계수(r)를, 기 설정된 문턱치(r_{thresh})와 비교하여, 상기 상관 계수(r)가 크면 양의 상관관계(correlation)가 있다고 판단하고, 상기 상관 계수(r)가 작다면 음의 상관관계(anti-correlation)가 있다고 판단하고, 상관 계수(r)가 같다면, 상관관계가 없는 것으로 판단한다.

[0023] 연산처리부는 상기 상관 계수를, 통계분석에서 사용되는 표준화한 z값으로 나타내고, 색으로 암호화하여 해부학적 영상에 표시하며, 상기 상관 계수를 구해진 두 영역은, 네트워크에서 엣지(edge)로 연결관계를 나타내되, 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우의 엣지 색상과 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우의 엣지 색상은, 서로 다른 색상이다. 연산처리부는, 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 빨간색 엣지로 표현하고, 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 파란색 엣지를 표현할 수 있다.

[0024] 네트워크 구성단계에서, 네트워크 구성을 위해, 그래프 이론 접근 방법(graph theory approach)을 이용할 수 있다.

[0025] 네트워크는 노드(node)와 엣지(edge)를 포함하여 이루어진다.

[0026] 네트워크 구성단계에서, 그래프 이론 접근 방법을 이용할 경우, 노드들 사이의 연결성 여부는 연결행렬(connectivity matrix, C)로 표현되며, N개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크의 연결행렬은 $N \times N$ 행렬을 이루고,

[0027]

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

[0028] 연결행렬의 i행 j열 원소 c_{ij} 는 i번째 노드와 j번째 노드 사이의 연결성을 나타내는 값이다.

[0029] 이진(binary) 네트워크의 경우, 연결행렬 c_{ij} 는

[0030]

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

[0031] (단, r은 상관계수이며, r_{thresh} 는 상관계수의 문턱치 임)이며, 상기 연결행렬 값이 0일 경우, 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며, 상기 연결행렬 값이 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결하여 표현한다.

[0032] 가중(weighted) 네트워크의 경우에는, 연결행렬 c_{ij} 는

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

[0033]

[0034]이며, 상기 연결행렬 값이 0일 경우, 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며, 상기 연결행렬 값이 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결하여 표현한다.

[0035]

네트워크 구성단계에서, 연산처리부가, 뇌를 기능적으로 다수개의 서로 다른 영역으로 구분하고, 각 영역을 노드로 표현하고, 각 노드간 상관계수(r)를 계산하여 연결행렬을 구성하고, 상기 연결행렬의 행렬값을 그레이 레벨로 표현하고, 그레이 레벨로 표현된 연결행렬로 구성된 네트워크를 가중 네트워크라고 하며, 상기 가중네트워크에서는 $r=0$ 일 경우, 두 노드는 엣지로 연결하지 않으며, $r \neq 0$ 이면, 엣지로 연결하며, r 값에 비례해서 엣지의 굵기가 정해지도록 구성된다.

[0036]

네트워크 구성단계에서 구성한 네트워크를 통해 뇌에서 신진대사물질사이의 형성된 네트워크를 분석하기 위해서, 노드의 차수(node degree), 최단 경로 길이(shortest path length), 중심성(centrality), 군집 계수(clustering coefficient)를 포함하는 네트워크 파라미터를 검출한다. 상기 네트워크 파라미터는, 특정 노드 주변의 삼각망 수(Number of triangles around a node), 특정 노드와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(average distance between node i and all other nodes), 경로 길이(Characteristic path length), 특정 노드의 효율(Efficiency of node), 전체 효율(Global efficiency), 특정 노드의 군집계수(Clustering coefficient of node i), 특정 노드의 국소 효율(local efficiency of node i), 국소 효율(Local efficiency)을 더 포함할 수 있다.

[0037]

또한 본 발명의 뇌 대사물질 네트워크 생성방법에 대한 컴퓨터 프로그램 소스를 저장한 기록매체를 특징으로 한다.

발명의 효과

[0038]

본 발명의 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법은, 뇌 대사물질을 모니터링하기 위해, 뇌의 특정 영역에 대해 자기공명분광학(MRS) 장비를 이용하여 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출하고, 검출된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양의 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용해 뇌 대사물질 네트워크를 구성한다. 이는, 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 시변함수로 얻어 이를 비교하는 것으로써, 대사물질의 전체 변화 주기를 비교하므로, 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다.

[0039]

또한, 본 발명은 특정 복셀 또는 영역을 기준(seed)으로 정한 뒤 그 복셀 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA), 독립 성분 분석 기법을 통해 네트워크를 구성하는 방법(independent component analysis; ICA), 그래프 이론의 적용을 통해 네트워크를 구성 및 평가하는 방법 각각에 의해 뇌 대사물질 네트워크를 구성한다.

[0040]

본 발명은 상관 계수(correlation coefficient)를 통해 뇌의 영역들 간 대사물질의 상호 연관성을 밝히는데 기여할 수 있다. 또한 같은 기능을 하는 뇌의 영역을 연결한 뇌의 기능적 네트워크(brain functional network)에서 연결된 두 영역이 본 발명인 뇌 대사물질 네트워크(brain metabolite network)를 통해 해당 영역에서 어떤 기능을 하는 대사물질의 양이 일치하게 증가하고 감소하는지 등을 봄으로써 두 영역의 기능적 연관성을 확인하는 것에서 그치지 않고 어떻게 상호작용하고 어떤 메커니즘(mechanism)을 통해 기능적으로 연관된 것인지 규명할 수 있다. 또한 이를 이용해서 뇌 질환의 진단과 치료 방법 개발에 보다 정확하고 정밀한 정보를 제공할 수 있으며, 치료과정을 모니터링하고 평가하는데 지표로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041]

도 1은 본 발명의 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크를 생성하기 위한 시스템의 구성을 개략적으로 나타내는 블록도이다.

도 2는, 일반적으로 2D 자기공명스펙트럼영상(MRSI) 기법을 통해 획득된 뇌의 여러복셀에서의 스펙트럼을 설명

하기 위한 설명도이다..

도 3는 일반적으로 2D MRSI에서 스펙트럼을 획득할 다중복셀에서 설정에 따른 복셀의 수를 설명하기 위한 설명도이다.

도 4은 일반적으로 2D MRSI 펄스열을 설명하기 위한 모식도이다.

도 5는 일반적으로 3D MRSI 펄스열을 설명하기 위한 모식도이다.

도 6는 도 4의 경사자장 G_x 와 G_y 를 설명하기 위한 모식도이다.

도 7은 에코신호가 발생한 시점부터의 신호 획득을 설명하기 위한 설명도이다.

도 8은 마우스(mouse)의 해마영역에서 측정된 단일복셀 MR 스펙트럼의 예이다.

도 9은 다중복셀(3×3) 스펙트럼 실험을 10개의 서로 다른 시각에 실시하여 측정된 NAA의 시변량 그래프의 일예이다.

도 10는 네트워크가 노드와 엣지로 이루어짐을 설명하기 위한 모식도이다.

도 11은 뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 과정을 설명하는 설명도이다.

도 12은 12개의 노드로 이루어진 뇌의 네트워크 구성을 설명하는 설명도이다.

도 13은 AAL 템플릿의 각 영역을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하, 본 발명의 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크 생성방법을 첨부된 도면을 참조하여 상세히 설명한다.

[0043] 도 1은 본 발명의 자기공명분광 기반 뇌 대사물질에 대한 시변함수를 이용한 뇌 대사물질 네트워크를 생성하기 위한 시스템의 구성을 개략적으로 나타내는 블럭도로, 자기공명분광학(MRS) 장비(100), 신호전처리부(110), 연산처리부(200), 데이터 베이스(250), 키입력부(310), 출력부(320)을 포함하여 이루어진다.

[0044] 자기공명분광학(MRS) 장비(100)는 뇌의 특정 영역에 대해 일정 시간 간격마다 스펙트럼을 검출한다.

[0045] 신호전처리부(110)는 자기공명분광학(MRS) 장비(100)로부터 수신된 신호에서 잡음을 제거하고 디지털신호로 변환하는 신호전처리를 행한다.

[0046] 연산처리부(200)는 신호전처리부(110)로부터 수신된 스펙트럼으로부터 대사물질의 양이 시간에 따른 양적 변화를 나타내는 뇌 대사물질의 시변함수를 획득하고, 획득한 시변함수를 이용하여 뇌 대사물질 네트워크(brain metabolite network)를 구성하고, 뇌 대사물질 네트워크관련 데이터는 데이터 베이스(DB)(250)에 저장하고, 출력부(320)을 통해 출력된다. 연산처리부(200)는 컴퓨터, 마이크로프로세서등으로 구성될 수 있다.

[0047] 여기서, 키입력부(310)는, 파라미터, 영상 슬라이드 방향 등등을 설정하기 위해 필요하다.

[0048] 연산처리부(200)는, 스펙트럼 획득 단계, 스펙트럼 시변함수 획득 단계, 네트워크 구성단계의 과정을 통해 뇌 대사물질 네트워크 생성한다. 따라서, 이하, 이들 단계에 대해서 설명한다.

[0050] <스펙트럼 획득 단계>

[0052] 먼저 자기공명분광학(MRS) 획득 장비를 통해 스펙트럼을 얻는 방법은 크게 단일복셀(single voxel) MRS기법과 다중복셀(multi voxel) MRS 기법이 있다. 본 발명은 여러 영역의 스펙트럼을 동시에 얻어야 하기 때문에 다중복셀 MRS방법에 초점을 맞추고 있다. 다중복셀 스펙트럼은 2차원(2D)과 3차원(3D) 다중복셀 MRS기법을 통해 획득된다. 일반적으로 다중복셀 MRS기법은 화학적 천이영상(chemical shift imaging, CSI) 기법 또는 자기공명스펙트럼영상(magnetic resonance spectral imaging, MRSI) 기법으로 명명되어 사용된다. 본 발명에서는 설명의 편의상, MRSI 기법으로 통일하여 명명한다.

[0053] 일반적으로 2D MRSI 기법을 통해 획득된 스펙트럼은 도 2에서와 같이 뇌의 여러복셀에서 각 복셀마다 스펙트럼이 측정된다.

[0054] 본 발명에서도 2D MRSI 와 3D MRSI기법을 이용하여 스펙트럼이 획득된다. 2D MRSI(자기공명스펙트럼영상) 기법

으로 스펙트럼을 획득할 다중복셀(11)은 도 3에서와 같이 세로방향(y)으로 N_y 개 가로방향으로 N_x 개가 배열된 격자모양으로 설정하게 되기 때문에 복셀의 수는 $N_y \times N_x$ 개가 된다.

[0055] 도 3에서는 노란 사각형(즉, 스펙트럼을 획득할 다중복셀(11)) 안의 16x16 복셀에서 MRS가 획득 되도록 설정한 후, 파란 사각형(즉, 고해상도의 스펙트럼을 얻고자 하는 영역(12)) 안에 있는 영역만을 정밀 시밍(shimming)해서 전체 16x16복셀의 MR 스펙트럼 중, 고해상도의 스펙트럼을 얻을 수 있는 파란선 영역 안의 10x8 복셀의 스펙트럼만을 보여주고 있다. 즉, 도 3은, 2D MRSI로 자기공명스펙트럼(MRS)을 측정할 영역(11)(즉, 도 3의 노란색 사각형 안)을, 16x16복셀로 설정하여, 자기공명스펙트럼(MRS)을 획득하고, 자기공명스펙트럼(MRS)을 측정할 영역(11), 즉, 상기 16x16복셀 중, 고해상도의 스펙트럼을 얻고자 하는 영역(12)(즉, 도 3의 파란색 사각형 안)으로서 10x8 복셀을 설정하여, 이 고해상도의 스펙트럼을 얻고자 하는 영역(12)을, 불균일한 자기장을 균일한 자기장으로 보정하는 과정인 정밀 시밍(shimming)을 행하여, 고해상도의 스펙트럼만을 나타낸 것이다.

[0056] 다중복셀 스펙트럼은 화학적 천이영상(chemical shift imaging, CSI) 펄스열 또는 자기공명스펙트럼영상(magnetic resonance spectral imaging, MRSI)펄스열을 가지고 획득하게 된다. MRSI 펄스열은 도 3 전체를 나타내는 용어라 할 수 있다.

[0057] 도 4는 2D MRSI 펄스열을 설명하기 위한 모식도이며, 도 5는 3D MRSI 펄스열을 설명하기 위한 모식도이다.

[0058] 도 4에서는 90° , 180° , 180° (즉, $90^\circ - 180^\circ - 180^\circ$)의 3개의 RF 펄스를 이용하여, 도 3의 2D 자기공명스펙트럼(MRS) 신호를 측정하게 될 영역 (11)을 선택하게 된다. 처음 90도 펄스는 2D 자기공명스펙트럼(MRS) 신호를 측정할 영역(11)(즉, 노란색 사각형 영역)의 복셀의 z방향 위치와 두께(Δ_z)를 선택하고, 첫 번째 180도 펄스는 y방향 영역을 선택하고, 두 번째 180도는 x방향 영역을 선택해 준다. 한편, x영역과 y영역은 넓은 영역이므로 스펙트럼의 공간해상도를 증가시키기 위해서는 이 영역을 여러 복셀로 구분해줄 필요가 있다. 이를 위하여 위상부호화 경사자장(화살표)인 x축 경사자장(x-gradient, G_x)과 y축 경사자장(y-gradient, G_y)을 인가해 준다. 도 3의 경우 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 MRSI펄스(도 4의 H_{RF})에서는 G_x 와 G_y 의 256조합을 차례대로 인가하게 되며 이에 따라, 자기공명 영상 신호를 획득하게 된다. 이때 획득되는 자기공명 영상신호($SK(k_x, k_y; t)$)는 수학적 식 1 및 수학적 식 2와 같이 주어진다.

수학적 식 1

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

[0059]

[0060] 여기서, k_x 와 k_y 는 2차원 k-공간에서의 x좌표와 y좌표를 나타내며, t는 자기공명 영상신호가 검출된 시간간격을 나타내며, $SK(k_x, k_y; t)$ 는 k-공간에서의 자기공명(MR) 영상신호를 나타내며, $S(x, y; t)$ 는 시간 공간에서의 자기공명(MR) 영상신호를 나타낸다. $FT_{2D}\{S(x, y; t)\}$ 는 시간간격 t동안 검출된 x좌표와 y좌표를 갖는 영상샘플을 푸리에 변환한 값을 나타낸다. 일반적으로, 자기공명영상신호는 계측공간(이는 주파수공간 또는 후리에 공간 또는 k-공간이라 함) 상에 배치된다. 즉, 수학적 식 1은 2차원 k-공간에서의 자기공명(MR) 영상신호를 나타내며, 수학적 식 1을 2D-푸리에 역변환을 통해 시간 공간의 이미지의 각 복셀의 위치 (x, y)의 자기공명 스펙트럼 영상신호($S(x, y; t)$)를 구하면 수학적 식 2와 같다. _

수학적 식 2

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

[0061]

[0062] 여기서 TR은 각 세차주파수(f_l)에 해당하는 MRSI 펄스의 반복시간이며, TE는 각 세차주파수(f_l)에 해당하는 MRSI 펄스의 에코시간이며, n_l 은 위치 (x, y)에 위치한 복셀안에 있는 수소원자핵들이 갖는 세차주파수의 개수

를 나타내는 파라미터이며, $T_{1\ell}$, $T_{2\ell}$, $T_{2\ell}^*$ 는 복셀내 세차주파수 f_ℓ 을 갖는 수소원자핵들의 수직자화의 이완시간($T_{1\ell}$), spin-spin 상호작용에 의한 수평자화의 이완시간($T_{2\ell}$), 자기장 불균일에 의한 수평자화 이완시간($T_{2\ell}^*$)이다. 또한 $C_\ell(x,y)$ 는 (x,y) 에 중심을 두고 있는 복셀내 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 않는다.

[0063] 한편, k_x 와 k_y 는 수학식 3과 같은 관계식으로부터 결정되며 2차원 k -공간에서 한점을 나타낸다.

수학식 3

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

[0064]

[0065] 여기서 γ 는 자기 회전 비(磁氣 回轉 比)이고, $G_x(\tau)$ 는 시간 τ 에서 인가된 x 축 경사자장의 크기를 말하고, $G_y(\tau)$ 는 시간 τ 에서 인가된 y 축 경사자장의 크기를 말한다. 일반적으로 자기회전비는 핵의 종류에 따라지는 상수로, 수소원자핵의 경우, $\gamma = 2\pi \times 42.577 \text{ MHz/T}$ 이다.

[0066] 도 6는 도 4의 경사자장 G_x 와 G_y 를 설명하기 위한 모식도이다. 도 4의 빨간 점선으로 둘러싸인 영역(15)은, 그림을 작게 그리다 보니 마름모 형태로 보이지만, 실체는 마름모 형태가 아니라, 도 6의 (a), (b)와 같은 사다리꼴들이 겹쳐져 있는 모양이다. 이에 대해서는 공지된 것으로, 이 부분을 설명하자면 너무 많은 설명이 필요하며, 더군다나 이 부분은 본 발명과는 상관이 없는 부분으로, 이에 대한 보다 상세한 설명은 생략한다.

[0067] 도 4의 빨간 점선으로 둘러싸인 영역(15) 안에 묘사된 경사자장, G_x 와 G_y 를 확대하여 나타내면 도 6과 같이 나타낼 수 있으며, 따라서 k_x 와 k_y 는 수학식 4와 같이 주어진다.

수학식 4

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

[0068]

[0069] 수학식 4에서, τ_2 , τ_{1x} , τ_{1y} 는 시간변수이며, G_x , G_y 는 경사자장의 경사의 크기를 나타낸다. 즉, G_x 는 설정된 x 축 경사자장의 크기를 나타내며, G_y 는 설정된 y 축 경사자장의 크기를 나타낸다. 또한, τ_2 는 x 축 경사자장이 가해진 시간간격과, y 축 경사자장이 가해진 시간간격을 말하며, x 축 경사자장이 가해진 시간간격과, y 축 경사자장이 가해진 시간간격은 같다. τ_{1x} 는 x 축 경사자장이, 기 설정된 x 축 경사자장의 크기보다 크거나 같은 동안의 시간간격을 나타내며, τ_{1y} 는 y 축 경사자장이, 기 설정된 y 축 경사자장의 크기보다 크거나 같은 동안의 시간간격을 나타낸다.

[0070] MRSI 펄스열에서 90도 RF 펄스와 첫 번째 180도 RF 펄스 사이에 G_x 와 G_y 가 인가되며 신호의 측정은 두 번째 180도 펄스가 인가된 후 발생되는 에코신호를 자기공명스펙트럼(MRS)으로서 측정하게 된다.

[0071] 도 7은 에코신호가 발생한 시점부터의 신호 획득을 설명하기 위한 설명도로, 에코신호가 발생한 시점부터 소정 시간간격으로 2048회 신호를 획득하게 된다. 도 7의 경우, MRS 신호(MRS signal)의 최대점에서 에코 신호가 발생하고, 에코신호가 발생한 시점부터 2048회 신호를 획득하나, 이로써 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니다. 다시말해, 도 7의 경우, 신호측정(즉, 샘플링)은 $\Delta t (=1/BW)$, 단, BW =수신대역폭) 시간간격으로 2048 (이값은 선택가능함)회 획득하게 된다. 여기서 Δt 는 샘플링간격을 말하며, 수신대역폭(receive bandwidth)은 MRI 신호를 수신하는 주파수 폭을 의미하는 것으로, MRI영상획득시 입력 파라미터로 주어진다. 따라서 주어진 k - 공간의

한점 (k_x, k_y)에 해당하는 k 값을 갖는 신호($SK(k_x, k_y; t)$)를 Δt 간격으로 측정되는 2048개의 데이터는 수학적 식 5와 같이 나타낼 수 있다.

수학적 식 5

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

2차원 k -공간의 16×16 개의 각 픽셀에 저장된 2048개의 자기공명 영상신호(MR신호)신호들은 수학적 식 1에 의해 2D-푸리에 역변환을 통해 이미지 공간(즉, 시간공간의 이미지)의 16×16 각 복셀의 위치 (x, y)의 데이터로 수학적 식 6과 같이 바뀌게 된다. 즉, 수학적 식 6은, 수학적 식 2에서 t 대신에 Δt 인 것이 다르다.

수학적 식 6

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

이 데이터는 이미지 공간의 각 픽셀에서 발생하는 자기공명 스펙트럼(MRS) 신호를 Δt 간격으로 2048개의 시간에 따라 측정해서 얻어진 것이다. 따라서 각 복셀에서 자기공명(MR) 스펙트럼은 그 복셀의 시간에 따른 2048개의 데이터를 1차원 푸리에 변환을 통해 얻을 수가 있다.

수학적 식 7

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

여기서 $SF(x, y; f)$ 는 $S(x, y; t)$ 의 시간에 대한 푸리에 변환으로 다음과 같은 관계가 있다.

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

도 8은 9.4T MRS 장비에서 마우스(mouse)의 뇌의 해마영역에서 획득한 단일 복셀 MR 스펙트럼이다. 스펙트럼의 가로축은 화학적 천이(chemical shift) 정도를 나타내며 그 단위는 ppm(percent per million, ppm)이고, 세로축은 대사 물질의 양(mM)을 나타낸다. 여기서 화학적천이 (chemical shift, δ)는 각 대사물질내의 수소원자핵이 주변원자들의 화학적 구조의 영향으로 라모어(Larmor)주파수가 달라지는 정도를 나타내는 양으로 수학적 식 8과 같이 정의된다.

수학적 식 8

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

수학적 식 8에서 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 주파수라 할 수 있다. 본 발명에서는 DSS를 사용하였다.

이 화학적 천이는 자기장의 세기와 무관하게 결정되며 그 물질의 고유 특성을 나타낸다. 따라서 스펙트럼에서

피크(peak)의 중심지점의 화학적 천이값은 어떤 대사물질인지(즉, 대사물질의 종류)를 나타내며 피크의 넓이는 대사물질의 양을 나타낸다. 따라서 스펙트럼 분석을 통해 복셀 내에 어떤 대사물질이 얼마의 양만큼 존재하는지를 측정해 낼 수 있다.

[0083] 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 진행하였다.

[0084] 분석에 사용된 대사물질은 다음을 포함한다.

[0085] 알라닌(Alanine, Ala), 아스파르테이트(Aspartate, Asp), 크레아틴(Creatine, Cr), 감마-아미노부티르산 (gamma-Aminobutyric acid, GABA), 글루코스(Glucose, Glc), 글루타메이트(Glutamate, Glu), 글루타민 (Glutamine, Gln), 글루타티온(Glutathione, GSH), 글리세로포스포콜린(Glycerophosphocholine, GPC), 포스포 콜린(Phosphocholine, PCho), 미오이노시톨(Myo-Inositol, Ins), 젖산(Lactate, Lac), N-아세틸아스파타이트 (N-Acetylaspartate, NAA), N-아세틸아스파르틸글루타메이트(N-Acetylaspartylglutamate, NAAG), 포스포크리아 틴(Phosphocreatine, PCr), 포스포릴에탄올아민(Phosphorylehtanolamine, PE), 타우린(Taurine, Tau)

[0086] 한편 2D MRS 신호를 측정하는데 걸리는 시간은 $TR \times N_x \times N_y$ 이 된다. 그런데 실제 실험에서는 이렇게 획득한 신호 의 신호대 잡음비 (signal to noise ratio, SNR)가 스펙트럼을 정밀 분석하는데 충분하지 않기 때문에 여기횟수 (number of excitations, NEX) 만큼 동일조건으로 실험을 반복하여 평균신호를 구하게 된다. 여기횟수(NEX)는, 데이터를 획득하고자 하는 경우에, MRSI 실험장치에 미리 입력하게 되어있다. 따라서 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 확장하면 되기 때문에 자세한 수식과 설명을 생략하기로 하겠다.

[0088] <스펙트럼 시변함수 획득 단계>

[0090] 2D MRS의 시계열 신호를 획득하기 위한 신호측정 시간 간격은 1회 측정하는데 소요되는 시간인 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 이상이 되어야 한다.

[0091] 2D MRSI를 통해 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 동안 획득된 2D MR 스펙트럼이 얻어진다. 이상적으로 하면 $TR \times N_x \times N_y \times NEX$ 이 아주 짧은 시간이어야 하지만 현실적으로는 10분 이상이 소요된다. 따라서 하나의 2D MR 스펙트럼은 측정하는 특정 시각에 얻어진 것이 아니라 10분 이상의 시간동안 획득한 신호에서 얻어지기 때문에 10분간의 발생하는 MR 스펙트럼의 평균값이라 할 수 있다. 따라서 시계열 신호를 획득하려면 시계열 데이터를 측정하는 시간간격 (ΔTT)와 시계열 데이터의 개수(NT)를 결정해야 한다. 이를 위해서 2D MRSI를 최적화해서 진단하고자 하는 목적에 따라 스펙트럼 분석에 적합한 2D MRS스펙트럼을 획득하는 최소시간을 실험을 통해 결정하였으며, 단일복셀 스펙 트럼의 시계열 데이터의 분석을 통해 스펙트럼의 시간에 따른 변화를 측정해 낼 수 있도록 적합한 ΔTT 을 결정 하였으며 NT는 시계열 데이터를 통해 얻어지는 복셀들간의 스펙트럼의 상관관계를 구하는데 필요한 최소의 시계 열 데이터의 개수를 만족하도록 결정하였다.

[0093] < 네트워크 구성단계>

[0095] 본 발명에서 사용할 네트워크 구성방법은 두 가지이다.

[0097] 첫 번째는 특정 복셀 또는 영역을 기준(seed)으로 정한 뒤 그 복셀 또는 영역과 높은 상관관계(correlation)를 보이는 영역을 규명하는 방법(seed-based correlation analysis; SCA)이다. 이 방법에서는 기준영역(seed ROI)을 선택한 뒤 이를 제외한 나머지 ROI와 상관관계를 봄으로써 네트워크를 구성한다. 이때 ROI(관심영역)는 가 장 작게는 한 복셀이 되며 크게는 여러복셀로 이루어지게 설정하게 되며, 두 ROI사이의 상관관계는 두 ROI에서 MRS를 통해 측정되는 특정 대사물질 양의 시간에 따른 증감패턴을 상호 비교함으로써 알 수 있다.

[0098] MRSI를 이용하여 다중 복셀에서 MRS 데이터가 측정되면 MRSI를 얻기위해 설정된 ROI내의 각 복셀에서 각 대사물 질들의 양이 정량화 되어진다. 따라서 MRSI 데이터를 n개의 다른 시각 (t_1, t_2, \dots, t_{10})에 측정을 하면 각 시 각마다 각각의 대사물질의 양들이 각 복셀에서 얻어지게 된다. 결과적으로 각 복셀마다 각 대사물질의 양은 n개 의 데이터로 이루어진 시변량으로 표현된다.

[0099] 도 9는 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 것이다.

[0100] 각 대사물질에 대한 네트워크를 구성하기 위해서는 서로 다른 두 복셀 사이에 상호연관성을 측정하는 척도가 필

요하며 본 발명에서는 일반적으로 많이 사용되는 상관계수 (correlation coefficient, r)을 사용한다. 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 수학적 식 9와 같이 계산된다.

수학적 식 9

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

[0101]

[0102]

여기서 r 은 상관 계수로 -1에서 1사이의 값을 가진다.

상관계수 r 을 통해 두 ROI 사이에 상호연결 여부를 결정하기 위해서는 상관계수 문턱치 r_{thresh} (>0)를 설정하여, $r \geq r_{\text{thresh}}$ 인 경우, 양의 상관관계(correlation)가 있다고 하고, $r \leq -r_{\text{thresh}}$ 인 경우 음의 상관관계(anti-correlation)를 가진다고 간주하며, $|r| < r_{\text{thresh}}$ 일 경우, 다시말해, $r_{\text{thresh}} < r < -r_{\text{thresh}}$ 일 경우 상관관계가 없는 것으로 간주한다. 이러한 기준으로 상관관계가 있는 두 영역은 해당 대사물질에 대해 서로 연결되어 있다고 간주할 수 있다.

또는, 연산처리부는 상기 상관 계수(r)를, 기 설정된 문턱치 (r_{thresh})와 비교하여, 상기 상관 계수(r)가 문턱치보다 크면 양의 상관관계(correlation)가 있다고 판단하고, 상기 상관 계수(r)가 문턱치보다 작다면 음의 상관관계(anti-correlation)가 있다고 판단하고, 상관 계수(r)가 문턱치보다 크거나 작지 않다면, 즉, 같다면, 상관관계가 없는 것으로 판단할 수 있다.

통계분석에서는 상관 계수를 표준화한 z 값을 사용하게 되며 이를 색으로 나타내어 해부학적 영상에 나타낸다. 예를 들면 z 값이 양수이면 빨간색으로 나타내되, 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 말한다.

[0103]

후술하겠지만 네트워크에서 연결되어 있는 두 영역은 엣지(edge)로 연결하게 되는데 이 때 양의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 빨간색 엣지로 표현하고, 음의 상관관계로 연결되어 있을 경우에는 파란색 엣지를 표현한다.

[0105]

두 번째 방법은 그래프 이론 접근 방법(graph theory approach)으로 그래프 이론을 뇌의 네트워크에 적용시킨 방법이다. 네트워크는, 도 10에서와 같이, 노드(node)와 엣지(edge)로 이루어져 있다.

[0106]

뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 데, 이는, 사전에 뇌에 대한 영역을 설정한 데이터가 DB(250)에 저장되어 있고, 연산처리부(200)는 소정 프로그램에 의해, 상기 데이터에 따라서, 연산처리부(200)로 입력되는 뇌영상에서 뇌영역을 구분하여 노드와 엣지로 나타낸다. 이때, 뇌에 대한 영역을 설정한 데이터로써, 뇌를 기능적으로 구분한 국제적으로 통용되는 AAL template 영상을 사용한다. 각 개인의 뇌를 AAL template을 이용하여 규격화(normalization)하면 개개의 뇌영상과 AAL template의 각 위치가 1:1 대응되므로 개인의 뇌는 자동으로 기능적으로 구분되게 되며, 기능적으로 구분한 영역 하나가 하나의 노드가 된다. 즉 뇌를 기능적으로 150개로 구분하였다면 노드는 150개가 되는 것이다.

[0107]

도 11은 뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분하여 노드와 엣지로 나타내는 과정을 설명하는 설명도로, 도 11의 (a)는 뇌영상이고, 도 11의 (b)는 도 11의 (a)를 기능적으로 구분하여 색상을 달리 나타낸 영상이고, 도 11의 (c)는 도 11의 (b)에서 기능적 영역을 노드로 표시한 영상이고, 도 11의 (d)는 뇌의 각 노드들의 사이의 연결성 여부를 엣지로 표현한 네트워크 영상이다.

[0108]

도 11에서와 같이, 네트워크 구성을 위해서는 뇌를 기능적으로 서로 다른 영역으로 구분한 후, 각 영역을 노드로 표현하고, 또한 서로 연결되어 있는 두 노드를 연결성 여부는 엣지로 표현한다.

[0109] 노드들 사이의 연결성 여부는 연결행렬(connectivity matrix, C)로 표현된다. N개의 노드로 이루어진 뇌 네트워크의 연결행렬은 $N \times N$ 행렬로 수학식 10과 같이 표현된다. 여기서 연결행렬(C)의 각 원소는 노드간 연결성 정도를 나타낸다. 각 노드는 번호가 주어진다.

수학식 10

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

[0110]

[0111] 연결행렬의 i행 j열 원소 c_{ij} 는 i번째 노드와 j번째 노드 사이의 연결성을 나타내는 값(이하, ‘노드간 연결성 값’이라 한다)으로 주어진다. 이 값은 네트워크의 종류에 따라 달라진다. 여기서, 연결행렬의 각 원소(c_{ij}), 즉, 노드간 연결성 값은, 노드와 노드 사이의 상관계수를 구하고, 이렇게 구하여진 각 상관계수의 절대치가, 기 설정된 상관계수 문턱치 r_{thresh} 보다 크거나 같으면 1(상관관계가 있음)로 나타내고, 상관계수 문턱치 r_{thresh} 보다 작으면 0(상관관계가 없음)으로 나타낸다.

[0112] 이진(binary) 네트워크의 경우, c_{ij} 는 수학식 11과 같이 주어진다.

수학식 11

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

[0113]

[0114] 경우에 따라서, 상관관계가 있을 경우, 상관정도에 따른 가중치를 가지게 하기 위하여, 기 설정된 상관계수 문턱치 r_{thresh} 보다 크거나 같으면, 그 때의 상관계수 값을, 노드간 연결성 값으로 나타낸다.

[0115] 가중(weighted) 네트워크의 경우에는, c_{ij} 는 수학식 12와 같이 주어진다.

수학식 12

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

[0116]

[0117] 여기서 이 때 연결행렬 값이 0일 경우 해당 두 노드는 서로 연결되어있지 않으며, 0이 아닌 경우 서로 연결된 것으로 간주하여, 두 노드는 엣지로 연결하여 표현한다.

[0118] 도 12는 12개의 노드로 이루어진 뇌의 네트워크 구성을 설명하는 설명도로, 도 12의 (a)는 뇌를 기능적으로 12개의 서로 다른 영역으로 구분하고, 각 영역을 노드로 표현하여 12개 노드로 나타낸 것이며, 도 12의 (b)는 도 12의 (a)의 각 노드간 상관계수를 구하여, 상관계수로 계산된 연결행렬을 나타낸 것이며, 도 12의 (c)는 도 12의 (b)의 연결행렬을 가중하여 구성한 가중네트워크를 나타내며, 도 12의 (d)는 도 12의 (c)에서 구한 가중치에 문턱치를 설정하여 재구성한 연결행렬을 나타내며, 도 12의 (e)는 도 12의 (d)의 연결행렬을 이용하여 구성한 가중네트워크를 나타내며, 도 12의 (f)는 도 12의 (d)의 연결행렬에서 구성한 이진 연결행렬을 나타내며, 도 12의 (g)는 도 12의 (f)의 이진행렬을 이용하여 구성한 이진 네트워크이다.

[0119] 즉, 도 12의 (a)에서와 같이 12개의 노드가 분포되어 있다. 이 노드들 사이의 상관계수 r 을 계산하여 연결행렬을 구성하고 이 행렬값을 그레이 레벨로 표현하면 도 12의 (b)와 같이 표현된다. 이렇게 표현된 연결행렬로 구

성된 네트워크를 가중 네트워크라고 하며 도 12의 (c)와 같이 표현된다. 이 가중네트워크에서는 $r=0$ 일 경우, 두 노드는 엣지로 연결되지 않으며, $r \neq 0$ 이면, 엣지로 연결하였으며, 이 때 r 값에 비례해서 엣지의 굵기가 정해지도록 구성하였다. 한편 가중 네트워크에서 노드 사이의 연결성의 확률을 높이기 위해 $r < r_{\text{thresh}}$ 일 경우 $r=0$ 으로 간주하면 연결행렬은 도 12의 (d)와 같이 표현되며 이때 구성된 네트워크를 표현하면 도 12의 (e)와 같이 표현된다. 한편 문턱치를 적용하여 구성한 연결행렬 도 12의 (d)를 이진화 하면 도 12의 (f)와 같은 이진 연결행렬이 얻어지며 이를 이용하여 도 12의 (g)와 같은 이진 네트워크를 구성할 수 있다.

[0120] 이렇게 구성된 네트워크를 통해 뇌에서 신진대사물질사이의 형성된 네트워크를 분석하기 위해서는 다음과 같은 네트워크 파라미터들을 사용하게 된다. 네트워크 파라미터는 전역변수(global parameter)와 지역변수(local parameter)로 구분된다. 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. 이들 네트워크 파라미터들은 2010년 (Rubinov M과 Sporns O.가 2010년에 NeuroImage에서 발표한 논문인 "Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations"에 정의되어 있는 네트워크 파라미터를 이용하여 분석한 것으로, 상세한 설명은 생략한다. (Rubinov M, Sporns O., 2010, Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. NeuroImage 52: 1059-1069)

[0121] 노드의 차수(Degree of a node) (k_i)는 수학식 13에 의해 구하여 진다. 즉, 노드의 차수는 노드간 연결성 값의 합이라 할 수 있다.

수학식 13

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

[0122]

[0123] 단, SN은 모든 노드의 집합이다.

[0124] 최단 경로 길이(shortest path length) (d_{ij})는 수학식 14에 의해 구하여 진다.

수학식 14

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

[0125]

[0126] 여기서 $g_{i \leftrightarrow j}$ 는 노드 i와 j사이의 최단거리를 말한다. 여기서 C_{uv} 는 노드 i와 노드 j사이에 있는 노드들의 노드간 연결성값이며, 최단 경로 길이 (d_{ij})는 노드 i와 노드 j사이에 있는 노드들의 노드간 연결성값들의 합이라 할 수 있다.

[0127] 노드 i 주변의 삼각망 수(Number of triangles around a node) (t_i)는 수학식 15에 의해 구하여 진다.

수학식 15

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

[0128]

[0129] 노드 i와의 노드간 연결성값을 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 수이다.

[0130] 노드 i와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(average distance between node i and all other nodes)(L_i)는 수학적식 16에 의해 구하여 진다.

수학적식 16

[0131]

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

[0132] 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 값이다.

[0133] 특징적 경로 길이(Characteristic path length)(L)는 수학적식 17에 의해 구하여 진다. 특징적 경로 길이(L)는, 한 노드와 다른 모든 노드와의 사이의 평균 거리(L_i)를, 모든 노드에 대해 구하고, 이들의 합을, 전체 노드의 수(N)로 나눈 값으로, 평균 경로 길이라고도 한다.

수학적식 17

[0134]

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

[0135] 노드 i의 효율(Efficiency of node) (E_i)은 수학적식 18에 의해 구하여 진다.

수학적식 18

[0136]

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

[0137] 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.

[0138] 전체 효율(Global efficiency) (E)은 수학적식 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.

수학적식 19

[0139]

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

[0140] 노드 i의 클러스터링 계수(Clustering coefficient of node i)(C_i)는 수학적식 20에 의해 구하여 진다. 클러스터링 계수는 클러스터 계수 또는 결집(또는 군집) 계수라고도 한다.

수학식 20

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

[0141]

[0142] 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.

[0143] 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.

수학식 21

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

[0144]

[0145] 노드 i의 국소 효율(local efficiency of node i)(E_{loc,i})은 수학식 22에 의해 구하여 진다.

수학식 22

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

[0146]

[0147] 노드 i와의 노드간 연결성 값을 갖는 노드 j와 노드 h에 있어서, j와 h값을 바꾸어 가면서, 노드 j와 노드 h의 최단 경로 길이(d_{ij})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.

[0148] 국소 효율(Local efficiency)(E_{loc})는 수학식 23에 의해 구하여 진다.

수학식 23

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

[0149]

[0150] 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.

[0151] 뇌 네트워크 구성을 위해 노드를 설정하는 방법은 여러 가지가 가능하다. 첫 번째 방법은 도 13과 같이 자동 해부학적 레이블링(AAL, Automated Anatomical Labeling) 템플릿(template)에서 기능적으로 분리해 놓은 116개의 영역 각각을 1개의 노드로 설정하여서 네트워크를 구성하는 방법이 있다.

- [0152] AAL 템플릿은 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.
- [0153] 또 다른 방법은 2D 또는 3D MRS 데이터를 획득한 영역들을 해부학적으로 구분하여 노드로 설정하는 방법이 있다.
- [0154] 본 발명에서는 두가지 방법을 다 사용한다.
- [0155] 도 13는 공지되어 있는 AAL 템플릿의 각 영역을 나타내며, 도 13의 구분된 각 영역에 대한 명칭은 표 1과 같다.

표 1

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 (대상속앞엽_왼쪽)	32. Cingulum_Ant_R (대상속앞엽_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 (조거구_왼쪽)	44. Calcarine_R (조거구_오른쪽)
45. Cuneus_L (설상엽_왼쪽)	46. Cuneus_R (설상엽_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)
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 (췌기앞소엽_왼쪽)	68. Precuneus_R (췌기앞소엽_오른쪽)

69. Paracentral_Lobule_L (중심방소엽_왼쪽)	70. Paracentral_Lobule_R (중심방소엽_오른쪽)	71. Caudate_L (간미상엽_왼쪽)	72. Caudate_R (간미상엽_오른쪽)
73. Putamen_L (피곡_왼쪽)	74. Putamen_R (피곡_오른쪽)	75. Pallidum_L (담창구_왼쪽)	76. Pallidum_R (담창구_오른쪽)
77. Thalamus_L (시상_왼쪽)	78. Thalamus_R (시상_오른쪽)	79. Heschl_L (헤셸이랑_왼쪽)	80. Heschl_R (헤셸이랑_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 (소뇌하퇴1_왼쪽)	92. Cerebelum_Crus1_R (소뇌하퇴1_오른쪽)
93. Cerebelum_Crus2_L (소뇌하퇴2_왼쪽)	94. Cerebelum_Crus2_R (소뇌하퇴2_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)

[0157]

이상과 같이 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 이는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 따라서, 본 발명의 사상은 아래에 기재된 특허청구범위에 의해서만 파악되어야 하고, 이의 균등 또는 등가적 변형 모두는 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

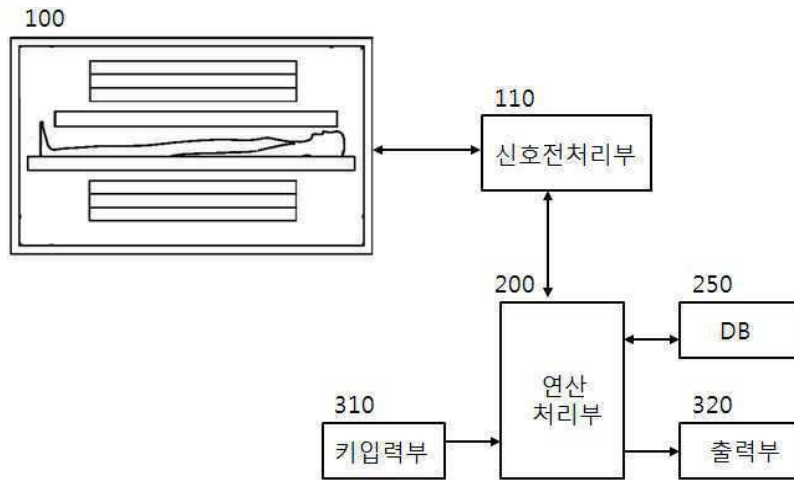
부호의 설명

[0158]

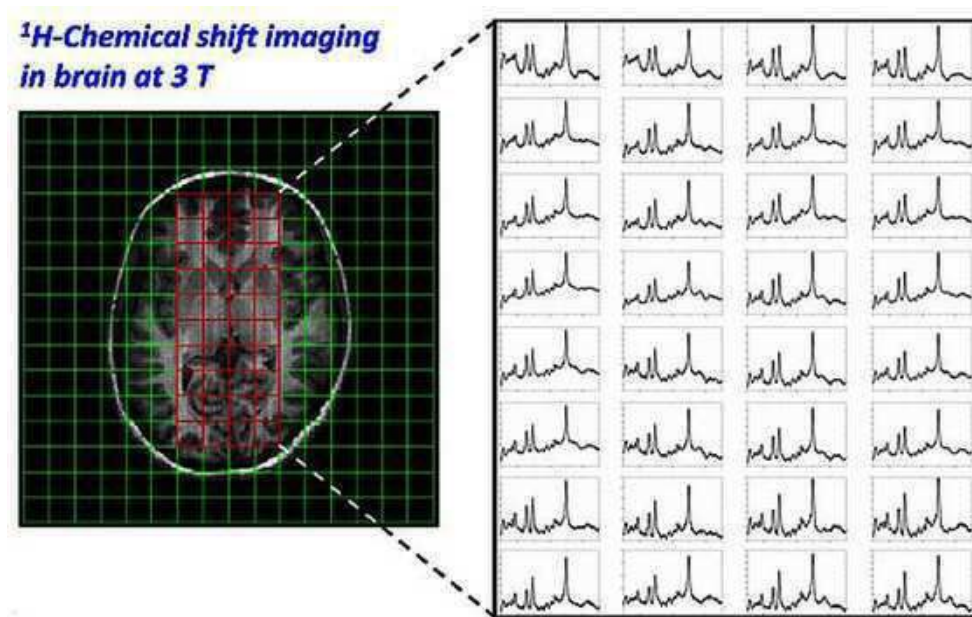
100: 자기공명분광학(MRS) 장비	110: 신호전처리부
200: 연산처리부	250: 데이터 베이스
310: 키입력부	320: 출력부

도면

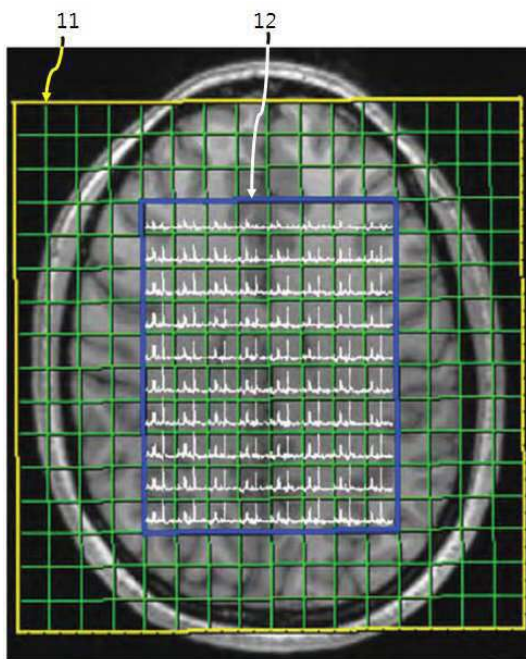
도면1



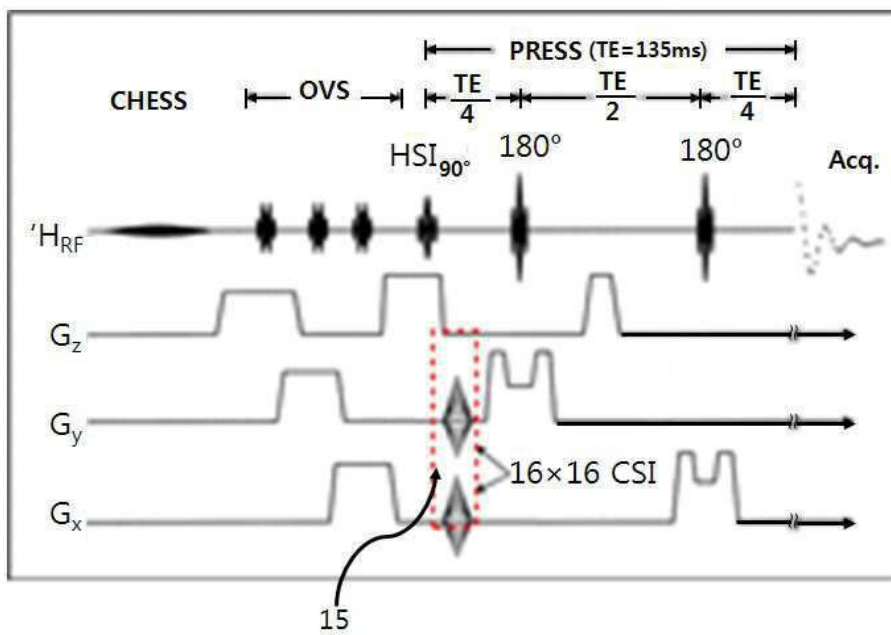
도면2



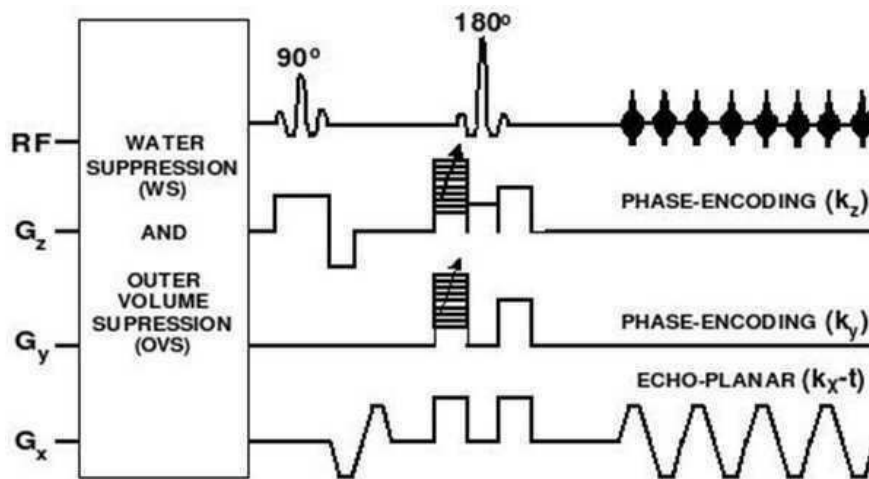
도면3



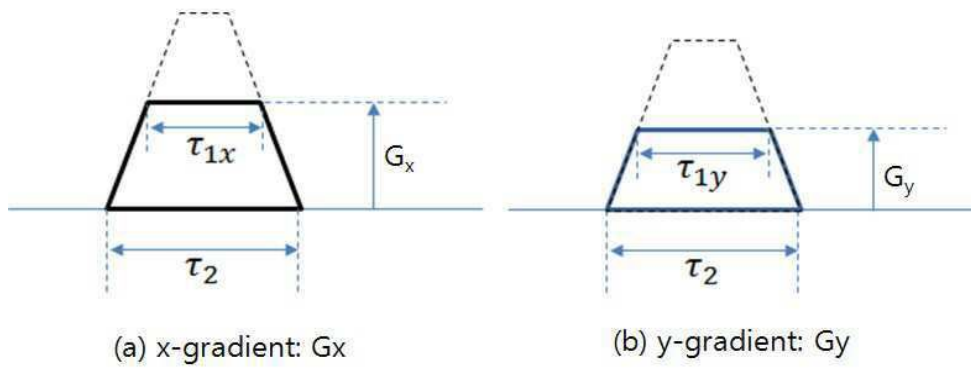
도면4



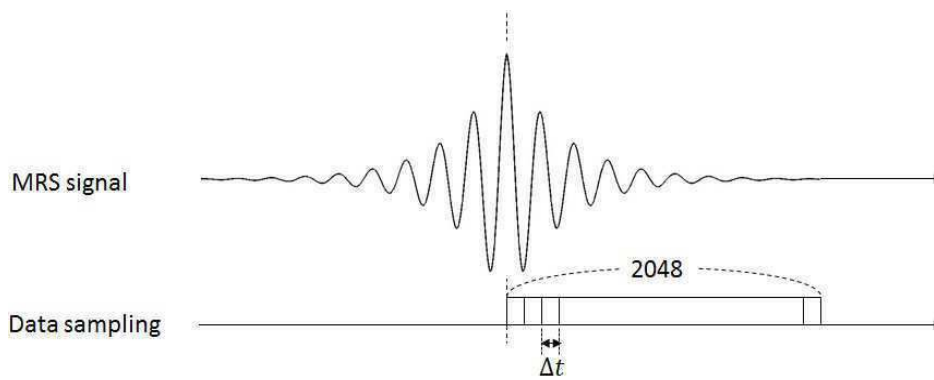
도면5



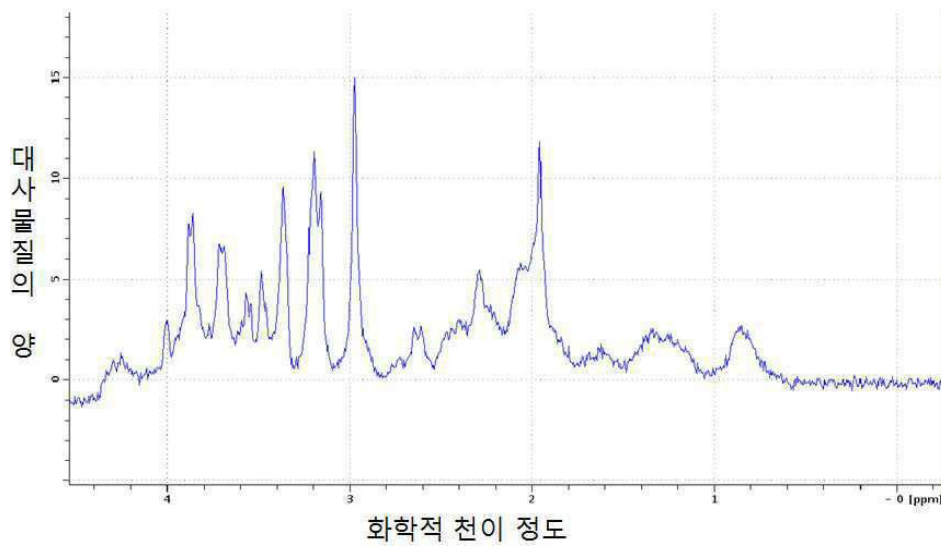
도면6



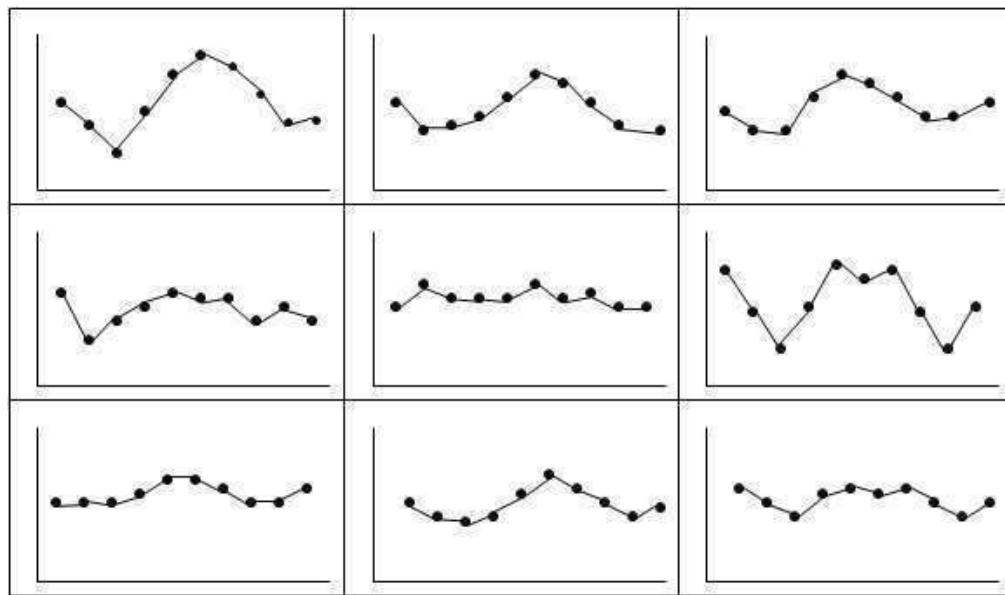
도면7



도면8



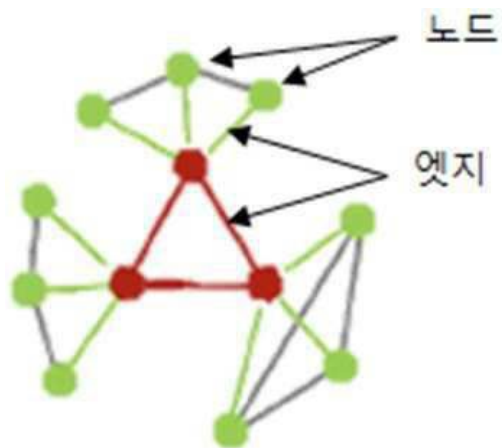
도면9



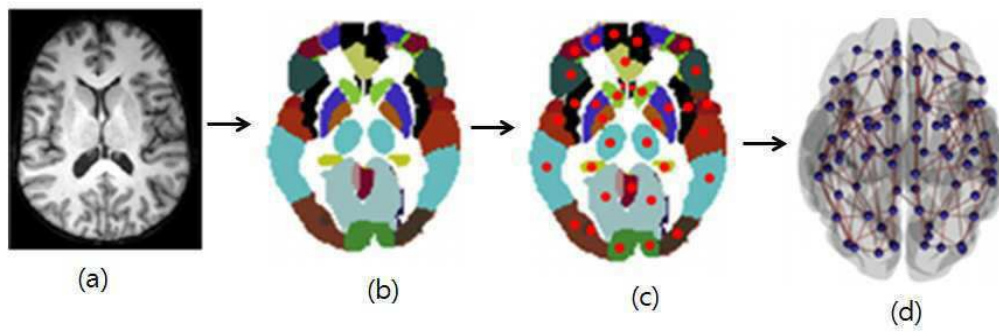
NAA의
시변량

시간

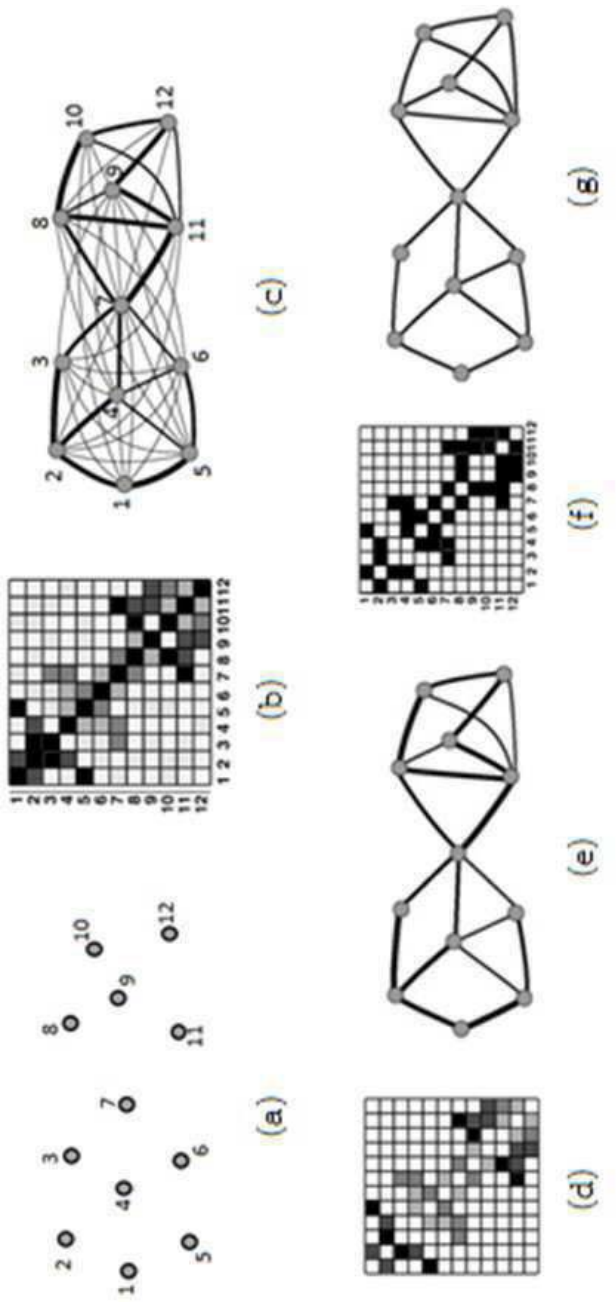
도면10



도면11



도면12



도면13

