



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월08일
(11) 등록번호 10-1855369
(24) 등록일자 2018년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G06F 19/00 (2018.01) A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/02 (2006.01) A61B 5/04 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) A61B 8/08 (2006.01)
G06N 5/00 (2006.01) G09B 23/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G16H 50/50 (2018.01)
A61B 5/0044 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7008156
(22) 출원일자(국제) 2014년08월28일
심사청구일자 2016년03월28일
(85) 번역문제출일자 2016년03월28일
(65) 공개번호 10-2016-0060657
(43) 공개일자 2016년05월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/053086
(87) 국제공개번호 WO 2015/031576
국제공개일자 2015년03월05일
- (30) 우선권주장
61/870,849 2013년08월28일 미국(US)
61/882,764 2013년09월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP4896125 B2*
US20130197884 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
지멘스 헬스케어 게엠베하
독일 에를랑엔 헨케슈트라쎄 127 (우: 91052)
- (72) 발명자
노이만, 도미니크
독일 91052 에를랑엔 소피엔슈트라쎄 89아
만시, 토마소
미국 08536 뉴저지 플레인스보로 옛지메르 애비뉴 70
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 박애영

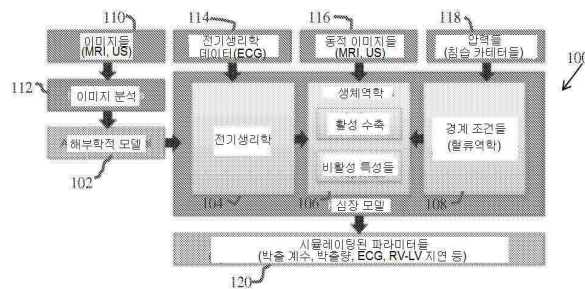
(54) 발명의 명칭 의료 이미지들 및 임상학적 데이터로부터 생리학적 심장 측정치들을 추정하기 위한 시스템들 및 방법들

(57) 요약

의료 이미지들 및 임상학적 데이터로부터 생리학적 심장 측정치들을 추정하기 위한 방법 및 시스템이 개시된다. 심장의 환자-특정 해부학적 모델이 환자의 의료 이미지 데이터로부터 생성된다. 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델은 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



모델, 또는 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 생성된다. 환자의 심장 기능은 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 시뮬레이팅된다. 파라미터들은 포워드 모델 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들에 의해 개인화될 수 있거나 또는 파라미터들은 기계-학습 기반 통계적 모델을 이용하여 개인화될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61B 5/02 (2013.01)
A61B 5/04 (2013.01)
A61B 5/055 (2013.01)
A61B 8/0883 (2013.01)
G06N 5/003 (2013.01)
G09B 23/288 (2013.01)
A61B 2576/023 (2013.01)

코마니시우, 도린

미국 08550 뉴저지 프린스턴 정션 스투어트 레인
 웨스트 2

포크트, 잉마르

독일 91052 에를랑엔 알리 암 퇴텔하임크파크 24

(72) 발명자

그르빅, 사사

미국 08540 뉴저지 프린스턴 트리니티 코트 309
 #10

조르제스쿠, 보그단

미국 08536 뉴저지 플레인스보로 제퍼스 로드 6

카멘, 알리

미국 08558 뉴저지 스킬맨 라 코스타 코트 15

명세서

청구범위

청구항 1

컴퓨터 프로세서에 의해 수행되는 환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법으로서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터(medical image data)로부터 심장의 환자-특정 해부학적 모델(patient-specific anatomical model)을 생성하는 단계;

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식(marginal approach)을 이용하여 심장 전기생리학(electrophysiology) 모델, 심장 생체역학(biomechanics) 모델 및 심장 혈류역학(hemodynamics) 모델의 파라미터(parameter)들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델(patient-specific multi-physics computational heart model)을 생성하는 단계 - 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델, 또는 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나에 대한 파라미터들은, 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 추출된 특징들에 기초해서 트레이닝 샘플(training sample)들의 데이터베이스(database) 상에서 트레이닝되는(trained) 회귀 모델(regression model)을 이용하여 개인화됨 -;

상기 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 상기 환자의 심장 기능을 계산하는 단계; 및

상기 심장 모델을 이동 메시(moving mesh)들을 통해 시각화하고 추정된 파라미터들을 사용자에게 리턴(returning)하는 단계

를 포함하고,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션(forward simulation)들에 기초해서 역문제 알고리즘(inverse problem algorithm)들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계를 포함하며,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축(maximum active contraction), 조직 강성도(tissue stiffness) 및 폐정맥 압력(pulmonary vein pressure)을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계를 포함하고, 그리고

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축, 조직 강성도 및 폐정맥 압력을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

최소 측정된 압력 값과 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 최소 계산된 압력 값 사이의 차이에 기초해서, 개인화된 폐정맥 압력을 계산하는 단계, 및

측정된 및 계산된 압력 및 볼륨 곡선들로부터 유도되는 특징들의 가중된 합을 비교함으로써 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 압력 및 볼륨 곡선들과 측정된 압력 및 볼륨 곡선들의 유사성을 측정하는 비용 함수를 최소화함으로써 개인화된 최대 활성 수축 및 조직 강성도를 계산하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

상기 환자의 동맥 압력(arterial pressure) 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터의 혈액 풀 볼륨(blood pool volume) 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델(Windkessel model)들의 파라미터들을 추정함으로써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 의료 이미지 데이터는 4D 의료 이미지 데이터를 포함하고, 그리고

상기 환자의 동맥 압력 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터의 혈액 풀 볼륨 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델들의 파라미터들을 추정함으로써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

상기 동맥 압력 측정치로부터 심장 사이클(cardiac cycle)을 선택하여, 선택된 심장 사이클에 대한 압력 곡선을 초래하고,

상기 압력 곡선에서의 박출(ejection) 시간이 상기 4D 의료 이미지 데이터의 복수의 프레임(frame)들 각각에서 상기 혈액 풀 볼륨을 추정하는 것으로부터 초래되는 볼륨 곡선에서의 박출 시간과 동등하도록, 상기 압력 곡선의 심장 수축 부분을 스트레칭(stretching)하고, 그리고

상기 압력 곡선을 상기 볼륨 곡선과 동기화하기 위해 상기 압력 곡선을 시프팅(shifting)함으로써, 상기 동맥 압력 측정치의 적어도 하나의 심장 사이클을 동맥 유입 추정치의 적어도 하나의 심장 사이클과 동기화하는 단계, 및

동기화된 동맥 압력 측정치를 상기 의료 이미지 데이터로부터의 동맥 유입 추정치에 기초해서 윈드케셀 모델을 이용하여 계산된 동맥 압력과 비교하는 비용 함수를 최소화함으로써 개인화된 윈드케셀 파라미터들을 추정하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑(endocardial mapping), 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률(tissue diffusivity) 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑, 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하는 단계는,

심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 ECG 특징들을 측정된 ECG 특징들과 비교하는 비용 함수들을 최소화함으로써 좌심실(left ventricle), 우심실 및 심근 구역들에 대한 개인화된 조직 확산률 파라미터들을 계산하는 단계, 및

측정된 ECG 특징들과 심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 계산된 ECG 특징들 사이의 차이에 기초해서 상기 활동 전위 지속기간을 계산하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 각각에 대해, 각각의 트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 개인화된 파라미터들을 추정하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 1 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하는 단계, 및

포워드 모델 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체 역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 2 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하는 단계를 포함하는, 환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 특징들은, 박출 계수(ejection fraction); 박출량(stroke volume); 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심실 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방(left atrium) 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 동맥 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 혈액 흐름; 형상 디스크립터(shape descriptor)들; 심장 역학(cardiac dynamics) 디스크립터들; 및 전기생리학 디스크립터들 중 하나 또는 그 초과를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

추정된 파라미터들에 각각에 대해, 트레이닝 데이터베이스에서 k-최근접 데이터세트(k-closest dataset)를 찾고 그리고 각각의 k-최근접 데이터세트를 이용하여 상기 추정된 파라미터들 각각에 대한 평균 및 표준 편차를 추정함으로써, 회귀 함수 및 상기 트레이닝 데이터베이스를 이용하여 추정된 개인화된 파라미터들에 대한 불확실성들을 계산하는 단계를 더 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 단계는,

트레이닝된 회귀 함수를 이용하여 상기 파라미터들에 대한 초기 추정치들을 계산함으로써, 상기 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 교정하는 단계, 및

포워드 시뮬레이션들에 대한 시작 포인트(starting point)들로서 이용되는 상기 파라미터들의 초기 추정치들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하는 단계를 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

트레이닝 샘플들의 데이터베이스의 트레이닝 샘플들은, 복수의 환자 데이터 각각에 대해 생성된 복수의 트레이닝 샘플들에 대해 모델 파라미터들을 변동시킴으로써 심장 전기생리학의 포워드 모델을 이용하여 생성되는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 방법.

청구항 16

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치로서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터로부터 심장의 환자-특정 해부학적 모델을 생성하기 위한 수단;

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단 - 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델, 또는 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나에 대한 파라미터들은, 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 추출된 특징들에 기초해서 트레이닝 샘플들의 데이터베이스 상에서 트레이닝되는 회귀 모델을 이용하여 개인화됨 -;

상기 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 상기 환자의 심장 기능을 계산하기 위한 수단; 및
상기 심장 모델을 이동 메시지를 통해 시각화하고 추정된 파라미터들을 사용자에게 리턴하기 위한 수단을 포함하고,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단을 포함하며,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축, 조직 강성도 및 폐정맥 압력을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단을 포함하고, 그리고

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축, 조직 강성도 및 폐정맥 압력을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

최소 측정된 압력 값과 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 최소 계산된 압력 값 사이의 차이에 기초해서, 개인화된 폐정맥 압력을 계산하기 위한 수단, 및

측정된 및 계산된 압력 및 볼륨 곡선들로부터 유도되는 특징들의 가중된 합을 비교함으로써 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 압력 및 볼륨 곡선들과 측정된 압력 및 볼륨 곡선들의 유사성을 측정하는 비용 함수를 최소화함으로써 개인화된 최대 활성 수축 및 조직 강성도를 계산하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 17

삭제

청구항 18

제 16 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

상기 환자의 동맥 압력 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지의 혈액 풀 볼륨 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델들의 파라미터들을 추정함으로써

써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단을 포함하는, 환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 의료 이미지 데이터는 4D 의료 이미지 데이터를 포함하고, 그리고

상기 환자의 동맥 압력 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터의 혈액 풀 볼륨 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델들의 파라미터들을 추정함으로써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

상기 동맥 압력 측정치의 적어도 하나의 심장 사이클을 동맥 유입 추정치의 적어도 하나의 심장 사이클과 동기화하기 위한 수단 - 상기 동기화하기 위한 수단은,

상기 동맥 압력 측정치로부터 심장 사이클을 선택하여, 선택된 심장 사이클에 대한 압력 곡선을 초래하기 위한 수단,

상기 압력 곡선에서의 박출 시간이 상기 4D 의료 이미지 데이터의 복수의 프레임들 각각에서 상기 혈액 풀 볼륨을 추정하는 것으로부터 초래되는 볼륨 곡선에서의 박출 시간과 동등하도록, 상기 압력 곡선의 심장 수축 부분을 스트레칭하기 위한 수단, 및

상기 압력 곡선을 상기 볼륨 곡선과 동기화하기 위해 상기 압력 곡선을 시프팅하기 위한 수단을 포함함 - , 및

동기화된 동맥 압력 측정치를 상기 의료 이미지 데이터로부터의 동맥 유입 추정치에 기초해서 윈드케셀 모델을 이용하여 계산된 동맥 압력과 비교하는 비용 함수를 최소화함으로써 개인화된 윈드케셀 파라미터들을 추정하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 20

제 16 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑, 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑, 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 수단은,

심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 ECG 특징들을 측정된 ECG 특징들과 비교하는 비용 함수들을 최소화함으로써 좌심실, 우심실 및 심근 구역들에 대한 개인화된 조직 확산률 파라미터들을 계산하기 위한 수단, 및

측정된 ECG 특징들과 심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 계산된 ECG 특징들 사이의 차이에 기초해서 상기 활동 전위 지속기간을 계산하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제 16 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 25

제 16 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 각각에 대해, 각각의 트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 개인화된 파라미터들을 추정하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 26

제 16 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 1 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하기 위한 수단, 및

포워드 모델 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 2 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 27

제 16 항에 있어서,

상기 특징들은, 박출 계수; 박출량; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심실 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심실 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 동맥 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 혈액 흐름; 형상 디스크립터들; 심장 역학 디스크립터들; 및 전기생리학 디스크립터들 중 하나 또는 그 조합을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 28

제 16 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

추정된 파라미터들에 각각에 대해, 트레이닝 데이터베이스에서 k-최근접 데이터세트를 찾고 그리고 각각의 k-최근접 데이터세트를 이용하여 상기 추정된 파라미터들 각각에 대한 평균 및 표준 편차를 추정함으로써, 회귀 함수 및 상기 트레이닝 데이터베이스를 이용하여 추정된 개인화된 파라미터들에 대한 불확실성들을 계산하기 위한 수단을 더 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 29

제 16 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하기 위한 수단은,

트레이닝된 회귀 함수를 이용하여 상기 파라미터들에 대한 초기 추정치들을 계산함으로써, 상기 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 교정하기 위한 수단, 및

포워드 시뮬레이션들에 대한 시작 포인트들로서 이용되는 상기 파라미터들의 초기 추정치들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하기 위한 수단을 포함하는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 30

제 16 항에 있어서,

트레이닝 샘플들의 데이터베이스의 트레이닝 샘플들은, 복수의 환자 데이터 각각에 대해 생성된 복수의 트레이닝 샘플들에 대해 모델 파라미터들을 변동시킴으로써 심장 전기생리학의 포워드 모델을 이용하여 생성되는,

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 장치.

청구항 31

환자의 심장 기능을 계산하기 위한 컴퓨터 프로그램 명령(computer program instruction)들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체(computer readable medium)로서,

상기 컴퓨터 프로그램 명령들은 프로세서(processor)에 의해 실행될 때, 상기 프로세서로 하여금,

상기 환자의 의료 이미지 데이터로부터 심장의 환자-특정 해부학적 모델을 생성하는 것,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것 - 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델, 또는 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나에 대한 파라미터들은, 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 추출된 특징들에 기초해서 트레이닝 샘플들의 데이터베이스 상에서 트레이닝되는 회귀 모델을 이용하여 개인화된 -,

상기 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 상기 환자의 심장 기능을 계산하는 것, 및

상기 심장 모델을 이동 메시지들을 통해 시각화하고 추정된 파라미터들을 사용자에게 리턴하는 것을 포함

하는 동작들을 수행하게 하고,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 것을 포함하며,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축, 조직 강성도 및 폐정맥 압력을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것을 포함하고, 그리고

상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 유도되는 압력 및 볼륨 특징들에 기초해서 상기 심장 생체역학 모델에 대한 최대 활성 수축, 조직 강성도 및 폐정맥 압력을 포함하는 개인화된 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

최소 측정된 압력 값과 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 최소 계산된 압력 값 사이의 차이에 기초해서, 개인화된 폐정맥 압력을 계산하는 것, 및

측정된 및 계산된 압력 및 볼륨 곡선들로부터 유도되는 특징들의 가중된 합을 비교함으로써 전기기계적 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 압력 및 볼륨 곡선들과 측정된 압력 및 볼륨 곡선들의 유사성을 측정하는 비유함수를 최소화함으로써 개인화된 최대 활성 수축 및 조직 강성도를 계산하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 32

삭제

청구항 33

제 31 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

상기 환자의 동맥 압력 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터의 혈액 풀 볼륨 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델들의 파라미터들을 추정함으로써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

상기 의료 이미지 데이터는 4D 의료 이미지 데이터를 포함하고, 그리고

상기 환자의 동맥 압력 측정치 및 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터의 혈액 풀 볼륨 또는 혈액 흐름 측정치들에 기초해서 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 동맥들을 나타내는 윈드케셀 모델들의 파라미터들을 추정함으로써, 상기 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

상기 동맥 압력 측정치로부터 심장 사이클을 선택하여, 선택된 심장 사이클에 대한 압력 곡선을 초래하고,

상기 압력 곡선에서의 박출 시간이 상기 4D 의료 이미지 데이터의 복수의 프레임들 각각에서 상기 혈액 볼륨을 추정하는 것으로부터 초래되는 볼륨 곡선에서의 박출 시간과 동등하도록, 상기 압력 곡선의 심장 수축 부분을 스트레칭하고, 그리고

상기 압력 곡선을 상기 볼륨 곡선과 동기화하기 위해 상기 압력 곡선을 시프팅함으로써, 상기 동맥 압력 측정치의 적어도 하나의 심장 사이클을 동맥 유입 추정치의 적어도 하나의 심장 사이클과 동기화하는 것, 및 동기화된 동맥 압력 측정치를 상기 의료 이미지 데이터로부터의 동맥 유입 추정치에 기초해서 윈드케셀 모델을 이용하여 계산된 동맥 압력과 비교하는 비용 함수를 최소화함으로써 개인화된 윈드케셀 파라미터들을 추정하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 35

제 31 항에 있어서,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 환자의 상기 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나의 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑, 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 환자의 임상학적 ECG 신호, 심장내막 맵핑, 또는 몸체 표면 맵핑 중 적어도 하나에 기초해서 조직 확산률 파라미터들 및 활동 전위 지속기간을 포함하는 파라미터들을 추정함으로써 상기 심장 전기생리학 모델의 파라미터들을 개인화하는 것은,

심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 ECG 특징들을 측정된 ECG 특징들과 비교하는 비용 함수들을 최소화함으로써 좌심실, 우심실 및 심근 구역들에 대한 개인화된 조직 확산률 파라미터들을 계산하는 것, 및

측정된 ECG 특징들과 심장 전기생리학 시뮬레이션들로부터 초래되는 계산된 ECG 특징들 사이의 차이에 기초해서 상기 활동 전위 지속기간을 계산하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

제 31 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 40

제 31 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 각각에 대해, 각각의 트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 개인화된 파라미터들을 추정하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 41

제 31 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

트레이닝된 회귀 모델을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 1 모델에 대한 개인화된 파라미터들을 추정하는 것, 및

포워드 모델 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델 중 제 2 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 42

제 31 항에 있어서,

상기 특징들은, 박출 계수; 박출량; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심실 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심실 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 좌심방 볼륨; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 동맥 압력; 최소, 최대, 평균 및 표준 편차 혈액 흐름; 형상 디스크립터들; 심장 역학 디스크립터들; 및 전기생리학 디스크립터들 중 하나 또는 그 조합을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 43

제 31 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지막 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

추정된 파라미터들에 각각에 대해, 트레이닝 데이터베이스에서 k-최근접 데이터셋을 찾고 그리고 각각의 k-최근접 데이터셋을 이용하여 상기 추정된 파라미터들 각각에 대한 평균 및 표준 편차를 추정함으로써, 회귀 함수 및 상기 트레이닝 데이터베이스를 이용하여 추정된 개인화된 파라미터들에 대한 불확실성들을 계산하는 것을 더 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 44

제 31 항에 있어서,

상기 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식을 이용하여 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 상기 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 생성하는 것은,

트레이닝된 회귀 함수를 이용하여 상기 파라미터들에 대한 초기 추정치들을 계산함으로써, 상기 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델의 파라미터들을 교정하는 것, 및

포워드 시뮬레이션들에 대한 시작 포인트들로서 이용되는 상기 파라미터들의 초기 추정치들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 역문제 알고리즘들을 이용하여 상기 심장 전기생리학 모델, 상기 심장 생체역학 모델 및 상기 심장 혈류역학 모델의 개인화된 파라미터들을 추정하는 것을 포함하는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

청구항 45

제 31 항에 있어서,

트레이닝 샘플들의 데이터베이스의 트레이닝 샘플들은, 복수의 환자 데이터 각각에 대해 생성된 복수의 트레이닝 샘플들에 대해 모델 파라미터들을 변동시킴으로써 심장 전기생리학의 포워드 모델을 이용하여 생성되는,

비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 2013년 8월 28일 출원된 미국 가출원 번호 제 61/870,849호 및 2013년 9월 26일 출원된 미국 가출원 번호 제 61/882,764호를 우선권으로 주장하며, 그 미국 가출원들의 개시내용들은 인용에 의해 그들 전체가 본원에 포함된다.

[0002] 본 발명은 의료 이미지 데이터(medical image data) 및 임상학적 측정치들에 기초해서 환자의 생리학 심장 측정치들을 추정하는 것에 관한 것으로, 더 구체적으로는 질병 진단 및 치료 계획을 위해 환자에 대한 다중-물리 심장 모델(multi-physics heart model)을 개인화하기 위해 생리학적 심장 측정치들을 추정하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 상당한 사망률 및 발병률을 가진 심혈관계 질환의 일반적 형태인 심부전(heart failure)은 공중보건에 중대한 위협이다. 심부전의 원인들은 여러 가지이며, 진단 또는 치료하기가 까다롭다. 따라서, 임상학적 데이터로부터 더 많은 정보를 제공하기 위해, 새로운 위험 지수(risk score)들을 계산하기 위해, 또는 치료 결과들을 예측하기 위해, 심장 기능을 시뮬레이팅(simulating)할 수 있는 복합적인 심장 모델들이 바람직하다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 다중-물리 심장 모델을 개인화하기 위해 의료 이미지(medical image)들 및 임상학적 데이터로부터 생리학적 심장 측정치들을 추정하기 위한 방법들 및 시스템(system)들을 제공한다. 본 발명의 실시예들은 정례적으로 포착된 의료 이미징(medical imaging) 및 임상학적 데이터로부터 전체 심장 전기기계기술 개인화(full cardiac electromechanics personalization)를 위한 포괄적인 프레임워크(framework)들을 제공한다. 본 발명의 실시예들은 심장의 재현가능한 환자-특정 계산 모델(patient-specific computational model)들의 고속 생성을 허용한다.

[0005] 본 발명의 일 실시예에서, 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들에 기초해서 마지널 접근방식(marginal approach)을 이용하여 심장 전기생리학(electrophysiology) 모델, 심장 생체역학(biomechanics) 모델 및 심장 혈류역학(hemodynamics) 모델의 파라미터(parameter)들을 개인화함으로써 환자-특정 해부학적(anatomical) 모델에 기초해서 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델이 생성되고, 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델, 또는 심장 혈류역학 모델 중 적어도 하나에 대한 파라미터들은, 환자의 의료 이미지 데이터 및

임상학적 측정치들로부터 추출된 특징들에 기초해서 트레이닝 샘플(training sample)들의 데이터베이스(database) 상에서 트레이닝되는(trained) 회귀 모델(regression model)을 이용하여 개인화된다. 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 환자의 심장 기능이 계산된다. 심장 모델은 이동 메시(moving mesh)들을 통해 시각화되고 추정된 파라미터들은 사용자에게 리턴된다(returned).

[0006] 본 발명의 이러한 및 다른 이점들은 다음의 상세한 설명 및 첨부 도면들을 참조하여 당업자들에게 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0007] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 계산 다중-물리 심장 모델을 예시하고;
- [0008] 도 2는 본 발명의 실시예에 따라 환자-특정 계산 다중-물리 심장 모델을 이용하여 심장 기능을 시뮬레이션하는 방법을 예시하고;
- [0009] 도 3은 본 발명의 실시예에 따라 좌심실 및 우심실의 환자-특정 해부학적 모델을 생성하기 위한 방법을 예시하고;
- [0010] 도 4는 환자-특정 해부학적 모델을 생성하기 위한 예시적 결과들을 예시하고;
- [0011] 도 5는 본 발명의 실시예에 따라 환자-특정 다중-물리 계산 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 방법을 예시하고;
- [0012] 도 6은 3-엘리먼트 윈드케셀 모델(3-element Windkessel model)을 예시하고;
- [0013] 도 7은 본 발명의 실시예에 따라 심장 전기생리학(EP; electrophysiology) 모델을 개인화하기 위한 알고리즘(algorithm)을 예시하고;
- [0014] 도 8은 본 발명의 실시예에 따라 심장 생체역학 모델을 개인화하기 위한 알고리즘을 예시하고;
- [0015] 도 9는 비활성 및 활성 생체역학 파라미터들에 대한 감도 분석의 예시적 결과들을 예시하고;
- [0016] 도 10은 도 5의 방법을 이용하여 3명의 환자들에서의 환자-특정 다중-물리 모델의 개인화 이후의 예시적인 압력 및 볼륨(volume) 곡선들을 예시하고;
- [0017] 도 11은 기계-학습 기반 통계적 모델을 예시하고;
- [0018] 도 12는 본 발명의 실시예에 따라 트레이닝된 통계적 모델을 이용하여 계산 다중-물리 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 방법을 예시하고;
- [0019] 도 13은 본 발명의 실시예에 따라 다중-물리 심장 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 마지널 공간 학습 파이프라인(marginal space learning pipeline)을 예시하고;
- [0020] 도 14는 심장 생체역학 파라미터들을 추정하기 위한 예시적 회귀 모델을 예시하고;
- [0021] 도 15는 계산된 특징들에 기초해서 전기기계적(EM; electromechanical) 모델 파라미터를 추정하기 위한 회귀 트리(regression tree)의 예를 예시하고;
- [0022] 도 16은 전체 데이터베이스에 걸쳐 좌심실의 시뮬레이션된(simulated) 압력 곡선들 및 볼륨 곡선들의 변동들을 예시하고;
- [0023] 도 17은 시뮬레이션(simulation)들의 시간적 시퀀스(temporal sequence)들로부터 상이한 시간 포인트(point)들에서 변형된 아나토미(anatomy)의 예시적 3D 표현들을 예시하고; 그리고
- [0024] 도 18은 본 발명을 구현할 수 있는 컴퓨터(computer)의 고레벨 블록도(high-level block diagram)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명은 환자에 대한 다중-물리 심장 모델을 개인화하기 위해 의료 이미지들 및 임상학적 데이터로부터 생리학적 심장 측정치들을 추정하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 실시예들은 본원에서 계산 다중-물리 심장 모델을 개인화하기 위한 방법들의 시각적 이해를 제공하기 위해 설명된다. 디지털 이미지(digital image)는 종종 하나 또는 그 초과 대상물들(또는 형상들)의 디지털 표현들로 이루어진다. 대상물의 디지털 표현은 종종

중 본원에서 대상물들을 식별 및 조작하는 관점에서 설명된다. 이러한 조작들은 컴퓨터 시스템의 메모리(memory) 또는 다른 회로소자/하드웨어(hardware)에서 달성되는 가상의 조작들이다. 따라서, 본 발명의 실시예들이 컴퓨터 시스템 내에 저장된 데이터를 이용하여 컴퓨터 시스템 내에서 수행될 수 있음이 이해될 것이다.

[0009] [0026] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 계산 다중-물리 심장 모델을 예시한다. 다중-물리 심장 모델(100)은 심장 전기기계기술의 완전한 모델을 제공한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 다중-물리 심장 모델(100)의 주요 컴포넌트(component)들은 해부학적 모델(102), 심장 전기생리학 모델(104), 심장 생체역학 모델(106) 및 심장 혈류역학 모델(108)을 포함한다. 일단 심장 전기생리학 모델(104), 심장 생체역학 모델(106) 및 심장 혈류역학 모델(108)이 환자에 대해 개인화되면, 환자-특정 다중-물리 심장 모델(100)은 박출 계수(ejection fraction), 박출량(stroke volume), ECG, RV-LV 지연 등과 같은 시뮬레이팅된 파라미터들(120)을 계산하기 위해 환자의 심장 기능을 시뮬레이팅(simulate)하는데 이용된다. 다중-물리 심장 모델에 관한 추가의 세부사항들은 미국 공개특허 출원 번호 제 2013/0197881호 및 미국 공개 특허 출원 번호 제 2013/0197884호에 기술되어 있으며, 그 미국 공개 특허 출원들은 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0010] [0027] 해부학적 모델(102)은 자동화된 이미지 분석(112)을 이용하여 용적측정 이미지 데이터(volumetric image data)(110)(예컨대, MRI, CT, DynaCT, 3D 초음파)로부터 획득되는 환자-특정 심장 형태학(heart morphology)의 모델이다. 유리한 구현에 따르면, 심장내막들(endocardia) 및 심장외막(epicardium)의 삼각측량 메시(triangulated mesh)들을 자동으로 추정하기 위해 강건한 데이터-중심 기계 학습 접근방식(data-driven machine learning approach)이 이용된다. 메시들 모두를 첨부하는 것은 양심실 심근(biventricular myocardium)의 폐곡면(closed surface)을 산출한다. 메시 생성 알고리즘(mesh generation algorithm)을 이용하여 최종-심박 정지기(end-diastasis)에서의 폐경로(closed contour)가 마지막으로 사면체 볼륨으로 변환된다. 그 다음에, 심근 섬유들이 환자-특정 해부학적 모델에 맵핑된다(mapped). 심근 섬유들을 환자-특정 해부학적 모델에 맵핑(map)하기 위해 2개의 옵션(option)들이 이용될 수 있다. 제 1 옵션에서, 섬유 아키텍처(fiber architecture)는 규칙-기반 시스템을 이용하여 환자-특정 형태학에 대해 계산되며, 여기서, 기저면(basal plane) 아래에서, 섬유 엘리베이션 각도(fiber elevation angle)들은 심장외막(-70°)으로부터 심장내막(+70°)으로 선형으로 변동되고, 메시 상에서의 측지 거리(geodesic distance)들은 판막(valve)들까지의 각도들을 추론하기 위해 이용된다. 앞서 열거된 각도들은 사용자에게 의해 적용될 수 있는 예시적 값들이 이해될 것이다. 제 2 옵션에서, 확산 텐서 이미징(DTI; diffusion tensor imaging)이 이용가능한 환자들의 경우, DTI에 의해 제공되는 섬유 아키텍처가 환자-특정 해부학적 모델에 직접적으로 맵핑된다.

[0011] [0028] 심장 전기생리학 모델(104)은 환자-특정 해부학적 모델(102)을 이용하여 전체 심장 사이클(whole cardiac cycle)에 걸쳐 계산되는 심장 전기생리학을 계산한다. 현실적 결과들 및 높은 계산 성능을 달성하기 위해, 미첼-쉐퍼 모노-도메인 전기생리학 모델(Mitchell-Schaeffer mono-domain electrophysiology model)이 이용될 수 있고, 전기생리학 모델은 전기생리학을 위한 래티스-볼츠만 방법(LBM-EP; Lattice-Boltzmann method for electrophysiology)을 이용하여 해결될 수 있다. 유리한 구현에 따르면, 전기생리학 모델은 심전도 모델(electrocardiogram model)과 커플링될(coupled) 수 있다. 심장 전기생리학 모델(104)은 환자의 심전도(ECG; electrocardiogram)와 같은 전기생리학 데이터(114)에 기초해서 환자에 대해 개인화될 수 있다. 본 발명이 특정 전기생리학 모델로 제한되지 않으며 다양한 구현들에서 미첼-쉐퍼 모델은 전기생리학의 다른 세포 모델들로 대체될 수 있음이 유의되어야 한다.

[0012] [0029] 심장 생체역학 모델(106)은 역학 방정식 $M\ddot{u} + C\dot{u} + Ku = F_a + F_p + F_b$ 을 해결함으로써 환자-특정 해부학적 모델(102)의 변형을 시뮬레이팅하고, 여기서 \ddot{u} , \dot{u} 및 u 은 메시 노드(mesh node)들의 가속도들, 속도들 및 변위들을 모으고, M, K 및 C는 각각 질량 매트릭스(mass matrix), 내부 탄성력 상수 매트릭스(internal elastic stiffness matrix) 및 레일리 댐핑 매트릭스(Rayleigh damping matrix)이다. F_a , F_p 및 F_b 는 각각 활성 응력(active stress), 심실 압력, 및 기계적 경계 조건들을 모델링(model)한다. 활성력(active force)들 F_a 는 활동 전위의 측면에서 활성 코시 응력 텐서(Cauchy stress tensor)를 표현하는 모델에 의해 계산될 수 있다. 이러한 모델은 주로 3개의 파라미터들, 즉, 세포 및 ATP 결합 및 릴리즈 레이트(release rate)들에 의해 도달될 수 있는 최대 수축에 의해 좌우된다. 모델은 실제 근세포 수축(true myocyte contraction)을 단순화하고, 그에 따라 복잡한 근본적인 생물-물리학적 현상들의 반응을 단지 근사화한다. 그러나, 이는 파라미터들의 수가 임상학적으로 관측가능한 동안 오히려 낮도록 하여, 모델의 강건한 개인화를 가

능하게 한다. 더 진보된 모델들이 현저한 변형 없이 유사하게 이용될 수 있다. 비활성 응력 F_p 는 직교이방성(orthotropic) 홀잡펠-오그덴(H-O; Holzapfel-Ogden) 모델 [20]과 같은 선형 모델들 또는 직교이방성 모델들을 이용하여 계산될 수 있다. H-O 모델은 심근 조직 구조의 고찰들로부터 유도되는데, 이는, 심장 조직이 섬유 방향을 따라 스트레칭되는지(stretched), 섬유에 수직으로 스트레칭되는지 등등에 따라 상이한 반응을 보임을 의미한다. H-O 모델은 지수 응력-변형률 에너지 함수(exponential stress-strain energy function) 내에 포함되는 8개의 재료 상수들을 포함한다. 곱셈 자코비안 에너지 분해(MJED; multiplicative Jacobian energy decomposition)를 이용하여 에너지를 재포물레이팅(reformulating)하는 것은, 환자-특정 조직 생체역학의 효율적인 계산을 허용한다. 심막 제약 및 심실 움직임에 대한 심방들 및 동맥들의 영향 모두는 힘 벡터(force vector)들 F_b 를 설명하는 기계적 경계 조건들로서 생체역학 모델 내에서 고려된다. 심장 생체역학 모델(106)은 환자의 4D MRI, CT, 또는 초음파와 같은 동적 이미지 데이터(116)에 기초해서 개인화될 수 있다.

[0013] [0030] 심장 혈류역학 모델(108)은 4개의 심장 단계들에서의 혈액 흐름을 모방하는 심장 혈류역학의 집중형 모델(lumped model)이다. 이는 심장내막 경계 조건들을 교번함으로써 달성된다. 충전(filling) 및 박출(ejection) 동안, 심방 및 동맥 압력은 앞서 설명된 역학 방정식으로부터의 절점력(nodal force)들 F_p 를 이용하여 직접적으로 적용된다. 중간에, 즉, 등량적 수축(isovolumetric contraction)과 등량적 이완(isovolumetric relaxation) 동안, 심실 볼륨(ventricular volume)을 일정하게 유지하기 위해, 효율적인 프로젝션-예측(projection-prediction) 방법 또는 페널티 제약(penalty constraint)에 기초하는 등량적 제약이 가능해진다. 동맥 및 심방 압력들은 각각 윈드케셀(Windkessel) 및 탄력성 모델(elastance model)을 이용하여 계산될 수 있다. 환자의 압력 측정치들(118)은 심장 혈류역학 모델(108)을 개인화하기 위해 이용될 수 있다. 압력 측정치들(108)은 침습성 카테터 절차(invasive catheter procedure)를 통해 포착된 와이어 압력 측정치(wire pressure measurement)들 또는 커프 압력 측정치(cuff pressure measurement)들일 수 있다.

[0014] [0031] 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 환자-특정 계산 다중-물리 심장 모델을 이용하여 심장 기능을 시뮬레이션하는 방법을 예시한다. 도 2의 방법은 환자-특정 계산 다중-물리 심장 모델을 생성하기 위해 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들을 변환하고, 그리고 그 다음으로 환자-특정 계산 다중-물리 심장 모델을 이용하여 환자의 심장 기능을 시뮬레이션한다. 도 2를 참조하면, 단계(202)에서, 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 데이터가 수신된다. 의료 이미지 데이터는 환자의 심장 구역을 포함하는 3D 의료 이미지들일 수 있다. 의료 이미지들은 적어도 하나의 전체 심장 사이클에 걸쳐 포착된 의료 이미지들의 동적 시퀀스일 수 있다. 본 발명의 유리한 실시예들에서, 의료 이미지들은 MRI 이미지들, CT 이미지들, DynaCT 및/또는 초음파 이미지들일 수 있지만, 본 발명이 반드시 이러한 이미징 방식들로 제한되는 것은 아니다. 의료 이미지들은 MR, CT, 또는 초음파 스캐너(ultrasound scanner)와 같은 의료 이미징 디바이스(medical imaging device)로부터 직접적으로 수신될 수 있거나, 또는 의료 이미지들은 환자의 저장된 의료 이미지들을 로딩(loading)함으로써 수신될 수 있다. 임상학적 데이터는 ECG, 동맥 및 심실 압력 측정치들 등과 같은 비-이미징(non-imaging) 환자-특정 측정치들을 포함할 수 있다. ECG는 환자로부터 포착된 12-리드 ECG(12-lead ECG)일 수 있다. 압력 측정치들은 카테터-기반 침습성 압력 측정치(catheter-based invasive pressure measurement)들 또는 커프 압력 측정치들에 의해 포착될 수 있다.

[0015] [0032] 단계(204)에서, 심장의 환자-특정 해부학적 모델은 환자의 의료 이미지 데이터로부터 생성된다. 환자-특정 해부학적 모델은 심장 챔버(cardiac chamber)들 모두 또는 심장 챔버들의 서브세트(subset)를 포함할 수 있다. 유리한 구현에 따르면, 환자-특정 해부학적 모델은 좌심실(LV; left ventricle) 및 우심실(RV; right ventricle)을 포함할 수 있다. 도 3은 본 발명의 실시예에 따라 좌심실 및 우심실의 환자-특정 해부학적 모델을 생성하기 위한 방법을 예시한다. 도 3의 방법은 도 2의 단계(204)를 구현하기 위해 이용될 수 있다. 단계(302)에서, LV 및 RV의 해부학적 모델들이 의료 이미지들로부터 추출된다. 유리한 실시예에서, LV 및 RV 해부학적 모델들은 환자-특정 심장 형태학 및 역학을 보여주고, MRI 또는 초음파 이미지들로부터 자동으로 계산된다. LV 및 RV 모델들은 심장 심실들 양쪽 모두 전체를 커버(cover)하는 임의의 수술전 이미지들(예컨대, US 또는 심장 MR)에서 검출될 수 있다. LV 및 RV 모델들은 마진널 공간-학습 기반 기계 학습 방법(marginal space-learning based machine learning method)을 이용하여 좌측 심장내막, 우측 심장내막, 심장외막, 및 좌측 및 우측 유출관을 분할(segmenting)함으로써 추출될 수 있다. 획득된 삼각측량들(메시들)은 아나토미에 따라 자동으로 라벨링되고(labeled), 이들은 후속 프로세싱(processing)을 나타낸다.

[0016] [0033] LV 및 RV 각각에 대해, 심장 챔버 분할은 2-단계 학습 문제: 해부학적 구조 국부화 및 경계 묘사로서

포물레이팅될(formulated) 수 있다. 유리한 실시예에서, 기계 학습을 3D 대상물 검출에 적용하기 위해 마지널 공간 학습(MSL; marginal space learning)이 이용될 수 있다. MSL의 개념은 전체 유사성 변환 파라미터 공간에서 직접적으로 모놀리식 분류기(monolithic classifier)를 학습하는 것이 아니라, 마지널 공간들에 대한 분류자들을 증분적으로 학습하는 것이다. 특히, 각각의 심장 챔버의 검출은 3개의 문제들: 포지션(position) 추정, 포지션-배향(position-orientation) 추정 및 포지션-배향-스케일(position-orientation-scale) 추정으로 분열될 수 있다. 이러한 추정 문제들 각각에 대해 주석첨부된 트레이닝 데이터에 기초해서 개별 분류자가 트레이닝된다. 더 낮은 차원의 마지널 공간들에서의 분류자들은 탐색 공간을 효율적으로 제거(prune)하기 위해 이용된다. 이러한 대상물 국부화 단계는 대상물(예컨대, 심장 챔버)의 추정된 변환(포지션, 배향 및 스케일)을 초래한다.

[0017] [0034] 자동적인 대상물 국부화 이후에, 대상물 형상의 개략적 추정치를 얻기 위해, 대상물의 평균 형상 모델은 추정된 변환과 정렬된다. 그 다음으로, 형상은 대상물 경계를 피팅(fit)시키기 위해 국부적으로 변형된다. 활성 형상 모델들(ASM; active shape models)은 이전의 형상 및 이미지 증거의 안내 하에 연식 형상(non-rigid shape)의 초기 추정치를 변형시키기 위해 이용될 수 있다. 그러나, 종래의 ASM 애플리케이션(application)들에서 이용되는 바와 같은 비-학습 기반 일반적 경계 검출기는 복잡한 배경 및 약한 에지(weak edge)들로 인해 심장 챔버 변형에서 효율적으로 동작하지 않는다. 대신에, 강건한 경계 검출을 달성하기 위해 더 많은 이미지 증거들을 활용하기 위해 학습 기반 경계 검출기가 이용될 수 있다. MSL-기반 심장 챔버 분할과 관련된 추가의 세부사항들은, 2011년 3월 29일 등록되고 발명의 명칭이 "System and Method for Segmenting Chambers of a Heart in a Three Dimensional Image"인 미국 특허 번호 제 7,916,919호, 미국 공개 특허 출원 번호 제 2010/0040272호 및 미국 공개 특허 출원 번호 제 2012/0022843호에 기술되어 있으며, 이들은 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0018] [0035] 단계(304)에서, 환자-특정 LV 및 RV 모델들은 단일의 양심실 심근 용적측정 메시(single bi-ventricular myocardium volumetric mesh)에 융합된다. 가능한 구현에서, 추출된 LV 및 RV 아나토미들이 함께 융합될 수 있다. 결과적인 폐곡면(closed surface)은, 꼭짓점들이 근본적인 아나토미에 따라 표면 구역들에 태깅되는(tagged) 용적측정 사면체 메시지를 생성하기 위해 이용된다.

[0019] [0036] 단계(306)에서, 공간 정보가 양심실 심근 메시 상에 맵핑된다. 흉터들, 회색 구역(grey zone)들 및 섬유증과 같은 공간 정보는 더딘 지연-향상(late delayed-enhancement) MR 이미지들과 같은 이미지들에서 식별되어 양심실 심근 메시 상에 맵핑될 수 있다. 예컨대, 흉터 위치들 및 정도는 지연-향상 MR 이미지들에서 분할될 수 있다. 흉터 정보는, 분할된 흉터 구역들 내에 놓인 사면체 엘리먼트들을 태깅(tagging)함으로써 양심실 심근 메시 상에 맵핑된다. 이러한 공간 정보는 특히 파-재기입 평가(wave-reentry assessment)를 위해 흉터들 주변의 전기과뿐만 아니라 죽은 조직으로 인해 손상된 수축성을 시뮬레이션하기 위해 중요하다.

[0020] [0037] 단계(308)에서, 섬유 배향의 모델이 양심실 심근 메시 상에 생성된다. 일 실시예에서, 환자의 심장 섬유들의 생체-내(in-vivo) 확산 텐서(DT; diffusion tensor) MR 이미지들이 이미지 등록을 통해 해부학적 모델에 직접적으로 맵핑된다. 이러한 경우, DT MR 이미지는, LV 및 RV 모델들이 검출되는 의료 이미지에 비-선형적으로 등록된다. 결과적인 변환은 DT MR 이미지의 텐서 필드(tensor field)를 해부학적 모델을 향해 변형시키기 위해 이용된다. 일단 텐서들이 해부학적 모델에 등록되면 텐서들을 재배향시키기 위해 유한 변형률 방법(Finite Strain method)이 이용되며, 유한 변형률 방법의 세부사항들은, 인용에 의해 본원에 포함되는, Peyrat 등에 의한 "A Computational Framework for the Statistical Analysis of Cardiac Diffusion Tensors: Application to a Small Database of Canine Hearts", IEEE TMI, 26(11): 1500-1514, 2007에 기술되어 있다.

[0021] [0038] 다른 실시예에서, 어떠한 생체-내 DT MR 이미지들도 이용가능하지 않은 경우, 섬유 배향의 모델은 규칙-기반 방법을 이용하여 해부학적 모델로부터 직접적으로 계산될 수 있다. 섬유 및 섬유 시트(fiber sheet)들을 포함하는 심근 섬유 아키텍처의 일반적 모델이 계산된다. 정점으로부터 판막들까지 전체 양심실 심근을 커버하도록 섬유 아키텍처를 생성하기 위해 규칙-기반 전략이 뒤따른다. 해부학적 모델의 초기 삼각측량들의 포인트 대응들을 이용하여 자동으로 식별되는 기저면 아래에서, 섬유 엘리베이션 각도 α , 즉, 짧은 축 평면에 대한 그들의 각도는, 심장외막 상의 -70° 로부터 심장내막 상의 $+70^\circ$ 까지 심근에 걸쳐 선형으로 변동된다. 유사하게, 외부를 향한 벽경유 축(outward transmural axis)에 대해 각도 β 에 의해 정의되는 시트 방향은, 심장외막 상의 $+45^\circ$ 로부터 심장내막 상의 -45° 까지 심근에 걸쳐 선형으로 변동된다. α 및 β 는 아래와 같이 페이스 태그(facet tag)들에 의해 식별되는 심장내막들 및 심장외막들에 대한 측지 거리에 기초해서 정점과 기저면 사이의 용적측정 양심실 심근 메시의 각각의 포인트에 대해 계산되며:

$$\alpha = (d_{epi} \alpha_{endo} + d_{endo} \alpha_{epi}) / (d_{endo} + d_{epi})$$

[0022]

[0023] 여기서 d_{epi} , d_{endo} , α_{epi} 및 α_{endo} 는 각각 심장내막 및 심장외막에서의 거리들 및 각도들이다. 그 다음으로, 섬유 및 시트 배향들은 각각의 판막 둘레에 고정된다. 특히, 섬유들은 대동맥 판막 둘레에서 길이방향이고, 이첨판, 삼첨판 및 폐동맥판 둘레에서 접하고, 시트 범선들은 판막들의 무게중심을 향해 배향된다. 그 다음으로, 국부적 직교정규 기저(local orthonormal basis)는 첫 번째로 심근 표면을 따라, 그 다음으로는 심근 벽 전체에 걸쳐, 기저면으로부터 판막까지 보간된다. 직교정규성 보존을 위해, 보간은 로그-유클리드 프레임워크(Log-Euclidean framework)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0024] [0039] 도 4는 환자-특정 해부학적 모델을 생성하기 위한 예시적 결과들을 예시한다. 특히, 도 4는 MR 이미지에 놓인 LV 심장내막(402), LV 심장외막(404), 및 RV(406)에 대해 분할된 메시들, 및 생성된 용적측정 섬유 모델(408)을 도시한다.

[0025] [0040] 도 2를 다시 참조하면, 단계(206)에서 전기생리학 모델, 생체역학 모델 및 혈류역학 모델의 파라미터들을 개인화함으로써 환자에 대한 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델이 생성된다. 유리한 구현에서, 17개의 총 파라미터들이 개인화되는데: 혈류역학 모델에 대한 동맥들 모두의 윈드케셀 모델들; 전기생리학(EP; electrophysiology) 모델에 대한 심근의 좌측(LV) 및 우측(RV) 심실 확산률(diffusivity), 및 이온 채널(ion channel)들이 닫히는 시간; 및 조직 생체역학에 대한 영률(Young's modulus) 및 LV 및 RV 근세포 수축에 대해 각각 5개이다.

[0026] [0041] 단계(208)에서, 환자의 심장 기능은 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델을 이용하여 시뮬레이팅된다. 시뮬레이션은 박출 계수, 박출량, ECG, RV-LV 지연 등과 같은 시뮬레이팅된 파라미터들을 추정하기 위해 이용될 수 있다. 시뮬레이션은 또한, 심장 재동기화 치료, 절제 등과 같은 다양한 치료들을 시뮬레이팅하기 위해 이용될 수 있다. 단계(210)에서, 시뮬레이션 결과들이 출력된다.

[0027] [0042] 본 발명의 제 1 실시예에서, 역문제 알고리즘(inverse problem algorithm)들을 이용하여 환자의 의료 이미지 데이터 및/또는 임상학적 데이터에 직접적으로 기초해서 각각의 모델 컴포넌트(혈류역학, EP 및 생체역학)에 대한 포워드 모델(forward model)의 파라미터들을 해결함으로써, 환자-특정 다중-물리 계산 모델이 개인화된다(도 2의 단계(206)). 도 5는 본 발명의 실시예에 따라 환자-특정 다중-물리 계산 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 방법을 예시한다. 도 5에 예시된 방법은 심장 혈류역학 모델, 심장 EP 모델 및 심장 생체역학 모델의 파라미터들을 개인화하기 위해 역문제 알고리즘들을 활용한다. 도 5를 참조하면, 단계(510)에서, 심장의 임상학적 3D 이미지 및 규칙-기반 섬유 아키텍처에 기초해서 강건한 기계 학습 및 메시 프로세싱을 이용하여 환자-특정 해부학적 모델이 생성된다. 환자-특정 해부학적 모델을 생성하는 것의 세부사항들은 앞서 도 2의 단계(204) 및 도 3의 방법의 설명에서 설명되었다.

[0028] [0043] 단계(520)에서, 심장 혈류역학 모델은 환자의 압력 측정치들 및 동적 의료 이미지들에 기초해서 개인화된다. 심장내막 경계 조건들을 교번시킴으로써 4개의 심장 단계들을 모방하는 심장 혈류역학의 집중형 모델이 이용된다. 충만 및 박출 동안, 심방 및 동맥 압력이 직접적으로 적용되는 한편, 중간에(등량적 수축과 등량적 이완), 심실 볼륨 상수를 유지하기 위해 효율적인 프로젝션-예측 방법에 기초하는 등량적 제약이 가능해진다. 동맥 압력들은 3-엘리먼트 윈드케셀(WK; Windkessel) 모델을 이용하여 계산되고, 심방 압력들은 탄력성 모델을 이용하여 계산된다.

[0029] [0044] 혈류역학 개인화는 관상 동맥들 모두에 대한 동맥 컴플라이언스(artery compliance), 특성 및 말초 저항, 원거리 압력 및 초기 압력의 WK 파라미터들을 추정한다. 혈류역학 개인화는 심장 카테터법(cardiac catheterization) 동안 측정된 동맥 압력 및 4D 의료 이미지 데이터(예컨대, MRI)로부터 유도된 혈액 풀 볼륨 곡선(blood pool volume curve)에 의존한다. 혈액 풀 볼륨 곡선은, 4D 심장 이미지 데이터의 대응하는 프레임(frame)에서 분할된 심실들의 볼륨에 기초해서 각각의 시간 포인트에서 혈액 풀 볼륨을 추정함으로써 환자-특정 해부학적 모델에 기초해서 생성될 수 있다. 가능한 구현에서, 인용에 의해 본원에 포함되는 미국 특허 번호 제 8,098,918호에서 기술되는 좌심실 볼륨을 측정하기 위한 방법은, 각각의 프레임에서 혈액 풀 볼륨을 계산하기 위해 이용될 수 있다. 이는, 적어도 하나의 심장 사이클에 걸쳐 복수의 시간 포인트들 각각에 대해 추정된 볼륨을 가진 볼륨 곡선을 초래한다. 볼륨 곡선의 시간 도함수는 각각의 시간 포인트에서의 심실 혈액 흐름(심장 수축기 동안 네거티브(negative)이고 심장 확장기 동안 포지티브(positive)임)을 제공한다. 동맥 유입은 심장

수축기 동안 반대쪽 심실 흐름과 동등하여서, 어떠한 역류도 없음을 가정한다. 따라서, 동맥 유입은 혈액 풀 볼륨의 시간 도함수에 기초해서 각각의 시간 포인트에서 계산될 수 있다.

[0030] [0045] 심장 혈류역학 모델을 개인화하기 위해, 심장 사이클이 압력 추적으로부터 상호작용적으로 선택된다. 동맥 및 심실 압력이 저역통과 필터링되어서(low-pass filtered), 평활화된 압력 곡선이 초래된다. 혈액 풀 볼륨 곡선이 또한 저역-통과 필터링된다. 그 다음에, 압력 곡선은 자동으로 조정되어 4D 의료 이미지 데이터 포착에서 심박수(heart rate)에 매칭(match)되어서, 압력 곡선은 의료 이미지 데이터로부터 획득된 동맥 유입 추정치와 동기화될 것이다. 단순한 시간적 스케일링(temporal scaling)이 생리학적으로 코히런트(coherent)하지 않을 것이기 때문에, 압력 곡선을 조정하기 위해 규칙-기반 알고리즘이 적용된다. 첫 번째로, 압력 곡선 상에서 관측된 박출 시간이 볼륨 곡선 상에서 측정된 박출 시간과 동등하도록, 압력 곡선의 심장 수축 부분이 스트레칭된다(stretched). 압력 곡선 상의 박출 시간은 심실 압력이 동맥 압력과 동등하거나 또는 그보다 더 높은 시간이다. 혈액 풀 볼륨 곡선 상의 박출 시간은 심실 흐름이 네거티브인 시간이다. 앞서 설명된 바와 같이, 심실 혈액 흐름은 혈액 풀 볼륨의 시간 도함수이다. 따라서, 혈액 풀 볼륨 곡선 상의 박출 시간은 볼륨 곡선의 도함수 또는 기울기가 네거티브인 시간이다. 그 다음으로, 압력 곡선이 혈액 풀 볼륨 곡선의 심장 사이클과 동기화되도록 압력 곡선이 시프팅된다(shifted). 압력 곡선의 박출 시간이 볼륨 곡선의 박출 시간과 동등하도록 일단 압력 곡선의 심장 수축 부분이 스트레칭되면, 심장 사이클에 대한 총 시간이 볼륨 곡선의 심장 사이클의 총 시간과 동등하도록 압력 곡선의 나머지 부분이 조정될 수 있다. 그 다음으로, 압력 곡선이 혈액 풀 볼륨 곡선과 시간 정렬되도록, 압력 곡선이 시프팅된다.

[0031] [0046] 일단 압력 곡선이 혈액 풀 볼륨 곡선과 동기화되도록 조정되면, WK 모델의 파라미터들이 추정된다. 도 6은 3-엘리먼트 윈드케셀 모델을 예시한다. 도 6에 도시된 바와 같이, 모델의 제 1 엘리먼트는, 주로 작은 혈관들로 인한 순환계의 말단의 저항을 설명하는 말초 저항(R_p)(602)이다. 컴플라이언스(compliance)(C)(604)는 동맥 벽들의 탄력성을 설명하는 반면, 특성 저항(R_c)(606)은 혈액 질량을 설명하고 그리고 관막들에 가까운 동맥의 컴플라이언스를 설명한다. 이러한 파라미터들(R_p , C 및 R_c)은 동기화된 압력 곡선 및 동맥 유입 추정치들

에 기초해서 추정된다. $\Phi_{ar}(t)$ 를 심실 흐름의 정반대인 것으로 정의되는, 시간 t에서의 동맥 유입이라고 하고, $p_{ar}(t)$ 를 시간 t에서의 동맥 압력이라고 하고, 그리고 p_r 을 일정한 낮은 기준 압력(통상적으로, 멀리 있는 정맥계(remote venous system)의 압력)이라고 한다. p_r 은 통상적으로 0 내지 5 mmHg로 설정되고, 그리고 가능한 구현에서는 $p_r=0$ 으로 설정될 것이다. 혈액이 박출 동안 동맥들로 흐를 때($\Phi_{ar}(t) > 0$), 3-엘리먼트 윈드케셀 모델은 아래와 같이 표현될 수 있다:

[0032]
$$\frac{dp_{ar}(t)}{dt} = R_c \frac{d\Phi_{ar}(t)}{dt} + \left(1 + \frac{R_c}{R_p}\right) \frac{\Phi_{ar}(t)}{C} - \frac{p_{ar}(t) - p_r}{R_p C}$$

[0033] 관막들이 닫힐 때, 혈액 흐름은 중지되고($\Phi_{ar}(t) = 0$), 3-엘리먼트 윈드케셀 모델은 아래와 같이 표현될 수 있다:

[0034]
$$\frac{dp_{ar}(t)}{dt} = - \frac{p_{ar}(t) - p_r}{R_p C}$$

[0035] 이러한 방정식들은 1차(또는 더 높은 차수의) 암시적인 또는 안정적이고 명시적인 방식들을 이용하여 통합될 수 있다.

[0036] [0047] 일단 압력 곡선이 볼륨 곡선, 및 그에 따라 동맥 유입 추정치와 동기화되면, 각각의 시간 단계에서의 동맥 유입 추정치에 기초해서 복수의 시간 단계들에 대한 압력을 계산하기 위해 윈드케셀 모델이 이용된다. 계산된 압력 값들은 동기화된 압력 곡선의 압력 값들과 비교되고, 윈드케셀 모델의 파라미터들(R_p , C 및 R_c)은 비용 함수를 최소화하는 최적화 절차를 이용하여 자동으로 추정된다. 윈드케셀 모델의 파라미터들은 평균 모집단

넓은 동맥 저항(mean population wide arterial resistance) 및 컴플라이언스 값들과 같은 미리 설정된 디폴트 값(default value)들로 초기화될 수 있다. 유리한 실시예에 따르면, 윈드케셀 파라미터들을 최적화하기 위해 이용되는 비용 함수는 아래와 같으며:

$$\min_{R_c, R_p, C, p_0} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (p_m[i] - p_c[i])^2 + \omega_{min}^2 + \omega_{max}^2 \right\}$$

[0037]

[0038]

[0048] 여기서 p_m 및 p_c 는 각각, 측정된 및 계산된 동맥 압력의 시간-시퀀스(time-sequence)를 포함하는 벡터들이고, p_0 는 윈드케셀 모델에 대한 초기 동맥 압력 값이고, N은 압력 샘플들의 수이고, ω_{min} 및 ω_{max} 는 각각 페널티 항(penalty term)들, 즉, $(\min(p_m) - \min(p_c))$ 및 $(\max(p_m) - \max(p_c))$ 이다. 가능한 구현에 따르면, 비용함수를 최소화하고 그리고 최적의 윈드케셀 파라미터들을 추정하기 위해 심플렉스 방법(simplex method)이 이용될 수 있다. 증가되는 강건성을 위해, 비용 함수는 N개의 사이클들에 걸쳐 이중화되고 그리고 포워드 모델(forward model)은 이러한 사이클들 모두에 대해 계산된다. 비용 함수는 마지막 사이클에서만 평가된다. 심플렉스 방법은 초기 압력 p_0 을 제외한 파라미터들 모두를 추정하기 위해 이용된다. 첫 번째 계산된 압력 사이클이 정상 상태에 가깝도록, 초기 압력 p_0 은 여러 사이클들에 걸쳐 계산된 압력 곡선으로부터 자동으로 획득된다.

[0039]

[0049] 도 5를 다시 참조하면, 단계(530)에서, 심장 전기생리학(EP; electrophysiology) 모델은 환자의 측정된 ECG에 기초해서 개인화된다. 단순화된 아이코날 모델(Eikonal model)들 내지 고도로 상세화된 이온성 모델(ionic model)들의 범위의 심장 EP 모델들이 이용가능하다. 유리한 구현에 따르면, 활동 전위의 형상과 밀접하게 관련된 파라미터들을 가진 미첼-쉐퍼(MS; Mitchell-Schaeffer) 현상학적 모델(phenomenological model)이 심장 EP 모델로서 이용되고, 그리고 래티스-볼츠만 방법의 효율적인 GPU 구현에 기초한 환자-특정 심장 EP에 대한 근 실시간 해결자(near real-time solver)인 LBM-EP를 이용하여 해결된다. LBM-EP 알고리즘은 발명의 명칭이 "Method and System for Fast Patient-Specific Cardiac Electrophysiology Simulations for Therapy Planning and Guidance"인 미국 공개 특허 출원 번호 제 2013/0226542호 및 발명의 명칭이 "System and Method for Patient Specific Planning and Guidance of Ablative Procedures for Cardiac Arrhythmias"인 미국 공개 특허 출원 번호 제 2014/0022250호에 더 상세하게 기술되어 있으며, 그 미국 공개 특허 출원들은 인용에 의해 그들 전체가 본원에 포함된다. 환자에 대한 현실적인 EP를 생성하기 위해 개인화될 필요가 있는 주요 자유 파라미터(free parameter)들은 조직 확산률 c - 조직 확산률 c 는 심장 전체에 걸친 전기과 전파의 속도를 결정함 -, 및 이온 채널들이 닫히는 시간 τ_{cl} 을 포함한다. 좌측(c_L) 및 우측(c_R) 심장내막들에 대한 고속의 구역적 확산률은 푸르키네 네트워크(Purkinje network)를 모방하기 위해 모델링되고(modeled), 그리고 더 느린 확산률 ($c_M \leq c_L$, $c_M \leq c_R$)은 심근에 대해 모델링된다.

[0040]

[0050] 유리한 실시예에 따르면, 이러한 EP 개인화 프레임워크는 접촉 맵핑 카테터(contact mapping catheter)들과 같은 특화된 데이터에 대한 필요성 없이 이용가능하다. 따라서, EP 파라미터들은 단지, 환자의 정례적으로 포착된 12-리드 ECG 데이터에 기초해서 추정될 수 있다. 시뮬레이팅된 EP로부터 ECG 신호들을 계산하기 위해, 해부학적 심장 모델이 토르소 아틀라스(torso atlas)에 등록되고, 그 다음으로, 토르소에 대한 해부학적 모델에 대한 시뮬레이팅된 전위들의 맵핑이 계산되며, ECG 신호들은 미리-정의된 토르소 리드 포지션(torso lead position)들에서의 전위들에 기초해서 계산된다.

[0041]

[0051] 도 7은 본 발명의 실시예에 따라 심장 EP 모델을 개인화하기 위한 알고리즘을 예시한다. calcQT, calcQRS 및 calcEA가, 앞서 설명된 바와 같이, 제공된 파라미터들을 이용하여 환자-특정 해부학적 모델에 대한 EP 시뮬레이션을 실행시키고 그리고 그 다음으로, 시뮬레이팅된 전위들을 토르소에 맵핑시킴으로써 명명된 ECG 특징(각각 QT, QRS 및 전기 축(EA; electrical axis))을 계산하는 절차들인 것으로 한다. 시뮬레이팅된 EP로부터 계산된 리드 신호들로부터 QRS 및 QT 컴플렉스(complex)(각각 Δ_{QRS} 및 Δ_{QT}), 및 전기 축(α)의 지속기간

을 유도하기 위해 자동적 방법들이 이용된다. $\Delta_{QRS,m}$, $\Delta_{QT,m}$ 및 α_m 은 환자의 임상학적 ECG 이미지들로부터 추출되는 측정된 값들이다. 도 7을 참조하면, 700에서, 파라미터들은 τ_{cl}^0 , c_M^0 , c_L^0 및 c_R^0 로서 초기화된다. 예컨대, 참조문헌으로부터의 표준 값들이 초기화를 위해 이용될 수 있다. 701에서, 업데이트된 (updated) 값 τ_{cl}^1 은, 초기 값 τ_{cl}^0 , 측정된 QT 지속기간 ($\Delta_{QT,m}$), 및 초기 파라미터들 τ_{cl}^0 , c_M^0 , c_L^0 및 c_R^0 을 이용하여 EP 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 QT에 기초해서 계산된다. 702에서, 측정된 QRS 지속기간 ($\Delta_{QRS,m}$) 을, 업데이트된 값 τ_{cl}^1 및 $k(c_M^0, c_L^0, \text{ 및 } c_R^0)$ 의 파라미터들을 이용하여 EP 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 QRS와 비교하는 비용 함수를 최소화하는 최적의 값 k^* 를 찾기 위해 최적화가 수행된다. 703에서, c_M^* 의 개인화된 값이 설정되고, 업데이트된 값들 c_L^1 및 c_R^1 은 k^* 의 최적의 값에 기초해서 계산된다. 704에서, c_L^* 및 c_R^* 의 개인화된 값들은, 측정된 전기 축 (α_m) 을 ($\tau_{cl}^1, c_M^*, c_L, c_R$) 의 파라미터들을 이용하여 EP 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 전기 축과 비교하는 비용 함수를 최소화하는 c_L 및 c_R 의 값들을 찾기 위해 최적화를 수행함으로써 결정된다. 705에서, τ_{cl}^* 의 개인화된 값은 업데이트된 값 τ_{cl}^1 , 측정된 QT 지속기간 ($\Delta_{QT,m}$), 및 업데이트된 파라미터 τ_{cl}^1 및 개인화된 파라미터들 c_M^* , c_L^* 및 c_R^* 을 이용하여 EP 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 QT에 기초해서 계산된다. 706에서, 개인화된 EP 파라미터들 τ_{cl}^* , c_M^* , c_L^* 및 c_R^* 이 출력된다. 702 및 704의 최적화 단계들은 NEWUOA와 같은 강건한 그래디언트-프리 최적화 기법(robust gradient-free optimization technique)을 이용하여 수행될 수 있다.

[0042] [0052] 도 5를 다시 참조하면, 단계(540)에서, 심장 생체역학 모델이 개인화된다. EP 신호는 현실적인 심장 움직임을 계산하기 위해 활성 및 비활성 조직 반응의 모델들을 통해 심근 조직 역학과 커플링된다. 따라서, 역학 방정식 $M\ddot{u} + C\dot{u} + Ku = f_a + f_p + f_b$ 는 (예컨대, 유한 엘리먼트 방법들을 이용하여) 해결되어야 하며, \ddot{u} , \dot{u} 및 u 는 각각 메시 노드들의 가속도들, 속력들 및 변위들을 나타내고, M, K 및 C는 각각 질량 내부 탄성력 상수, 및 레일리 댐핑 매트릭스이다. f_a , f_p 및 f_b 는 각각 활성 응력, 심실 압력 및 경계 조건들을 모델링한다.

[0043] [0053] 유리한 구현에 따르면, 활성 수축의 최대 점근적 세기인 σ 에 의해 크게 좌우되는 활성 근세포 수축에 대해 현상학적 모델이 활용된다. 가로방향 등방성 선형 탄력성은 큰 변형들(주로 심장 수축기 동안 관측됨)에 대처하기 위해 동시-회전 선형 사면체들을 이용하여 비활성 심근 특성들을 모델링하는 것에 의존할 수 있다. 섬유 아키텍처에 대한 영률 E , 및 푸아송 비율(Poisson ratio)(예컨대, $\nu = 0.48$), 조직 비압축성의 측정은 심장 생체역학 모델의 주요 파라미터들이다.

[0044] [0054] 도 8은 본 발명의 실시예에 따라 심장 생체역학 모델을 개인화하기 위한 알고리즘을 예시한다. 유리한 구현에 따르면, σ 는 좌측 및 우측 심실 역학에 대해 독립적으로 추정된다. 도 8의 알고리즘에서, 제공된 파라미터들이 주어지는 전체 전기기계적(EM; electromechanical) 모델의 포워드 시뮬레이션을 실행한 후에, 절차들 calcPr 및 calcPRVol은 각각 압력 데이터 및 압력 및 볼륨 데이터의 시간-시퀀스들을 포함하는 벡터들을 리턴(return)한다. 전체 EM 모델은 커플링된 심장 EP 및 생체역학 및 혈류역학 모델을 지칭한다. p_{PV} 는 폐정맥 압력(pulmonary vein pressure)을 나타낸다. 도 8을 참조하면, 800에서, 활성 수축의 최대 점근적 세기, 영률 및 폐정맥 압력의 파라미터들이 σ^0 , E^0 및 p_{PV}^0 로서 초기화된다. 예컨대, 초기화를 위해 참조문헌으로부터의 표준 값들이 이용될 수 있다. 801에서, 개인화된 폐정맥 압력 p_{PV}^* 은 초기 폐정맥 압력 p_{PV}^0 , 및

최소 측정된 압력 값과, 초기 파라미터들 σ^0 , E^0 및 p_{PV}^0 을 이용하여 전체 EM 시뮬레이션들로부터 초래되는 최소 계산된 압력 값 사이의 차이에 기초해서 결정된다. 802에서, σ^* 및 E^* 의 개인화된 값들은 측정된 압력 및 볼륨 곡선들 (p_m, v_m) 과 (σ, E, p_{PV}^*) 의 파라미터들을 이용하여 전체 EM 시뮬레이션으로부터 초래되는 계산된 볼륨을 비교하는 비용 함수를 최소화하는 σ 및 E 의 값들을 찾는 최적화를 수행함으로써 결정된다.

비용 함수 $\xi = \lambda(\varepsilon_{EF}, \varepsilon_{SV}, \varepsilon_{\min v}, \varepsilon_{\max v}, \varepsilon_{\min p}, \varepsilon_{\max p})^T$ 는, 박출 계수(EF; ejection fraction), 박출량(SV; stroke volume), 최소 볼륨(min v), 최대 볼륨(max v), 최소 압력(min p) 및 최대 압력(max p)을 포함하는 특징들의 가중된 합을 비교함으로써 계산된 압력 및 볼륨 곡선들 (p_c, v_c) 과 측정된 압력 및 볼륨 곡선들 (p_m, v_m) 사이의 유사성을 설명하는 값을 리턴하며, 여기서 $\varepsilon_X = (X_m - X_c)^2$ 이다. 유리한 구현에서, λ 는 개별 유닛(distinct unit)들에 대처하기 위해 $\lambda = (1, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4})$ 로 설정된다. 천이 효과(transient effect)들을 최소화하기 위해, 2개의 심장 사이클들이 시뮬레이팅되고 그리고 계산된 값들은 두 번째 시뮬레이팅된 심장 사이클로부터 유도된다. 비용 함수의 최적화는 NEWUOA와 같은 강건한 그라디언트-프리 최적화 기법을 이용하여 수행될 수 있다. 803에서, σ^* , E^* 및 p_{PV}^* 의 개인화된 파라미터들이 출력된다.

[0045] [0055] 본 발명자들은 표현형(phenotype)에 있어서 큰 다양성을 가진 환자들에 대해 도 5의 제안된 개인화 기법을 테스트했다(tested). 예컨대, 최대 LV 압력은 78 mmHg 내지 177 mmHg의 범위였고, 측정된 LV EF들은 10.5% 내지 59.8%의 범위였다. 이는, 특히 까다로운 과업 및 그에 따라, 강건한 추정 기법들이 필수적이게 만든다. 도 9는 비활성 및 활성 생체역학 파라미터들에 대한 감도 분석의 예시적 결과들을 예시한다. 감도 분석의 결과들은 모델 입력 파라미터들을 변동시킴으로써 유도된 볼륨 및 압력 곡선들에서의 변동성을 도시한다. 최소 볼륨 및 최대 압력 둘레의 최대 수축 σ 에 대한 명백한 동향이 관측가능하며, 이는, 이러한 2개의 표시자들이 σ 를 예측하기 위한 중요한 특징들임을 의미한다. 영률 E 및 폐정맥 압력 p_{PV} 에 대해서도 유사한 결론들이 도출될 수 있다. 추가하여, 감도 분석은, 최대 수축 σ 및 탄력성 E 가 심실 볼륨 및 압력에서의 변화들에 대해 가장 결정적임을 보인다. 게다가, 폐정맥 p_{PV} (LV) 또는 대정맥(vena cava)(RV)으로부터 비롯되는 압력이 심장 확장기의 심실 압력을 좌우한다. 도 10은 도 5의 방법을 이용하여 3명의 환자들에서의 환자-특정 다중-물리 모델의 개인화 이후의 예시적인 압력 및 볼륨 곡선들을 예시한다. 도 10에 도시된 바와 같이, 곡선들(1002, 1012 및 1022)은 각각 환자들(A, B 및 C)에 대해 시뮬레이팅된 압력 곡선들이다. 곡선들(1004, 1014 및 1024)은 각각 환자들(A, B 및 C)에 대해 시뮬레이팅된 볼륨 곡선들이다. 곡선들(1006, 1016 및 1026)은 각각 환자들(A, B 및 C)에 대해 측정된 압력 곡선들이다. 곡선들(1008, 1018 및 1028)은 각각 환자들(A, B 및 C)에 대해 측정된 볼륨 곡선들이다.

[0046] [0056] 도 5의 파이프라인의 모듈식 아키텍처(modular architecture)로 인해, 본 발명의 실시예들은 단일 모델로 제한되지 않는다. 예컨대, 선형 탄력성의 사용이 여기서 기술되지만, 직교이방성 모델들과 같은 비활성 생체역학 특성들의 더 정교한 모델들이 또한 이용될 수 있다. 이는 일부 경우들에서 더 현실적인 결과들을 생성하게 허용할 수 있다.

[0047] [0057] 본 발명의 제 2 실시예에서, 환자의 의료 이미지들 및 임상학적 데이터에 기초해서 임상학적 관측으로부터 환자 파라미터들을 직접적으로 추정하기 위해 통계적 기계-학습 기반 기법들을 이용하여 환자-특정 다중-물리 계산 모델이 개인화된다(도 2의 단계(206)). 다수의 포워드 시뮬레이션들에 기초해서 파라미터들을 추정하기 위해 역문제 알고리즘들을 이용하는 대신에, 본 실시예는, 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 데이터로부터 추출된 특징들로부터 환자-특정 다중-물리 계산 모델의 파라미터들을 추정하기 위해 트레이닝 샘플들의 데이터베이스로부터 학습된 트레이닝된 통계적 모델(예컨대, 회귀 함수)을 활용한다.

[0048] [0058] 도 5의 실시예에서 설명되는 포워드 모델은 동적 시스템 $y = f(\theta)$ 으로서 보여질 수 있고, 여기서 시

시스템 출력 \mathbf{y} 는 압력 및 관막의 흐름과 같은 동적 아나토미(시간에 걸쳐 변형된 심근의 용적측정 표현), 심장 전기생리학, 심전도 및 혈류역학 파라미터들이다. $\theta = (\theta_a, \theta_e, \theta_b, \theta_h)$ 는 모델의 모든 컴포넌트들을 커버하는(covering) 모델의 입력 파라미터들: 아나토미 θ_a , 심장 전기생리학 θ_e , 생체역학 θ_b 및 혈류역학 θ_h 의 전체 세트(full set)이다. 본 발명의 이러한 실시예는 역문제 $\theta = f^{-1}(\mathbf{y})$ 를 해결하는 것을 목표로 한다. 그 목표는 역문제를 근사화하는 비-선형 맵핑 $g(\mathbf{y}) \approx f^{-1}(\mathbf{y})$ 을 학습하기 위해 통계적 학습 기법들을 이용함으로써 달성된다. 도 11은 기계-학습 기반 통계적 모델을 예시한다. 도 11에 도시된 바와 같이, 통계적 모델 (g)(1100)은 심장 다중-물리 모델의 출력들 \mathbf{y} 로부터 유도되는 특징들로부터 심장 다중-물리 모델의 모델 파라미터들 θ 을 추정하기 위해 트레이닝된다.

[0049] [0059] 도 12는 본 발명의 실시예에 따라 트레이닝된 통계적 모델을 이용하여 계산 다중-물리 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 방법을 예시한다. 도 12를 참조하면, 단계들(1202 및 1204)은 환자-특정 다중-물리 계산 심장 모델의 파라미터들을 개인화하기 위해 트레이닝된 학습-기반 통계적 모델의 온-라인 사용(on-line use)을 이용하기 전에 트레이닝 단계에서 오프라인(offline)으로 구현된다.

[0050] [0060] 단계(1202)에서, 트레이닝 샘플들의 데이터베이스가 생성된다. 트레이닝 샘플들은 상이한 환자들에 대한 다수의 개인화된 전기기계 모델들을 포함할 수 있으며, 그 각각은 알려진 세트의 파라미터들 및 알려진 세트의 모델 출력들을 포함한다. 많은 시나리오(scenario)들에서 상이한 환자들로부터 이용가능한 데이터의 수가 큰 차원수의 심장 파라미터들에 대한 강건한 회귀 모델을 구축하기에는 너무 작을 수 있다는 사실로 인해, 많은 양의 트레이닝 샘플들을 생성하기 위해, 도 1 및 도 5와 관련하여 앞서 설명된 포워드 모델이 이용될 수 있다. 각각의 이용가능한 세트의 환자 데이터의 경우, 작업흐름은 다음과 같이 구현될 수 있다: 먼저, 예컨대, 앞서 설명된 도 5의 파라미터 추정 방법을 활용하여 환자의 임상학적 데이터에 대해 전기기계 모델이 교정된다. 그 다음에, 트레이닝된 통계적 모델을 이용하여 추정될 파라미터들 각각에 대해 가능한 값들의 범위가 정의되어, 모델 파라미터들의 $\dim(\theta)$ -차원 공간의 서브공간(subspace)을 산출한다. 그 다음으로, 이러한 서브공간은 균일한 그리드(uniform grid) 상에 샘플링되거나(sampled) 또는 통계적 샘플링 방법(statistical sampling method)을 이용하여 샘플링된다(가장 단순한 경우에서: 서브공간에 의해 정의된 균일한 분포로부터 또는 더 정교한 기법들을 이용하여 샘플들을 도출함). 각각의 파라미터 샘플의 경우, 시뮬레이션은 포워드 모델을 이용하여 실행되고, 그 결과가 저장된다. 이상적으로는, 모든 파라미터들이 이러한 절차에 의해 변동되어야 하지만, 이는 계산적 관점에서 실현가능하지 않을 수 있는데, 그 이유는 각각의 시뮬레이션이 상당한 양의 시간을 소비할 수 있고, 그리고 각각의 시뮬레이션에 의해 생성된 출력은 디지털적으로(digitally) 저장될 필요가 있는 환자의 아나토미의 3D 표현들의 시간적 시퀀스를 포함하기 때문이다.

[0051] [0061] 이러한 작업흐름을 활용시, N개의 시뮬레이션들의 큰 데이터베이스 $DB = \{(\mathbf{y}_i, \psi_i, \theta_i) \mid i = 1 \dots N\}$ 가 생성될 수 있으며, 여기서 모든 $i = 1 \dots N$ 이고, 동적 시스템 $f: \theta_i \rightarrow \mathbf{y}_i$ 및 역문제 $g: \mathbf{y}_i \rightarrow \theta_i$ 양쪽 모두에 대한 실측-자료 맵핑(ground-truth mapping)이 알려진다. \mathbf{y}_i 는 전기기계 모델 파라미터들 θ_i , 전기생리학 파라미터들, 심전도 및 혈류역학 변수들을 이용하여 계산된 i-번째 시뮬레이션에 대한 3D 모델들의 시간적 시퀀스이다. ψ_i 는 \mathbf{y}_i 로부터 계산된 특징들의 벡터이다.

[0052] [0062] 단계(1204)에서, 기계-학습 기반 통계적 모델은 트레이닝 샘플들에 기초해서 트레이닝된다. 동적 시스템의 출력 \mathbf{y} 로부터 생리학적으로-관련된 특징들 ψ 의 세트가 추출되며, 이는 트레이닝 동안 회귀 모델 g 를 학습하기 위해 그리고 테스트(testing) 동안 모델 파라미터들을 추정하기 위해 이용될 것이다. 이러한 특징들은, 확인되지 않는 데이터세트(dataset)들을 프로세싱(process)하는 것을 가능하게 하기 위해 임상학적 데이터로부터 관측가능한 구성에 의한 것임을 유의하는 것이 중요하다. 특징들은 동적 모델로부터의 시간에 걸친 단순한 기하학적 측정들(예컨대, 좌심실의 볼륨의 예컨대, 시간적 곡선들의 통계적 특징들) 또는 더 정교화된 기

하학적, 운동학적 및 시간적 특징들로부터 계산될 수 있다. 심장 전기생리학의 경우, ECG 특징들이 또한 추정 프로세스(process)에서 이용된다. 특징들의 목록은: 박출 계수, 박출량, 좌심실 압력(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 좌심실 볼륨(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 좌심방 압력(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 좌심방 볼륨(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 동맥 압력(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 혈액 흐름(최소, 최대, 평균, 표준 편차), 형상 디스크립터(shape descriptor)들, 심장 역학(cardiac dynamics) 디스크립터들 및 전기생리학 디스크립터들(ECG, 전기 축 등)(그러나, 이들로 한정되지 않음)을 포함할 수 있다.

[0053] [0063] 상이한 환자들 및 심박수들 사이의 특징 값들의 비교가능성을 보장하기 위해, 특징의 유형에 따라, 심장의 4-차원(3D+t) 용적측정 표현의 시간적 또는 시공간적 등록(환자의 시간적 이미징 데이터로부터의 분할된 시퀀스 또는 시물레이션의 출력)은 특징 값들을 계산하기 전에 수행될 필요가 있을 수 있다. 심장 사이클들의 길이의 차이들이 존재하는 경우 또는 심장의 다른 동적 특성들의 차이들이 존재하는 경우, 시간적 미스얼라인먼트(temporal misalignment)가 발생할 수 있다. 통상적으로, 기준 시퀀스의 시간 t에서 발생하는 이벤트(event)를 목표 시퀀스의 대응하는 시간 t'에서 발생하는 유사한 이벤트에 매칭(match)하는 것이 필요하다. 이러한 경우, 발생하는 대응 문제는 목표 및 기준 시퀀스에서의 생리학적 상태들(예컨대, 심장 확장기/심장 수축기의 종료 또는 ECG-기반 측정들)을 비교함으로써 단순하게 해결될 수 있다. 특징들 중 일부의 계산의 경우, 시간적 및 시공간적 등록과 관련하여 주의하는 것이 중요한데, 그 이유는 비정상들의 시간적 징후(signature)들이 제거되지 않아야 하기 때문이다. 이러한 경우, 하나의 옵션(option)은 심박수들만을 동기화하는 것일 것이다. 이는 먼저 박출 시간들을 동기화하고 그 다음으로 심박 정지기를 동기화함으로써 달성될 수 있다. 그러므로, 주어진 데이터세트들의 볼륨 곡선 및 압력 곡선만이 이러한 동기화를 위해 요구된다.

[0054] [0064] 회귀 모델은 데이터베이스(DB; database)의 모든 이용가능한 시물레이션들에 기초해서 트레이닝된다. 최적의 결과들을 달성하게 회귀 모델의 파라미터들을 조정하기 위해 그리드-탐색(grid-search)이 이용될 수 있다. 특정 회귀 모델의 회귀 성능을 평가하기 위해, 본 발명자들은 1명-환자-배제 교차-검증(leave-one-patient-out cross-validation) 또는 유사한 검증 기법들을 이용하여 회귀 모델의 정확성을 정량화(quantify)한다. 1명-환자-배제 교차 검증에서, 회귀 모델은 특정 환자로부터 기인하지 않는 시물레이션들만을 이용하여 학습되고, 그리고 그 모델이 양호하게 일반화하는지를 확인하기 위해 배제된 환자의 시물레이션들을 이용하여 테스트된다. 회귀 모델 g 를 학습하기 위해 그리고 \mathcal{Y} 로부터 유도되는 특징들을, 다변량 회귀 스플라인들(MARS; Multivariate Regression Splines), 지원 벡터 기계 회귀(Support Vector Machine Regression), 그래디언트 부스팅 회귀(Gradient Boosting Regression), 랜덤 포레스트(Random Forest)(랜덤화 트리들(Randomized Trees)) 회귀, 및 다변량 다항 회귀(Multivariate Polynomial Regression)와 같은 다중-물리 심장 모델의 모델 파라미터들 θ 와 연관시키기 위해 여러 통계적 방법들이 이용될 수 있다. 가능한 구현에 따르면, 단일 회귀 모델이 트레이닝되어 다중-물리 심장 모델의 파라미터들 θ 모두를 추정할 수 있다. 다른 가능한 구현에서는, 별개의 회귀 모델이 트레이닝되어 다중-물리 심장 모델의 각각의 서브-모델(sub-model)들(심장 전기생리학, 심장 생체역학 및 심장 혈류역학) 각각의 파라미터들을 추정할 수 있다. 다른 가능한 구현에서, 증가되는 차원성들을 가진 일련의 탐색 공간들에서 서브-모델들(심장 전기생리학, 심장 생체역학 및 심장 혈류역학) 중 하나 또는 그 초과에 대해 회귀 함수들을 트레이닝함으로써 효율성을 증가시키기 위해 마지널 공간 학습 접근방식(marginal space learning approach)이 이용될 수 있다.

[0055] [0065] 단계(1206)에서, 다중-물리 계산 심장 모델의 파라미터들은 트레이닝된 학습-기반 통계적 모델을 이용하여 환자에 대해 개인화된다. 특히, 앞서 설명된 특징들은 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 측정치들로부터 추출되고, 단계(1204)에서 트레이닝된 회귀 함수 g 는 추출된 특징들에 기초해서 모델 파라미터들을 추정하기 위해 이용된다. 가능한 구현에 따르면, 환자-특정 해부학적 모델은 이러한 개인화 단계(도 2의 단계(204) 참조) 이전에 추출되며, 특징들은 동적 환자-특정 해부학적 모델로부터 추출된다. 가능한 구현에서, 트레이닝된 회귀 모델은 다중-물리 모델에 대한 모델 파라미터들의 전체 세트를 추정할 수 있다. 다른 가능한 구현에서, 별개의 트레이닝된 회귀 모델이 심장 전기생리학 모델, 심장 생체역학 모델 및 심장 혈류역학 모델 각각에 대한 파라미터들을 추정하기 위해 이용될 수 있다. 다른 가능한 구현에서, 서브-모델들 중 하나 또는 그 초과에 대한 파라미터들은 트레이닝된 회귀 함수를 이용하여 추정될 수 있고, 서브-모델들 중 하나 또는 그 초과에 대한 파라미터들은 앞서 논의된 역문제 기법들을 이용하여 포워드 시물레이션들에 기초해서 추정될 수 있다.

[0056] [0066] 도 13은 본 발명의 실시예에 따라 다중-물리 심장 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 마지널 공간 학습 파이프라인을 예시한다. 이러한 맥락에서, 마지널(marginal)은, 본 발명자들이 먼저 아나토미를, 그 다음

으로 전기생리학을, 그 다음으로 혈류역학을, 그리고 마지막으로 생체역학을 수행할 것임을 의미한다. 프로세스는 추정치들을 정교화하기 위해 반복될 수 있다. 이러한 방식으로, 문제의 차원성이 감소되고 그리고 기계 학습 접근방식이 가능해진다. 주어진 환자에 대한 전기기계 모델 파라미터들 $\theta = (\theta_a, \theta_e, \theta_b, \theta_h)$ 의 전체 세트를 개인화하기 위해, 마지막 공간 학습 접근방식이 활용될 수 있는데, 그 이유는 동일한 시간에서의 모든 $\dim(\theta)$ 파라미터들의 무차별적 개인화(brute-force personalization)는 효율적이지 않을 수 있고, 추정된 파라미터들의 감소된 정확도를 초래할 수 있기 때문이다. 도 13의 마지막 공간 학습 파이프라인은 더 단순한 표현을 위해 심장 생체역학 모델 개인화에 초점을 맞춘다. 마지막 공간 학습은 생체역학 모델 파라미터들 θ_b 의 개인화를 전기생리학적 (θ_e), 해부학적 (θ_a) 및 혈류역학적 (θ_h) 모델 개인화 프로세스로부터 디커플링(decoupling)함으로써 행해진다. 도 13의 파이프라인의 하나의 양상(생체역학)에 대한 초점은 접근방식을 제한하지 않는데, 그 이유는 그것이 모델의 다른 컴포넌트들로 또한 확장될 수 있기 때문임이 이해될 것이다.

[0057]

[0067] 도 13을 참조하면, 1310에서, 해부학적 모델 파라미터들 θ_a 는, 도 2의 단계(204)와 관련하여 앞서 설명된 바와 같이, 강건한 기계-학습 접근방식을 이용하여 의료 이미지 데이터로부터 섬유 아키텍처를 포함하는 환자-특정 아나토미를 나타내는 용적측정 메시지를 추정함으로써 목표화된다. 1320에서, 전기생리학적 모델 파라미터들 θ_e 는, ECG, 심장내막 맵핑(endocardial mapping) 및 동적 이미지들과 같은 임상학적 데이터를 활용하는 역문제 방법들을 이용함으로써, 또는 더 효율적으로는 통계적 학습 기법들을 이용하여 백워드 ECG 모델(backward ECG model)을 학습함으로써 임상학적 관측들에 대해 조정된다. 1330에서, 생체역학 모델 파라미터들 θ_b 의 개인화의 경우, 데이터베이스(DB; database)의 모든 이용가능한 시뮬레이션들에 기초해서 트레이닝되는 회귀 모델은 환자의 의료 이미지 데이터 및 임상학적 데이터로부터 추출된 특징들에 기초해서 생체역학 모델 파라미터들 θ_b 를 추정하기 위해 이용된다. 도 14는 심장 생체역학 파라미터들을 추정하기 위한 예시적 회귀 모델을 예시한다. 도 14에 도시된 바와 같이, 회귀 모델(1400)은 동적 전기기계 모델 \mathbf{y} 로부터 유도되는 입력 특징들에 기초해서 생체역학 모델 파라미터들 θ_b 를 추정하기 위해 트레이닝되는 학습 기반 통계적 모델 \mathbf{g} 이다. 생체역학 모델 파라미터들 θ_b 를 추정하기 위한 회귀 모델은 도 12의 단계(1204)에서 앞서 설명된 바와 같이 트레이닝될 수 있다. 도 13을 다시 참조하면, 1340에서, 혈류역학 모델(흐름) θ_h 는 측정된 유입 및 혈류역학 모델에 대한 입력으로서의 유출들을 제공함으로써 임상학적 데이터로부터 직접적으로 개인화된다. 모델 개인화의 출력은 환자-특정 다중-물리 심장 모델(1350)이다.

[0058]

[0068] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 다중-물리 계산 심장 모델의 파라미터들을 개인화하기 위해 2-단계 교정-개인화 접근방식이 이용될 수 있다. 2-단계 교정-개인화 접근방식은 예측된 파라미터들을 정교화하기 위해 통계적 학습 기법들을 일반적 최적화와 결합한다. 특히, 제 1 단계에서, 학습된 통계적 모델은 전기기계 모델 파라미터들을 교정하기 위해 전기기계 모델 파라미터들의 초기 추정치를 제공하는데 활용된다. 학습된 통계적 모델을 이용하여 추정된 파라미터들이 특정 개인화 문제의 전역적 최적의 매력 영역 내에 놓이는 것으로 가정될 수 있다. 따라서, 제 2 단계에서, 기계-학습-기반 파라미터들은 앞서 설명된 역연산 방법(inverse operation method)들과 같은 역 최적화 방법에 대한 초기 시작점으로서 기능한다. 이러한 역 최적화 방법은 예컨대, 측정된 심장 움직임과 시뮬레이팅된 심장 움직임 사이의 불일치를 최소화하는 비용 함수를 활용하는 그래디언트-하강(gradient-descent) 또는 더 정교한 그래디언트-프리 기법들에 기초할 수 있다. 2-단계 접근방식의 출력은 개인화된 모델, 즉, (주어진 비용 함수에 대한) 최적의 환자-특정 전기기계 모델 파라미터들의 세트이다.

[0059]

[0069] 트레이닝을 위해 시뮬레이팅된 모델들로부터 계산된 특징들, 및 테스트를 위해 실제 임상학적 데이터의 세트로부터 계산된 특징들을 이용시, 기계 학습의 근본적인 가정이 위반되는데, 즉: 트레이닝 및 테스트(test) 데이터가 동일한 분포로부터 비롯되지 않으며, 그 이유는 시뮬레이팅된 데이터가 실제 임상학적 데이터에 완전히 상응하지 않을 수 있기 때문이다. 그러므로, 트레이닝된 모델 \mathbf{g} 를 실제 임상학적 데이터에 적용시키기 위해 도메인 적응 기법(domain adaptation technique)들이 이용될 수 있다. 공변량 시프트(Covariate Shift)는, 실제 샘플들에 의해 주어진 실제 도메인 분포에 기초해서 트레이닝 동안 시뮬레이팅된 샘플들을 재-가중(re-

weighting)함으로써 이러한 문제를 해결한다. 개별 샘플 가중치들을 지원하는 임의의 분류 또는 회귀 방법이 이러한 접근방식에서 이용될 수 있다. 도메인 적응에 대한 다른 해결책들은, 시뮬레이션된 데이터가 주어진 표현을 먼저 학습하고 그리고 그 다음으로 실제 샘플들이 주어진 실제 데이터에 대한 표현 파라미터들을 학습하기 위해, 전이 학습(Transfer Learning)의 개념을 활용한다. 따라서, 충분한 수의 샘플들이 이용가능한 학습 도메인으로부터의 지식은, 본 발명자들이 단지 적은 수의 샘플들만을 가진 실제 도메인에 전이된다. 후자의 접근방식들은 잠재적으로, (예컨대, 어떠한 압력 측정치들로 이용가능하지 않은 경우들에서) 온라인 추정 손실 데이터(missing data)를 처리하기 위해 또한 이용될 수 있다.

[0060]

[0070] 앞서 설명된 바와 같이 특징들의 하나의 세트로부터 다른 세트(시뮬레이션된 데이터로부터 실제 데이터로) 지식을 전이하는 것 외에, 포워드 모델로부터 포워드 모델로의 다른 전이가 또한 커버된다(covered). 이러한 전이가 유용할 수 있는 여러 시나리오들이 존재한다. 예컨대, 본 발명자들이, 매우 상세하고 그에 따라 계산적으로 고비용의 포워드 모델 A로부터의 시뮬레이션들로부터 컴파일되는(compiled) 큰 데이터베이스 DB_A를 갖지만, 일부 이유로(예컨대, 치료 계획의 초기 단계 동안, 감소된 계산 시간을 위해 정확도를 희생하기를 원하는 경우) 덜 복잡한 모델 B를 이용하려고 의도하는 경우를 고려한다. 본 발명자들은 DB_A로부터 많은 수의 튜플(tuple)들을 재사용하고 그리고 B에 대해서는 상당히 작은 데이터베이스 DB_B만을 생성함으로써, 후자에 대한 역문제 g_B를 학습하는 프로세스의 속도를 증가시킬 수 있으며, 여기서 $|DB_A| \gg |DB_B|$ 이다. 그 다음으로, 본 발명자들은, 앞서의 문단에서 설명된 바와 같은 전이 학습 또는 도메인 적응 기법들을 활용함으로써 달성될 수 있는, DB_B의 도메인으로 DB_A의 특징들(도메인)의 세트를 전이할 필요가 있다. 이후에, 본 발명자들은 g_B를 학습하기 위해 DB_A로부터 전이된 지식을 포함할 수 있다. 본 발명이 앞서 설명된 접근방식을 이용함으로써 포워드 모델로부터 포워드 모델로 지식 전이를 수행하는 것으로 제한되지 않음을 유의한다. 예컨대, g_B를 개선하기 위해 역 통계적 모델(inverse statistical model) g_A를 직접적으로 이용하는 다른 기법들이 또한 상당한 이득들을 제공할 수 있다.

[0061]

[0071] 도 12를 다시 참조하면, 단계(1208)에서, 개인화된 파라미터들의 불확실성이 데이터베이스의 트레이닝 샘플들에 기초해서 추정된다. 설명된 역문제의 고유한 불확실성, 즉, 전기기계 모델 파라미터들의 불확실성은 N개의 시뮬레이션들의 데이터베이스 $DB = \{(\mathbf{y}_i, \psi_i, \theta_i) \mid i = 1 \dots N\}$ 를 활용하여 분석될 수 있으며, 여기서 역맵핑(inverse mapping) \mathcal{g} 가 알려져 있다. 많은 수의 시뮬레이션들을 포함하는 이러한 데이터베이스는 앞서 단계(1202)에서 설명된 바와 같이 컴파일링될 수 있다. 특징 벡터들 $\{\psi_i\}$ 는 z-스코어(z-score)를 활용하여 DB에서 모든 엔트리들(entries) 간에 정규화된 컴포넌트-방식(normalized component-wise)일 수 있다. 본원에서 설명되는 접근방식은 회귀 정확도에 대한 상한계(upper bound)의 계산을 허용한다. 먼저, 임의적인 튜플 $(\mathbf{y}', \psi', \theta') \in DB$ 이 선택되고, 모든 $\psi \in DB$ 간의 ψ' 의 k개의 최근접 이웃들의 세트 $S_{\psi'}$ 가 계산된다. 이제, 각각의 $\psi'' \in S_{\psi'}$ 에 대해, 대응하는 $\theta'' \in DB$ 가 데이터베이스에서 룩업되고(looked up), 그러한 k개의 파라미터 벡터들 간의 분산 $\sigma_{\psi'}$ 가 계산된다. $\sigma_{\psi'}$ 는 큰 $N \rightarrow \infty$ 에 대한 역 전기기계 문제의 고유한 불확실성에 대한 양호한 국부적 추정치이다. 그 문제의 고유한 불확실성에 대한 더 전역적인 관점을 획득하기 위해, 이러한 절차는 특징-공간의 여러 관심 포인트들에 대해 반복될 수 있다.

[0062]

[0072] 심장 모델의 내부 파라미터들 θ 을 예측하는 것에 추가하여, 예측 값의 불확실성이 추정될 수 있다. 앞서 이미 설명된 접근방식이 상한계를 제공한다. 유리한 실시예에 따르면, 랜덤화 트리 회귀 모델에 의한 예측과 연관된 불확실성을 추정하는 방법이 활용될 수 있다. 시뮬레이션들의 데이터베이스를 이용한 랜덤화 트리 회귀 모델의 트레이닝 동안, 트리들의 앙상블(ensemble)이 성장된다. 각각의 트리 내에서, 트리에 전달되는 트레이닝 샘플들을 분할시킴으로써 정보 이득을 최대화하기 위해, 자신의 뿌리 노드(root node)로부터 시작해, (임계치 및 모든 특징들 ψ 의 세트로부터 선택된 특징에 기초해서) 최상의 분할이 선택된다. 이러한 프로세스는 트리가 사용자-특정 깊이까지 성장될 때까지 재귀적으로 반복된다. 그 다음으로, 각각의 잎(leaf)은 예측들의 세트를 포함할 것이고, 여기서 예컨대, 예측들의 평균은 나중에 회귀 값으로서 이용될 것이다. 불확실성의

측정치로서, 하나의 잎 내의 (또는 상이한 트리들로부터의 다수의 잎들의 선형 결합으로서) 예측들의 변동이 계산될 수 있다.

[0063] [0073] 도 15는 계산된 특징들 ψ 에 기초해서 가상적인 1차원 전기기계적(EM; electromechanical) 모델 파라미터를 추정하기 위해 적합화된, 증명의 목적들을 위한 회귀 트리의 단순한 예를 예시한다. 테스트 시간 동안, 확인되지 않은 샘플 ψ^* 이 트리를 통해 전달되어 잎 노드에 도달하고, 여기서 가상적인 파라미터에 대한 트레

이닝 동안 생성된 예측된 값들의 세트가 이용가능하다. 이러한 샘플이 특징 값들로서 $(a = 5; b = 10) \in \psi^*$ 를 포함하는 경우, 이는 잎 노드 N_{31} 에 도달할 것이다. 그 다음으로, 가상적인 파라미터에 대한 예측은 $N_{31}: (15 + 20 + 23 + 30)/4 = 22$ 에서의 예측들의 평균일 것이고, 불확실성은 표준 편차:

$$\sqrt{(15 - 22)^2 + (20 - 22)^2 + (23 - 22)^2 + (30 - 22)^2} = 5.43$$

로서 계산될 수 있다. 실제 시나리오에서, 트리들의 앙상블은 각각의 샘플에 대해 횡단되어야 하며, 결과적인 불확실성 측정치들은 어그리게이팅되어야 (aggregated)(예컨대, 평균되어야) 한다.

[0064] [0074] 도 12를 다시 참조하면, 단계(1210)에서 트레이닝 샘플들의 데이터베이스가 업데이트된다(updated). 특히, 일단 다중-물리 심장 모델의 파라미터들이 개인화되면, 결과적인 환자-특정 다중-물리 심장 모델이 데이터베이스에 저장되고 그리고 학습-기반 통계적 모델을 재-트레이닝(re-train)하기 위해 추가의 트레이닝 샘플로서 이용될 수 있다. 단계(1212)에서, 추정된 모델 파라미터들 및 그들의 불확실성이 시각화된다. 예컨대, 추정된 파라미터들 및 그들의 불확실성은 3D, 컬러-코딩 맵(color-coded map)들, 표들, 및 공간적/시간적 플롯(spatial/temporal plot)들을 통해 시각화될 수 있다.

[0065] [0075] 회귀 정확도에 대한 예시적인 결과들은 확장성 심근병증(DCM; dilated cardiomyopathy)을 앓고 있는 10 명의 환자들로부터 비롯된 $N = 1500$ 개의 시뮬레이션들의 트레이닝 데이터베이스(DB; database) 상에서 1명-환자-배제 교차 검증을 이용하여 본 발명자들에 의해 계산되었다. 본 발명자들은 이러한 실험에서 2개의 생체역학 파라미터들, 즉, 활성 응력의 하나의 파라미터: 좌심실에서의 근세포들의 최대 수축 σ_{LV} , 및 하나의 비활성 특성: 영률 E 의 추정에 초점을 맞췄다. 각각의 환자에 대해, 도 12의 단계(1202)에서 설명된 데이터 생성 작업을 이용하여 150개의 시뮬레이션들이 계산되었다. 관심 파라미터들(σ_{LV} 및 E) 양쪽 모두에 대해, 그들의 값들은 교정된 값의 $\pm 30\%$ 만큼 변동되었다. 모든 환자들에 걸쳐, σ_{LV} 는 105 kPa 내지 363 kPa의 범위였고, E 는 210 kPa 내지 541 kPa의 범위였다. σ_{LV} 및 E 에 대한 값들은 앞서 언급된 범위들에 의해 정의된 균일한 분포들로부터 도출되었다. 환자들에서 관측된 심방 및 동맥 압력에서의 변동성을 캡처(capture)하기 위해, 본 발명자들은 또한, 모델의 프리-로드(pre-load) 및 포스트-로드(post-load) 파라미터들을 $\pm 10\%$ 만큼 변동시켰다. 도 16은 전체 데이터베이스에 걸쳐 좌심실의 압력 곡선들(1602) 및 볼륨 곡선(1604)들에서의 변동들을 예시한다. 도 17은, E 및 θ 의 모든 다른 파라미터들은 일정하게 유지되지만, σ_{LV} 에 대한 큰 값 (행(1702)) 및 σ_{LV} 에 대한 작은 값(행(1704))을 이용하여 수행된 시뮬레이션들의 시간적 시퀀스들로부터 상이한 시간 포인트들에서 변형된 아나토미의 예시적 3D 표현들을 예시한다. 도 17에서, 행(1702)의 시뮬레이션들은 $\sigma_{LV} = 360$ kPa를 이용하여 수행되고, 행(1704)의 시뮬레이션들은 $\sigma_{LV} = 190$ kPa를 이용하여 수행된다.

[0066] [0076] 3개의 상이한 통계적 학습 기법들(랜덤 포레스트, 그래디언트 부스팅 및 1차 다항 회귀)이 테스트되었다. 그 결과들은 예측된 값 대 실측자료(ground truth) 값의 절대 오차들로서 표 1 및 표 2에서 도시된다. 활성 파라미터 σ_{LV} 의 경우, 다항 회귀는 데이터베이스(DB; database)를 생성하기 위해 이용되는 σ_{LV} 파라미터들의 전체 범위의 8% 미만의 평균 오차로 최상의 결과들을 달성하는 반면, 랜덤 포레스트 회귀는 DB의 모든 비활성 파라미터 E 값들의 범위에 대해 대략 14%의 평균 오차로 비활성 파라미터 E 에 대한 최상의 결과들을 산출한다. 이러한 결과들은 파라미터 추정을 위해 제안된 데이터-중심 접근방식의 실현가능성을 증명한다.

방법	테스팅			트레이닝		
	평균	표준	최대	평균	표준	최대
랜덤 포레스트	32.6	22.1	94.5	3.58	3.24	24.6
그래디언트 부스팅	31.4	24.9	119	2.52	1.96	12.2
다항 회귀	19.3	16.9	128	9.94	9.03	66.4

표 1: 활성 파라미터 σ_{LV} [kPa]의 회귀 정확도에 대한 예비 결과들

[0067]

방법	테스팅			트레이닝		
	평균	표준	최대	평균	표준	최대
랜덤 포레스트	47.4	35	179	7.58	6.42	63.1
그래디언트 부스팅	66	43.9	218	5.29	4.19	25.7
다항 회귀	134	85.9	485	24	21.2	179

표 2: 비활성 특성 E [kPa]의 회귀 정확도에 대한 예비 결과들

[0068]

[0069]

[0077] 기계-학습 기반 파라미터 추정에 대해 앞서 설명된 프레임워크가 주어지면, 본 발명의 실시예들은 단지 환자-특정 전역적, 구역적, 또는 공간적 파라미터들만을 추정하는 것으로 제한되는 것이 아니라, 국부화된 특징들(구역적 움직임, 구역적 변형률 등)을 이용하여 공간적 제약들을 가진 패치-방식 매니폴드 학습(patch-wise manifold learning)(각각의 구역에 대한 통계적 모델을 학습)과 같은 조대-미세(coarse-to-fine) 개인화 전략들을 또한 수행할 수 있다. 본 발명의 실시예들이 심장 전기기계기술에 대한 파라미터들을 추정하기 위해 활용되지만, 본 발명은 이들로 제한되지 않으며, 이첨판 또는 대동맥판, 간, 폐 등과 같은 임의의 장기 및 기능에 유사하게 적용될 수 있다. 앞서 설명된 접근방식은 또한, 진단과 이미징으로부터 탄력성 및 점성 추정을 위해 이용될 수 있다. 이러한 경우, 모델은 진단과 전과 모델일 것이며, 관측되는 특징들은 변위 맵들일 것이다.

[0070]

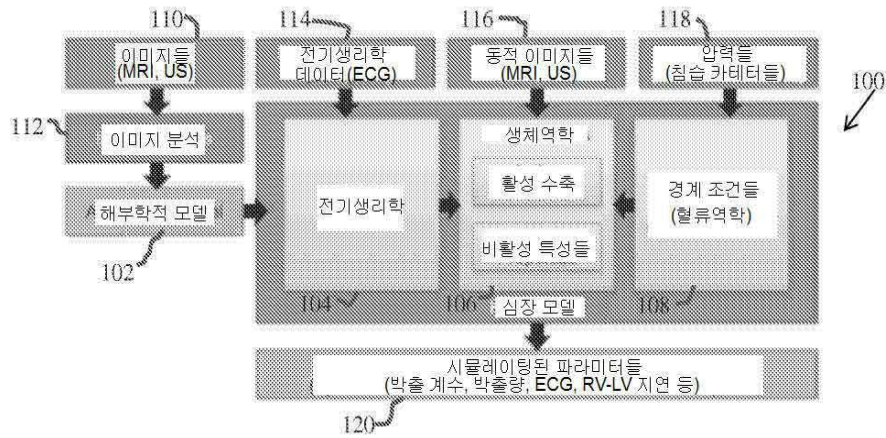
[0078] 심장 기능을 시뮬레이팅하고 다중-물리 계산 심장 모델의 파라미터들을 개인화하기 위한 앞서-설명된 방법들은 잘-알려진 컴퓨터 프로세서(computer processor)들, 메모리 유닛(memory unit)들, 저장 디바이스(storage device)들, 컴퓨터 소프트웨어(computer software) 및 다른 컴포넌트들을 이용하여 컴퓨터 상에서 구현될 수 있다. 이러한 컴퓨터의 고레벨 블록도가 도 18에 예시된다. 컴퓨터(1802)는 프로세서(1804)를 포함하며, 프로세서(1804)는 컴퓨터(1802)의 전체적인 동작을 정의하는 컴퓨터 프로그램 명령(computer program instruction)들을 실행시킴으로써 이러한 동작을 제어한다. 컴퓨터 프로그램 명령들은 저장 디바이스(1812)(예컨대, 자기 디스크(magnetic disk))에 저장되고 그리고 컴퓨터 프로그램 명령들의 실행이 요구되는 경우 메모리(1810)에 로딩될(load) 수 있다. 따라서, 도 1, 도 2, 도 3, 도 5, 도 7, 도 8, 도 12 및 도 13의 방법들의 단계들은 메모리(1810) 및/또는 저장소(1812)에 저장된 컴퓨터 프로그램 명령들에 의해 정의되고 그리고 컴퓨터 프로그램 명령들을 실행하는 프로세서(1804)에 의해 제어될 수 있다. CT 스캐닝 디바이스(CT scanning device), C-암 이미지 포착 디바이스(C-arm image acquisition device), MR 스캐닝 디바이스, 초음파 디바이스 등과 같은 이미지 포착 디바이스(1820)는 이미지 데이터를 컴퓨터(1802)에 입력하기 위해 컴퓨터(1802)에 연결될 수 있다. 이미지 포착 디바이스(1820) 및 컴퓨터(1802)를 하나의 디바이스로 구현하는 것이 가능하다. 이미지 포착 디바이스(1820) 및 컴퓨터(1802)가 네트워크를 통해 무선으로 통신하는 것이 또한 가능하다. 컴퓨터(1802)는 또한 네트워크를 통해 다른 디바이스들과 통신하기 위해 하나 또는 그 초과 네트워크 인터페이스(network interface)들(1806)을 포함한다. 컴퓨터(1802)는 또한 컴퓨터(1802)와의 사용자 상호작용을 가능하게 하는 다른 입력/출력 디바이스들(1808)(예컨대, 디스플레이(display), 키보드(keyboard), 마우스(mouse), 스피커(speaker)들, 버튼(button)들 등)을 포함한다. 이러한 입력/출력 디바이스들(1808)은 이미지 포착 디바이스(1820)로부터 수신된 볼륨들에 주석을 달기 위해 주석첨부 도구(annotation tool)로서 컴퓨터 프로그램들의 세트와 함께 이용될 수 있다. 당업자는, 실제 컴퓨터의 구현이 다른 컴포넌트들을 또한 포함할 수 있고, 그리고 도 18이 예시적 목적들을 위한 이러한 컴퓨터의 컴포넌트들 중 일부의 고레벨 표현임을 인식할 것이다.

[0071]

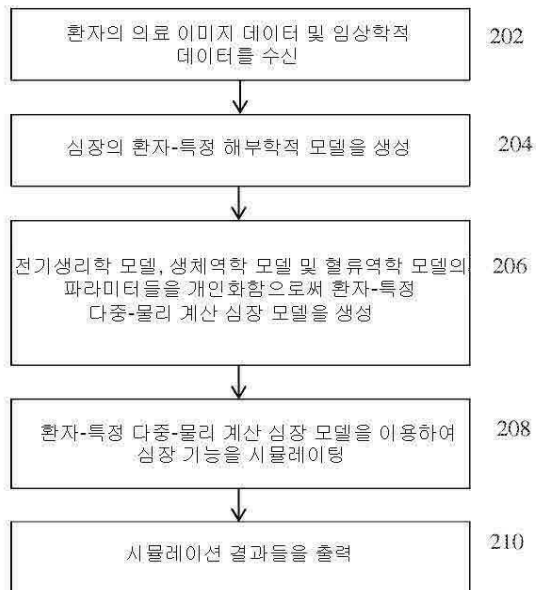
[0079] 전술한 상세한 설명은 모든 점에서 제한적인 것이 아니라 예시적이고 전형적인 것으로서 이해될 것이며, 본원에서 개시되는 본 발명의 범위는 상세한 설명으로부터 결정되는 것이 아니라, 특허법에 의해 허용된 전체 범위에 따라 해석되는 바와 같이 청구항들로부터 결정될 것이다. 본원에서 도시되고 설명되는 실시예들은 단지 본 발명의 원리들의 예시이며 본 발명의 범위 및 사상으로부터 벗어남이 없이 다양한 변형들이 당업자들에 의해 구현될 수 있음이 이해될 것이다. 당업자들은 본 발명의 범위 및 사상으로부터 벗어남이 없이 다양한 다른 특징 결합들을 구현할 수 있다.

도면

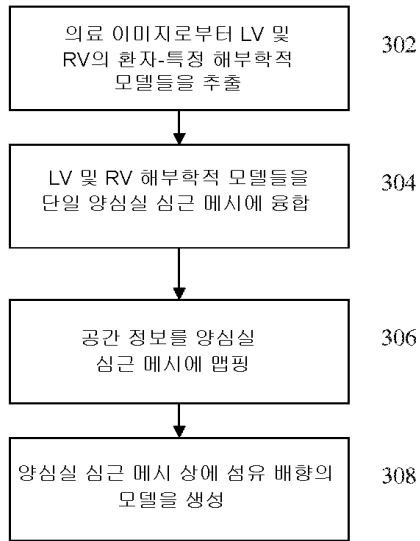
도면1



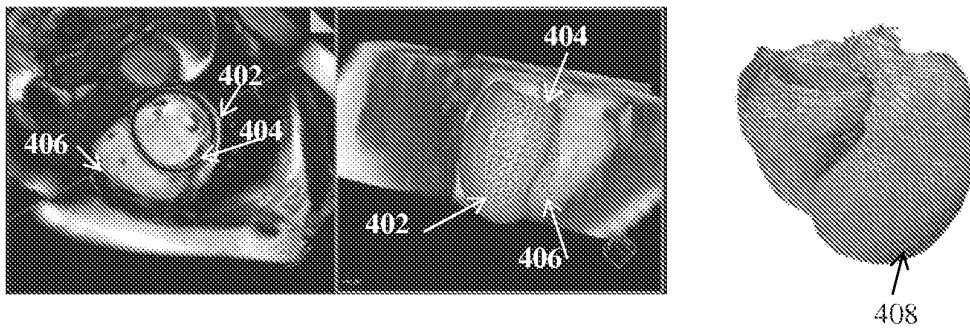
도면2



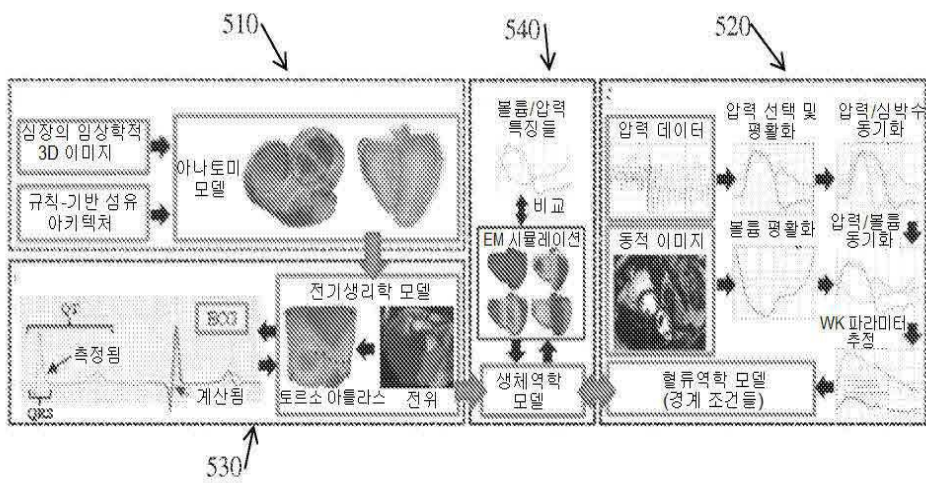
도면3



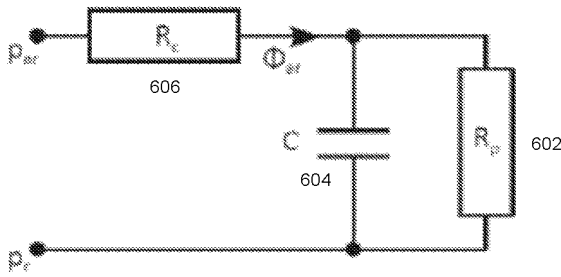
도면4



도면5



도면6



도면7

알고리즘 1 EP 개인화 작업흐름

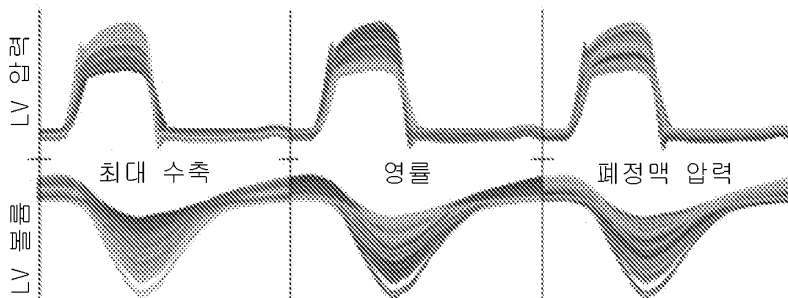
- 700 → 요구됨: 초기치 τ_{cl}^0 및 확산률 c_M^0, c_L^0, c_R^0
- 701 → 1: $\tau_{cl}^1 = \tau_{cl}^0 + \Delta_{QT,m} - \text{calcQT}(\tau_{cl}^0, c_M^0, c_L^0, c_R^0)$
- 702 → 2: $\kappa^* = \text{argmin}_{\kappa} (\Delta_{QRS,m} - \text{calcQRS}(\tau_{cl}^1, \kappa(c_M^0, c_L^0, c_R^0)))$
- 703 → 3: $(c_M^*, c_L^*, c_R^*) = \kappa^*(c_M^0, c_L^0, c_R^0)$
- 704 → 4: $\alpha_m^* = \text{argmin}_{\alpha_m} (\alpha_m - \text{calcEA}(\tau_{cl}^1, c_M^*, c_L^*, c_R^*))$
- 705 → 5: $\tau_{cl}^* = \tau_{cl}^1 + \Delta_{QT,m} - \text{calcQT}(\tau_{cl}^1, c_M^*, c_L^*, c_R^*)$
- 706 → 6: 개인화된 EP 파라미터들 $\tau_{cl}^*, c_M^*, c_L^*$ 및 c_R^* 을 리턴

도면8

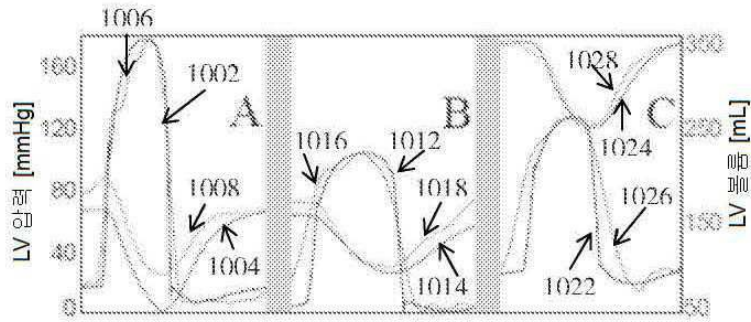
알고리즘 2 역학 개인화 작업흐름(LV)

- 800 → 요구됨: 초기치 σ^0, E^0 및 p_{PV}^0
- 801 → 1: $p_{PV}^* = p_{PV}^0 + \min p_m - \min \text{calcPr}(\sigma^0, E^0, p_{PV}^0)$
- 802 → 2: $\sigma^*, E^* = \text{argmin}_{\sigma, E} \xi((p_m, v_m), \text{calcPrVol}(\sigma, E, p_{PV}^*))$
- 803 → 3: 개인화된 파라미터들 σ^*, E^* 및 p_{PV}^* 을 리턴

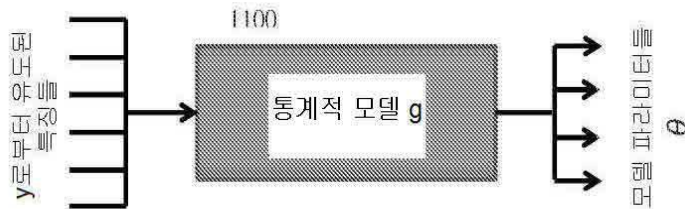
도면9



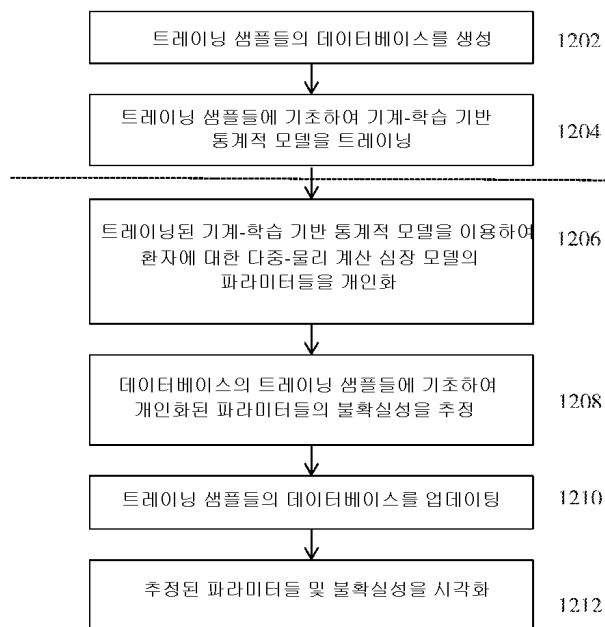
도면10



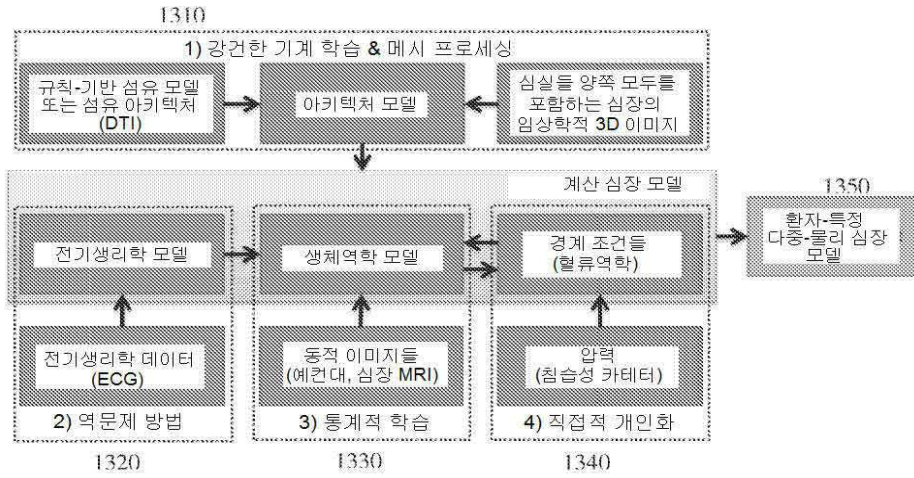
도면11



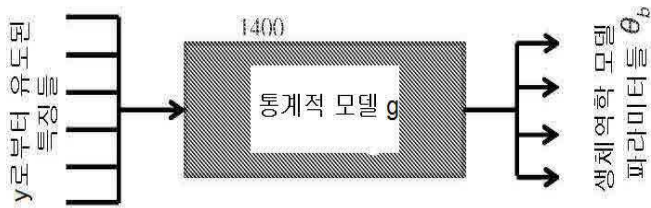
도면12



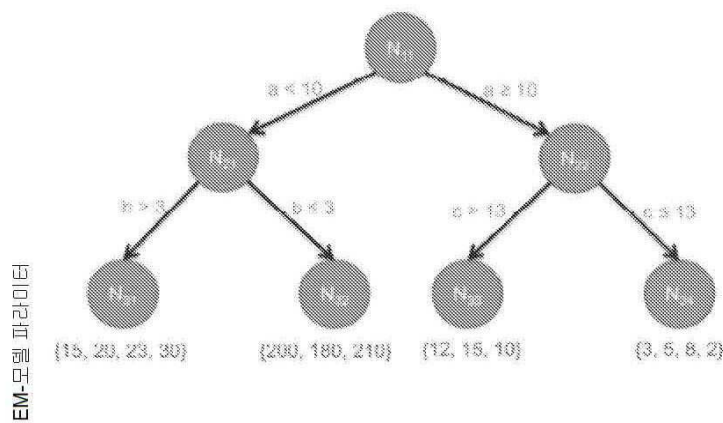
도면13



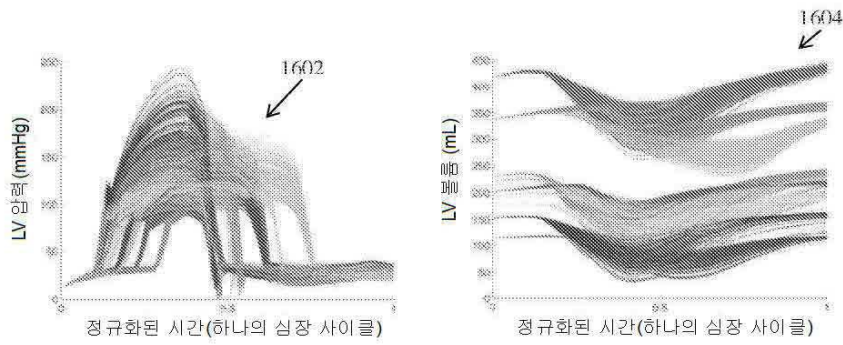
도면14



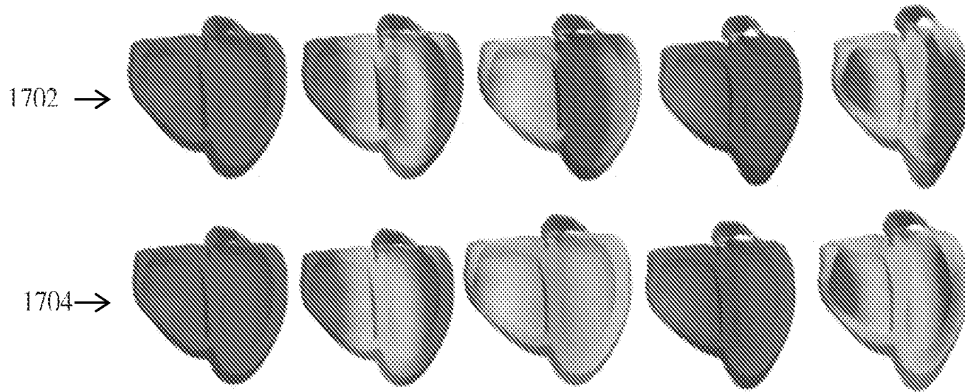
도면15



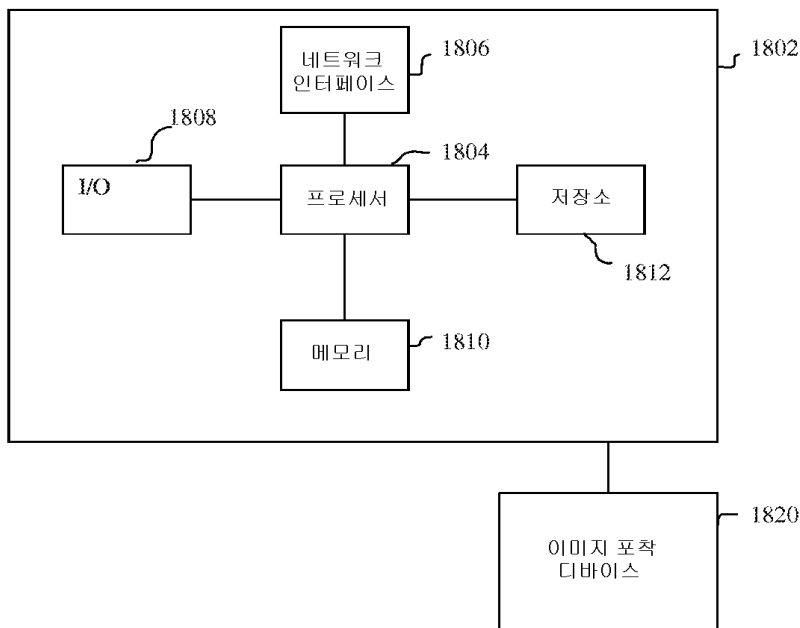
도면16



도면17



도면18



专利名称(译)	用于从医学图像和临床数据估计生理心脏测量值的系统和方法		
公开(公告)号	KR101855369B1	公开(公告)日	2018-05-08
申请号	KR1020167008156	申请日	2014-08-28
[标]申请(专利权)人(译)	西门子保健有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	西门子医疗geem BEHA		
当前申请(专利权)人(译)	西门子医疗geem BEHA		
[标]发明人	NEUMANN DOMINIK 노이만도미니크 MANSI TOMMASO 만시토마소 GRBIC SASA 그르빅사사 GEORGESCU BOGDAN 조르제스쿠보그단 KAMEN ALI 카멘알리 COMANICIU DORIN 코마니시우도린 VOIGT INGMAR 포크트잉마르		
发明人	노이만,도미니크 만시,토마소 그르빅,사사 조르제스쿠,보그단 카멘,알리 코마니시우,도린 포크트,잉마르		
IPC分类号	G06F19/00 A61B5/00 A61B5/02 A61B5/04 A61B5/055 A61B8/08 G06N5/00 G09B23/28		
CPC分类号	G16H50/50 A61B5/02 A61B5/04 A61B5/055 A61B8/0883 A61B5/0044 G09B23/288 G06N5/003 A61B2576/023 G16H30/40 G16H50/20		
代理人(译)	专利法的人和别人		
优先权	61/870849 2013-08-28 US 61/882764 2013-09-26 US		
其他公开文献	KR1020160060657A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于从医学图像和临床数据估计生理心脏测量值的方法和系统。从患者的医学图像数据生成患者特定的心脏解剖模型。患者特异性多物理计算心脏模型基于患者的医学图像数据和临床测量，例如心脏电生理学模型，心脏生物力学模型和心脏生物力学模型。通过个性化患者特异性解剖模型的参数来建模或心脏血液动力学模型。使用患者特异性多物理计算心脏模型模拟患者的心脏功能。可以通过基于前向模型模拟的逆问题算法来个性化参数，或者可以使用基于机器学习的统计模型来个性化参数。

