



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월21일

(11) 등록번호 10-2146810

(24) 등록일자 2020년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

(52) CPC특허분류

A61B 5/7275 (2013.01)

A61B 5/055 (2018.08)

(21) 출원번호 10-2018-0121907

(22) 출원일자 2018년10월12일

심사청구일자 2018년10월12일

(65) 공개번호 10-2020-0041616

(43) 공개일자 2020년04월22일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110045618 A

Valentin Riedl 외 8명, "Metabolic connectivity mapping reveals effective connectivity in the resting human brain", PNAS January 12, 2016 113 (2) 428-433; December 28, 2015

KR1020140104630 A

(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 9 항

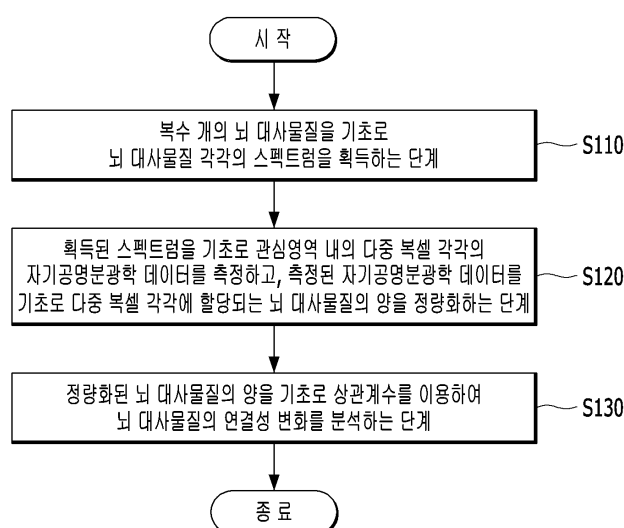
심사관 : 유창용

(54) 발명의 명칭 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치 및 방법

## (57) 요약

본원은 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 관한 것이며, 자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석하는 방법은, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 상기 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 단계, 획득된 상기 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 자기공명분광학 데이터를 기초로 다중 복셀 각각에 할당되는 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 단계 및 정량화된 상기 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61B 5/742** (2013.01)

(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

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 뇌과학원천기술개발사업

연구과제명 자기공명분광 기반 스트레스 특이 뇌대사물질 실시간 모니터링 기술 개발

기 여 율 1/1

주관기관 연세대학교 원주산학협력단

연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석하는 방법에 있어서,

복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 상기 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 단계;

획득된 상기 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 상기 자기공명분광학 데이터를 기초로 상기 다중 복셀 각각에 할당되는 상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 단계; 및

정량화된 상기 뇌 대사물질의 양을 기초로 상기 다중 복셀 중 서로 다른 두 복셀 사이의 상관계수를 이용하여 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계를 포함하는, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 상관계수는,

상기 다중 복셀 중 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양, 상기 다중 복셀 중 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양, 이중 특정 개체 및 상기 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양을 기초로 하여 결정되는 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 상관계수는,

상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차를 기초로 하여 결정되는 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 상관계수는 하기 수학적 식 1에 의해 산출되고,

[수학적식1]

$$r = \frac{1}{n-1} \left( \frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{s_x s_y} \right)$$

여기서,  $x$ 는 상기 제 1복셀의 뇌 대사물질의 양,  $y$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양,  $j$ 는 상기 이중 특정 개체,  $x_j$  및  $y_j$ 는 상기 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양,  $\bar{x}$ 는 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $\bar{y}$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $s_x$ 는 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및  $s_y$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차인 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 스펙트럼을 획득하는 단계는,

상기 뇌 대사물질을 포함하는 팬텀 용액을 이용하여 상기 스펙트럼을 획득하는 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 단계는,

상기 뇌 대사물질의 양은 미리 설정된 시간을 기초로 하여 반복적으로 실행되는 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 7

제 2항에 있어서,

상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계는,

상기 상관계수에 문턱치 기준을 설정하고, 상기 상관계수의 절대값이 상기 문턱치 기준보다 큰 경우, 상기 제1 복셀 및 상기 제2 복셀은 연결된 것으로 판단되는 것인, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서,

분석된 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 기초로 하여 병변 정보를 획득하는 단계; 및

판단된 상기 병변 정보를 디스플레이상에 출력하는 단계를 더 포함하는, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법.

#### 청구항 9

자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석하는 장치에 있어서,

복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 상기 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 획득부;

획득된 상기 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 상기 자기공명분광학 데이터를 기초로 상기 다중 복셀 각각에 할당되는 상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 처리부; 및

정량화된 상기 뇌 대사물질의 양을 기초로 상기 다중 복셀 중 서로 다른 두 복셀 사이의 상관계수를 이용하여 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 분석부를 포함하는, 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본원은 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 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] 기존 자기공명분광학 연구에서는 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 기술이 이용되고 있다.

[0004] 하지만, 기존의 뇌 대사물질의 양을 비교하는 방법으로는 뇌 영역들 간 대사물질 연결성을 관찰할 수 없으며, 특히 시간이 지남에 따른 대사물질의 변화 및 뇌 대사물질 연결성 변화에 대한 고찰이 불가하다는 문제점이 있다.

[0005] 본원의 배경이 되는 기술은 한국등록특허공보 제 10-1789425호에 개시되어 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 뇌 대사물질을 일정 시간 간격으로 여러 번 측정하여 측정 시점마다 뇌 대사물질의 네트워크를 구성한 뒤, 각 시점에서의 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있는 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치 및 방법을 제공하려는 것을 목적으로 한다.

[0007] 또한, 집단간 뇌 대사물질 연결성 및 시간에 따른 연결성 변화를 비교하므로 임상적인 결과를 얻을 수 있고, 뇌 질환자의 시간 별 대사물질 변화 추이를 확인할 수 있으며, 여러 뇌 영역에서의 진단 및 치료 방법을 구상할 수 있는 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치 및 방법을 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 자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석하는 방법에 있어서, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 상기 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 단계, 획득된 상기 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 상기 자기공명분광학 데이터를 기초로 상기 다중 복셀 각각에 할당되는 상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 단계 및 정량화된 상기 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계를 포함할 수 있다.

[0010] 또한, 상기 상관계수는, 상기 다중 복셀 중 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양, 상기 다중 복셀 중 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양, 이중 특정 개체 및 상기 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양을 기초로 하여 결정될 수 있다

[0011] 또한, 상기 상관계수는, 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차를 기초로 하여 결정될 수 있다.

[0012] 또한, 상기 상관계수는 하기 수학적 식 1에 의해 산출되고,

[0013] [수학적식1]

$$[0014] \gamma = \frac{1}{n-1} \left( \frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{s_x s_y} \right)$$

[0015] 여기서,  $x$ 는 상기 제 1복셀의 뇌 대사물질의 양,  $y$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양,  $j$ 는 상기 이중 특정 개체,  $x_j$  및  $y_j$ 는 상기 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양,  $\bar{x}$ 는 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $\bar{y}$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $s_x$ 는 상기 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및  $s_y$ 는 상기 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차일 수 있다.

[0016] 또한, 상기 스펙트럼을 획득하는 단계는, 상기 뇌 대사물질을 포함하는 팬텀 용액을 이용하여 상기 스펙트럼을 획득할 수 있다

[0017] 또한, 상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 단계는, 상기 뇌 대사물질의 양은 미리 설정된 시간을 기초로 하여 반복적으로 실행될 수 있다.

[0018] 또한, 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계는, 상기 상관계수에 문턱치 기준을 설정하고, 상기 상

관계수의 절대값이 상기 문턱치 기준보다 큰 경우, 상기 제1 복셀 및 상기 제2 복셀은 연결된 것으로 판단될 수 있다.

[0019] 또한, 분석된 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 기초로 하여 병변 정보를 획득하는 단계 및 판단된 상기 병변 정보를 디스플레이상에 출력하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0020] 한편, 본원의 일 실시예에 자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석하는 장치에 있어서, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 상기 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 획득부, 획득된 상기 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 상기 자기공명분광학 데이터를 기초로 상기 다중 복셀 각각에 할당되는 상기 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 처리부 및 정량화된 상기 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 상기 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 분석부를 포함할 수 있다.

[0021] 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

[0022] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 뇌 대사물질을 일정 시간 간격으로 여러 번 측정하여 측정 시점마다 뇌 대사물질의 네트워크를 구성함으로써, 각 시점에서의 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있는 효과가 있다.

[0023] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 집단간 뇌 대사물질 연결성 및 시간에 따른 연결성 변화를 비교함으로써, 임상적인 결과를 얻을 수 있고, 뇌 질환자의 시간 별 대사물질 변화 추이를 확인할 수 있으며, 여러 뇌 영역에서의 진단 및 치료 방법을 구상할 수 있다.

[0024] 다만, 본원에서 얻을 수 있는 효과는 상기된 바와 같은 효과들로 한정되지 않으며, 또 다른 효과들이 존재할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본원에 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 대한 동작 흐름도이다.

도 2는 본원의 일 실시예에 따른 다중 복셀 자기공명분광학 기법을 통해 획득된 스펙트럼의 일 예를 나타낸 도면이다.

도 3은 본원의 일 실시예에 따른 미리 설정된 시간을 기초로 획득된 뇌 대사물질의 정량화의 일 예를 나타낸 것이다.

도 4는 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치의 개략적인 구성도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 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.

[0027] 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.

[0028] 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.

[0029] 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.

[0030] 도 1은 본원에 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 대한 동작 흐름도이다.

- [0031] 도 1을 참조하면, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득할 수 있다(S110).
- [0032] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 자기공명분광학을 이용하여 뇌 대사물질의 연결성을 분석함으로써, 뇌 네트워크를 분석할 수 있다.
- [0033] 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.
- [0034] 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.
- [0035] 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 화학작용에 따른 생화학적 정보를 얻을 수 있고, 특히 뇌 조직의 화학적인 특성, 즉 뇌 대사물질의 생화학 정보를 얻는데 사용될 수 있다.
- [0036] 기존 자기공명분광학 연구에서는 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 기술이 이용되고 있다.
- [0037] 기존의 뇌 대사물질의 양을 비교하는 방법으로는 뇌 영역들 간 대사물질 연결성을 관찰할 수 없으며, 특히 시간이 지남에 따른 대사물질의 변화 및 뇌 대사물질 연결성 변화에 대한 고찰이 불가하다는 문제점이 있다.
- [0038] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은 이러한 문제점을 해결하고자 하는 것으로써, 뇌 대사물질을 일정 시간 간격으로 여러 번 측정하여 측정 시점마다 뇌 대사물질의 네트워크를 구성한 뒤, 각 시점에서의 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있다. 더불어, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은 특정 시점에서의 뇌 대사물질 네트워크로부터 실험군 간 연결성의 차이를 분석할 수 있다. 따라서, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법을 통해 집단 간 뇌 대사물질 연결성 및 시간에 따른 연결성 변화를 비교하므로 임상적인 결과를 얻을 수 있으며, 뇌 질환자의 시간 별 대사물질 변화 추이를 확인할 수 있고, 여러 뇌 영역에서의 진단 및 치료 방법을 구상할 수 있다.
- [0039] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 먼저 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득할 수 있다(S110).
- [0040] 기존의 자기공명분광학 획득 장비를 이용하여 스펙트럼을 얻는 방법으로는 단일 복셀(single voxel) 자기공명분광학 기법과 다중 복셀(multi voxel) 자기공명분광학 기법이 있다.
- [0041] 여기서 복셀(voxel)이란, 부피(volume)와 픽셀(pixel)을 조합한 혼성어로, 체적 요소이며 3차원 공간에서 정규격자 단위의 값을 나타내고, 주로 의료 및 과학 데이터 시각화 및 분석에 사용될 수 있다.
- [0042] 자기공명분광법을 이용한 자기공명분광영상(MRSI; Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging)은 각각의 영상 복셀에서의 대사물질에 관한 스펙트럼 정보를 포함하고 있다. 따라서, 신체 조직의 대사물질이나 생화학적 정보의 분포를 파악하기 위해서는 정확한 공간 정보를 갖는 복셀의 획득이 필요하며, 복셀의 정도에 따라 단일 복셀(single voxel) 및 다중 복셀(multi voxel)로 구분될 수 있다.
- [0043] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 여러 영역의 스펙트럼을 동시에 얻어 뇌 대사물질 간의 연결성을 분석하는 기술로, 여러 영역의 스펙트럼을 동시에 얻어야 하는 특성이 있으므로, 다중 복셀을 이용한 자기공명분광학 기법일 수 있다.
- [0044] 도 2는 본원의 일 실시예에 따른 다중 복셀 자기공명분광학 기법을 통해 획득된 스펙트럼의 일 예를 나타낸 도



면이다.

- [0045] 도 2를 참조하면, 단계 S110에서, 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 하여 다중 복셀 자기공명분광학 기법을 통해 획득된 뇌 대사물질의 각각의 스펙트럼은, 뇌의 여러 복셀에서 각 복셀마다 할당되는 각각의 스펙트럼으로 측정되어 획득될 수 있다.
- [0046] 이때, 상기 스펙트럼은, 뇌 대사물질을 포함하는 팬텀 용액을 이용하여 획득될 수 있다.
- [0047] 일 예로, 스펙트럼은, 18개의 뇌 대사물질에 대해 각각의 뇌 대사물질만을 포함하는 팬텀(phantom) 용액을 제조함으로써, 스펙트럼을 측정한 후, 이를 기저집합(basis set)으로 자기공명분광학 분석 프로그램을 이용하여 측정될 수 있다. 이때 스펙트럼 분석에 사용되는 자기공명분광학 분석 프로그램은 기존 상용화된 분석 프로그램인 LCModel일 수 있다.
- [0048] 여기서, 분석에 사용되는 뇌 대사물질은 Alanine (Ala), Ascorbate (Asc), Aspartate (Asp), Choline (Cho), Creatine (Cr), Phosphocreatine (PCr),  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA), Glucose (Glc), Glutamate (Glu), Glutamine (Gln), Glutathione (GSH), Glycerophosphocholine (GPC), Phosphocholine (PCho), *myo*-Inositol (Ins), *scyllo*-Inositol (s-Ins), Lactate (Lac), N-Acetylaspartate(NAA), N-Acetylaspartylglutamate (NAAG), Phosphocreatine (PCr) 및 Phosphorylehtanolamine (PE), Taurine (Tau)일 수 있다.
- [0049] 다음으로, 획득된 스펙트럼을 기초로 관심 영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 자기공명분광학 데이터를 기초로 다중 복셀 각각에 할당되는 뇌 대사물질을 정량화할 수 있다(S120)
- [0050] 단계 S120에서는, 획득된 스펙트럼을 기초로 하여 임의로 설정된 관심 영역 내의 다중 복셀에서의 자기공명분광학 데이터가 측정되면, 기설정된 관심 영역 내의 다중 복셀에서 각각의 뇌 대사물질이 정량화 될 수 있다.
- [0051] 따라서, n개의 개체들 (i1, i2, i3, ..., in)에서 임의로 설정된 관심 영역 내의 각각의 복셀에서 뇌 대사물질들의 양을 획득할 수 있다.
- [0052] 이때, 단계 S120에서, 뇌 대사물질의 양은 미리 설정된 시간(time point 1, time point 2, time point 3, ..., time point n)을 기초로 하여 반복적으로 실행될 수 있다.
- [0053] 도 3은 본원의 일 실시예에 따른 미리 설정된 시간을 기초로 획득된 뇌 대사물질의 정량화의 일 예를 나타낸 것이다.
- [0054] 도 3을 참조하면, 관심 영역 내의 다중복셀에서 각각의 뇌 대사물질의 정량화는 미리 설정된 시간(time point 1, time point 2, time point 3, ..., time point n)에 따라 반복적으로 실행될 수 있는데, 아래에 언급되는 상관계수를 이용하여 정량화된 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있다.
- [0055] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 정량화된 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있다(S130).
- [0056] 각각의 뇌 대사물질에 대한 뇌 네트워크를 구성하기 위해서는 다중 복셀 중 임의로 선택된 서로 다른 두 복셀 사이에 상호연관성을 측정하는 척도가 필요하며, 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 상관계수(correlation coefficient)를 이용하여 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할 수 있다.
- [0057] 여기서 상관계수는 다중 복셀 중 임의로 선택된 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양, 다중 복셀 중 임의로 선택된 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양, 이중 특정 개체 및 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양을 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0058] 또한, 상관계수는 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차를 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0059] 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하기 위한 상관계수는 하기 [수학식1]에 의해 산출될 수 있다.

[0060] [수학식1]

$$\gamma = \frac{1}{n-1} \left( \frac{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})(y_j - \bar{y})}{s_x s_y} \right)$$

[0061]



- [0062] 여기서,  $x$  는 제 1복셀의 뇌 대사물질의 양,  $y$  는 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양,  $j$  는 이중 특정 개체,  $x_j$  및  $y_j$  는 이중 특정 개체 각각의 뇌 대사물질의 양,  $\bar{x}$  는 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $\bar{y}$  는 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균,  $s_x$  는 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및  $s_y$  는 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차를 의미할 수 있다. 또한 상관계수  $r$  는 -1에서 1 사이의 값을 가질 수 있다.
- [0063] 단계 S130에서 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 단계는, 상관계수에 문턱치(threshold) 기준을 설정하고, 상관계수의 절대값이 문턱치 기준보다 큰 경우, 제1 복셀 및 제2 복셀은 연결된 것으로 판단될 수 있다.
- [0064] 즉,  $|r| > \text{threshold}$  일 경우, 두 복셀은 연결된 것으로 판단될 수 있다.
- [0065] 또한, 미리 설정된 시간(time point 1, time point 2, time point 3, ..., time point n)에서 구성된 뇌 네트워크들 사이의 연결성 변화는 연결 유무 변화 및 상관계수( $r$ )의 변화에 기초하여 분석될 수 있다.
- [0066] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 분석된 뇌 대사물질의 연결성 변화를 기초로 하여 병변 정보를 획득하고, 판단된 병변 정보를 디스플레이상에 출력할 수 있다.
- [0067] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은, 단계 S130에서 분석된 뇌 대사물질의 연결성 변화를 기초로 하여 뇌 질환을 포함한 병변 정보를 판단할 수 있으며, 뇌 대사물질 연결성 및 시간에 따른 연결성 변화를 비교함에 따라 뇌 질환의 변화 추이, 진단 및 치료 방법을 포함한 병변 정보를 판단할 수 있다. 또한, 판단된 병변 정보를 디스플레이상에 출력할 수 있다.
- [0068] 이하에서는 상기에 자세히 설명된 내용을 기반으로, 본원의 장치 구성을 간단히 살펴보기로 한다.
- [0069] 도 4는 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치의 개략적인 구성도이다.
- [0070] 도 4에 도시된 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치(100)는 앞서 설명된 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법을 수행할 수 있다. 따라서, 이하 생략된 내용이라고 하더라도 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법에 대하여 설명된 내용은 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치(100)에 대한 설명에도 동일하게 적용될 수 있다.
- [0071] 본원의 일 실시예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치(100)는 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득하는 획득부(110), 획득된 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 자기공명분광학 데이터를 기초로 다중 복셀 각각에 할당되는 뇌 대사물질의 양을 정량화하는 처리부(120) 및 정량화된 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석하는 분석부(130)를 포함할 수 있다.
- [0072] 획득부(110)는 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 뇌 대사물질 각각의 스펙트럼을 획득할 수 있다. 복수 개의 뇌 대사물질을 기초로 하여 다중 복셀 자기공명분광학 기법을 통해 획득된 뇌 대사물질의 각각의 스펙트럼은, 뇌의 여러 복셀에서 각 복셀마다 할당되는 각각의 스펙트럼으로 측정되어 획득할 수 있다. 이때, 상기 스펙트럼은, 뇌 대사물질을 포함하는 팬텀 용액을 이용하여 획득될 수 있다. 일 예로, 스펙트럼은, 18개의 뇌 대사물질에 대해 각각의 뇌 대사물질만을 포함하는 팬텀(phantom) 용액을 제조함으로써, 스펙트럼을 측정한 후, 이를 기저집합(basis set)으로 자기공명분광학 분석 프로그램을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0073] 처리부(120)는 획득된 스펙트럼을 기초로 관심영역 내의 다중 복셀 각각의 자기공명분광학 데이터를 측정하고, 측정된 자기공명분광학 데이터를 기초로 다중 복셀 각각에 할당되는 뇌 대사물질의 양을 정량화할 수 있다.
- [0074] 처리부(120)는 획득된 스펙트럼을 기초로 하여 임의로 설정된 관심 영역 내의 다중 복셀에서의 자기공명분광학 데이터가 측정되면, 기설정된 관심 영역 내의 다중 복셀에서 각각의 뇌 대사물질이 정량화 할 수 있다.
- [0075] 따라서, n개의 개체들 ( $i_1, i_2, i_3, \dots, i_n$ )에서 임의로 설정된 관심 영역 내의 각각의 복셀에서 뇌 대사물질들의 양을 획득할 수 있다.
- [0076] 이때, 처리부(120)는, 뇌 대사물질의 양은 미리 설정된 시간(time point 1, time point 2, time point 3, ..., time point n)을 기초로 하여 반복적으로 실행할 수 있다
- [0077] 분석부(130)는 정량화된 뇌 대사물질의 양을 기초로 상관계수를 이용하여 뇌 대사물질의 연결성 변화를 분석할

수 있다.

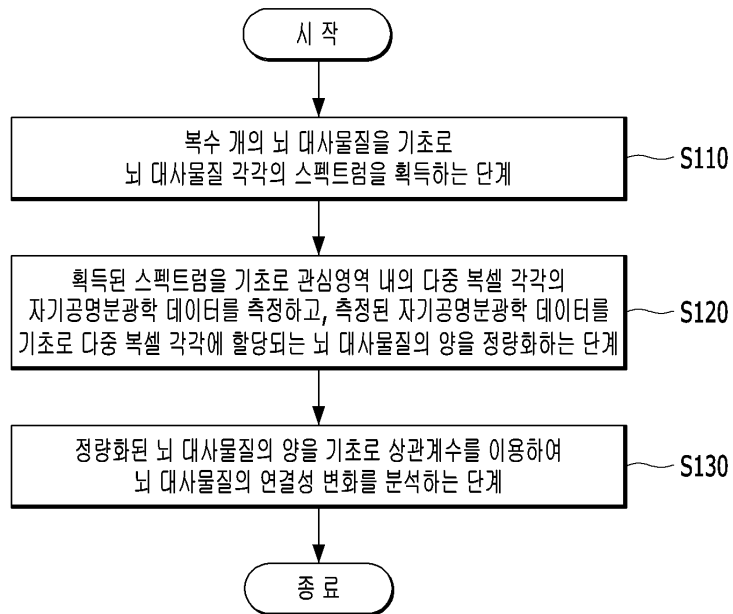
- [0078] 여기서 상관계수는 다중 복셀 중 임의로 선택된 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양, 다중 복셀 중 임의로 선택된 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양, 이중 특정 개체 및 이중 특정 개체의 뇌 대사물질의 양을 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0079] 또한, 상관계수는 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 평균, 제1 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차 및 제2 복셀의 뇌 대사물질의 양의 표준편차를 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0080] 상술한 설명에서, 단계 S110 내지 S130은 본원의 구현예에 따라서, 추가적인 단계들로 더 분할되거나, 더 적은 단계들로 조합될 수 있다. 또한, 일부 단계는 필요에 따라 생략될 수도 있고, 단계 간의 순서가 변경될 수도 있다.
- [0081] 본원의 일 실시 예에 따른 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 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.
- [0082] 또한, 전술한 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 방법은 기록 매체에 저장되는 컴퓨터에 의해 실행되는 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션의 형태로도 구현될 수 있다.
- [0083] 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.
- [0084] 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

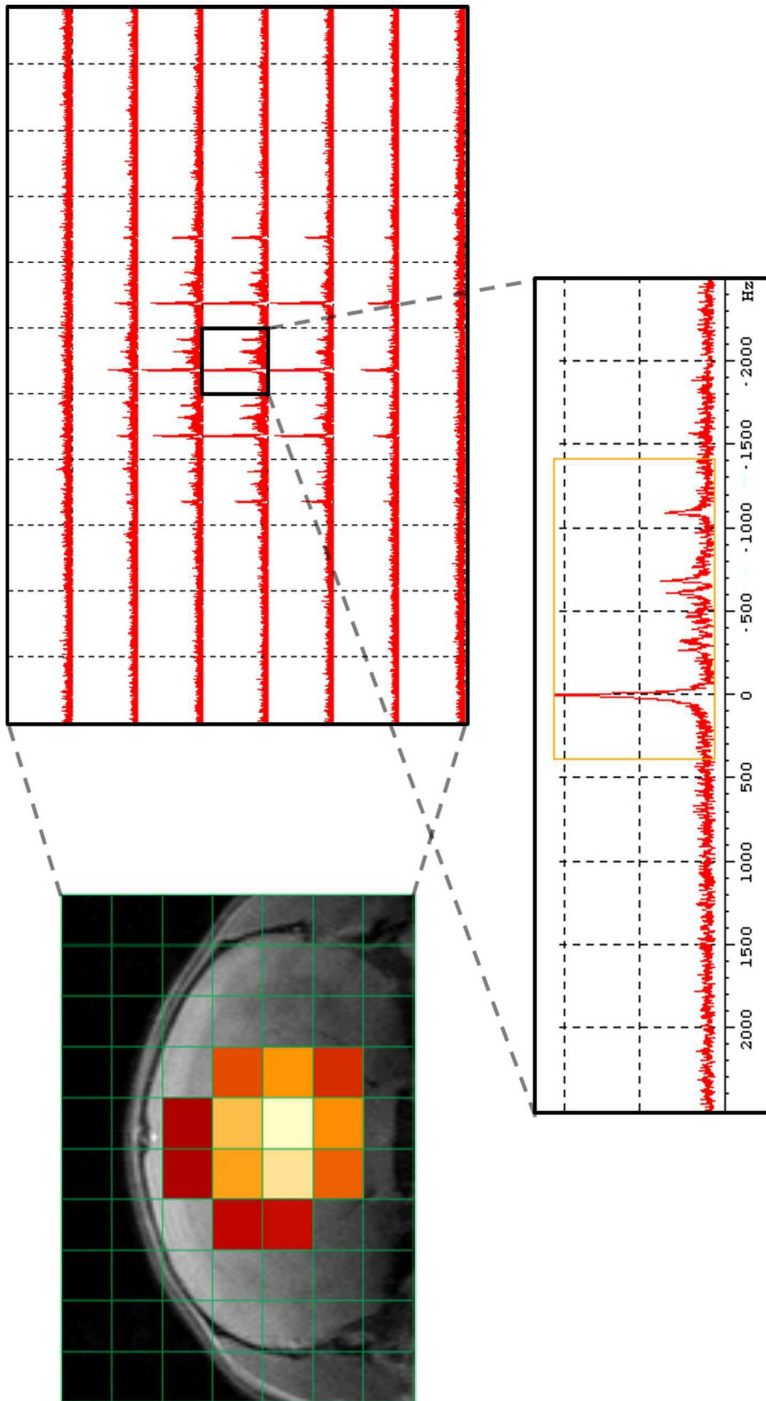
- [0085] 100: 자기공명분광학을 이용한 뇌 네트워크 분석 장치
- 110: 획득부
- 120: 처리부
- 130: 분석부

도면

도면1



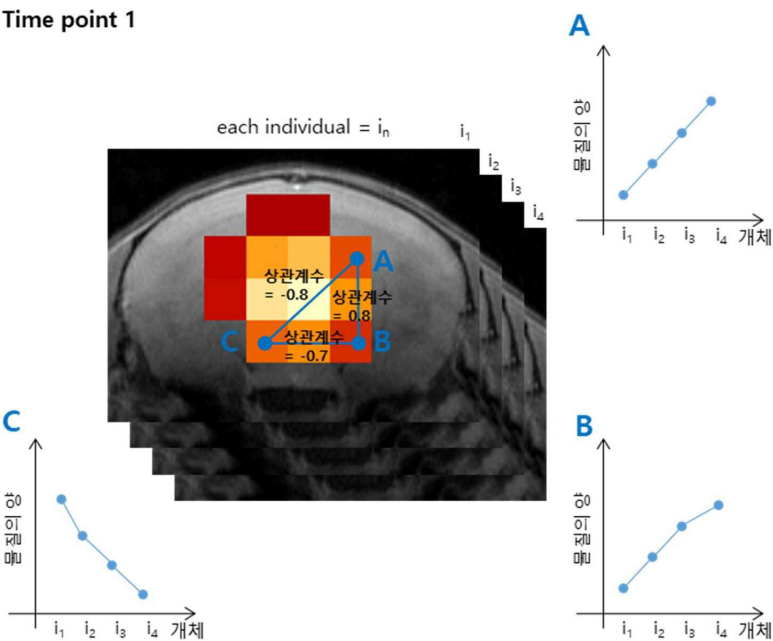
도면2



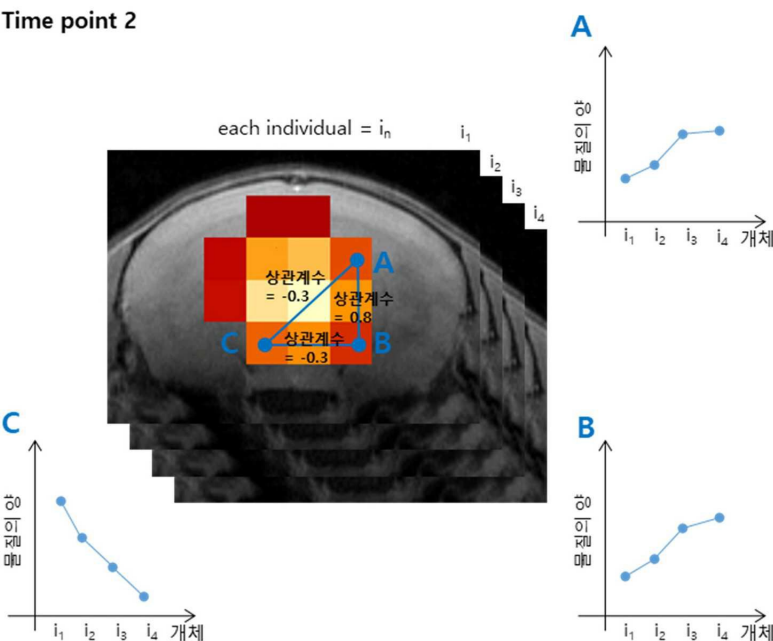
$^1\text{H}$  chemical shift imaging in brain of mouse at 9.4T

도면3

Time point 1



Time point 2



도면4

