

# 확산 텐서 영상으로부터 신경섬유 경로의 생성과 알츠하이머 환자와 정상인의 비교 분석

이옥\*, 박병규\*\*, 한경숙\*  
\*인하대학교 컴퓨터정보공학과  
\*\*인하대학교 정보전자공동연구소  
e-mail: khan@inha.ac.kr

## Construction of the Fiber Pathways from Diffusion Tensor Imaging and Comparative Analysis of the Fiber Pathways of Alzheimer patient and Normal People

Wook Lee\*, Byung-Kyu Park\*\*, Kyung-Sook Han\*  
\*School of Computer Science and Engineering, Inha University  
\*\*Institute for Information and Electronics Research, Inha University

### 요 약

알츠하이머병은 치매의 주요 원인 중 하나로 기억, 판단, 언어 등의 지적 기능의 감퇴뿐만 아니라 인격, 행동양상 장애 등을 동반하며 결국은 환자를 죽음에 이르게 하는 위험한 병이다. 본 연구는 뇌 백질의 비등방성을 잘 보여줄 수 있는 확산 텐서 영상 (diffusion tensor imaging; DTI) 데이터로부터 신경섬유 경로를 생성하고, 알츠하이머병 환자와 정상인의 신경섬유 경로의 특징을 비교 분석하였다. FSL 프로그램을 사용하여 생성한 신경섬유 경로에서 알츠하이머 환자와 정상인 집단간의 신경섬유 경로는 부피와 밝기에 커다란 차이를 보인다. 특히, 신경섬유 경로의 부피에서 현저한 차이가 있다는 점은 알츠하이머의 조기 진단에 유용하게 사용될 수 있다.

### 1. 서론

알츠하이머병은 퇴행성 뇌 질환으로 노화의 과정 속에서 뇌조직이 기능을 잃으면서 점차 정신 기능이 쇠퇴하는 병이다. 노인에게 주로 나타나는 치매의 주요 원인 중 하나로 임상적인 특징은 기억, 판단, 언어 능력 등 지적인 기능의 점진적인 감퇴와 인격, 행동양상의 장애 등이다. 효율적인 대처를 위해 발병 초기에 알츠하이머병을 진단하는 것은 굉장히 중요하다.

알츠하이머병을 진단하기 위한 일반적인 방법으로는 컴퓨터 단층촬영 (Computerized Tomography; CT)이나 기능적 자기공명영상 (Functional magnetic resonance imaging; fMRI) 등이 있으나 이들은 신경섬유의 손상 정도를 알 수 없다. 뇌의 백질은 뉴런의 몸체인 축삭 (axon) 들이 일정한 방향으로 배열되어 있어서 물 분자의 이동이 축삭에 수평인 방향으로 더 활발하게 일어나는 비등방성 (anisotropy)이 존재하는데 확산 텐서 영상 (diffusion tensor imaging; DTI)은 이러한 백질의 특징을 잘 보여줄 수 있는 영상이다 [1, 2]. DTI 는 6 개 또는 그 이상의 다른 방향에서 확산영상을 획득하고 각 방향별 확산계수를 각 화적소 (voxel) 별로 계산하여 지도화한 영상으로, 이때 계산된 비등방성 정도를 분할비등방도 (fractional anisotropy; FA)라 한다.

최근 이러한 DTI 의 특성을 이용한 연구들은 뇌 영역간 물리적 연결의 중요함을 보여주고 있다 [3, 4].

본 연구에서는 DTI 를 이용하여 알츠하이머병과 관련이 있는 백질 영역을 찾고 이 영역에서 다른 영역으로 연결되는 신경섬유 경로를 추적하여 환자와 정상인 집단의 신경섬유 경로를 비교 분석하였다.

### 2. 데이터 선정 및 구현 방법

#### 2.1 데이터 선정

본 연구를 위하여 LONI Image Data Archive 데이터베이스 (<http://ida.loni.ucla.edu>)에서 40 명의 DTI 데이터를 수집하였다. 20 명의 알츠하이머병 환자 (Alzheimer's disease; AD)의 평균 연령은 67.2 세이고 20 명의 정상인 (normal control; NC)의 평균 연령은 66.9 세이다 (표 1 참조). 두 집단의 DTI 는 크기가 서로 다르지만 모든 영상은 표준 공간으로 비선형 정합 과정을 거치기 때문에 문제없이 두 집단의 비교 분석이 가능하다.

<표 1> 40 명의 DTI 데이터

	AD (20 명)	NC (20 명)
평균연령 (세)	67.2 ± 5.9	66.9 ± 6.3
성별 (남/여)	13/7	2/18
DTI matrix	256 x 256	192 x 192

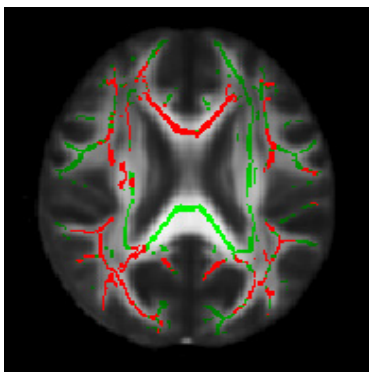
## 2.2 DTI 데이터 처리

DTI 데이터를 처리하기 위하여 본 연구에서는 FSL 프로그램을 사용하였다 [5]. DTI 데이터는 우선 영상 촬영 중에 발생하는 머리의 움직임과 와전류에 의한 영향을 조정하고 두개골이 제거된다 [6]. 순수한 뇌의 영상은 두개골이 있는 영상보다 정교한 이미지 정합이 가능하다. 순수한 뇌의 영상에서 FA 영상을 추출한 이후 multi-fiber diffusion 모델을 생성했다. 이 모델은 한 화적소에 두 방향 이상의 강한 비등방도를 보이는 신경 교차 지점으로 구성되어 있어서, 보다 정확한 신경섬유 연결지도를 만들 수 있도록 해준다 [7].

## 2.3 Seed 영역

신경섬유 연결지도를 생성하기 위한 tractography 과정에서, 신경섬유 경로 추적을 시작할 화적소로 구성된 seed 영역의 선택이 굉장히 중요하다. 기존에 보고된 연구에 의하면 뇌 백질에서 AD의 FA 값은 NC에 비해 감소하는 경향이 있다 [8, 9]. 하지만 모든 사람들의 뇌는 그 크기가 다르고 백질의 모양 또한 다르기 때문에 직접적으로 백질 전체를 비교할 수는 없다. Tract-based spatial statistics (TBSS) 기법은 이미지 정합과 skeleton 공간의 사용으로 이 문제를 해결한다.

TBSS 과정은 우선 모든 사람들의 FA 영상을 FMRIB58\_FA 1mm 표준 영상 (그림 1의 배경 부분)으로 정합하고 평균 FA 값을 갖는 mean\_FA 영상을 만든다. 생성된 mean\_FA 영상에서 모든 사람들의 백질 영역을 대표할 수 있는 mean\_FA\_skeleton 영상 (그림 1의 녹색 부분)을 만들고 여기에 모든 FA 영상을 투영시켜 all\_FA\_skeleton 영상을 생성한다. 영상 정합 과정과 skeleton 공간으로의 투영 과정을 거쳐 모든 사람들의 백질 영역은 그 크기와 모양이 같게 되었기 때문에 화적소 단위로 비교가 가능하다. AD와 NC 두 집단의 비교를 통해  $p < 0.05$ 에 해당하는 영역이 결정되었고 이 영역이 tractography의 seed 영역 (그림 1의 붉은색 부분)으로 사용되었다.

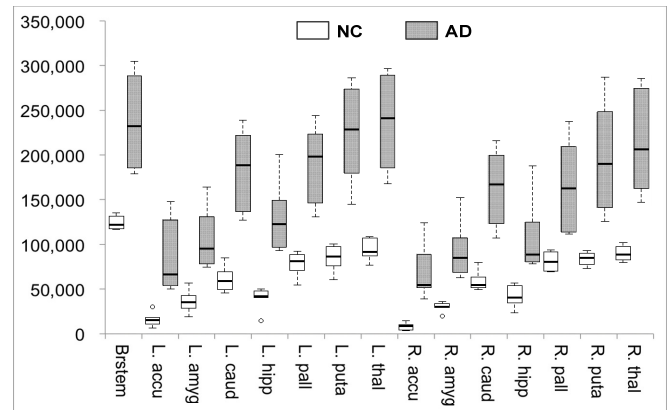


(그림 1) FMRIB58\_FA (배경), mean\_FA\_skeleton (녹색), 그리고 seed 영역 (붉은색)을 중첩한 영상

## 2.4 Target 영역

Tractography의 target 영역을 결정하기 위해 우선 전체 뇌에서 15개 관심영역을 설정하고 본 연구에 사

용한 40명의 DTI 데이터 중에서 연령대가 일치하는 12명의 DTI 데이터 (6 AD, 6 NC)를 선정했다. 선정된 12명의 데이터를 사용하여 seed 영역을 생성한 뒤 15개 관심영역으로 연결되는 신경섬유경로를 모두 추적했다. 그림 2는 각 영역별 신경섬유 경로의 부피를 표현한 것으로 AD와 NC 두 집단의 차이를 잘 보여준다. 15개 관심영역 중 좌, 우 시상(L. thal, R. thal)로의 연결이 가장 큰 차이를 보이기 때문에 본 연구의 target 영역으로 좌, 우 시상이 결정되었다.



(그림 2) 15개 관심영역으로 연결된 신경섬유 경로의 부피.

## 3. 결과

<표 2> AD 신경섬유 연결지도의 평균 밝기 (m)와 표준편차 (SD)

ID	왼쪽 시상		오른쪽 시상	
	mean ± SD	SD/m	mean ± SD	SD/m
1	720.4±3975.4	5.5	823.8±4341.8	5.3
2	1493.9±8187.8	5.5	1332.7±7999.0	6.0
3	388.5±1963.2	5.1	445.6±2557.5	5.7
4	766.9±4145.7	5.4	716.1±3761.7	5.3
5	277.9±1184.5	4.3	232.3±1154.5	5.0
6	495.4±2163.9	4.4	533.5±2763.3	5.2
7	1287.1±766.3	6.0	1308.8±8017.1	6.1
8	669.9±3471.5	5.2	635.8±4161.2	6.5
9	890.1±4416.9	5.0	1199.7±6914.3	5.8
10	470.7±2358.2	5.0	529.1±2892.1	5.5
11	1058.5±7177.9	6.8	1642.8±10167.7	6.2
12	560.4±2917.9	5.2	628.1±3671.7	5.8
13	880.9±3849.0	4.4	679.6±3277.5	4.8
14	518.0±2619.7	5.1	720±3935.1	5.5
15	678.0±3548.5	5.2	1075.8±6219.8	5.8
16	533.6±2603.2	4.9	463.3±2486.7	5.4
17	311.5±1277.8	4.1	392.9±1559.3	4.0
18	355.9±1681.0	4.7	336.7±1484.3	4.4
19	310.7±1574.8	5.1	370±1793.2	4.8
20	361.6±1808.1	5.0	295.1±1362.8	4.6

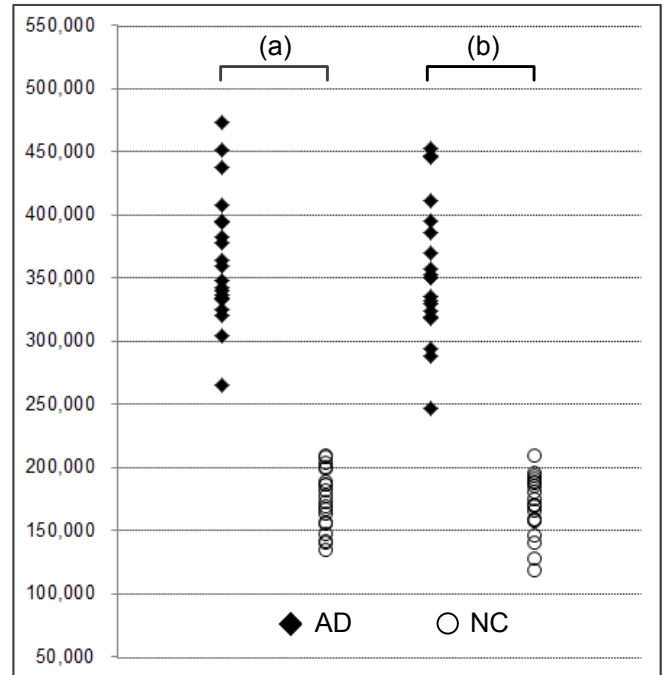
<표 3> NC 신경섬유경로의 평균 밝기 (m)와 표준편차 (SD)

ID	왼쪽 시상		오른쪽 시상	
	mean±SD	SD/m	mean±SD	SD/m
1	410.6±2155.3	5.2	389.8±2029.5	5.2
2	1087.7±5045.8	4.6	993.2±4485.2	4.5
3	1169±5661.2	4.8	1526.9±7915.6	5.2
4	445.6±2047.3	4.6	385.1±1660.2	4.3
5	416.6±1842.4	4.4	701.7±3446.2	4.9
6	1371.8±5722.0	4.2	1527.7±7617.1	5.0
7	777.8±3552.6	4.6	1536.9±6649.7	4.3
8	427.9±2133.8	5.0	544.4±2702.5	5.0
9	593.7±2305.0	3.9	489.7±2118.5	4.3
10	639.7±3119.4	4.9	463.3±2557.4	5.5
11	588±2620.8	4.5	423.2±1866.0	4.4
12	779.2±4311.6	5.5	748.1±2902.8	3.9
13	394.7±1846.5	4.7	360.2±1416.5	3.9
14	336.8±1604.9	4.8	343.7±1783.9	5.2
15	1206.3±5625.9	4.7	1088.8±4741.6	4.4
16	491.9±1933.9	3.9	351.5±1645.1	4.7
17	385.8±1640.7	4.3	246.7±964.6	3.9
18	393.2±1626.2	4.1	622.7±2310.0	3.7
19	578.3±2949.2	5.1	513.4±2592.0	5.0
20	775.2±3518.9	4.5	681.4±3269.8	4.8

40 명의 DTI 데이터에서 좌, 우 시상 각각으로 연결되는 신경섬유 경로 80 개를 생성하고 이들을 비교, 분석하였다. 각 신경섬유 경로에서 얻을 수 있는 정보 중 밝기와 부피는 AD 와 NC 두 집단간에 의미 있는 차이를 보였다. 표 2 와 표 3 은 각각 AD 와 NC 의 신경섬유 경로의 평균 밝기와 표준편차를 보여준다. 전반적으로 평균 밝기 대비 표준편차의 비는 (SD/m) AD 가 더 높은 경향을 보인다. 표 4 는 표 2 와 표 3 에서 보여주는 SD/m 값의 평균이다.

평균 SD/m	AD		NC	
	왼쪽 시상	오른쪽 시상	왼쪽 시상	오른쪽 시상
	5.1	5.4	4.6	4.6

그림 3 은 각 신경섬유 연결지도의 부피를 보여준다. AD 와 NC 두 집단은 확연히 눈에 보일 정도로 부피의 차이가 심하다. 좌, 우 시상으로의 양쪽 연결 모두 AD 의 신경섬유 연결지도가 NC 보다 월등히 높은 값을 갖는다는 것을 확인할 수 있다.



(그림 3) 80 개 신경섬유 연결지도의 부피. (a) seed 영역으로부터 왼쪽 시상으로의 연결 (b) seed 영역으로부터 오른쪽 시상으로의 연결

#### 4. 결론

본 연구에서는 20 명의 알츠하이머병 환자 (AD)와 20 명의 정상인 (NC)을 대상으로 확산 텐서 영상 (DTI) 을 이용하여 신경섬유 연결지도를 생성하고 이를 분석하였다. Tract-based spatial statistics (TBSS) 기법을 사용하여 AD 와 NC 두 집단의 백질 사이에 p<0.05 인 영역을 찾아 tractography 의 seed 영역으로 사용하고 좌, 우 시상 (thalamus)을 target 영역으로 사용하여 신경섬유 연결지도를 만들어 분석을 진행한 결과, 두 집단의 신경섬유 경로는 평균 밝기 대비 표준편차의 비와 부피에서 집단간 차이를 보였다. 특히 신경섬유 경로의 부피는 두 집단 사이에 명확한 차이를 보여주었다. 알츠하이머병 환자의 신경섬유 경로 분석을 통한 위와 같은 결과는 흥미로운 동시에 앞으로 알츠하이머병의 진단과 조기 발견을 위한 imaging marker 로서 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

#### 감사의 글

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 중점연구소 지원사업으로 수행된 연구 (2012-0005858)입니다.

#### 참고문헌

[1] Bastin ME, Roux PL, "On the application of a non-CPMG single-shot fast spin-echo sequence to diffusion tensor MRI of the human brain," Magn Reson Med, vol. 48, pp. 6-14, 2002.  
 [2] Ito R, Mori S, Melhem ER, "Diffusion tensor brain imaging and tractography," Neuroimaging Clin N Am,

- vol. 12, pp. 1-19, 2002.
- [3] Liu Y, Spulber G, et al, "Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *Neurobiol*, vol. 32, pp. 1558-1571, 2011.
  - [4] Serra L, Cercignani M, et al, "Grey and white matter changes at different stages of Alzheimer's disease," *J Alzheimers Dis*, vol. 19, pp. 147-159, 2010.
  - [5] Smith SM, Jenkinson M, et al, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *Neuroimage*, vol. 23, suppl. 1, pp. S208-219, 2004.
  - [6] Smith SM, "Fast robust automated brain extraction," *Hum Brain Mapp*, vol. 17, pp. 143-155, 2002.
  - [7] Behrens TE, Berg HJ, et al, "Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?," *Neuroimage*, vol. 34, pp. 144-155, 2007.
  - [8] Bozzali M, Falini A, et al, "White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 72, pp. 7442-746, 2002.
  - [9] Duan JH, Wang HQ, et al, "White matter damage of patients with Alzheimer's disease correlated with the decreased cognitive function," *Surg Radiol Anat*, vol. 28, pp. 150-156, 2006.