

다중모달리티 영상정합기반 뇌 해마영역 기능대사 정량분석*

김민정, 최유주, 김명희
이화여자대학교 컴퓨터학과
e-mail : {kimmj, choirina, mhkim}@ewha.ac.kr

Quantitative Analysis of Metabolism for Brain Hippocampus based on Multi-modality Image Registration

Min-Jeong Kim, Yoo-Joo Choi, Myoung-Hee Kim
Dept. of Computer Science & Engineering, Ewha Womans University

요 약

해마를 비롯하여, 뇌 기능과 밀접한 관련을 가지는 뇌 하위조직의 분석에 대한 최근 연구로 MR 영상 등의 해부학적 영상으로부터의 볼륨 추출, 형상 복원, 대칭성 비교 등을 들 수 있다. 이러한 연구들은 뇌의 해부학적 정보에만 의존함으로써 관심영역에 대한 신진대사 등의 분석에 한계를 가진다. 본 논문에서는 뇌 해마영역에 대하여 해부학적, 기능적 특성의 동시 분석이 가능한 프로시저를 제안한다. 먼저 해부학적 영상과 기능적 영상의 다중모달리티 영상정합을 수행하고 이를 기반으로 해마 SPECT 볼륨이 추출되며, 나아가 체적 측정 및 강도 분포 등의 정량분석을 수행함으로써 해부학적 영역의 기능정보에 대한 직관적이며 객관적인 분석이 가능하도록 하였다.

1. 서론

뇌 하위조직(subsystem)의 해부학적 형상과 뇌 기능 및 질환과의 상관관계는 질환의 진단 및 예방을 위해 널리 연구되어 오고 있다. 특히 MR 영상에서의 해마(hippocampus) 영역의 분석은 해마가 기억, 감정, 학습 등의 뇌 기능과 밀접한 관계가 있다는 점에서 매우 중요하다[1-4].

해마는 뇌의 해부학적 하위조직 중 매우 국소적이면서 주변 구조들과 복잡하게 연결된 영역으로, 기존의 해마 분석을 위한 연구는 MR 등의 해부학적 뇌영상으로부터의 해마영역의 효율적인 분할 또는 정상인군-환자군간 형상 및 해마 좌우형상의 대칭성 비교 등에 대하여 수행되어지고 있다[5-9]. 이러한 연구들은 해마의 해부학적 구조 및 형상에 대한 정보를 제공하는 것으로 국한되어 형상과 기능간의 직관적 상관관계를 나타내지 못한다.

본 논문에서는 해마영역에 대해 형태적, 기능적 분

석을 가능하게 하는 프로시저를 제안한다. 먼저 뇌 기능적 영상과 해부학적 영상의 정합을 수행함으로써 뇌의 해부학적 영역에 대한 기능 정보의 대응을 수행한다. 이를 기반으로 해마의 해부학적 영역에 해당하는 기능영상정보를 추출함으로써 해마영역에서의 혈류대사 등 질환과 밀접한 관련이 있는 기능적 정보를 제공하고자 하였으며, 체적 측정과 강도 분포 등 형태와 기능정보에 대한 정량적 분석을 수행하였다. 그림 1에 전체 프로시저를 나타내었다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2 장에서는 뇌 영역과 해마영역 분할 및 해부학적 해마영역에 해당하는 기능영상 정보의 대응을 위한 MR-SPECT 영상정합기법에 대해 기술하고, 3 장에서는 해마영역의 기능영상정보의 정량분석 방법에 대하여 설명한다. 4 장에서는 기술된 방법에 의해 정상인과 환자영상으로부터의 해마분석결과를 보여주고, 5 장에서 본 논문의 결론을 맺는다.

* 본 연구는 부분적으로 과학기술부 국가지정연구실사업(NRL)과 정보통신부 대학정보통신연구센터(ITRC)육성지원사업의 지원에 의해 수행되었음.

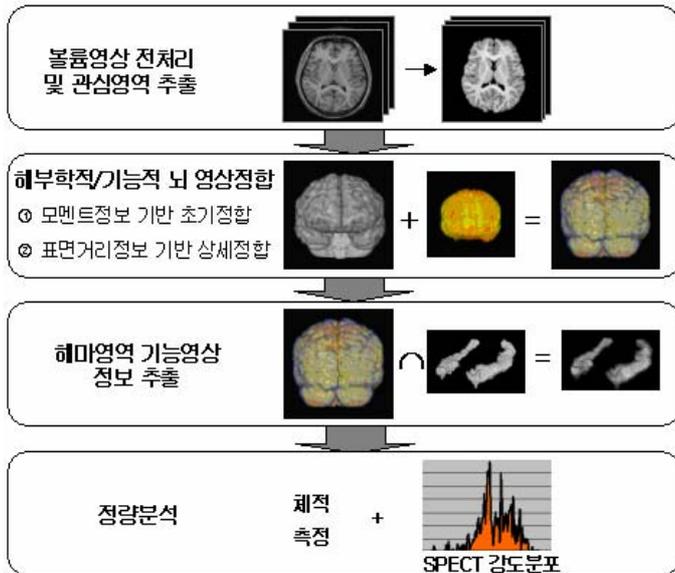


그림 1. 제안 프로시저

2. 뇌 해부학적-기능적 영상 정합

본 연구에서는 뇌 영역의 해부학적-기능적 정보간 대응을 위한 영상정합 방법으로 모멘트정보와 표면거리 정보를 혼합한 기법을 제안한다. 먼저 참조영상과 테스트영상의 표면거리 및 모멘트 정보를 추출한 후, 무게중심 및 3 차원 주축정보를 이용하여 모멘트정보 기반 초기정합을 수행하고, 표면거리정보를 이용한 정합 최적화를 수행한다.

2.1 모멘트 및 표면거리 정보 추출

표면거리 정보 생성을 위해 먼저 복셀의 선형보간 단계를 통하여 복셀의 정방향 처리를 수행하고, 임계값을 기반으로 이진영상으로 변환 후, 관심영역에 대한 영상팽창 (dilation) 및 침식(erosion)을 적용하여 전체 영상의 표면 모양에 크게 영향을 주지 않는 미세한 분리된 영역들을 통합하거나 제거하는 형태학적 연산을 수행한다. 잡음이 제거된 이진 영상에 대한 체인코드 알고리즘을 적용하여 표면 연결 방향 및 표면점 위치 정보를 추출한다. 추출된 표면점 정보를 기반으로 참조영상에 대한 3 차원 거리맵을 생성한다.

또한 참조영상과 테스트영상에 대해 각각의 모멘트 정보로 3 차원 무게중심 및 주축을 계산해낸다. 두 대상객체의 표면 점집합 각각의 3 차원 좌표를 V_j , 전체 점 개수를 N 이라 할 때, 참조영상과 변환된 테스트영상의 무게중심 C 는 식 (1)을 이용하여 구해진다.

$$C_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i, C_y = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i, C_z = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i \dots \text{식(1)}$$

다음으로 3 차원 주축을 계산하기 위해서는 먼저 각 영상의 공분산 행렬(covariance matrix)을 구하고, 이 공분산 행렬의 행렬식을 0 으로 만드는 고유치(eigen value)를 계산한다. 이 고유치들을 이용하여 3 차원 좌표공간 상에서 각각 수직형태를 이루는 고유벡터들을 구할 수 있는데, 고유치의 크기가 클 때의 고유벡터가 해당 영상의 가장 긴 주축을 나타내게 된다. 공분산 행렬은 식 (3)을 이용하여 식 (2)와 같이 계산될 수 있다.

$$Cov = \begin{bmatrix} Cov(x, x) & Cov(x, y) & Cov(x, z) \\ Cov(y, x) & Cov(y, y) & Cov(y, z) \\ Cov(z, x) & Cov(z, y) & Cov(z, z) \end{bmatrix} \dots \text{식(2)}$$

$$Cov(x, y) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N (x_i - c_x)(y_i - c_y) \dots \text{식(3)}$$

2.2 모멘트 및 표면거리 정보기반 정합 및 최적화

모멘트 기반 초기 정합은 테스트 영상에 대한 이동 및 회전 처리를 통하여 2.1 절에서 구한 참조영상과 테스트 영상에 대한 무게중심과 3 차원 주축을 각각 서로 일치시키는 것이다. 이를 위하여 우선, 테스트 영상의 무게중심을 원점으로 평행이동 시킨 후, 테스트 영상의 장축, 단축, 중간축을 각기 X, Y, Z 좌표축에 일치시킨다. 참조영상에 대하여서도 참조영상에 대한 중심이 무게중심을 원점으로 이동하고, 장축, 단축, 중간축이 X, Y, Z 좌표축에 일치하기 위한 변환 매트릭스를 구하고, 이의 역을 원점으로 이동되어 X, Y, Z 축에 맞추어진 테스트 영상에 적용하여 두 영상간 무게중심과 객체의 주축을 일치시킨다. 평행이동, 회전 변환을 각각 T, R 로 나타낼 때, 모멘트기반 초기정합은 식(4)와 같이 표현할 수 있다. 이와 같이 상세 정합 전에 정합 대상 객체에 대한 중점 및 주축을 일치 시킴으로써, 상이한 위치와 상이한 각도에 위치한 객체 정합 과정을 효율성을 향상시키고, 정합 위치 최적화 과정에서 발생할 수 있는 지역적 최소화 오류를 방지할 수 있다.

$$T(-C_x, -C_y, -C_z) \cdot R_x(\theta_1) \cdot R_y(\theta_2) \cdot R_z(\phi_2) \cdot R_x(-\phi_1) \cdot R_y(-\theta_1) \cdot R_z(-\theta_1) \cdot T(C_x, C_y, C_z) \dots \text{식(4)}$$

초기정합 결과 생성된 변환된 테스트 영상의 표면 샘플링 특징점에 대하여 아래와 같이 평행이동, 회전, 확대/축소를 통하여 표면 거리에 대한 root mean square average 를 최소화하는 최적 위치(Optimal Position)를 추적함으로써 표면거리기반 상세정합을 수행하게 된다. 이 문제는 식 (5)와 같은 다차원 함수에 대한 전역적 최소값(Global Minimum)을 발견하는 문제와 일치한다. 식 (5)에서 (x,y,z)은 샘플링된 테스트 영상의 표면 특징점 좌표를 의미하고, (X,Y,Z)은 참조영상에 대한 3 차원 거리맵의 좌표를 의미한다. 여기서 $t_x, t_y, t_z, s_x, s_y, s_z, r_x, r_y, r_z$ 는 각각 x, y, z 축에 대한 이동값, 확대/축소값, 회전각도를 의미한다. 샘플링된 표면 특징점의 새로운 위치값은 식 (5)과 같이 9 개의 파라미터를 갖는 다차원 함수에 의해 결정되고, 최적화 위치를 추적하기 위한 평가함수(Cost Function)은 식 (6)과 같다. di 는 새로 결정된 위치에 해당하는 참조영상 거리맵상의 거리값을 의미하고, n 은 샘플링된 표면 특징점의 수를 의미한다

$$F(t_x, t_y, t_z, s_x, s_y, s_z, r_x, r_y, r_z) = [X, Y, Z]$$

$$= [x, y, z] M(S_x, S_y, S_z, Cx_2, Cy_2, Cz_2, Cx_1, Cy_1, Cz_1)$$

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ -Cx_1 & -Cy_1 & -Cz_1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} s_x & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(r_x) & \sin(r_x) & 0 \\ 0 & -\sin(r_x) & \cos(r_x) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos(r_y) & 0 & \sin(r_y) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(r_y) & 0 & \cos(r_y) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \cos(r_z) & \sin(r_z) & 0 & 0 \\ -\sin(r_z) & \cos(r_z) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ C_{x1} + tx & C_{y1} + ty & C_{z1} + tz & 1 \end{pmatrix}$$

... 식 (5)

$$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i^2}$$

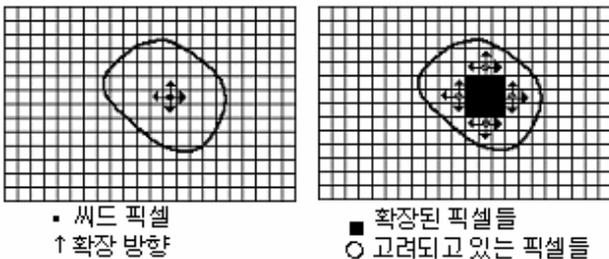
... 식 (6)

식 (5)의 함수 F를 최적화 하기 위하여 3 단계 알고리즘을 적용한다. 1 단계에서는 초기 확대/축소요소 및 회전 요소값에 대하여 일정 단위 만큼 평행이동하는 검색 공간에서 평가함수를 최소화 하는 Tmin(sx0, sy0, sz0, rx0, ry0, rz0)을 구하고, 2 단계에서는 1 단계에서 구한 Tmin 과 초기 확대/축소 요소에 대하여 일정 각도 만큼 x, y, z 축으로 회전하는 공간에서의 최소화 요소 Rmin(sx0, sy0, sz0, Tmin()) 을 구한다. 3 단계에서는 1 단계, 2 단계에서 구한 Tmin, Rmin 의 값에 일정 단위로 x, y, z 축에 대한 확대/축소하는 공간에서의 최소화 요소 Smin(Rmin, Tmin)을 구한다. 즉, 전 단계의 최적 변환이 적용된 상태로 다음 변환의 최적값을 계산한다. 평가함수의 값이 원하는 수준의 임계값에 도달하기까지 3 단계 최적화 알고리즘을 반복 수행한다.

3. 해마영역 형태적, 기능적 정보 추출 및 분석

3.1 해마영역 정보 추출

해마영역의 해부학적 영역은 해부학적 영상으로부터 반자동적으로 분할된다. 우선 MR 영상 상에서 수동으로 해마영역 내에 씨드(seed) 점과 관심영역을 지정해준다. 또한 이 씨드점으로부터 비슷한 명암도를 가지는 픽셀들을 반복적으로 덧붙여가는 영역 확장(region growing) 알고리즘을 적용하여 각 영역 정보를 저장함으로써 해마의 해부학적 영역 정보를 얻을 수 있다. 그림 2 는 적용된 영역확장 알고리즘을 개념적으로 나타내고 있다.



(a) 영역확장 초기단계 (b) 반복 확장

그림 2. 해마영역 분할을 위한 영역확장 알고리즘 적용

앞서 추출된 해마의 해부학적 영역에 대한 기능정보는 2 장에서 기술한 MR-SPECT 영상정합에 의해 참조영상인 MR 영상에 맞게 정합변환이 수행된 SPECT 영상으로부터 얻어진다. 해마의 해부학적 영역은 MR 영상으로부터 추출되었으므로 변환된 SPECT 영상과의 공간정규화는 별도로 고려할 필요가 없다. 변환된 SPECT 영상 전체에 대하여 해마영역이 강도값을 가지는 좌표와 동일한 좌표일 때의 강도만을 저장함으로써 해마영역에 대한 기능적 정보를 가지는 영상을 생성해 낼 수 있다. 또한 해마는 좌우대칭성이 질환과 밀접한 관련을 가지는 특성이 있으므로, 생성된 해마 기능 영상에 대하여 전체 영역을 둘러싸는 바운딩 박스를 만들고 박스의 무게중심을 기반으로 2 등분함으로써 해마영역의 좌우 영역 각각에 대한 기능 영상을 구할 수 있게 된다.

3.2 정량분석

본 연구에서는 해마영역의 형태적, 기능적 정량분석을 위해 좌우 영역의 체적 비교와 3.1 절에서 기술된 방법에 의한 해부학적 해마영역의 기능정보 분석을 위한 강도 분포 분석을 수행한다.

해마의 체적은 복셀 카운팅(voxel counting) 방법에 의하여 수행된다. 복셀 카운팅 방법은 대상의 각 단면 영상에서 추출된 관심영역내의 복셀의 개수를 모든 단면에 대해 구하여 대상영역의 전체 복셀개수를 카운팅 한 후 복셀 크기를 곱하여 산출하는 방법이다. 관심영역 내부에 존재하는 픽셀의 전체 개수를 Pi 라고 복셀의 X, Y, Z 축 방향 크기를 vx,vy,vz 라 할 때, 관심영역의 체적은 식 (7)과 같이 계산된다. 복셀 크기는 x, y 축 방향으로의 픽셀 간격, z 축 방향으로의 단면영상 두께와 단면영상 간격을 이용하여 계산된다.

$$V_{\text{voxelcounting}} = v_x \cdot v_y \cdot v_z \cdot \sum_{i=1}^n P_i \quad \dots \text{식(7)}$$

복셀 카운팅을 이용한 방법의 경우, 대상영상의 해상도가 상대적으로 낮거나 단면 영상간의 간격이 큰 경우 윤곽선에서의 계단현상(aliasing) 때문에 체적 수치에 오차를 야기할 수 있다. 또한 각 단면 영상에서 관심영역 내부와 외부에 속하는 픽셀을 결정할 때, 윤곽선(contour)을 포함하는지의 여부가 결과 수치를 좌우할 수 있다. 이를 개선하기 위하여 대상을 메쉬로 구성하고 대상 내부의 한 점과 표면 위의 각 삼각형의 점들을 연결함으로써 형성한 사면체(tetrahedral)의 체적을 합산함으로써 계산하는 표면삼각형 기반 체적 측정방법을 적용하는 경우가 있다. 그러나 본 연구에서는 해마영역이 해상도가 높은 MR 영상을 기반으로 추출되어 복셀 카운팅 방법에 의한 오차의 영향이 거의 없고, 메쉬 생성 등으로 인한 추가적 계산비용을 줄이기 위하여 복셀 카운팅 방법을 적용하였다.

해마의 해부학적 영역에 SPECT 영상으로부터의 기능 정보의 분석을 위해서는, 해마 영역내의 복셀의 SPECT 영상에서의 각 강도레벨에 대하여 복셀의 분포를 산출하였다.

4. 실험결과

본 논문에서의 구현은 Pentium-IV (1.9MHz CPU, 1GB RAM, Windows 2000 Professional) 환경 상에서 MS Visual C++ 언어, OpenGL 그래픽 라이브러리를 이용하여 구현되었다. 실험영상은 정상인, 간질환자 각 1 케이스에 대하여 그림에서와 같이 횡단면방향 뇌 부위 MR, SPECT 영상을 이용하였다.

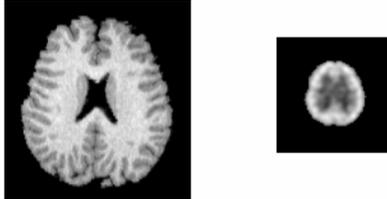
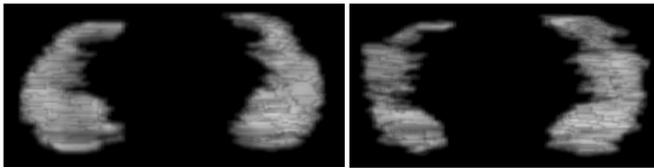


그림 3. 실험영상정보 (좌: MR, 우:SPECT)

그림 4 는 본 연구에서 제시한 다중 모달리티 영상 정합을 기반으로 한 해마의 해부학적 영역에 대한 기능정보를 제공하는 결과영상을 정상인과 환자의 경우 비교하여 나타낸 것이다. 형태적으로 판단할 때 정상인의 경우에 비해 좌우영역의 비대칭이 심하고, 전체적인 강도가 낮음을 알 수 있다.



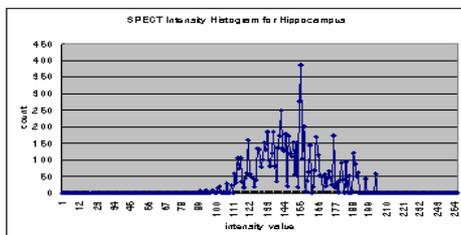
(a) 정상인 (b) 환자(간질)

그림 4. 해마영역 기능영상정보 볼륨생성 결과

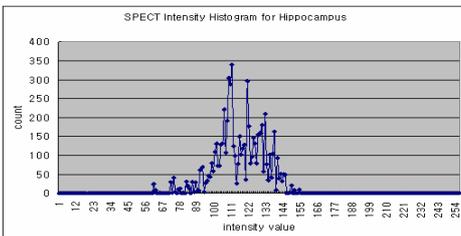
해마영역의 기능정보의 보다 객관적인 분석을 위하여 정상인과 환자영상에 대하여 해마영역 체적, 기능영상정보의 강도분포를 산출하였다. 표 1 은 정상인과 환자의 경우 체적을 좌우해마에 대해 각각 계산한 결과이고, 그림 5 와 표 2 는 각각 기능영상정보의 강도 분포에 대한 히스토그램과 수치적 결과이다.

표 1. 해마 체적 비교 (단위 : mm³)

	왼쪽 해마	오른쪽 해마
정상인	2324.14	2310.15
환자(간질)	1069.99	2027.68



(a) 정상인



(b) 환자(간질)

그림 5. 해마영역 기능영상정보의 강도분포히스토그램 비교

표 2. 해마영역 기능영상정보의 강도분포 수치 비교

	평균 ± 표준편차
정상인	147.1587 ± 21.27738
환자(간질)	115.0796 ± 15.32984

5. 결론 및 향후연구

본 논문에서는 뇌 기능 및 질환과 밀접한 관련을 가지는 뇌 해마영역에 대하여 정상인-환자간 형태적 비교 외에 기능적 정보의 비교를 해부학적 영상-기능적 영상간 정합을 통해 직관적으로 수행하는 기법을 제안하였다. 제안한 기법은 해부학적 정보와 혈류대사 등의 기능적 정보를 동시에 제공하여 줌으로써 기존의 형태학적 정보만을 기반으로 한 형상비교기법에 비해 상호보완적이고 새로운 정보를 제공할 수 있다.

본 연구와 관련된 향후 연구로는 정상인군-환자군 영상에 대하여 제안방법을 적용하여 집단간 해마형상 및 기능정보의 비교를 수행하고자 한다. 또한 해마 또는 다른 뇌 하위조직의 지역적 형상 분석 및 비교를 수행하고, 영상정합을 통해 제공되는 형태적 정보와 기능영상 정보의 효과적인 복합가시화 기법에 대한 연구로 확장하고자 한다.

참고문헌

[1] S. Bouix, J. C. Pruessner, D. L. Collins, K. Siddiqi : Hippocampal Shape Analysis Using Medial Surfaces. MICCAI, 2001; pp 33 - 40.
 [2] Lei Wang, Sarang C. Joshi, Michael I. Miller, John G. Csernansky, : Statistical Analysis of Hippocampal Asymmetry in Schizophrenia, NeuroImage 14, (2001) : pp 531 - 545.
 [3] Martin Stin, Jeffrey A. Lieberman, Guido Gerig : Boundary and Medial Shape Analysis of the Hippocampus in Schizophrenia. MICCAI, 2003
 [4] R. Edward Hogan, Richard D. Bucholz, Sarang Joshi: Hippocampal Deformation-based Shape Analysis in Epilepsy and Unilateral Mesial Temporal Sclerosis. Epilepsia, 44(6), 2001: pp 800-806.
 [5] Dingtang Shen, Scott Moffat, Susan M. Resnick, and Christos Davatzikos, "Measuring Size and Shape of the Hippocampus in MR Images Using a Deformable Shape Model", NeuroImage 15, 422-434, 2002.
 [6] Guido Gerig, Martin Styner, Martha E. Shenton, Jeffrey A. Lieberman, "Shape versus Size: Improved understanding of the Morphology of Brain Structures", MICCAI '01, 2001.
 [7] Kouros Jafari-Khouzani, Mohammad-Reza Siadat, Hamid Soltanian-Zadeh, Kost-Elisevich, "Texture Analysis of hippocampus for epilepsy", SPIE Medical Imaging, 2003.
 [8] J. A. Schnabel, L.Lemieux, U. C. Wiesmann, and S. R. Arridge, "Measurement of hippocampal volume changes in serial MR scans", SPIE Medical Imaging, 1999.
 [9] G. Starck, M. Borga, M. Friberg, et al., "Fully automatic segmentation of the hippocampus in MR images", ESMRMB(19th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine & Biology) '02, 2002.