



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월16일
(11) 등록번호 10-0846397
(24) 등록일자 2008년07월09일

(51) Int. Cl.
A61B 5/0476 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2001-0072562
(22) 출원일자 2001년11월21일
심사청구일자 2006년05월16일
(65) 공개번호 10-2002-0048857
(43) 공개일자 2002년06월24일
(30) 우선권주장
JP-P-2000-00383581 2000년12월18일 일본(JP)
JP-P-2001-00043311 2001년02월20일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌
JP07265275 A*
JP15265440 A
KR1019960009969 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
가부시키가이샤 노키노겐큐쇼
일본 가나가와켄 가와사키시 다카즈쿠 사카도
3-2-1 케이에스피 이스트 211

(72) 발명자
무샤도시미츠
일본가나가와켄가와사키시다카즈쿠사카도3-2-1케이
에스피이스트211가부시키가이샤노키노겐큐쇼나
이
아사다다카시
일본도쿄도미타카시시모젠자쿠3-12-2-203

(74) 대리인
김진희, 김태홍, 신정권

전체 청구항 수 : 총 19 항

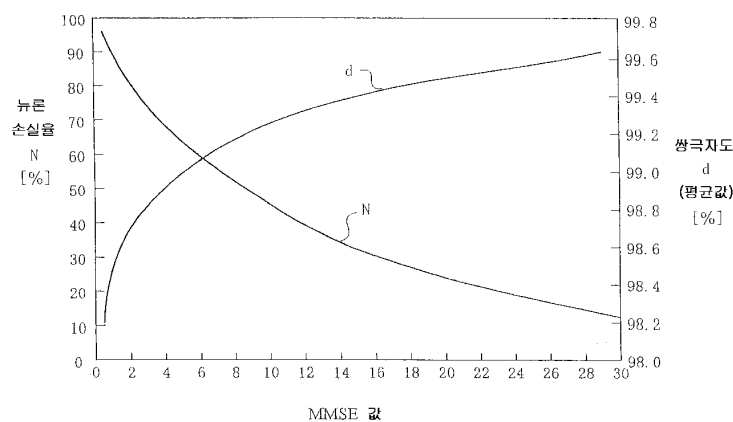
심사관 : 유창용

(54) 대뇌 피질에서의 뉴런 손상도 평가 방법 및 장치

(57) 요약

치매성 피험자(demented subject)의 뇌에서 뉴런 활동도는 대뇌 피질성면(cortical surface)에 걸쳐 불균일하게 되는데, 이 불균일성은 관찰된 두피 전위(scalp potential)를 적절히 분석함으로써 민감하게 검출된다. 본 발명은 이러한 뉴런 퇴행도(neuronal degeneration)를 수적으로 검출하기 위한 컴퓨터 알고리즘 및 장치에 관한 것이다. EEG의 적절한 주파수가 선택되기 때문에 EEG의 두피 전위는 정상 피험자에겐 평탄하게 된다. 뇌의 기능이 손상되면, 뉴런 활동도의 불균일성은 적절히 필터링된 EEG의 관찰된 두피 전위(통상적으로, α 성분)에서 공간적 변동(spatial fluctuation)과 시간적인 변동(temporal fluctuation)으로 검출된다. 이러한 적절히 선택된 EEG 성분의 쌍극자도값으로부터 유도된 통계 파라미터들은 뇌의 상태를 판정하는데, 여기서 얻어진 파라미터들과 통계 파라미터들의 임계값을 비교하여 피험자가 정상인지 치매증인지 여부가 조기에 판정된다. 본 발명은 치매증을 고감도로 스크리닝(screening)하며, 또한 치매증의 진행을 모니터링하여 치매증에 대한 약물 치료(medication) 및 처치(treatment)를 최적화할 수 있는 신뢰할 수 있고 저렴하며 취급이 용이하고 비침해적인 방법이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

대뇌 피질에서의 뉴론 손상도를 평가하기 위한 장치에 있어서,

피험자의 머리부상에 부착되어 상기 피험자의 두피 전위를 검출하기 위한 복수의 EEG 센서 또는 MEG 센서와;

상기 EEG 센서의 출력 신호를 데이터로 변환하여 평균 쌍극자도를 얻고, 쌍극자도의 시간 변화에 관한 통계량으로서의 확률 과정의 모멘트를 상기 피험자의 치매도 파라미터로서 얻기 위한 연산 장치와;

상기 파라미터를 출력하기 위한 출력 장치

를 포함하는 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 데이터 내의 α 파 성분을 추출하고, 상기 α 파 성분에 기초하여, 상기 머리부 내에 가정된 하나 이상의 전류 쌍극자가 상기 센서들의 위치에서 형성되는 전위 분포와 상기 데이터에 의해 나타나는 상기 센서들의 측정된 전위간의 자승 오차의 평균값이 최소로 되는 하나 이상의 등가 쌍극자

가 결정될 때의 근사도를 나타내는 값을 상기 쌍극자도로서 사용하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 머리부는 구형 모델을 포함하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 15

삭제

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 평균 쌍극자도값 또는 기록된 센서들의 소정 주기동안 상기 평균값 주위의 상기 쌍극자도값의 표준 편차를 상기 통계량으로서 사용하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 평균 쌍극자도값 또는 α 과 대역폭 내의 상기 평균값 주위의 상기 쌍극자도값의 표준 편차를 상기 α 과 성분으로서 얻는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부를 상기 평균 쌍극자도값과 사전 결정된 임계값을 비교함으로써 판정하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부를 상기 표준 편차와 사전 결정된 임계값을 비교함으로써 판정하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 20

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 연산 장치는 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부를 상기 평균 쌍극자도와 상기 표준 편차간 상호 관계에 의해 판정하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 21

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 연산 장치는 치매증의 종류 및 정도를 상기 평균 쌍극자도와 상기 표준 편차간의 관계에 의해 판정하는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 22

제12항 내지 제14항, 제16항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센서 및 상기 출력 장치는 단말 장치에 포함되고, 상기 연산 장치는 계산 센터에 포함되며, 상기 단말 장치 및 상기 계산 센터는 통신 회선을 통하여 서로 접속되어 있는 것인, 대뇌 피질에서의 뉴론 손상도 평가 장치.

청구항 23

대뇌 피질에서의 뉴론 손상도를 평가하기 위하여,

피험자의 머리부에 복수의 EEG 센서 또는 MEG 센서를 부착하여 검출된 상기 피험자의 두피 전위 데이터에 기초하여 쌍극자도를 결정하는 단계와;

상기 쌍극자도의 시간 변동에 관한 통계량으로서의 확률 과정의 모멘트를 상기 피험자의 치매도 파라미터로서 결정하는 단계와;

상기 파라미터들을 출력하는 단계

를 컴퓨터로 실행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 24

제23항에 있어서, 쌍극자도가 상기 데이터 내의 α 과 성분을 추출한 후, 상기 α 과 성분에 기초하여, 상기 머리부 내에 가정된 하나 이상의 전류 쌍극자가 상기 센서들의 위치에서 형성되는 전위 분포와 상기 데이터에 의해 나타나는 상기 센서들의 측정된 전위간의 자승 오차의 평균값이 최소로 되는 하나 이상의 등가 쌍극자가 결정될 때의 근사도를 나타내는 것인, 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 머리부는 구형 모델을 포함하는 것인, 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 26

삭제

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 확률 과정의 모멘트는 상기 쌍극자도가 샘플링에 의해 얻어질 때의 피크값의 일정한 수의 평균값을 나타내는 평균 쌍극자도와 상기 피크값의 변동을 나타내는 표준 편차 중 적어도 하나로 이루어지는 것인, 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 평균 쌍극자도 또는 상기 표준 편차는 α 과 대역 내의 신호를 사용하여 얻어지는 것인 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부는 상기 평균 쌍극자도와 사전 결정된 임계값을 비교함으로써 판정되는 것인 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부는 상기 표준 편차와 사전 결정된 임계값을 비교함으로써 판정되는 것인, 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 31

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 피험자가 정상인지 치매증인지 여부는 상기 평균 쌍극자도와 상기 표준 편차간의 상호 관계에 의해 판정되는 것인, 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 32

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 평균 쌍극자도와 상기 표준 편차간의 관계에 의해 치매도의 종류 및 정도가 판정되는 컴퓨터 프로그램이 저장되어 있는 컴퓨터 판독가능 기록매체.

청구항 33

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<28> 본 발명은 대뇌 피질(brain cortex)에서의 뉴론 손상도(degree of neuronal impairment)를 평가하여 노인성 치

매 장애(senile dementia disorder)를 조기에 평가하는데 사용될 수 있는 방법 및 장치에 관한 것이다.

- <29> 노인성 치매에 있어서는, 90대의 대략 30%가 치매 상태인 것이 통계적으로 나타나 있다. 이 노인성 치매는 다 가울 고령화 사회(coming aging society)에 있어서 심각한 문제가 되고 있다.
- <30> 따라서, 이러한 치매 장애는 치매 장애가 심각한 상태로 되기 전에 가능한 조기에 발견하여 처치(treat)하는 것이 바람직하다. 치매 장애의 판정은 종래에 다음과 같은 여러 가지 인위적인 방법에 의해 수행되고 있었다.
- <31> (1) 하세가와식 치매율 스케일(HDS)
- <32> 이 HDS(Hasegawa's Dementia rating Scale) 방법은 정상적인 노인으로부터 치매성 노인을 스크리닝(screening)하는 것을 목적으로 한다. 이 HDS 방법은 지능 장애(intellectual disorder)가 없는 정상적인 노인은 비교적 간단히 응답할 수 있는 질문으로 구성되어 있다. 이 HDS 방법은 통상적으로 5분 내지 10분 내에 수행할 수 있다.
- <33> 질문은 "기억(memory) 및 기록(registration)"을 중심 항목으로 "소재 인식(orientation)", "계산 문제(calculation)" 및 "일반 상식 문제(general common sense)"와 같은 11개 항목으로 구성된다. 득점은 질문 항목의 통과율에 기초하여 난이도에 따라 사전 결정된 가중치 행해지고 있다.
- <34> 또한, 이들 평가 항목을 개정하여, 단지 본인의 생년월일만이 확인되면, 검사가 수행 가능한 개정된 하세가와식 치매율 스케일(HDS-R: Hasegawa's Dementia rating Scale Revised)로 치환된다.
- <35> (2) 국립 정신 연구 치매 스크리닝 테스트
- <36> 이 국립 정신 연구 치매 스크리닝 테스트(National mental research dementia screening test)는 건강한 노인 중에서 치매로 의심되는 노인을 정확히 스크리닝하기 위한 표준화된 간이 테스트이다.
- <37> 즉, 각 지역에서 보건 활동(health activities)을 수행하고 있는 보건 간호사(health nurse)를 중심으로 하는 코메디컬 스텝(co-medical staff)이 치매로 의심되는 사람을 조기에 발견하여, 치매로 의심되는 사람에게 적절한 조언(advising)이나 지도(guiding)를 행할 목적으로, 코메디컬 스텝이 용이하게 사용하고, 채점하며, 치매로 의심되는 사람을 스크리닝할 수 있는 스크리닝 테스트(screening test)이다. 또한, 이 스크리닝 테스트는 역학 조사(epidemiology investigation)시에, 치매로 의심되는 노인을 스크리닝하기 위해서도 사용될 수 있다.
- <38> (3) N식 정신 기능 검사
- <39> N식 정신 기능 검사(N type mental function examination)는 기억, 소재 인식 및 계산 문제에 대한 질문에 덧붙여, 개념 구성(concept formation), 도형 묘사(diagram duplication), 공간 인지(space recognition), 운동 구성 기능(movement formation function) 등에 대한 질문을 보다 넓은 범위로 지적 기능(intellectual function)을 측정하는 것을 목적으로 하는 노인용 정신 기능 검사이다.
- <40> 이 테스트는 노화에 따른 정신 기능의 변화가 정상적인 노화(normal aging)에 의한 것인지 병적인 치매(disordered dementia)에 의한 것인지 여부를 식별하기 위해 사용할 수 있다. 그러나, 이 테스트는 치매로 의심되는 노인에게 실시하는 것을 그 주된 목적으로 하고 있다. 이런 이유로, 이 테스트는 치매의 정도(레벨)를 정상(normal), 경계(boundary), 경미한 치매(slight dementia), 중간 정도의 치매(moderate dementia) 및 심한 치매(severe dementia)의 5 단계의 넓은 범위로 평가하기 위해 작성되어 있다.
- <41> (4) 정신 상태 질문표(MSQ)
- <42> 이 MSQ(Mental Status Questionnaire)는 1958년에 뉴욕시의 요양 시설(home)에 있는 노인에 대한 대규모 조사를 위해 개발되었다. 이 조사가 다수의 사회적, 신체적 및 정신적으로 극히 서로 다른 사람들을 피험자로 하고 있기 때문에, 이 조사의 목적은 단순하고 객관적으로 용이하게 실행하는 것이 가능하며, 정신 기능 장애의 확실한 지표(index)를 제공하는 것이다.
- <43> 이 MSQ의 질문 항목에 대하여 말하자면, 소재 인식, 기억, 계산 문제 및 일반적이고 개인적인 정보를 포함하는 질문 항목중에서 수백명에 대한 예비 테스트에 의해 가장 식별력이 있는 것이 선택된 것이다. 질문 항목 중 절반은 소재 인식을 테스트하기 위한 질문 항목으로 구성되는 반면, 그 외 나머지 절반의 질문 항목은 일반적인 기억을 테스트하기 위한 질문 항목으로 구성되기 때문에, 소재 인식 테스트에 중점을 두고 있다.
- <44> (5) 미니멘탈 스테이트 검사(MMSE)
- <45> 이 MMSE(Mini-Mental State Examination)법은, 도 11에 도시된 바와 같이, 입원 환자의 인지 장애 측정

(neurophysiological examination)을 목적으로 한 짧고도 표준화된 스케일로서 개발되었다.

- <46> 이 이외에도 다음과 같은 여러 가지 행동 관찰 스케일(action observation scale)(관찰 방법)이 제안되어 있다.
- <47> (6) 예자와식 "노인 지능의 임상적 판정 기준"(Ezawa's "Clinical judgment criteria of senile intelligence")
- <48> (7) 기능성 사전 평가 등급 결정 테스트(FAST: Functional Assessment Staging Test)
- <49> (8) 임상적 치매율(CDR: Clinical Dementia Rating)
- <50> (9) GBS 스케일
- <51> (10) N식 노인용 정신 상태 스케일(NM 스케일)
- <52> 상기된 종래기술의 치매 판정 방법중에서, MMSE법은 도 1에 도시된 특성 곡선 N으로 도시되는 바와 같이, 횡축 상의 MMSE값이 작아지면 작아질수록 해부 결과에 의해 판명된 뉴런 손실을 N이 높아지는 상관 관계가 인정되기 때문에, 일정한 신뢰도가 보장된 방법으로 판단되었다. 그러나, 이 MMSE법은 항상 의사가 피험자(환자)에 대해 문진(問診:interview)하는 형식을 사용하고 있기 때문에, 다음과 같은 문제점이 있었다.
- <53> ① 질문자가 존재하기 때문에, 답변이 질문자와 피험자의 고유 인간 관계에 대해 크게 의존하고 있어, 항상 객관적이고 정확히 얻어지지 않아서, 판정 결과에 변동(fluctuation)이 발생한다.
- <54> ② 피험자가 테스트를 반복하는 동안에 검사 내용을 학습할 수 있어, 객관적인 판정 결과를 얻을 수 없게 된다.
- <55> ③ 피험자가 답변을 거부하는 경우도 있다.
- <56> 따라서, 종래기술의 진단 방법에 있어서는, 초기 치매 환자와 정상인을 구별하는 객관적인 방법은 제안되어 있지 않다. 또한, 종래기술의 진단 방법을 치매증의 스크리닝에 사용하기 위해서는, 진단 방법이 단시간에 저렴하면서도 취급이 용이하게 수행되어야 한다. 그러나, 아직까지 상기한 방법들을 포함하여, 초기에 치매성 환자를 진단할 수 있는 실용 가능한 방법이 종래기술의 방법에 의해 제안되어 있지 않다.
- <57> 또한, 상기 SPECT나 PET 등을 이용하는 방법은, 반감기가 극히 짧은 방사성 동위 원소(extremely short-life radioisotope materials)를 필요로 하며, 사이클로트론이 이 시스템의 일부로서 필요로 하기 때문에, 비용에 있어서 대단히 고가가 된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <58> 따라서, 본 발명의 목적은 판정에 인간이 개입하는 일이 없이 초기 치매 장애의 객관적인 판정 결과를 얻을 수 있는 저렴한 대뇌 피질(brain cortex)에서의 뉴런 손상도 평가 방법 및 장치를 제공하는 것이다. 인간의 사고, 인식, 기억의 상기, 쾌감/불쾌감, 정신적인 피로 및 긴장 등이 뇌 내에 있는 복수의 뉴런의 전기적인 활동에 의존하는 것은 널리 알려져 있다.
- <59> 즉, 뇌 내의 신호 전달은 신경 축색(nerve axon)의 활동 전위 임펄스의 전달에 의해 수행되며, 신호의 내용은 임펄스의 빈도(frequency of impulse)로 인코딩되어 있다고 생각되고 있었다. 이 활동 전위 임펄스가 흥분성 시냅스(excitatory synapse)에 도달하면, 전류가 접촉된 뉴런으로부터 외부로 유출되고, 이것이 뉴런 외부의 조직을 통하여 원래의 세포체(original cell body)로 되돌아간다. 전류의 흐름이 단일 전류 쌍극자에 의한 것과 유사하기 때문에, 각 뉴런의 전기적인 활동은 단일 등가 전류 쌍극자로 치환될 수 있다.
- <60> 만일 활동 뉴런(activated neuron)이 비교적 국한된 장소에 집중되어 있다면, 그 전기적인 활동이 1개 이상의 이러한 등가의 전류 쌍극자에 의해 근사될 수 있다.
- <61> 이와 같은 전류 쌍극자를 탐색하기 위해서는, 임의의 모멘트를 갖는 1개 이상의 전류 쌍극자가 머리부 내의 임의의 위치에 있을 때 두피(scalp)의 EEG(MEG) 센서의 전위에서 나타나는 전위(또는 자장의 강도)가 계산되고, 계산된 전위와 EEG(MEG) 센서에 의해 측정된 전위(또는 자장) 사이의 차의 자승 평균값(mean squared value)이 계산된다.
- <62> 전류 쌍극자를 이동시키면서, 자승 평균값의 차가 가장 작게 얻어지는 위치(position), 방향(direction) 및 크기(value)를 구하여, 그것을 등가 쌍극자(equivalent dipole)로 한다.
- <63> 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 결과로서 두피 내의 뉴런 활동에 불균일성이 발생하면, 이 불균일성이 두

피 전위(scalp potential)로 나타난다. 두피 전위 분포가 평탄하기 때문에, 이 평탄한 전위 분포로부터의 편차가 대뇌 피질에서의 불균일한 뉴런 활동을 반영하는 자승 평균값으로서 주어진다. 이 평탄한 정도(smoothness)는 소정의 시간 주기동안의 평균 쌍극자도(측정된 전위에 대한 등가 쌍극자의 근사도)로 수적으로 주어진다.

- <64> 본 발명은 일본 특허 공개 평성 제3-42897호, 일본 특허 출원 평성 제3-99630호 및 일본 특허 제2540728호 등에 개시되어 있는 잘 알려진 기술에 기초한다.
- <65> 이러한 기초 기술로부터 개발된 본 발명에 있어서는, 쌍극자도의 시간적인 변동(temporal fluctuation)에 대한 통계인 확률 과정(stochastic process)의 모멘트 또는 α 파에 대한 평균 쌍극자도에는 임계값이 있고, 그 임계값을 경계로 하여 정상과 치매증을 구별할 수 있는 것이 명확하게 되었다. 따라서, 치매증(특히, 알츠하이머병)을 정량화하는 것이 가능하며, 임의의 민감성(sensitivity) 및 특이성(specificity)으로 치매증을 식별하는 것이 가능하다.
- <66> 또한, 평균 쌍극자도는 시시각각 변화한다. 이것은 뉴런 활동의 불안정성(표준 편차)을 반영하고 있다. 이 불안정성은, 일반적으로, 치매증의 진행에 따라 증가한다. 또한, 이와 같은 평균 쌍극자도의 변동을 나타내는 표준 편차는 임계값을 갖고, 이 임계값보다도 표준 편차가 커지면, 피험자는 알츠하이머병으로 평가될 수 있다.
- <67> 도 2는 이와 같은 평균 쌍극자도 "d"와 표준 편차 SD 사이의 관계를 나타내는 뇌 손상도(brain impairment diagram)를 도시한다. 평균 쌍극자도 및 표준 편차의 임계값에 의해 4개의 영역(domain) ① 내지 ④로 나뉜다. 제2 및 제4 사분면 ② 및 ④는 알츠하이머병 및 정상을 각각 나타낸다.
- <68> 도 3a 및 도 3b는 머리부의 MRI 횡단면도를 도시하며, 백색 영역(white zone)이 활동하고 있을 때의 계산기 시뮬레이션(computer simulation)에 의해 얻어진 쌍극자도값을 도시하고 있다. 도 3a는 정상예로, 뉴런 활동이 백색 영역에 걸쳐 균일하며, 이러한 큰 부분에 활동 뉴런이 퍼지더라도 평균 쌍극자도는 "99.862"라는 큰 값을 나타낸다. 또한, 도 3b는 알츠하이머병 환자의 머리를 시뮬레이션한 도면으로, 백색 영역이 비활동적인 뉴런에 의해 분리되며, 평균 쌍극자도는 "97.057"이라는 낮은 값이다.
- <69> 따라서, 각 등가 쌍극자에 대해서는, 상기한 평균 쌍극자도 "d"를 구하면, 평균 쌍극자도 "d" 및 뉴런 손실을 N은 도 1에 도시된 특성 곡선으로 도시된 바와 같은 그래프일 수 있다. 곡선 N은 알츠하이머 환자의 해부 결과와 해부전 그들의 임상 데이터(clinical data)로부터 평가된다.
- <70> 또한, α 성분의 평균 쌍극자도가 초기 알츠하이머병에 대해 분명히 나타나는, 측두엽(側頭葉: temporal) 및 두정측두엽(頭頂側頭葉: temporal-parietal lobe)과 같은 대뇌 피질에서의 특정 영역의 대뇌 혈류 속도(cerebral blood flow rate)와 대단히 높은 상관 관계가 있다는 것은 상기한 SPECT법에 의해 명백해졌다.
- <71> 한편, 뇌파 센서(brain sensor) 또는 뇌파 자기 센서(brain magnetic sensor)를 이용하여 α 파와 같은 뇌파를 측정하는 경우, 그 뇌파의 발생원은 뇌의 좌우 양쪽 반구(hemisphere)에 걸쳐 분포되어 있을 것으로 생각되기 때문에, 2개의 등가 쌍극자를 도입할 수 있다. 그러나, 활동 뉴런의 위치를 특정하기 위해서는 2개의 등가 쌍극자를 필요로 하지만, 쌍극자도를 판정하기 위해서는 단일 쌍극자로 충분하다.
- <72> 따라서, 본 발명의 발명자는, 도 4 내지 도 7에 도시한 바와 같이, 예를 들어 단일 등가 쌍극자를 가정한 경우(도 4 및 도 5 참조)와 2개의 등가 쌍극자를 가정한 경우(도 6 및 도 7 참조)의 두 가지 모델에 있어서, 각각 머리부를 구형상(spherical shape)으로 가정한 경우(도 4 및 도 6 참조)와 실형상(real shape)으로 가정한 경우(도 5 및 도 7 참조)로 나누어 분석하여, 각각의 경우에 있어서 α 성분의 쌍극자도값의 피크값을 연결한 포락선(envelope)은 서로 일치하고 있는 것을 알게 되었다.
- <73> 즉, 단일 등가 쌍극자에 의한 경우에 있어서는, 등가 쌍극자 벡터(dipole vector)의 위치는 2개의 쌍극의 경우와 상이한 머리부의 정중심(midline)에 가깝다. 그러나, 평균 쌍극자도 "d"의 피크값은 서로 그다지 차이가 없고, 이것은 실형상 또는 구형상 모두에 대하여 구해진 피크값이 그다지 차이가 없다는 것을 알 수 있다.
- <74> 대뇌 피질에서의 뉴런 손상도를 평가하기 위한 방법에 있어서는, 피험자의 두피상에 복수의 EEG 센서를 배치하여 피험자의 두피 전위를 검출하고, 두피 전위를 수치 데이터로 변환하여 쌍극자도를 구하며, 쌍극자도의 시간적인 변동에 관한 통계량을 피험자의 치매도 파라미터로서 구하여, 이 파라미터를 출력하는 것을 특징으로 한다.
- <75> 또한, 본 발명에 따른 대뇌 피질에서의 뉴런 손상도를 평가하기 위한 방법에 있어서는, 두피 전위가 단말 장치(terminal equipment)에 의해 검출될 수 있고, 두피 전위의 데이터는 통신 회선을 통하여 계산 센터(operation

center)로 전송될 수 있으며, 치매증 진단(dementia estimation)은 이 계산 센터에서 결정되어 통신 회선을 통하여 해당 단말 장치로 되돌려 전송하여 출력할 수 있다.

- <76> 본 발명에 따른 뉴런 손상도를 작성하기 위한 장치는 피험자의 두피에 배치되어 있는 복수의 EEG 센서와, EEG 센서의 출력 신호를 수치 데이터로 변환하여 쌍극자도를 구하며, 쌍극자도의 시간적인 변동에 관한 통계량을 피험자의 치매도 파라미터로서 구하는 계산 장치와, 이 파라미터를 출력하는 출력 장치를 포함할 수 있다.
- <77> 또한, 본 발명에 따른 대뇌 피질에서의 뉴런 손상도를 평가하기 위한 장치에 있어서는, EEG 센서 및 출력 장치가 단말 장치에 제공될 수 있고, 계산 장치가 계산 센터에 제공될 수 있으며, 단말 장치 및 계산 센터가 통신 회선을 통하여 접속할 수 있다.
- <78> 본 발명은 컴퓨터에 의해 실행될 프로그램을 제공할 수 있다. 뇌 활동을 자동으로 판정하기 위해서는, 프로그램은 피험자의 두피상에 복수의 EEG 센서 및 MEG 센서를 배치하여 검출된 피험자의 두피 전위의 수치 데이터에 기초하여 쌍극자도를 결정하는 단계와, 쌍극자도의 시간적인 변동에 관한 통계량을 피험자의 치매도 파라미터로서 판정하는 단계와, 이 파라미터를 출력하는 단계를 제공한다.
- <79> 또한, 본 발명은 상기한 프로그램을 기록한 것을 특징으로 하는 컴퓨터 판독 가능 기록 매체를 제공할 수 있다.
- <80> 상기한 방법, 그 방법을 위한 장치, 그 방법을 위한 프로그램 및 그 방법을 위한 기록 매체에는 이하의 여러 가지 모드(mode)가 적용 가능하다.
- <81> 상기한 쌍극자도는 해당 데이터 내의 사전 결정된 주파수 성분을 추출한 후, 머리부 내에 가정된 1개 이상의 진류 쌍극자가 뇌파 센서들의 위치에서 작성하는 전위 분포와 해당 데이터에 의해 나타내어지는 뇌파 센서의 측정 전위간의 자승 오차(squared error)의 평균값이 최소로 되는 1개 이상의 등가 쌍극자도를 결정한 때에 사전 결정된 주파수 성분에 기초하여 근사도(approximate degree)를 나타내는 값을 포함할 수 있다.
- <82> 이 경우의 머리부는 구형 모델을 적용할 수 있다.
- <83> 확률 과정의 모멘트 또는 샘플링하여 복수의 쌍극자도를 구할 때에 피크값의 고정 개수의 평균값을 나타내는 평균 쌍극자도가 통계량으로서 사용될 수 있다. 이와 달리, 평균 쌍극자도가 감소함에 따라 높은 상관도를 갖고 표준 편차가 증가하기 때문에, 평균 쌍극자도 대신에 변동을 나타내는 표준 편차가 동일한 결과를 얻기 위해 사용될 수 있다.
- <84> a 성분 내의 신호를 사용하여 평균 쌍극자도 또는 표준 편차가 사전 결정된 주파수 성분으로서 구해질 수 있다.
- <85> 데이터는 EEG 센서 대신에 MEG 센서를 사용하고, 전위 대신에 자장(magnetic field)을 사용하여 구해질 수 있다.
- <86> 또한, 피험자가 정상인지 치매증인지 여부는 평균 쌍극자도값과 사전 결정된 임계값을 비교함으로써, 표준 편차와 사전 결정된 임계값을 비교함으로써, 또는 평균 쌍극자도와 표준 편차 사이의 상호 관계로부터 판정될 수 있다.
- <87> 또한, 치매증의 종류 및 정도는 평균 쌍극자도와 평균 편차 사이의 관계로부터 판정될 수 있다.
- <88> 비록 계산이 보다 복잡해지더라도 쌍극자도값은 보다 복잡한 머리 모델을 갖는 복수의 등가 쌍극자도에 기초하여 유도될 수 있다.
- <89> 본 발명은 고신뢰도, 고감도, 용이한 작동, 비침해성(non-invasiveness), 짧은 요구 시간(required time) 및 저렴한 가격의 MMSE 및 SPECT 등과 같은 다른 기존의 진단 툴(diagnosis tool)을 능가한다.

발명의 구성 및 작용

- <90> 도면 전체에 있어서, 유사한 참조 번호는 유사한 또는 그에 상당하는 소자를 나타낸다.
- <91> 발명의 실시예
- <92> 도 8은 본 발명에 따른 두피(brain cortex)에서의 뉴런 손상도(degree of neuronal impairment)를 자동으로 평가하기 위한 방법 및 그 장치의 일 실시예를 도시한다.
- <93> 이 실시예에 있어서, 우선, 예를 들어 두피 전위(scalp potential)는 21개의 센서를 포함하는 EEG 센서 또는 MEG 센서(2) 그룹을 머리부(1)에 배치하거나 또는 피험자가 센서들이 적절히 배치되어 있는 캡(cap)을 착용하고

서 측정한다. 또한, 이 경우에 있어서, 센서는 머리부를 구형상(spherical shape)으로 가정한 경우일지라도 국제 10-20 표준(international 10-20 standard)에 따라 배열될 수 있다는 것을 주목하자.

- <94> 센서(2)로부터의 측정 전위는 증폭기(3) 및 멀티플렉서(4)를 통하여 아날로그/디지털(A/D) 변환기(5)에 공급되고, 디지털화된 측정 전위(EEG) 데이터는 입력 인터페이스(I/F)(15)를 통하여 컴퓨터(10)에 공급된다. 입력 인터페이스(15)에서는 해당 데이터를 푸리에 변환(Fourier transform)하고 사전 결정된 필터링 처리를 실행함으로써, α 성분만을 추출하여 이하의 처리를 행할 수 있다는 것을 주목하자. 본 발명은 α 성분으로 한정되지 않는다는 것에 주목하자.
- <95> 컴퓨터(10)에 있어서, CPU(11)는 버스(12)를 통하여 ROM(13), RAM(14), 입력 인터페이스(15) 및 출력 인터페이스(16)에 접속되어 있다.
- <96> 상기 ROM(13)은 등가 쌍극자(equivalent dipole)를 결정하기 위한 상기 프로그램 등을 기억시키는 매체이며, RAM(14)은 디지털타이저(digitizer)(23), 키보드(24) 및 A/D 변환기(5)로부터의 EEG 데이터를 기억시키기 위한 메모리이다.
- <97> 뇌파(brain wave) 데이터는, 도 9에 도시한 바와 같이, 이 경우에만 데이터 전송 단말 장치로서 동작하는 컴퓨터(10)의 인터페이스(17)로부터 인터넷 등의 통신 회선(41)을 통하여 연산(산술) 장치[computing(arithmetic) unit]로서의 계산 센터(operation center)(42)에 전송되며, 여기서, 이 계산 센터(42)에서 분석된 결과는 다시 통신 회선(41)을 통하여 임상 현장(clinical spot)의 컴퓨터(10)로 되돌려 전송되어, 그 결과가 CRT(31) 및 프린터(32)와 같은 출력 장치로부터 출력되기 때문에, 의사가 진단을 위한 자료로서 그 결과를 사용한다. 이 경우, 프로그램 및 기록 매체는 계산 센터에 제공된다.
- <98> 도 1 및 도 2에 도시된 그래프의 특성 데이터에 저장된 외부 기억 장치(25)는 입력 인터페이스(15)에 접속되어 있다. 컴퓨터(10)의 계산 결과(치매도로서의 MMSE값)를 표시하는 CRT 등의 표시 장치(31)와 표시 장치(31)에 표시된 데이터 및 파형을 프린팅하는 프린터(32)가 출력 장치로서 출력 인터페이스(16)에 접속되어 있다. 모든 프로그램 등이 외부 기억 장치(25)를 이용하는 일이 없이 ROM(13)에만 기억될 수 있다는 것을 주목하자.
- <99> 이하, 상기한 구성에 있어서의 이 실시예의 동작이 도 10에 도시한 플로우차트를 참조하여 기술된다.
- <100> 우선, 도 8 및 도 9에 도시한 바와 같이, 센서(2)가 머리부(1)에 배치(단계 S1)된 후, 전원(도시하지 않음)을 "온(on)"함으로써 컴퓨터(10)가 초기화된다(단계 S2).
- <101> 그 후, 여러 가지 연산을 위한 프로그램 및 신호 처리를 위한 프로그램 등이 외부 기억 장치(25)로부터 판독되어 컴퓨터(10)의 RAM(14)에 저장된다(단계 S3). 이러한 프로그램은 컴퓨터(10) 내의 비휘발성 메모리인 ROM(13)에 미리 저장되어 있을 수 있다.
- <102> 그 후, 뇌에서의 뉴런 활동(neuronal activation)에 기초하는 전위 측정이 머리부(1)에 배치되어 있는 21개의 센서를 구비한 센서(2)에 의해 일정한 샘플링 간격(fixed sampling interval)으로 수행된다(단계 S4).
- <103> 그 후, α 대역과 같은 특정 주파수 대역폭에 피크를 갖는 EEG 성분은 디지털 필터링 처리에 의해 분리된다(단계 S5).
- <104> 샘플링된 두피(scalp)에서 측정된 전위 전체에 대한 등가 쌍극자도가 계산된다(단계 S6).
- <105> 즉, 단계 S6에 있어서는, 상기한 바와 같이, 컴퓨터(10)의 CPU(11)는, 전류 쌍극자도(current dipole)가 머리부의 사전 결정된 위치에 위치될 것으로 가정한 경우, 예를 들어 단일 전류 쌍극자도에 의해 발생하는 두피의 전극 위치에서의 전위(V_c)를 계산하고, 단계 S4에서 측정된 전위(V_m)와의 자승 오차(squared error)의 평균값을 구하며, 이 자승 오차의 평균값을 만드는 전류 쌍극자도의 위치 및 모멘트를 구하고, 이 자승 오차가 기준값 이하로 수렴할 때까지 이러한 처리를 반복한다. 자승 오차가 수렴하여 기준값 이하로 된 경우, 그 위치의 전류 쌍극자도를 등가 쌍극자로서 그 위치를 RAM(14)에 기억시킨다.
- <106> 그 후, 쌍극자도가 계산된다(단계 S7). 즉, 측정된 전위에 대하여 어느 정도 근사하고 있는가를 나타내는 쌍극자도 "d"(이 시점에서는 아직 평균값이 아님)는 이하의 수학식 1 및 수학식 2에 나타난 바와 같이 계산된다.

수학식 1

$$d = \sqrt{1 - \frac{\sum_{i=1}^M (V_{mi} - V_{ci})^2}{\sum_{i=1}^M V_{mi}^2}}$$

<107>

수학식 2

$$d = \sqrt{1 - \frac{\left\{ \sum_{i=1}^M (V_{mi} - V_{ma})(V_{ci} - V_{ca}) \right\}^2}{\sum_{i=1}^M (V_{mi} - V_{ma})^2 \sum_{i=1}^M (V_{ci} - V_{ca})^2}}$$

<108>

<109> 상기 수학식 1 및 수학식 2에 있어서, M은 센서(2)의 갯수를 나타내고, V_{ma} 및 V_{ca} 는 각각 측정값 및 계산값의 평균값을 나타낸다.

<110> 따라서, 예를 들어 10 ms마다 샘플링된 두피의 측정 전위 각각에 대하여 얻어진 쌍극자도값 "d"의 피크값(도 3 내지 도 6 참조)을 일정한 갯수, 예를 들어 200개의 피크값을 추출하여, 그 평균값 = "평균 쌍극자도 또는 평균 α 쌍극자도"를 구한다(단계 S8).

<111> 평균 α 쌍극자도는 사전 결정된 임계값과 비교된다. 평균 α 쌍극자도가 임계값 이상이면, 피험자가 정상으로 판정된다. 한편, 평균 α 쌍극자도가 임계값 이하이면, 치매 상태로 판정된다(단계 S9). 이와 달리, 표준 편차가 임계값과 비교되어 정상인지 치매인지 여부가 판정된다(단계 S10). 또는, 경계 영역은 판정의 신뢰도율(reliability percentage)에 의존하며, 여기서, 임계값과 신뢰도율간의 관계는 임계값 대신에 민감도-특이성 곡선(sensitivity-specificity curve)으로부터 결정된다.

<112> 이와 달리, 평균 쌍극자도 "d"와 표준 편차 SD간의 관계를 도시하는 도 2에 도시된 뇌 손상 그래프(brain deterioration graph)에 있어서, 제2 사분면 ②에 있으면 피험자는 알츠하이머병으로 판정되고, 제4 사분면 ④에 있으면 피험자는 정상으로 판정된다(단계 S11). 이러한 판정 결과가 출력 장치로서의 CRT(31) 또는 프린터(32)에 출력된다. 지금까지의 임상 데이터에 따르면, 이 방법에 의한 민감도 및 특이성은 약 70%이다.

발명의 효과

<113> 상기한 바와 같이, 본 발명에 따른 대뇌 피질에서의 뉴런 손상도를 평가하기 위한 방법, 장치, 프로그램 및 기록 매체는, 피험자가 정상인지 치매인지 여부를 쌍극자도 피크값의 통계학적인 성질에 의해 즉시 객관적으로 결정하도록 구성된다. 이러한 처리에 있어서, 머리부 내에 가해진 하나 이상의 전류 쌍극자도가 EEG 센서의 위치에 형성되는 전위 분포(potential distribution)와 최소로 여겨지는 측정된 전위, 예를 들어 복수의 쌍극자도 피크값이 샘플링에 의해 구해질 때의 일정한 갯수의 피크값 및 이 피크값의 변동을 나타내는 표준 편차 중 적어도 하나의 평균값(평균 쌍극자도) 사이의 자승 오차의 평균값을 결정한다.

<114> 또한, 피험자가 치매로 판정되는 경우, 치매도가 평가될 수 있다. 또한, 치매증에 대한 약물 투여(dosage)를 행하거나 인지 재활(cognitive rehabilitation)을 행하였을 때의 효과가 수치적으로 평가될 수 있기 때문에, 각 환자에 대한 최적한 약물이 선택될 수 있고, 그 투여량 및 빈도가 단시간에 결정될 수 있으며, 여러 가지 인지 재활의 최적한 방법이 적용 가능하다.

<115> 약물(medication) 및 인지 재활 등에 의한 치료(therapy) 전후에 있어서의 쌍극자도값의 평균값의 변화는 이들 약품 및 여러 가지 치료의 각 유효성을 예측할 수 있다.

<116> 또한, α 파에 대한 쌍극자도의 시간적인 변화의 해석으로부터 치매도의 장래 진행 상태(future progress)를 예측하는 것이 가능하다.

<117> 종래 기술의 진단 방법의 판정 결과와는 상이하게, 객관적이고 정확하며 신속하게 피험자의 치매도를 저렴한 장치로 판정하는 것이 가능하게 되기 때문에, 다음과 같은 특유의 효과가 얻어진다.

<118> (1) 약 3분간의 EEG 측정에 의해, 알츠하이머병의 진행 상태가 모니터링된다.

<119> (2) 초기 상태의 치매증 환자의 스크리닝이 고령자 전원에 대하여 간단히 수행될 수 있다. 초기 상태의 치료

치매의 발병(onset)을 지연시키기에 효과적이기 때문에, 노인성 치매 인구(senile dementia population)의 제어에 기여한다. 이것에 의해 경제 효과(economic effect) 및 환자를 간호하는 가족의 부담 경감에 크게 기여한다.

- <120> (3) 알츠하이머병의 진행 제어 또는 치료에 유용할 것으로 추정되는 약물의 효과가 즉시 계측되기 때문에, 알츠하이머병에 관련된 새로운 신약(new medicine)의 개발에 이용될 수 있다.
- <121> (4) 예술 요법(art therapy), 음악 요법(music therapy) 및 원예 요법(gardening therapy)과 같은 여러 가지 요법의 효과가 객관적으로 계측될 수 있다.
- <122> (5) 치매증의 정도가 객관적으로 인지될 수 있다.
- <123> (6) 비침해적이고 간단하게 치매증의 스크리닝에 응용할 수 있다.

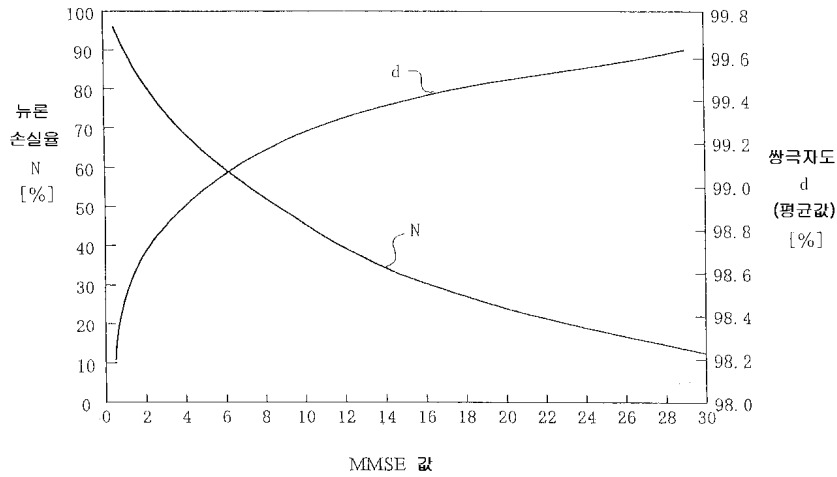
도면의 간단한 설명

- <1> 도 1은 본 발명의 발명자에 의해 얻어진, MMSE값에 대한 쌍극자도(평균값) d 및 뉴론 손실율 N을 도시하는 도면.
- <2> 도 2는 본 발명의 발명자에 의해 얻어진, 정상/치매증을 판정하기 위한 평균 쌍극자도와 그의 표준 편차와의 관계를 도시한 뉴론 손상 도면.
- <3> 도 3a 및 도 3b는 정상인과 치매인의 머리부에서 얻어진 단일 등가 쌍극자를 도시하는 도면.
- <4> 도 4는 본 발명에 따른 뉴론 손상 도면, 뉴론 손상 도면을 위한 장치, 뉴론 손상 도면을 위한 프로그램 및 뉴론 손상 도면을 위한 기록 매체를 생성하기 위해 구형상 헤드 모델의 균일한 전도체 상에서 계산된 단일 등가 쌍극자의 쌍극자도를 도시하는 도면.
- <5> 도 5는 본 발명을 실현하기 위해서 헤드를 실험상으로 가정하고 단일 등가 쌍극자를 사용한 경우의 쌍극자도를 도시하는 도면.
- <6> 도 6은 본 발명을 실현하기 위해서 헤드를 구형상으로 가정하고 2개의 등가 쌍극자를 사용한 경우의 쌍극자도를 도시하는 도면.
- <7> 도 7은 본 발명을 실현하기 위해서 헤드를 실험상으로 가정하고 2개의 등가 쌍극자를 사용한 경우의 쌍극자도를 도시하는 도면.
- <8> 도 8은 본 발명의 실시예를 도시하는 블럭도.
- <9> 도 9는 본 발명의 변형예를 도시하는 블럭도.
- <10> 도 10은 본 발명에서 사용되는 연산 장치의 처리 순서를 도시하는 플로우차트.
- <11> 도 11은 종래기술의 미니 - 멘칼 스테이트 검사(MMSE)법을 도시하는 도면.
- <12> <도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명>
- <13> 1 : 피험자의 머리부
- <14> 2 : 뇌파(뇌자기) 센서군
- <15> 3 : 증폭기
- <16> 5 : A/D 변환기
- <17> 10 : 컴퓨터
- <18> 11: CPU
- <19> 13; ROM(프로그램 기록 매체)
- <20> 14: RAM
- <21> 15, 16, 17 : 인터페이스

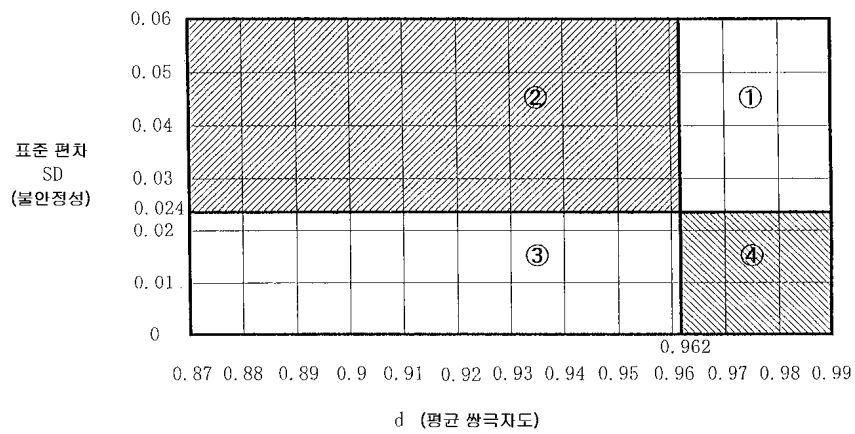
- <22> 24 : 키보드
- <23> 25 : 외부 기억 장치
- <24> 31 : CRT
- <25> 32 : 프린터
- <26> 41 : 통신 회선
- <27> 42 : 계산 센터

도면

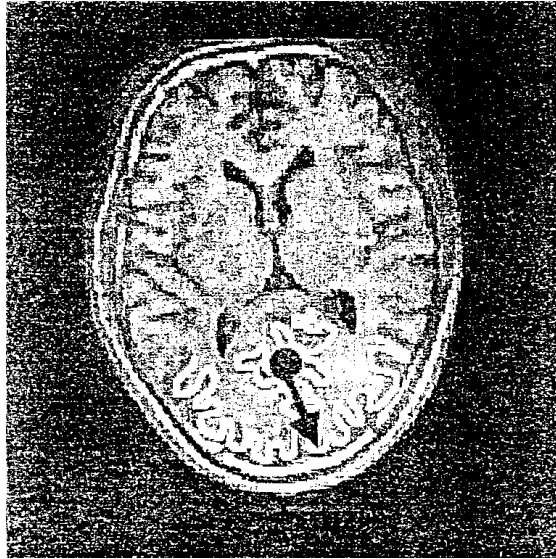
도면1



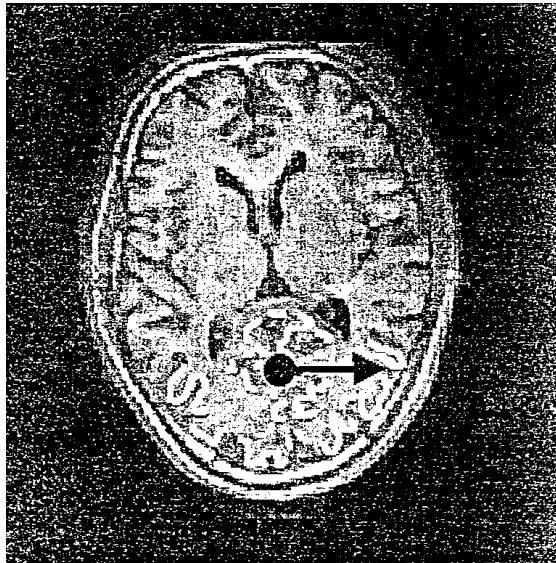
도면2



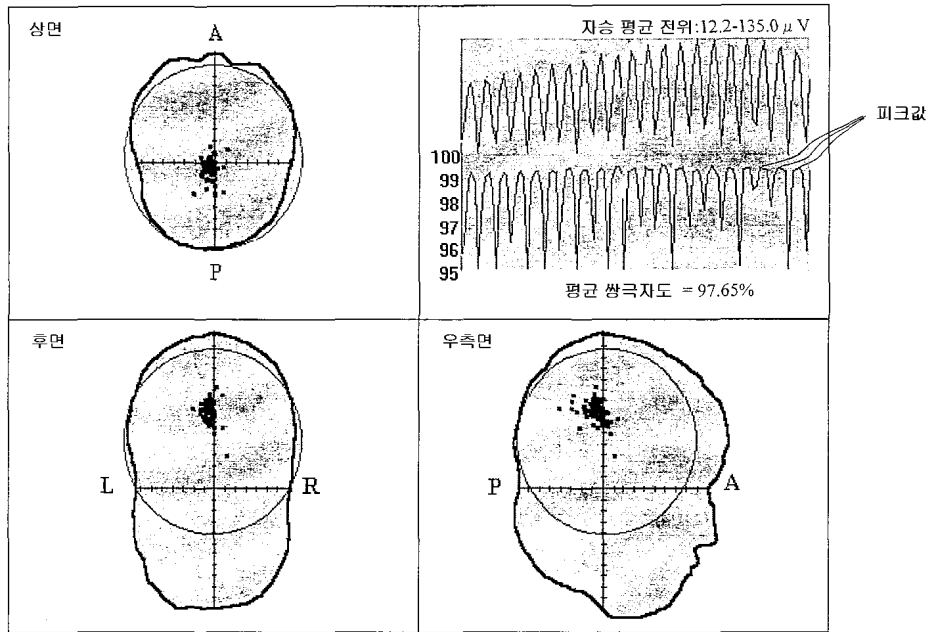
도면3a



도면3b

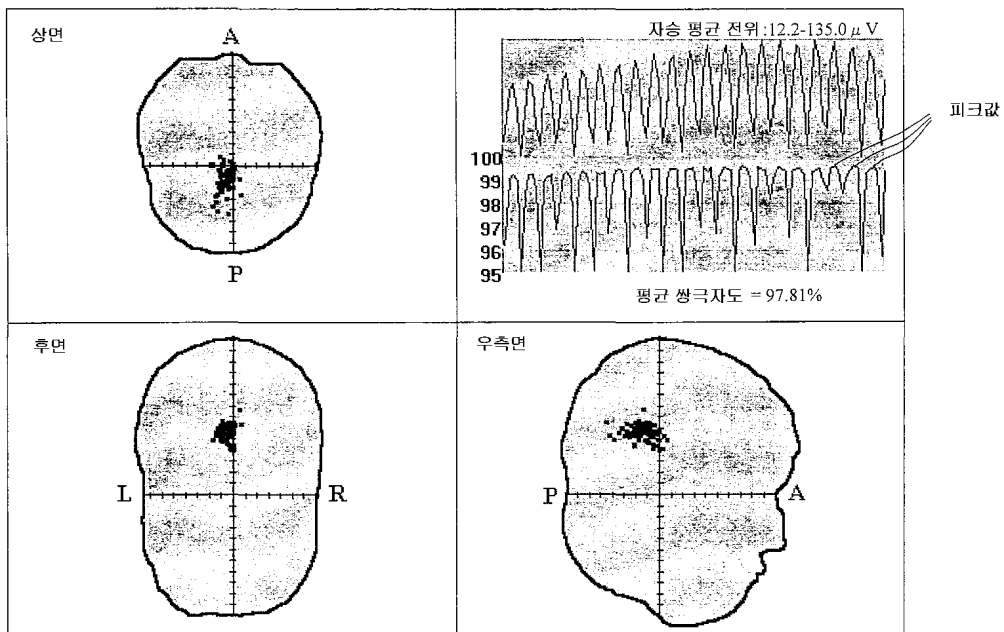


도면4



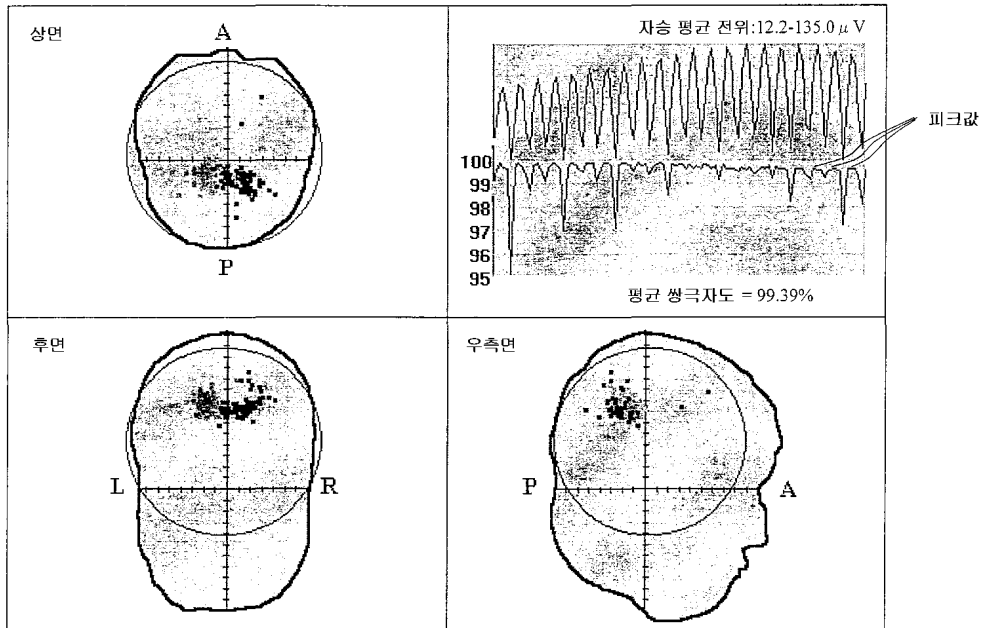
구형상 머리부 및 1 등가 쌍극자 모델

도면5



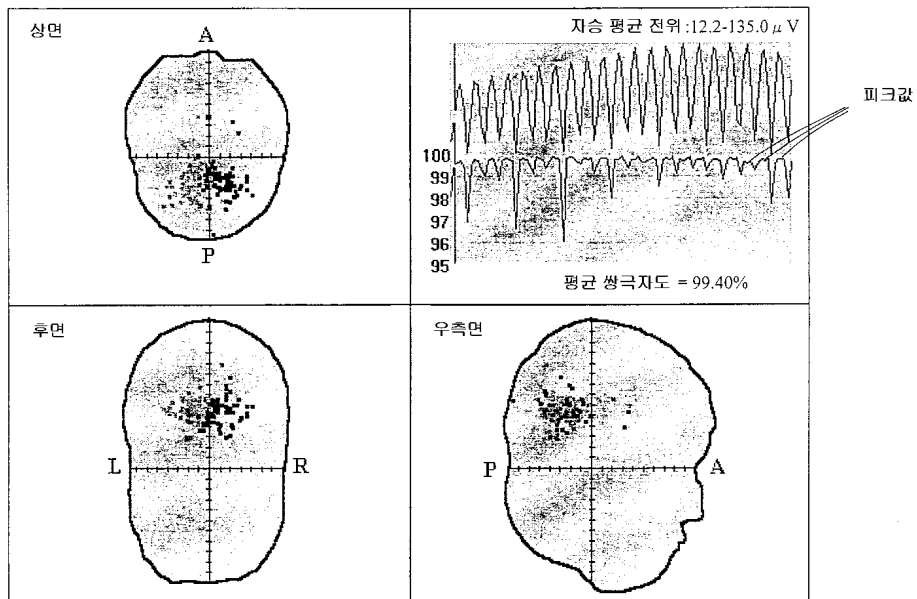
실형상 머리부 및 1 등가 쌍극자 모델

도면6



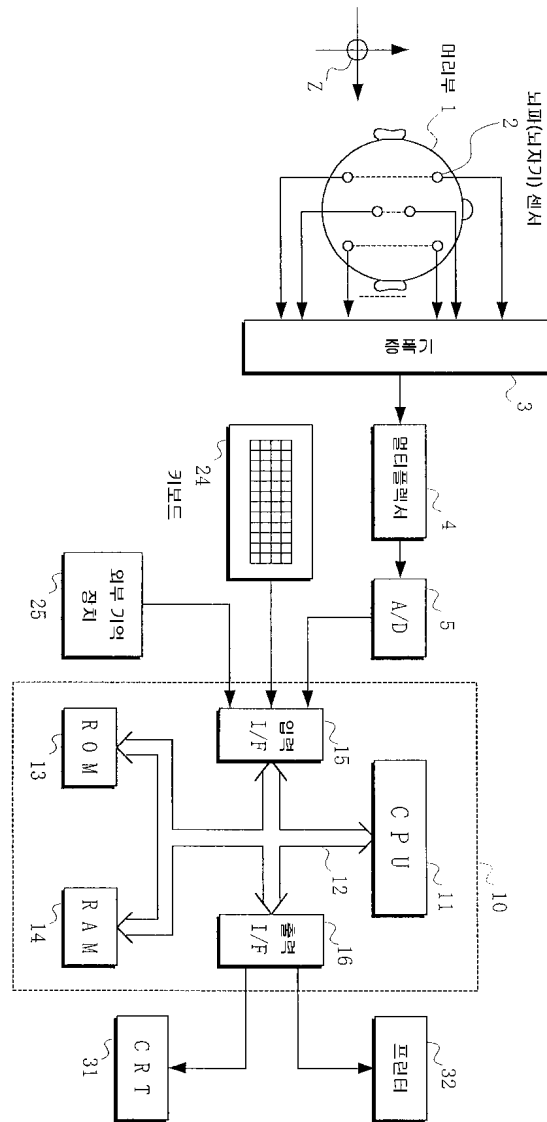
구형상 머리부 및 2 등가 쌍극자 모델

도면7

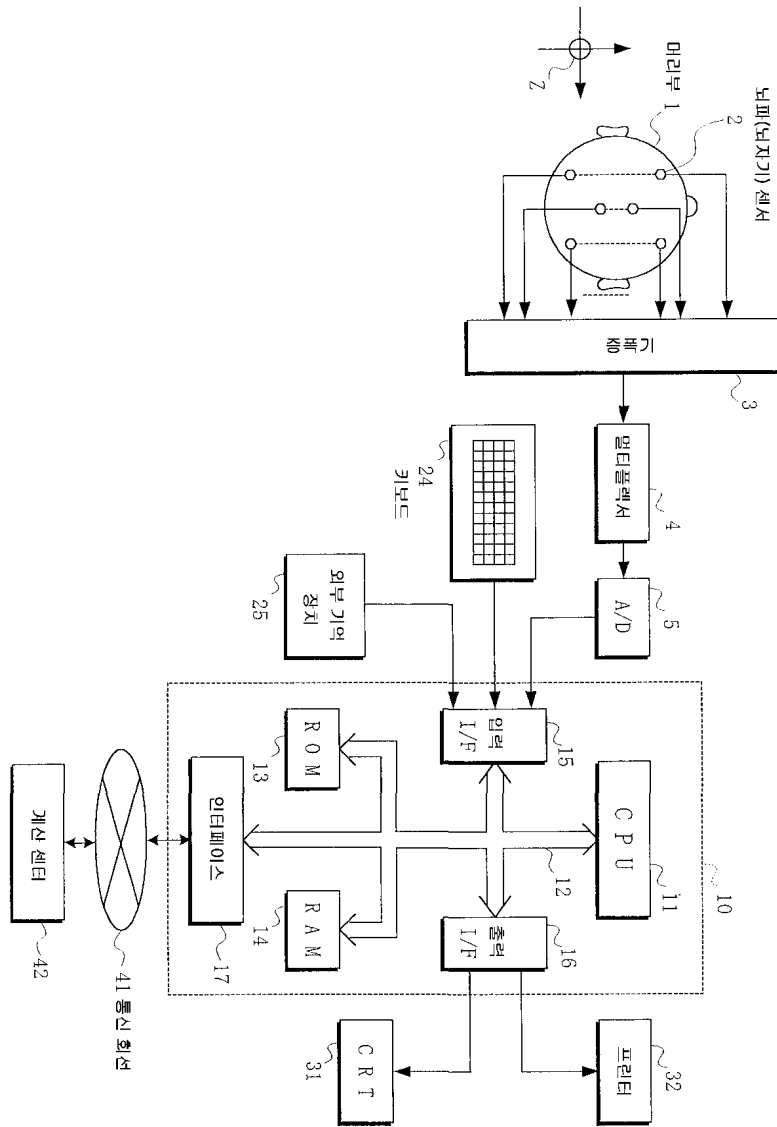


실형상 머리부 및 2 등가 쌍극자 모델

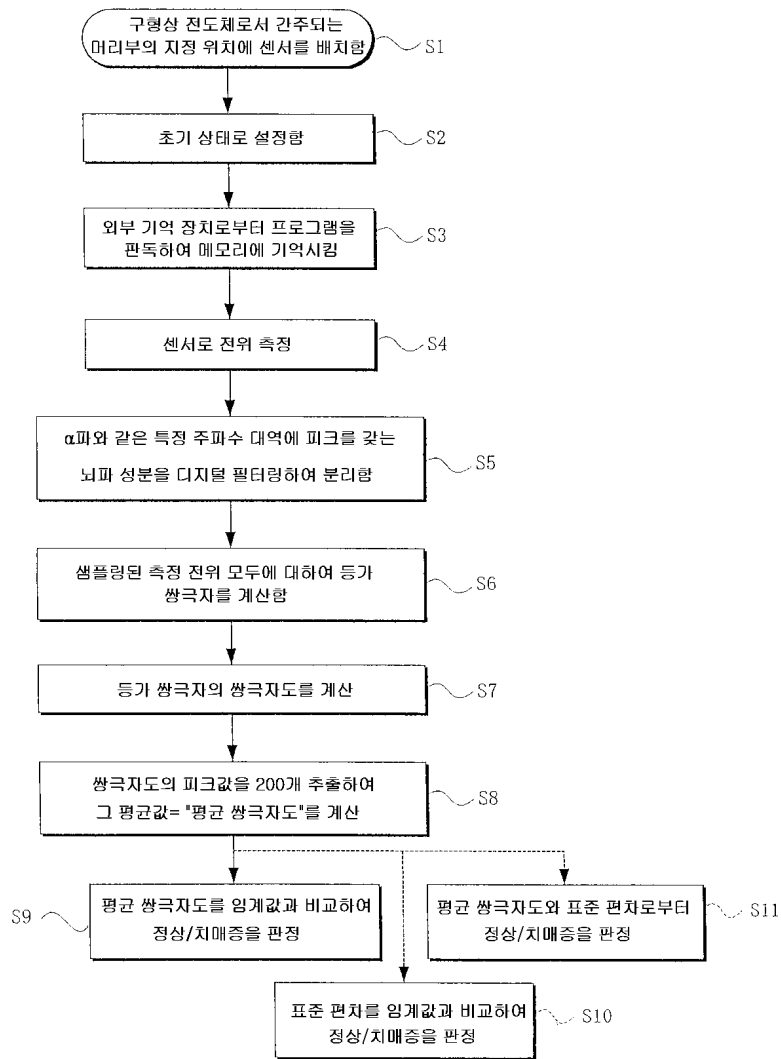
도면8



도면9



도면10



도면11

질문 내용		회답	득점
1 (5점)	올해는 몇 년도입니까? 지금은 무슨 계절입니까? 오늘은 무슨 요일입니까? 오늘은 몇월 몇일입니까?	년	
		요일	
		월	
		일	
2 (5점)	여기는 무슨 현입니까? 여기는 무슨 시입니까? 여기는 무슨 병원입니까? 여기는 몇 층입니까? 여기는 무슨 지방입니까?(예:칸토지방)	현	
		시	
		층	
3 (3점)	물품명 3개(상호 무관계) 검사자는 물건의 명칭을 1초내에 1개씩 말한다 그 후, 피험자에게 반복한다 정답 1개에 대해 1점을 부여한다 3개 모두 말할 때까지 반복한다(6회까지) 맞히 반복했는지를 기록 _____ 회		
4 (5점)	100에서 순서대로 7를 빼거나(5회까지), 또는 "후지노야미"를 거꾸로 부른다		
5 (3점)	3에서 제시한 물품명을 다시 복창시킨다		
6 (2점)	(시계를 보면서) 이것은 무엇입니까? (연필을 보면서) 이것은 무엇입니까?		
7 (1점)	다음 문장을 반복한다 "모두 힘을 합쳐 줄을 당겨라"		
8 (3점)	(3단계 명령) "오른손으로 이 종이를 들어 주십시오" "그것을 반으로 접어 주십시오" "책상 위에 놓아 주십시오"		
9 (1점)	(다음 문장을 읽고, 그 지시를 따라 주십시오) "눈을 감아주세요"		
10 (1점)	(어떤 문장을 써 주십시오)		
11 (1점)	(다음 도형을 그려 주십시오)		
		득점 합계	