

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2021년 3월 11일 (11.03.2021)

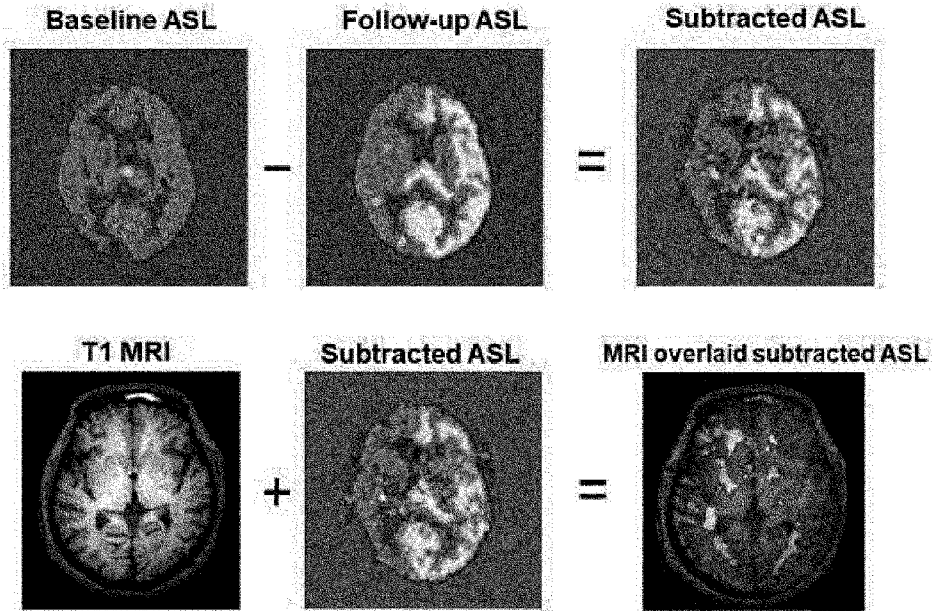


(10) 국제공개번호  
**WO 2021/045459 A1**

- (51) 국제특허분류: *A61B 5/00* (2006.01) *A61B 5/055* (2006.01) *G16H 50/30* (2018.01) *G16H 30/40* (2018.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/011615
- (22) 국제출원일: 2020년 8월 31일 (31.08.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2019-0108956 2019년 9월 3일 (03.09.2019) KR
- (71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145 고려대학교, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 태우석 (TAE, Woo Suk); 24391 강원도 춘천시 퇴계로 220-20, 303동 202호, Gangwon-do (KR).
- (74) 대리인: 공병욱 (KONG, Byung Wook); 08793 서울시 관악구 남부순환로 1922 603호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

(54) Title: METHOD FOR MEASUREMENT OF CEREBROVASCULAR RESERVE CAPACITY USING MRI

(54) 발명의 명칭: MRI를 이용한 뇌혈관 예비능 측정방법



(57) Abstract: The present invention relates to a method for measurement of cerebrovascular reserve capacity using an MRI image. The method of the present invention can be used to measure cerebrovascular reserve capacity conveniently and effectively and thus, is advantageously applicable to the diagnosis and prognosis prediction of a cerebrovascular reserve capacity-related disease.

(57) 요약서: 본 발명은 MRI 이미지를 이용한 뇌혈관 예비능 측정방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 간편하고 효율적으로 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있으므로, 뇌혈관 예비능과 관련된 질환의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2021/045459 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

## 명세서

### 발명의 명칭: MRI를 이용한 뇌혈관 예비능 측정방법 기술분야

- [1] 본 발명은 대한민국 교육부의 지원 하에서 과제번호 1345263341에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 “개인기초연구(교육부)”, 연구과제명은 “뇌영상기반 이중 뇌신경질환 인공지능 진단시스템 개발”, 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2017.06.01 ~ 2018.02.28 이다.
- [2] 본 발명은 대한민국 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제번호 1711059104에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 “뇌과학원천기술개발”, 연구과제명은 “정서장애 관련 고삐핵 신경회로 규명 및 국소적 조절기술개발”, 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2017.10.01 ~ 2018.03.31 이다.
- [3] 본 발명은 대한민국 교육부의 지원 하에서 과제번호 1345277902에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 “개인기초연구(교육부)(R&D)”, 연구과제명은 “뇌영상기반 이중 뇌신경질환 인공지능 진단시스템 개발”, 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2018.03.01 ~ 2019.02.28이다.
- [4] 본 발명은 대한민국 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제번호 1711073258에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 “뇌과학원천기술개발(R&D)”, 연구과제명은 “정서장애 환자 고삐핵 신경회로 자기공명영상(DTI) 변조분석을 통한 진단기술 개발”, 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2018.04.01 ~ 2018.12.31이다.
- [5] 본 특허출원은 2019년 9월 3일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제10-2019-0108956호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.
- [6] 본 발명은 MRI를 이용한 뇌혈관 예비능 측정방법에 관한 것이다.

[7]

### 배경기술

- [8] 뇌혈관 예비능(Cerebrovascular Reserve Capacity)이란 정상적인 기준선(baseline)으로부터의 뇌 관류 변이를 의미한다. 다른 말로, 정상적인 평상시 상태의 뇌혈관 내에 흐르는 혈류량 보다 더 많은 혈류를 수송할 수 있는 능력을 의미한다. 예를 들어 동맥경화 등으로 인해 뇌혈관이 좁아져 있거나, 뇌동맥류가 있는 환자의 경우는 뇌혈관 예비능이 낮다. 뇌혈관 예비능이 낮은 사람들은 평상시에는 문제가 없더라도 심한 운동이나 스트레스 상황에서 뇌졸중이나 허혈 발작의 위험도가 매우 높다. 따라서, 뇌혈관 예비능이 낮게

측정된 사람들은 미리 예방적인 조치를 할 수 있으며, 반면 뇌혈관에 다소 문제가 있더라도 뇌혈관 예비능이 충분히 높게 측정된 사람들은 침습적이고 위험한 뇌혈관 시술 등을 반드시 해야하는 것은 아니다.

- [9] 뇌혈관 예비능은 인위적으로 CO<sub>2</sub>를 강제주입하거나, 약물(Acetazolamide)을 투여하는 방법으로 환자의 뇌 말초혈관을 최대한 확장시켜 스트레스 상태로 만든 후, 이러한 상태에서 환자의 뇌혈관계를 핵의학 영상기기 (SPECT)로서 뇌혈류량의 증가를 측정한다.
- [10] SPECT는 정성적(qualitative)인 영상 검사법이라는 점에서 관독자의 주관에 따라서 뇌혈관 예비능에 대한 평가의 객관성의 측면에서 단점이 있다. 또한, SPECT를 통한 뇌혈관 예비능 평가를 위해서는 2회 촬영을 해야 하나 두 영상의 촬영 시점이 보통 하루 이상 차이가 나기 때문에, 촬영 시 SPECT scanner에서 뇌의 위치가 변해서 SPECT 영상에서 정확하게 같은 위치를 구분하기가 힘들다는 단점도 있다.
- [11] 한편, 동맥 스핀 라벨링(Arterial Spin Labeling; ASL) 기법이란 자유롭게 확산 가능한 내부 추적자(intrinsic tracer)(예컨대 물)를 사용하여 국소적인 조직 관류를 측정하기 위한 자기공명영상 기법으로, 비침습적인 관류 기술이라는 점에서 임상 및 관련 연구에 활용되고 있다.
- [12] 기존의 ASL 기법은 Williams 등(1992)에 의해 제안되었는데, 이들은 물을 자유 확산 추적자로 사용하여 쥐의 뇌 혈류를 측정하였고, 그로부터 2년 후, Detre 등이 1.5T MRI 스캔에서 인간 뇌 연구에 ASL 기법을 적용하였다. 그 후, 이 기법은 복잡한 후처리 과정과 기술적 어려움으로 인해 주로 연구에만 사용되었으나, 시퀀스 내구성, 수집시간 감소, 이미지 해상도 증가 및 아티팩트 감소뿐만 아니라, 후처리 과정의 발전으로 인해 임상 실험에도 사용할 수 있게 되었다.
- [13] 그러나, 아직까지 동맥 스핀 라벨링(ASL) 이미지에 대하여, 영상 차감법을 이용하여 정량적으로 뇌혈관 예비능을 측정(진단)한 사례는 없다.

[14]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [15] 본 발명자들은 MRI 이미지를 이용하여 보다 간편하고 신속하게 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 동맥 스핀 라벨링(ASL) 기법을 이용하여 혈관확장제 주입 전후의 MRI 이미지를 촬영하고, 주입 후 영상으로부터 주입 전 영상을 합치(co-registration)한 후, 차감된 혈류 증감 영상을 고해상도 T1 MRI 영상에 오버레이함으로써 보다 간편하고 신속하면서도 정량적(quantitative)으로 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있음을 규명함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [16] 따라서, 본 발명의 목적은 뇌혈관 예비능(Cerebrovascular Reserve Capacity)

측정을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

[17]

### 과제 해결 수단

[18] 본 발명자들은 MRI 이미지를 이용하여 보다 간편하고 신속하게 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 동맥 스핀 라벨링(ASL) 기법을 이용하여 혈관확장제 주입 전후의 MRI 이미지를 촬영하고, 주입 후 영상으로부터 주입 전 영상을 합치(co-registration)한 후, 차감된 혈류 증감 영상을 고해상도 T1 MRI 영상에 오버레이함으로써 보다 간편하고 신속하게 정량적(quantitative)으로 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있음을 규명하였다.

[19]

[20] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는, 피검자(subject)의 뇌혈관 예비능(Cerebrovascular Reserve Capacity) 측정을 위한 정보제공방법에 관한 것이다:

[21] 피검자의 뇌의 베이스라인(baseline) 영상을 획득하는 단계;

[22] 피검자의 뇌의 팔로업(follow-up) 영상을 획득하는 단계;

[23] 상기 팔로업 영상에서 상기 베이스라인 영상을 합치(co-registration)하여 차감(subtracted) 영상을 획득하는 단계; 및

[24] 상기 차감 영상을 T1-강조 MRI 영상에 오버레이(overlay)하는 단계.

[25]

[26] 이하, 본 발명의 방법에 대하여 상세히 설명한다.

[27]

#### 베이스라인(baseline) 영상을 획득하는 단계

[29] 본 단계는 피검자를 대상으로 하여 뇌의 베이스라인 영상을 촬영하는 과정이다. 본 과정에 의해 피검자의 혈관확장제에 의한 혈관 확장 전 혈류 영상을 획득할 수 있다.

[30] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 피검자는 뇌혈관의 혈류에 영향을 미치는 경동맥, 뇌동맥의 협착 또는 폐색, 뇌지주막하 출혈 등이 의심되는 환자, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 또는 뇌전증 등 중추신경계 이상이 있는 것으로 확인된 환자 등이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[31] 상기 베이스라인 영상은 동맥 스핀 라벨링(Arterial spin labeling; ASL) 영상일 수 있다.

[32] 본 명세서에서 "동맥 스핀 라벨링(ASL)"이란 MRI에서 동맥 내 혈액의 물분자와 같이 자유롭게 확산이 가능한 내부 추적자를 사용하여 혈액을 표지한 후 뇌동맥 내의 국소적인 혈류의 차이를 정량화하여 확인하는 자기공명영상 기법으로, 비침습적이고 조영제를 사용하지 않기 때문에 소아나 신장기능저하 환자에게도 적용이 가능하여 여러 임상에서 유용하게 사용할 수 있는 장점이

있다.

- [33] 상기 동맥 스핀 라벨링 영상은 상응하는 위치의 뇌혈류량을 ASL map의 각 신호강도(화소값)에 대하여 mL/100g tissue/min의 단위로 표시할 수 있다.
- [34]
- [35] 팔로업(follow-up) 영상을 획득하는 단계
- [36] 본 단계는 피검자를 대상으로 하여 뇌의 팔로업 영상을 촬영하는 과정이다. 본 과정에 의해 피검자의 혈관확장제에 의한 혈관 확장 후 혈류 영상을 획득할 수 있다.
- [37] 상기 팔로업 영상은 동맥 스핀 라벨링(ASL) 영상일 수 있다. 동맥 스핀 라벨링 영상 및 이로부터 측정된 혈류량에 대한 설명은 상술한 베이스라인 영상의 획득 단계에서와 동일하게 적용된다.
- [38] 상기 팔로업 영상 획득 전에 피검자에 혈관확장제를 주입하는 단계를 포함할 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 혈관확장제의 주입은 팔로업 영상 획득하기 5분 내지 2시간 전, 5분 내지 1시간 전, 5분 내지 30분 전, 5분 내지 20분 전, 5분 내지 15분 전, 보다 구체적으로 10분 내지 2시간 전, 10분 내지 1시간 전, 10분 내지 30분 전, 10분 내지 20분 전, 10분 내지 15분 전, 약 1시간 전, 약 30분 전, 약 20분 전, 약 15분 전, 약 10분 전, 또는 약 5분 전에 주입될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [40] 상기 혈관확장제는 당업계에서 뇌 혈관확장 용도로 사용될 수 있는 물질이라면 제한 없이 사용될 수 있다. 일 구현예에 따르면, 상기 혈관확장제는 아세타졸라미드(Zoladin™, Acetazolamide), 또는 CO<sub>2</sub> 기체일 수 있다.
- [41]
- [42] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 베이스라인 영상과 팔로업 영상의 획득은 피검자가 자기공명영상 디바이스(magnetic resonance imaging (MRI) device) 내에 위치를 유지하는 상태에서 이루어질 수 있다.
- [43] 상기 베이스라인 영상과 팔로업 영상은 획득 후 서로 합치시켜 영상의 신호강도를 차감하여야 하므로, 피검자의 자세 변화 등에 따라 영상의 위치나 크기가 달라지지 않도록, 피검자가 MRI 디바이스 내부에 위치를 유지하는 상태에서 획득되는 것이 바람직하다.
- [44] 그러나, 부득이하게 피검자가 MRI 디바이스 내부에 위치를 유지하지 못하는 경우에는 최대한 동일한 위치에서 팔로업 영상이 획득될 수 있도록 하여야 한다.
- [45]
- [46] 팔로업 영상에서 베이스라인 영상을 합치(co-registration)하여 차감(subtracted) 영상을 획득하는 단계
- [47] 본 단계는 팔로업 영상과 베이스라인 영상의 공간적 위치를 동일하게 배치하기 위하여 각 영상을 합치(co-registration)시키고, 팔로업 영상으로부터 같은 위치의 베이스라인 영상을 차감(subtracted)하는 단계이다.

- [48] 상기 합치는 두 영상의 section의 방향, 위치, 및 크기를 동일하게 조절하여 두 영상이 서로 오버랩되도록 만드는 것을 의미한다.
- [49] 보다 구체적으로는, 상기 단계는 팔로업 영상의 동맥 스핀 라벨링 영상의 신호강도에서 베이스라인 영상의 동맥 스핀 라벨링 영상의 신호강도(화소값)를 차감하여 차감 영상을 획득하는 단계이다.
- [50] 상기 차감 영상의 신호강도(화소값)는 상기 팔로업 영상의 동맥 스핀 라벨링 영상의 신호강도(화소값)에서 베이스라인 영상의 동맥 스핀 라벨링 영상의 신호강도(화소값)를 차감한 값과 같다.
- [51] 본 발명이 일 구현예에 있어서, 상기 신호강도(화소값)는 mL/100g tissue/min 단위의 혈류량을 나타낸다.
- [52] 따라서, 상기 차감 영상의 혈류량은 하기 식 1에 의하여 획득될 수 있으며, 팔로업 ASL 영상과 베이스라인 ASL 영상을 합치하고 팔로업 ASL 영상의 신호강도(혈류량)를 같은 위치의 베이스라인 ASL 영상의 신호강도(혈류량)로 차감하면, 대응되는 각 ASL 영상의 신호강도 값(화소 값)의 차이에 따라 차감 영상의 신호강도(혈류량) 값이 양의 값(+)이나 음의 값(-)을 나타내게 된다.
- [53] 이때, 차감 영상의 신호강도(혈류량) 값이 양의 값이면 혈관확장제 투여 후에 뇌혈류량이 증가하였음을 나타내고, 차감 영상의 신호강도(혈류량) 값이 음의 값이면 혈관확장제 투여 후에 뇌혈류량이 감소하였음을 나타낸다. 특히 차감 영상의 신호강도 값이 음의 값을 나타내는 경우는 혈관 손상 등으로 인하여 인근 뇌영역의 혈류량 감소 등이 있음을 나타낸다.
- [54] 식 1
- [55] [차감 영상의 신호강도] = 팔로업 ASL 영상의 신호강도 - 베이스라인 ASL 영상의 신호강도
- [56]
- [57] 차감 영상을 T1-MRI 영상에 오버레이(overlay)하는 단계
- [58] 본 단계는 획득된 차감 영상을 별도로 촬영한 고해상도 T1-강조 MRI 영상에 오버레이(overlay)하는 과정이다.
- [59] 뇌의 위치와 윤곽은 ASL MRI에 비하여 T1 MRI에서 더 명료하게 관찰된다. 따라서 혈류가 증감된 뇌의 부위를 보다 정확히 확인하기 위하여는 T1-MRI 영상을 획득하고, T1-MRI 영상 위에 차감 영상을 오버레이 하는 과정이 필요하다.
- [60] 상기 오버레이 과정은 상기 합치 단계와 마찬가지로, T1 MRI 영상과 상기 ASL MRI 영상의 section의 방향, 위치, 및 크기를 동일하게 조절하여 두 영상이 서로 오버랩되도록 한다.
- [61] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 방법은 혈류량이 변화된 뇌 내의 부위(영역) 및 혈류 변화량을 확인하는 단계를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 T1-MRI 영상 위에 차감 영상을 오버레이 하고, 혈류가 변화된 뇌 위치 및 혈류 변화량을 확인함으로써, 향후 혈류량이 변화된 뇌 부위와 관련된 뇌 기능의 손상

또는 회복 예후를 예측할 수 있는 데 임상적 의의가 있다.

- [62] 상기 혈류 변화량은 상기 차감 영상의 화소 값을 측정함으로써 정량적으로 측정될 수 있다.
- [63] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 T1-MRI 영상 위에 상기 차감 영상을 오버레이하고, i) 상기 차감 영상의 화소값이 양의 값인 경우에는 해당 화소값이 위치한 뇌 부위의 기능의 손상으로부터의 회복에 대한 예후가 양호한 것으로 예측하고, ii) 상기 차감 영상의 화소값이 음의 값인 경우에는 해당 화소값이 위치한 뇌 부위의 기능의 손상으로부터의 회복에 대한 예후가 불량한 것으로 예측하는 것이다.
- [64] 상기 예후가 양호한 것으로 예측한다는 것은 혈관예비능이 높다는 표현과 동일하고, 상기 예후가 불량한 것으로 예측한다는 것은 혈관예비능이 낮다는 표현과 동일하다.
- [65] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 혈관예비능의 높고 낮음은 뇌혈관 질환을 가지지 않은 정상 피검자로부터 상술한 본 발명의 방법으로부터 얻은 차감 영상의 신호강도 값과 비교하는 단계에 의해 판단될 수 있다.
- [66] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 혈관 예비능이 낮은 경우 해당 위치의 뇌혈관 부위에 치료를 수행하여야 예후가 개선될 가능성이 높다는 정보를 제공하는 단계를 추가적으로 포함한다. 상기 치료는 스텐트 삽입 등의 수술 및 항혈소판제, 항응고제, 혈전용해제 등의 투여를 포함한다.

[67]

### 발명의 효과

- [68] 본 발명은 MRI 이미지를 이용한 뇌혈관 예비능 측정방법에 관한 것으로, 본 발명의 방법을 이용하는 경우 간편하고 효율적으로 뇌혈관 예비능을 측정할 수 있으므로, 뇌혈관 예비능과 관련된 질환의 진단 및 예후 예측 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[69]

### 도면의 간단한 설명

- [70] 도 1은 본 발명의 뇌혈관 예비능 측정방법을 개략적으로 나타낸 모식도이다.
- [71] 도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따라 동맥 스핀 라벨링(ASL) 기법을 이용하여 촬영된 혈관확장제 주입 전(baseline, 왼쪽 위), 혈관확장제 주입 후(follow-up, 오른쪽 위), 혈관확장제 주입 전/후 혈류 증가 정도(왼쪽 아래) 및 혈관확장제 주입 전/후 혈류 감소 정도(오른쪽 아래)의 이미지이다.
- [72] 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따라 획득한 뇌혈류 예비능 측정 이미지이다.
- [73] 도 3은 본 발명의 뇌혈관 예비능 측정방법의 우수함을 확인하기 위하여 비교된 SPECT 기법을 이용한 뇌혈류 예비능 측정 이미지이다.

[74]

### 발명의 실시를 위한 형태

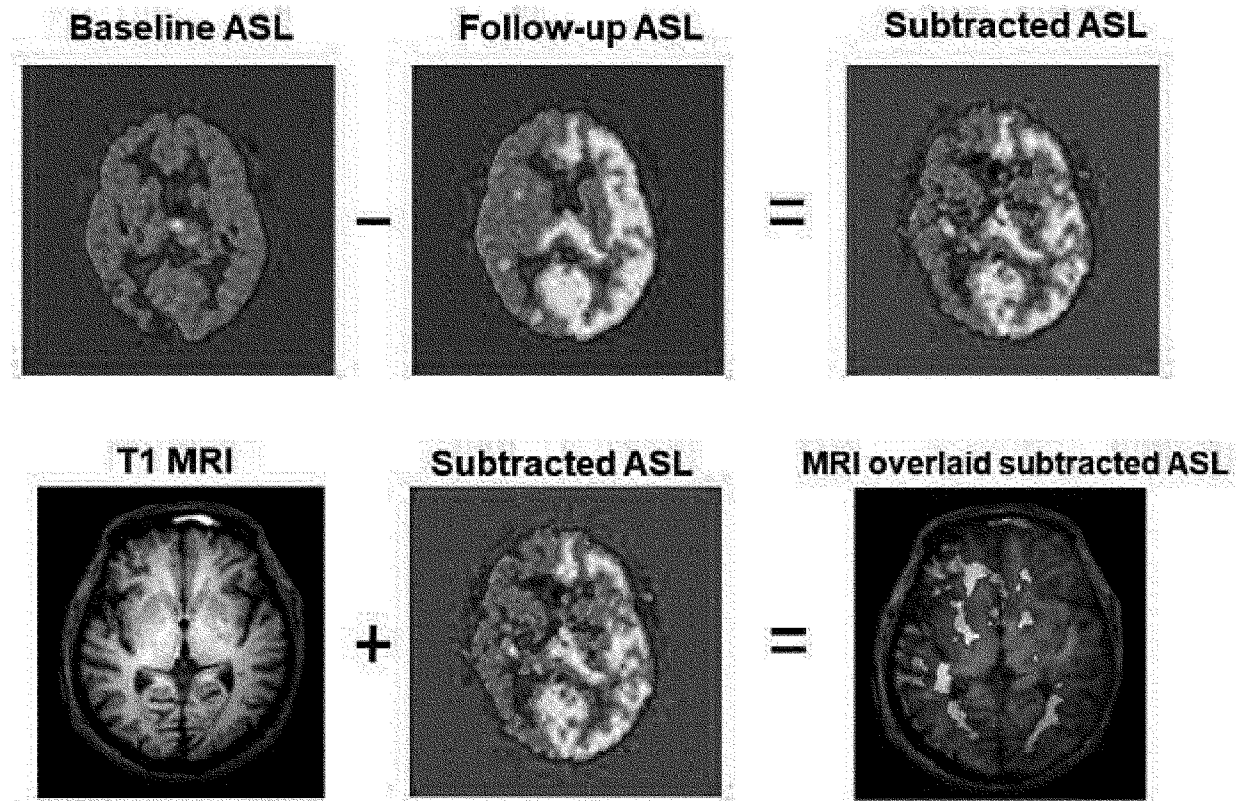
- [75] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.
- [76]
- [77] **실시예: 본 발명의 방법을 이용한 뇌혈관 예비능 측정**
- [78] 뇌졸중 환자를 대상으로 하기의 방법을 사용하여 뇌혈관 예비능을 측정하였다. 이때, 상기 ASL 및 T1 영상 처리를 위한 프로그램은 SPM12(statistical paramateric mapping 12)를 이용하였으며, ASL 및 T1 영상은 동일 환자가 누워있는 동안 모두 동일한 MRI에서 촬영하였다.
- [79] 구체적으로, 먼저 동맥 스핀 라벨링(Arterial Spin Labeling; ASL) 기법을 이용하여 베이스라인(baseline) 영상을 촬영하였다(도 2a의 왼쪽 위). 10분 후, 혈관확장제인 졸라딘(Zoladin)을 주입하고 팔로업(follow-up) 영상을 촬영하였다(도 2a의 오른쪽 위).
- [80] 그 다음, 촬영된 상기 팔로업 영상에서 상기 베이스라인 영상을 차감하여 차감(subtracted) 영상[차감 영상=팔로업-베이스라인]을 획득하였다. 한편, ASL에 의해 촬영된 뇌혈류량은 ASL map의 각 화소 값의 mL/100g tissue/min 로 표시된다. 차감 영상이 양의 값이면 혈관확장제 투여 후에 증가한 뇌혈류량을 나타내며, 차감 영상이 음의 값이면 혈관확장제 투여 후에 감소한 뇌혈류량을 나타낸다. 이때, 상기 각 혈류 영상 촬영 시의 한계 레벨(Threshold level)을 동일하게 조정하여 영상의 밝기를 통해 혈류 변화량을 정량적으로 측정하였다.
- [81] 마지막으로, 별도로 촬영한 고해상도 T1 MRI 영상 위에 상기 차감 영상을 오버레이(overlay)하였다. 두 영상의 오버레이는 SPM12의 co-registration 기능을 이용하였다.
- [82] 도 2b에서 확인할 수 있듯이, 본 발명의 방법을 사용하는 경우 혈류가 변화된 뇌 위치를 정확히 찾을 수 있을 뿐 아니라, 혈류 변화량을 측정할 수 있었다. 이러한 결과는, 향후 혈류 변화량이 측정된 뇌 부위와 관련된 뇌 기능의 손상 또는 회복 여부를 예측할 수 있는 데 임상적 의의가 있다.
- [83]
- [84] **비교예: SPECT(single-photon emission computed tomography; 단일광자 단층촬영)를 이용한 뇌혈류 예비능 측정**
- [85] 상기 실시예의 결과에 기초하여, 본 발명의 방법의 우수성을 확인하기 위하여 기존의 SPECT 기법을 이용하여 뇌혈류 예비능을 측정하였다. 이때, SPECT는 핵의학 의료기기인 SPECT 감마 카메라를 이용하여 촬영하였다.
- [86] 구체적으로, 먼저 SPECT 기법을 이용하여 베이스라인(baseline) 영상을 촬영하고(도 3의 왼쪽), 24시간 후, 혈관확장제인 졸라딘(Zoladin)을 주입하고 팔로업(follow-up) 영상을 촬영하였다(도 3의 오른쪽). 그 다음, 상기 양쪽 영상을 비교(판독의 수행)하여 혈류의 증감을 평가하였다.

- [87] 비교 결과, 본 발명의 방법에 비하여, SPECT는 영상 화소의 값이 직접적으로 혈류량을 나타내지 않는 정성적(qualitative)인 영상 검사법이라는 단점이 있으며, 방사성 동위원소의 반감기(6시간)으로 두 영상의 촬영 시점이 하루 이상 차이를 두어야 하기 때문에 촬영 시 SPECT scanner에서 뇌의 위치가 변해서 SPECT 영상에서 정확하게 같은 위치를 구분하기가 힘들다는 단점이 있다.

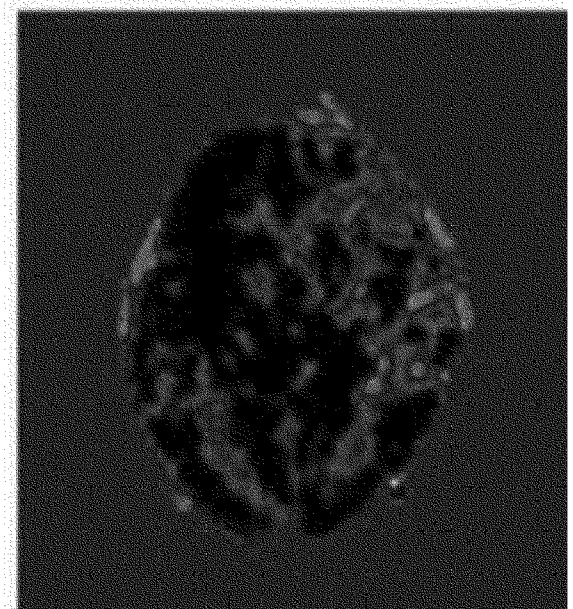
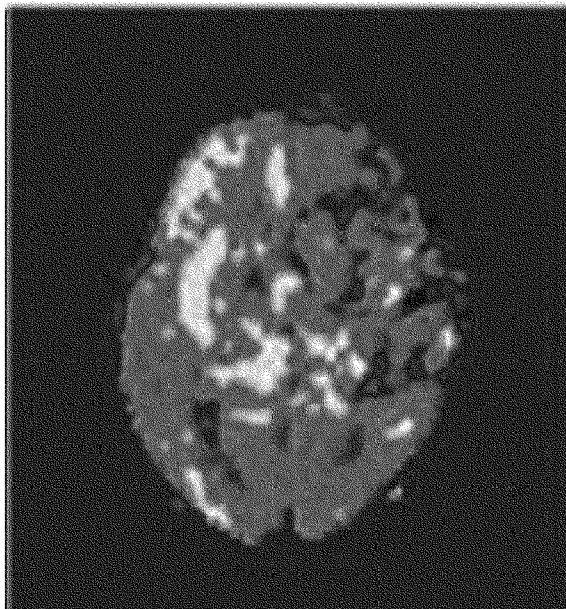
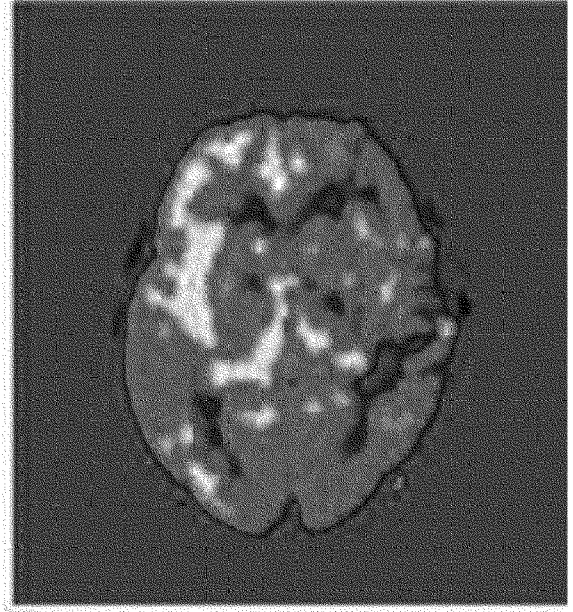
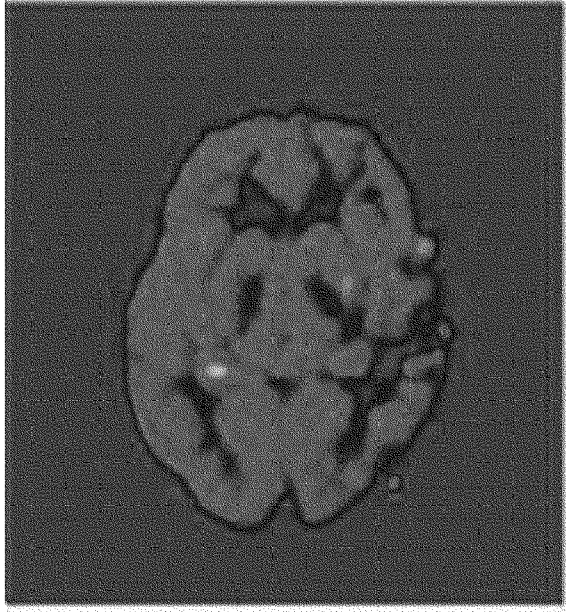
## 청구범위

- [청구항 1] 다음 단계를 포함하는, 피검자(subject)의 뇌혈관 예비능(Cerebrovascular Reserve Capacity) 측정을 위한 정보제공방법:  
 (a) 피검자의 뇌에 대한 베이스라인(baseline) 영상을 획득하는 단계;  
 (b) 피검자의 뇌에 대한 팔로업(follow-up) 영상을 획득하는 단계;  
 (c) 상기 팔로업 영상에서 상기 베이스라인 영상을 합치(co-registration)하고, 팔로업 영상으로부터 베이스라인 영상을 차감한 차감 영상을 획득하는 단계; 및  
 (d) 상기 차감 영상을 T1-강조 MRI 영상에 오버레이(overlay)하는 단계.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 방법은 팔로업 영상 획득 전에 혈관확장제를 주입하는 단계를 더 포함하는 것인, 방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 혈관확장제는 아세타졸라미드(Acetazolamide), 또는 CO<sub>2</sub> 기체인, 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 베이스라인 영상 및 팔로업 영상은 동맥 스핀 라벨링(Arterial spin labeling; ASL) 기법에 의해 촬영된 영상인 것인, 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 방법은 (e) 혈류가 변화된 뇌의 부위 및 혈류 변화량을 확인하는 단계를 더 포함하는 것인, 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 혈류 변화량은 상기 차감 영상의 화소 값으로 측정되는 것인, 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, i) 상기 차감 영상의 화소값이 양의 값인 경우에는 해당 화소값이 위치한 뇌 부위의 기능의 손상으로부터의 회복에 대한 예후가 양호한 것으로 예측하고, ii) 상기 차감 영상의 화소값이 음의 값인 경우에는 해당 화소값이 위치한 뇌 부위의 기능의 손상으로부터의 회복에 대한 예후가 불량한 것으로 예측하는 것인, 방법.

[도 1]



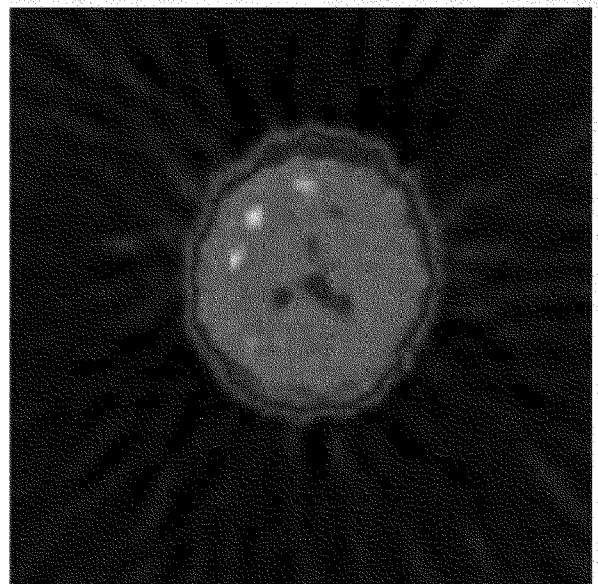
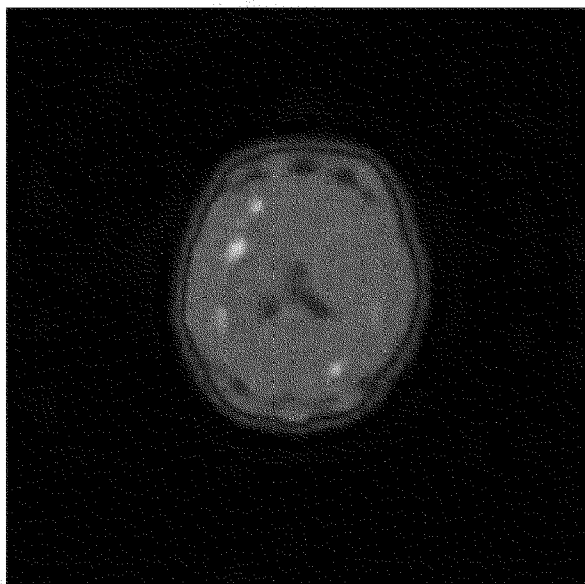
[도2a]



[도2b]



[도3]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/011615

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/055(2006.01)i; G16H 50/30(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 5/00(2006.01); A61B 5/0215(2006.01); A61B 5/026(2006.01); A61B 5/055(2006.01); G06F 19/00(2011.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 뇌혈관 예비능(cerebrovascular reserve capacity), 아세타졸라미드 (acetazolamise), 동맥 스핀 라벨링(arterial spin labeling), T1강조영상(T1-weighted image), 엠알아이(MRI)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016-167047 A1 (IWATE MEDICAL UNIVERSITY et al.) 20 October 2016 (2016-10-20) See paragraphs [0036]-[0098]; and claim 13.	1-7
A	KR 10-2018-0008134 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 24 January 2018 (2018-01-24) See paragraphs [0030]-[0046] and claim 1.	1-7
A	KR 10-2015-0145088 A (GACHON UNIVERSITY OF INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION et al.) 29 December 2015 (2015-12-29) See paragraphs [0023]-[0029] and figures 1-4.	1-7
A	WO 2018-172201 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 27 September 2018 (2018-09-27) See page 13, lines 9-34 and figures 1A and 1B.	1-7
A	KR 10-2019-0094214 A (BAXTER INTERNATIONAL INC.) 12 August 2019 (2019-08-12) See paragraphs [0281]-[0313].	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>23 December 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>24 December 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/KR <b>Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea</b> Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2020/011615**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016-167047	A1	20 October 2016	JP	6533571	B2	19 June 2019
KR	10-2018-0008134	A	24 January 2018	None			
KR	10-2015-0145088	A	29 December 2015	EP	3158929	A1	26 April 2017
				JP	2017-516587	A	22 June 2017
				JP	6377774	B2	22 August 2018
				US	10420485	B2	24 September 2019
				US	2017-0119275	A1	04 May 2017
				WO	2015-194744	A1	23 December 2015
WO	2018-172201	A1	27 September 2018	CN	110461216	A	15 November 2019
				CN	110678118	A	10 January 2020
				EP	3378381	A1	26 September 2018
				EP	3599996	A1	05 February 2020
				EP	3599997	A1	05 February 2020
				JP	2020-511253	A	16 April 2020
				JP	2020-511254	A	16 April 2020
				US	2020-0008688	A1	09 January 2020
				US	2020-0113448	A1	16 April 2020
				WO	2018-172202	A1	27 September 2018
KR	10-2019-0094214	A	12 August 2019	AU	2017-377044	A1	21 June 2018
				BR	112019012214	A2	12 November 2019
				CA	3047120	A1	21 June 2018
				CN	110248596	A	17 September 2019
				EP	3554355	A1	23 October 2019
				JP	2020-501707	A	23 January 2020
				MX	2019007125	A	16 September 2019
				US	2018-0168467	A1	21 June 2018
				WO	2018-112354	A1	21 June 2018

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/055(2006.01)i; G16H 50/30(2018.01)i; G16H 30/40(2018.01)i		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 5/00(2006.01); A61B 5/0215(2006.01); A61B 5/026(2006.01); A61B 5/055(2006.01); G06F 19/00(2011.01)		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 뇌혈관 예비능(cerebrovascular reserve capacity), 아세타졸라미드(acetazolam), 동맥 스핀 라벨링(arterial spin labeling), T1강조영상(T1-weighted image), 엠알아이(MRI)		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2016-167047 A1 (IWATE MEDICAL UNIVERSITY 등) 2016.10.20 단락 [0036]-[0098] 및 청구항 13	1-7
A	KR 10-2018-0008134 A (연세대학교 산학협력단) 2018.01.24 단락 [0030]-[0046] 및 청구항 1	1-7
A	KR 10-2015-0145088 A (가천대학교 산학협력단 등) 2015.12.29 단락 [0023]-[0029] 및 도면 1-4	1-7
A	WO 2018-172201 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 2018.09.27 페이지 13, 라인 9-34 및 도면 1A, 1B	1-7
A	KR 10-2019-0094214 A (백스터 인터내셔널 인코포레이티드 등) 2019.08.12 단락 [0281]-[0313]	1-7
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2020년12월23일 (23.12.2020)	2020년12월24일 (24.12.2020)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	강민정	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-8131	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2016-167047 A1	2016/10/20	JP 6533571 B2	2019/06/19
KR 10-2018-0008134 A	2018/01/24	없음	
KR 10-2015-0145088 A	2015/12/29	EP 3158929 A1	2017/04/26
		JP 2017-516587 A	2017/06/22
		JP 6377774 B2	2018/08/22
		US 10420485 B2	2019/09/24
		US 2017-0119275 A1	2017/05/04
		WO 2015-194744 A1	2015/12/23
WO 2018-172201 A1	2018/09/27	CN 110461216 A	2019/11/15
		CN 110678118 A	2020/01/10
		EP 3378381 A1	2018/09/26
		EP 3599996 A1	2020/02/05
		EP 3599997 A1	2020/02/05
		JP 2020-511253 A	2020/04/16
		JP 2020-511254 A	2020/04/16
		US 2020-0008688 A1	2020/01/09
		US 2020-0113448 A1	2020/04/16
		WO 2018-172202 A1	2018/09/27
KR 10-2019-0094214 A	2019/08/12	AU 2017-377044 A1	2018/06/21
		BR 112019012214 A2	2019/11/12
		CA 3047120 A1	2018/06/21
		CN 110248596 A	2019/09/17
		EP 3554355 A1	2019/10/23
		JP 2020-501707 A	2020/01/23
		MX 2019007125 A	2019/09/16
		US 2018-0168467 A1	2018/06/21
		WO 2018-112354 A1	2018/06/21