

^{99m}Tc-HMPAO 뇌 SPECT에서 시각자극에 의한 국소 뇌 혈류변화의 정량적 검증

가톨릭대학교 의과대학 의공학교실, 방사선과학교실¹

주라형 · 서태석 · 광철은 · 최보영 · 이형구 · 정용안¹ · 김성훈¹ · 정수교¹

Quantitative Evaluation of Regional Cerebral Blood Flow by Visual Stimulation in ^{99m}Tc-HMPAO Brain SPECT

Ra Hyeong Juh, M.S., Tae Suk Suh, Ph.D., Chul Eun Kwark, Ph.D., Bo Young Choe, Ph.D., Hyoung Koo Lee, Ph.D., Yong An Chung, M.D.¹, Sung Hoon Kim, M.D.¹ and Soo Kyo Chung, M.D.¹

Department of Biomedical Engineering, Radiology¹ College of Medicine, The Catholic University of Seoul, Korea

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to investigate the effects of visual activation and quantitative analysis of regional cerebral blood flow. Visual activation was known to increase regional cerebral blood flow in the visual cortex in occipital lobe. We evaluated that change in the distribution of ^{99m}Tc-HMPAO (Hexamethyl propylene amine oxime) to reflect in regional cerebral blood flow. **Materials and Methods:** The six volunteers were injected with 925 MBq (mean ages: 26.75 years, n=6, 3men, 3women) underwent MRI and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT during a rest state with closed eyes and visual stimulated with 8 Hz LED. We delineate the region of interest and calculated the mean count per voxel in each of the fifteen slices to quantitative analysis. The ROI to whole brain ratio and regional index was calculated pixel to pixel subtraction visual non-activation image from visual activation image and constructed brain map using a statistical parameter map (SPM99). **Results:** The mean regional cerebral blood flow was increased due to visual stimulation. The increase rate of the mean regional cerebral blood flow which of the activation region in primary visual cortex of occipital lobe was 32.50±5.67%. The significant activation sites using a statistical parameter of brain constructed a rendering image and image fusion with SPECT and MRI. **Conclusion:** Visual activation was revealed significant increase through quantitative analysis in visual cortex. Activation region was certified in Talairach coordinate and primary visual cortex (Ba17),visual association area (Ba18,19) of Brodmann. (Korean J Nucl Med 2002;36:166-76)

Key Words: Visual activation, Statistical parametric mapping

Received Feb 18, 2002; revision accepted June 10, 2002
Corresponding author: Tae Suk Suh, Ph.D., Department of Biomedical Engineering, Medical College, Catholic University of Korea, 505 Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul, 137-040, Korea
Tel: 02-590-2414, Fax: 02-532-1779
E-mail: suhsanta@cmc.cuk.ac.kr

서 론

뇌 활성화에 관한 연구 분야에서 시각 피질은 활

성자극에 대한 효과가 커서 뇌 활성화 연구를 수행하기 위한 기본적 학습으로 자주 활용되고 있다. 시각활성 자극에 의한 효과적인 국소 뇌 혈류를 정량적으로 분석하기 위해서는 활성 자극의 정도가 매우 중요하다. 또한 자극으로 인해 발생하는 대사작용으로 인한 국소 뇌 혈류의 변화를 측정할 수 있는 정량적인 분석방법이 마련되어져 있어야 한다. 뇌를 활성화시켜 시각자극을 주기 위한 방법에는 여러 가지가 있으며 스트로보스코프(stroboscope flash)를 이용해 시각자극을 주는 방법과¹⁾ 시각패턴(checkerboard pattern)을 이용하는 방법²⁾ 비디오게임을 이용하는 방법³⁾ 그리고 발광다이오드(LED: light emitting diode)로 시각자극을 주는 방법⁴⁻⁶⁾이 있으며 시각패턴은 회전 형태와 고정된 형태의 패턴에 따라서도 국소 뇌 혈류량의 차이가 있으며 또한 발광다이오드(LED: Light emitting diode)의 주파수에 따라서도 서로 다른 국소 뇌 혈류량의 차이를 보여주고 있다.

본 연구는 정상인을 대상으로 ^{99m}Tc -HMPAO (Hexamethyl propylene amine oxime) (Amersham Inc. Arlington Heights, IL, USA)를 정맥 주사한 후 8 Hz의 발광다이오드를 이용하여 시각 활성화자극을 주어 후두엽(occipital lobe)의 일차 시각피질(primary visual cortex)과 시각 연합 피질 영역의 활성영역을 분석하고 시각 자극상태와 안정상태에서의 국소 뇌 혈류량의 변화를 비교하여 시각자극 후의 뇌 혈류량이 증가하고 있음을 정량적으로 분석하고 시각자극에 대한 뇌 혈류 영상으로부터 통계적 파라미터를 이용한 뇌 지도를 구성하여 활성상태를 Talairach 좌표와 Brodmann's 영역에서 확인하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

오른손을 주로 사용하는 지원자 6명을 대상으로 하였고 정신적 또는 신경학적 장애가 없으며 뇌 손상이나 당뇨, 고혈압 등의 병력이 없고 약물남용의 과거력이 없는 25~33세의 나이 분포를 갖는 남자, 여자 각각 3명(평균나이 26.7세)을 대상으로 하였다.

2. 뇌 활성화 프로토콜

시각 자극을 준 경우와 시각자극을 주지 않은 SPECT 모두, 실험 대상자는 소음이 들리지 않는 조용한 촬영실에서 스캔을 하였다. 실험 진행 동안 말을 하지 않도록 주의시키고 동위원소를 정맥주사하기 1분전에 주사한다는 것을 알려주었고 정맥 주사한 후 4~5분 동안에 8 Hz의 발광소자(LED: light emitted diode)를 이용하여 시각자극을 주는 활성상태와 시각자극을 주지 않은 비 활성상태로 나누어 영상을 얻었다(Fig. 1).

3. ^{99m}Tc -HMPAO SPECT 영상 획득

뇌 활성화 연구를 위해 사용한 단일광자방출 전산화 단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomographic: SPECT) 장치는 Siemens사의 MULTISPECT II (Siemens Medical System, Hoffman Estates, IL, USA)를 이용하였으며 뇌 영상 획득은 방사성의약품의 특성을 고려하여 시각자극 활성상태에서의 영상과 시각 자극을 가하지 않은 비 활성상태에서의 영상으로 나누어 서로 다른 날에 시행하였다. 영상획득은 6° 간격으로 360° 회전하여 저 에너지 고해상도 조준기(low energy high resolution collimator)를 사용하여 60 프레임을 얻었다. 먼저 비 활성상태에서의 영상을 얻기 위해 925 MBq의 ^{99m}Tc -HMPAO를 정맥 주사하였으며 주사한 후 5분 경과 후 30분 동안 스캔하였다. 촬영하는 동안 피검자는 편안한 상태를 유지하였고 머리의 움직임이 최소로 하였으며 촬영실은 조용하고 조명을 어두운 상태로 유지하였다. 뇌 활성 상태에서의 영상은 비 활성상태와 같은 환경과 조건으로 시행하였고 방사성의약품을 정맥 주사 한 후 5 분 동안 8 Hz의 적색 발광 다이오드를 깜빡거리도록 하여 활성화자극을 주었다.

4. MR 영상획득(MR imaging and data acquisition)

자기공명영상은 1.5T의 Magnetom Vision Plus (Siemens Medical System, Erlangen, Germany)로 모든 지원자를 대상으로 해부학적 기준 영상(reference

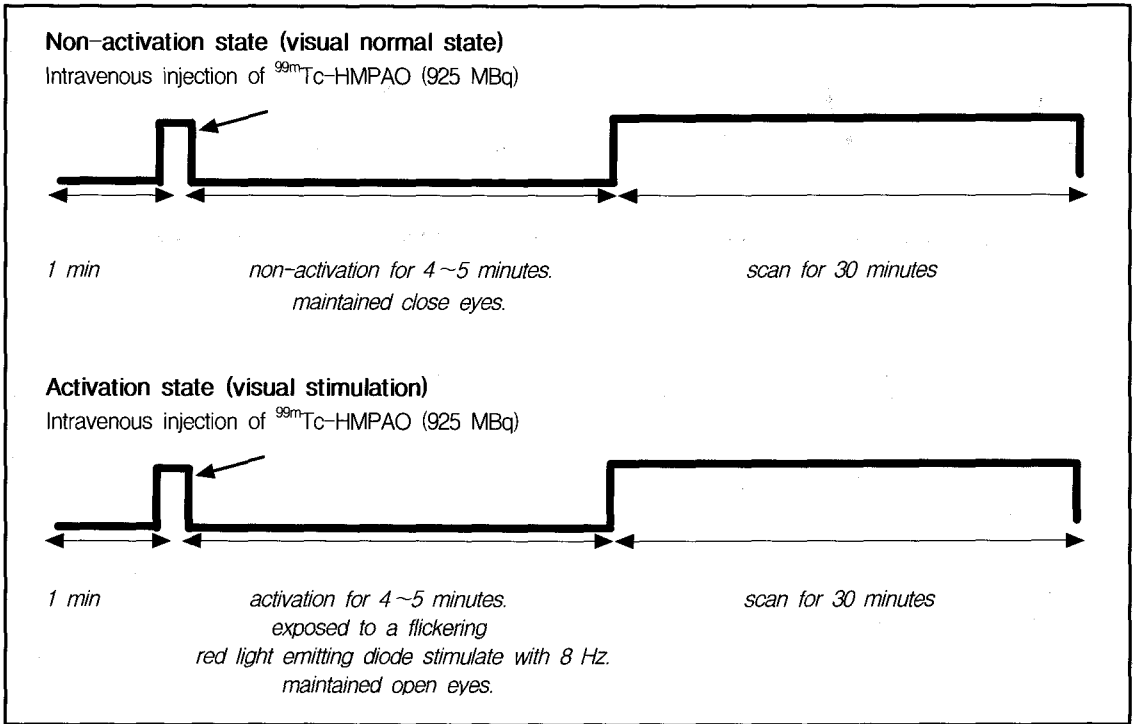


Fig. 1. Brain activation protocol.

image)을 얻기 위해 촬영하였다. 두부코일(head coil)을 사용하였고 머리의 움직임을 최소로 하여 T1 강조영상을 얻었다. T1 weighted spin echo 영상에서 TR=3.3 sec, TE=60 msec로 하고 절편두께는 5.0 mm 두께로 하였고 유효시야는 220 mm, 화소의 크기는 1.56 mm로 하였다. 영상의 매트릭스 크기는 256×256으로 하여 각 30 프레임을 얻었다.

5. 영상분석

^{99m}Tc -HMPAO SPECT 영상은 여과 후 역투사(filtered back projection) 방법으로 재구성하였고 네트워크를 통해 Apple talk로 공유하여 SIEMENS ICON Workstation (Power MAC Quadra 6500/ 300)에서 수행하였다. 버터워스필터(butterworth filter)를 사용하여 영상을 평편화(Image smoothing)하였고 차단주파수(cutoff frequency)는 0.35 cycles/pixel로 하였다. 영상은 128×128 단면 영상을 갖고 화소크기(pixel size)는 3.89×3.89 mm로 하고 각 절편 두께도 3.89 mm로 하였으며 MR 영상은 256×256 화소로 하였다.

영상분석은 우선 ^{99m}Tc -HMPAO SPECT에서 시각자극을 주었을 때의 영상에서 비 활성화상태의 영상을 화소 대 화소(pixel to pixel) 단위로 감산하여 기준영상인 MR 영상과 융합하였고 후두엽의 일차시각피질에서의 활성화 여부를 위치정보와 함께 확인하였다. 시상을 기준으로 좌반구와 우반구로 나누어 뇌 용적과 최대 계수값 그리고 복셀값을 측정하였다. 또한 ^{99m}Tc -HMPAO SPECT의 시각자극에 의한 활성화 영역의 하부 신경절에서 후두엽 시각피질 사이에 이르는 관심영역(ROI: region of interest)에서 시각 자극으로 활성화된 서로 인접한 15절편을 선별하여 복셀 당 평균계수값(mean count per voxel)을 측정하여 활성화상태와 비 활성화상태를 비교하였다. 정량분석을 위해 횡단면상에서 Damasio의 연구를 참조하여 관심영역을 설정하고, 소뇌영역과 측두엽 피질 그리고 후두엽 피질영역에서 국소 뇌 혈류 지표로 regional index를 이용하여 관심영역의 복셀에 대한 평균 계수율과 전체 관심영역의 복셀에 대한 평균 계수율의 비를 다음과 같이 계산하였다.^{7,9)}

$$\text{Regional Index} = \frac{\text{mean count/voxel of a ROI}}{\text{mean count/voxel of all ROIs}}$$

$$\text{Regional cerebellum ratio} = \frac{\text{mean count/voxel of a ROI}}{\text{mean count/voxel of cerebellum}}$$

화소 당 평균계수를 계산하기 위해서 관심영역을 설정하고 시각자극에 의해 활성화된 절편에 대응(homologous)되는 비활성 상태에서의 관심영역에서 계수 차에 의한 변화율을 비교하여 시각자극에 의해 증가되는 국소 뇌 혈류량의 변화율을 다음과 같이 계산하였다.^{10,11)}

$$(R_{act} - R_{nonact}) / R_{nonact} * 100\%$$

^{99m}Tc-HMPAO SPECT의 활성화 영상과 비 활성화 상태의 영상을 핵의학 영상의 전형적인 파일 형태인 인터파일로 변환하여 파일 전송프로그램(FTP: file transfer protocol)을 통해 PC로 전송하였으며 환자정보를 갖는 헤더파일과 영상정보를 갖는 이미지 파일로 분리하여 PC에서 인터파일을 Analyze 파일 형식으로 변환하였으며 또한 해부학적 기준 정보를 제공하는 T1 강조 영상은 30 절편의 NEMA 파일을 하나의 파일로 변환하여 Analyze 파일 형식으로 변환하여 분석을 위해 PC에서 파일형식을 규격화하였다.

6. 통계적 뇌지도 작성

시각활성자극과 비 활성화상태에서의 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 뇌 혈류 영상으로부터 구성된 통계적 파라미터 뇌 지도는 Matlab (Mathworks Inc. USA)을 이용한 SPM99 (Statistical Parametric Mapping 99, University College of London, UK)에서 SPECT영상과 MR영상을 분석하여 통계적 파라미터 뇌 지도를 작성하였다.^{12,13)}

각 대상자의 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT영상과 MR 영상은 활성화분석 프로그램인 SPM99에서 16mm의 FWHM을 갖는 가우시안 커널(gaussian kernel)로 중첩적분(convolution)하여 정규화하고 평편화하여 공분산 분석법(analysis of covariance: ANCOVA)을 이용하여 화소단위로 t-검정을 시행하였으며 뇌 활성화 지도인 SPMt를 얻었다. 각 지원자들의 SPECT와

MR 영상은 표준 지도 위에 공간 정규화하여 시각 자극 활성화의 효과를 근거로 각 화소의 국소 뇌 혈류량 변화를 나타내었으며 공분산 분석법으로 활성화에 의한 시각 자극 외의 교란요소를 배제하여 작성하였다. 시각자극과 대조 조건 사이에 t-검정을 시행한 후 통계적으로 의미있는 p<0.05의 화소들을 선별하여 활성화 영역의 크기를 가우시안 무작위영역(gaussian random field)에서 p=0.05에 해당하면 유의하다고 보았다. 유의수준을 기준으로 얻어진 뇌 활성화 지도는 해부학적 기준영상인 MR T1-강조영상 위에 융합하여 분석하였으며 SPECT 영상과 MR 영상을 융합하여 시각자극에 의해 활성화된 통계적 위치를 국소 뇌혈류량이 증가된 해부학적 위치정보로 Talairach 좌표와 Brodmann's 영역에서 확인하였다.^{14,15)}

결 과

^{99m}Tc-HMPAO를 정맥 주사한 후 시각 자극을 주었을 때 후두엽의 일차 시각피질과 시각 연합 피질 영역에서 국소 뇌 혈류량이 증가하는 것을 확인하였다. 증가된 혈류를 SPM99를 이용하여 얻은 통계적 파라미터 값으로 SPECT와 MR영상을 융합하였으며 국소 뇌혈류를 정량적으로 분석하였다(Fig. 2).

시각 활성화 자극에 의한 시각 피질에서의 혈류 증가를 측정하기 위해 Table 1에서는 전체 뇌 용적에 대한 복셀 당 계수율을 계산하여 6명의 피검자에 대한 평균값으로 취하였다. 우선 각 피검자의 최대계수값과 최대계수율을 측정하여 표준화하고 뇌 용적에 대한 복셀값을 계산하였으며 전체 뇌 계수율에 대한 복셀값을 계산하여 Table 2에서 regional index를 위한 분모값(mean count/voxel of all ROI)으로 취하였고 시각 활성화 자극영상과 비 활성화 영상 모두에서 같은 방법으로 계산하였다. 15 시상단면에서 추출한 관심영역에서의 복셀 당 계수율을 계산하여 Table 2에서 regional index를 위한 분자값(mean count/voxel of ROI)으로 취하여 계수 차에 의한 변화율을 계산하여 시각자극에 의해 증가

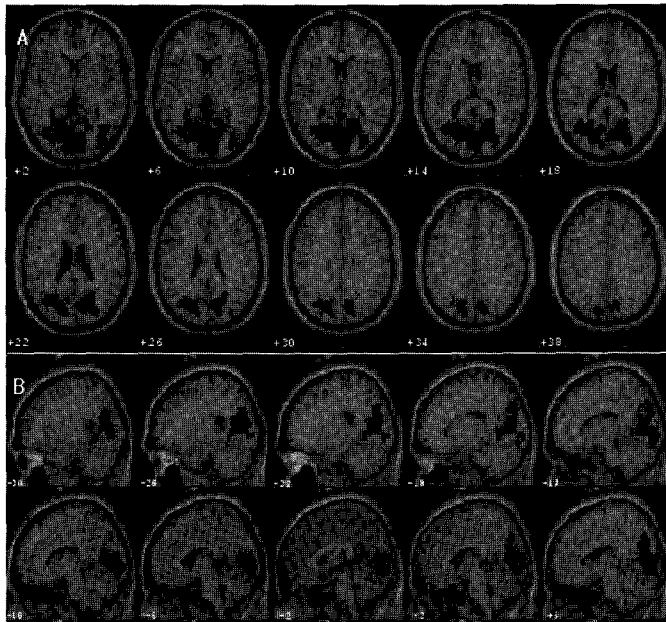


Fig. 2. Regional perfusion in occipital area was increased during the visual activation. Transverse and sagittal image of ^{99m}Tc-HMPAO SPECT gives more uptake on visual activation images. (A) visual activation: transverse image (B) visual activation: sagittal image.

Table 1. Total Brain Volume, Maximum Counts and Mean Counts of Each Subject

Subject	Maximum count	Threshold count (%)	Total brain counts	Brain volume (cc)	Brain voxel	Mean (count/voxel)
S	310	95 (30)	5876274	2081.98	35098	167.42
C	318	93 (30)	5636640	1985.47	33471	168.40
S	263	79 (30)	4569273	1739.41	29323	155.83
C	260	78 (30)	4452971	1686.68	28434	156.61
S	372	112 (30)	6397006	1634.83	27560	232.11
C	282	85 (30)	4750734	1598.94	26955	176.25
S	254	76 (30)	5305346	2124.21	35810	148.15
C	220	66 (30)	4904019	2409.83	40625	120.71
S	216	65 (30)	4620134	2245.11	37848	122.07
C	222	67 (30)	4424882	2350.02	38858	113.87
S	248	74 (30)	5464261	2252.64	37975	143.89
C	217	65 (30)	4962880	2359.65	39779	124.76
S	275.63	78.17 (30)	5368538.3	2018.88	34034.31	161.58
C	251.83	75.67 (30)	4895293.3	2073.68	34958.17	143.43

S: Visual activation.

C: Control (Visual non-activation)

Acquisition zoom: 1.23

Pixel size (mm): 3.89

Table 2. Values of the Regional Index and Increase Rate of rCBF

slice	Visual activation		Visual non activation		Mean change rate (%)
	mean count/voxel of ROI	Regional Index (Mean±S.D)	mean count/voxel of ROI	Regional Index (Mean±S.D)	
Cerebellum region					
1	162.8	1.007	148.0	1.031606	14.80±0.83
2	170.1	1.053	155.0	1.080641	15.13±0.83
3	177.7	1.099	161.3	1.124448	16.37±0.83
Visual cortex region on occipital lobe					
4	184.4	1.141	166.8	1.162677	17.60±5.67
5	189.8	1.175	170.8	1.190913	19.02±5.67
6	192.8	1.193	170.1	1.185684	22.73±5.67
7	193.1	1.195	166.2	1.158494	26.90±5.67
8	190.3	1.177	160.5	1.118638	29.80±5.67
9	186.0	1.151	154.8	1.079015	31.20±5.67
10	182.7	1.131	150.2	1.046944	32.50±5.67
11	179.8	1.113	148.1	1.032187	31.75±5.67
12	176.1	1.151	146.1	1.018475	30.00±5.67
Temporoparietal region					
13	175.2	1.056	145.4	1.013479	29.82±1.32
14	173.8	1.084	144.4	1.006739	29.42±1.32
15	170.7	1.076	143.4	0.999419	27.35±1.32
mean count/voxel of all ROI :			mean count/voxel of all ROI :		
161.58			143.43		

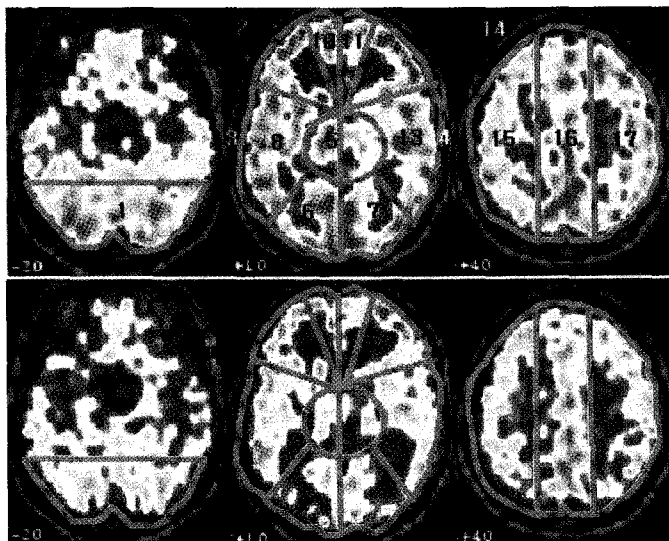


Fig. 3. Regions of interest as used for quantitative analysis of ^{99m}Tc-HMPAO SPECT images.
Top: visual activation, Bottom: visual non-activation.

되는 국소 뇌 혈류 변화율을 Table 2에 도출하였다. 정량분석을 위해 설정한 관심영역에서(Fig. 3) 15 시상면을 서로 중첩하여 볼륨데이터를 얻었으며 regional index를 계산하고 Table 3에 나타냈다. 시상면에서 시각 활성화 자극에 의해 증가된 혈류가 두정엽 피질과 후두엽 피질에 이르면서 그 혈류 분포가 증가하고 있음을 보여주고 있다. 국소 뇌 혈류 변화율을 계산하여 $x=0.0$, $y=0.0$, $z=14.0$ 에 해당하는 (x,y,z)좌표에서의 시상면, 관상면, 횡단면에서 통계적 파라미터를 이용한 뇌 지도를 구성한 결과를 나

타내고 있으며 시각 자극에 의한 후두엽의 일차 시각 피질과 시각 연합피질에서의 활성화영역이 Brodmann's 영역의 17,18,19에 해당하고 있음을 Table 4에 보여주고 있다. 시각 활성화 자극이 가해질 때 뇌 혈류가 의미있게 증가하는 영역들을 해부학적 정보를 제공하는 자기공명 영상과 융합하여 볼륨 영상으로 구성하였으며(Fig. 4) 시각 자극 활성화 영상과 비 활성화 영상에서 국소 뇌 혈류량의 증가는 본 연구 결과 시각 자극에 의해 후두엽의 시각피질 활성화 상태에서 복셀 당 평균계수율이 $32.50 \pm$

Table 3. Each Regional Index and Mean Count per Voxel of ROI

ROI region	Activation			Non-activation		Regional index
	mean count/ voxel of ROI	S.D	Regional index	mean count/ voxel of ROI	SD	
Cerebellum	194.9	39.44	1.206226	95.4	25.08	0.665350
Middle slice	177.4	40.30	1.097713	83.8	23.37	0.584127
Left hemisphere	177.1	41.83	1.095960	83.8	23.94	0.584476
Right hemisphere	178.9	38.18	1.106893	83.9	22.62	0.584941
Deep gray	167.5	32.02	1.036443	73.9	16.57	0.515454
PCA L	181.8	44.55	1.124945	85.0	28.09	0.592377
PCA R	179.3	40.49	1.109678	82.8	24.88	0.577388
MCAP L	179.8	43.51	1.119311	85.7	25.09	0.597606
MCAA L	171.3	38.96	1.060083	81.1	20.43	0.565071
ACAA L	187.1	48.86	1.157746	89.9	28.94	0.645498
ACAA R	183.3	44.17	1.134331	89.0	25.27	0.655476
MCAA R	173.5	37.48	1.073783	81.5	19.78	0.568441
MCAP R	186.7	37.12	1.155683	86.5	25.48	0.602835
Superior slice	188.4	46.53	1.165895	89.2	26.15	0.621659
ACA L	186.2	45.95	1.152279	88.7	26.31	0.618173
MCA	194.6	52.60	1.204060	91.6	27.14	0.638392
ACA R	190.7	44.44	1.180026	90.4	26.83	0.629909

- PCA L: posterior cerebral artery, left
- PCA R: posterior cerebral artery, right
- MCAP L: middle cerebral artery, post, left
- MCAA L: middle cerebral artery. anterio, left
- ACAA L: anterior cerebral artery, ant, left
- ACAA R: anterior cerebral artery, ant, right
- MCAA R: middle cerebral artery. anterio, right
- MCAP R: middle cerebral artery, post, right
- ACA L: anterior cerebral artery, cranial, left
- MCA: middle cerebral artery, cranial
- ACA R: anterior cerebral artery, cranial, right

Table 4. Brodmann's area and Talairach Spatial Coordinates

Brain area	Talairach coordinates			Brodmann's area
	X	Y	Z	
Left Cerebrum				
Primary Visual	-2	-94	2	17
Visual Association (Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter)	-2	-94	6	18
Visual Association (Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter)	-35	-82	18	19
Visual Association (Occipital Lobe, Superior Occipital Gyrus, Gray Matter)	-35	-82	30	19
Visual Association (Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter)	-37	-82	18	19
Right Cerebrum				
Primary Visual	2	-94	2	17
Visual Association (Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter)	2	-94	6	18
Visual Association (Occipital Lobe, Middle Occipital Gyrus, Gray Matter)	33	-82	18	19
Visual Association (Occipital Lobe, Superior Occipital Gyrus, Gray Matter)	33	-82	26	19
Visual Association (Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter)	39	-82	18	19

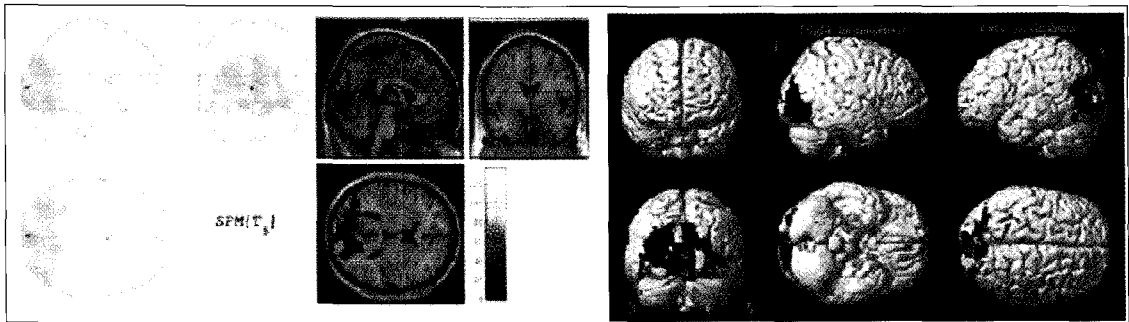


Fig. 4. Activation areas showing increased regional blood flow during visual activation with 8 Hz LED that was measured in 6 volunteer with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. This images were produced by the subtraction of control condition that is, visual non activation from visual activation image. Significantly activated areas are shown on three orthogonal section of the reference MR scan image. Note that occipital areas are activated of visual activation and spatial coordinates is x=0.0, y=0.0, z=14.0. Statistical parametric maps showing relatively specific brain regions. (Lower) Visual activation rendering image : statistically significant activation sites of brain areas. Right hemisphere: (arrow) 1. Primary visual area 4. Visual association 5. Association cerebellum. Left hemisphere: 2. Primary visual area 3. Visual association.

5.67% 증가하고 있음을 보이고 있다(Fig. 5).

고찰

시각 활성화 자극에 의한 국소 뇌혈류는 후두엽의 일차 시각피질과 시각 연합피질에서 증가하였다. 본 연구에서는 통계적 분석방법을 통해 활성화영역을 볼륨복원 영상으로 구현하였고 정량적 분석방법을 통해 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용한 국소 뇌 혈류

변화가 활성화 자극 후 최대 계수를 차이에 의해 32.50 ± 5.67% 증가하였다. 뇌 기능 영상을 얻기 위해 SPECT에서 뇌 혈류 영상분석에 사용되는 방사성 의약품은 혈 뇌 장벽(blood-brain barrier: BBB)을 통과하여야 한다. 이상적인 뇌 활성화 검사는 계속적이고 반복적으로 조절이 가능해야 하며 정맥주사 전후 수분동안의 활성화 검사가 가능하고 수 시간 후 대조영상을 얻을 수 있어야 하기 때문에 뇌 활성화 검사에 적합한 방사성 추적자로 ^{99m}Tc-HMPAO

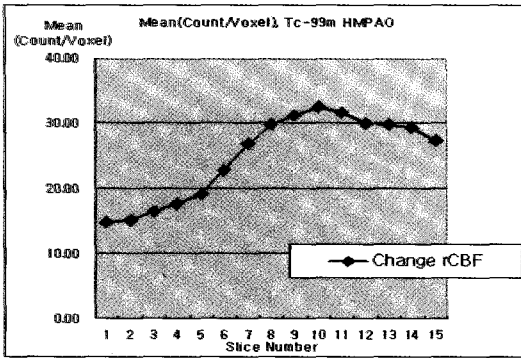


Fig. 5. This curve shows the difference between visual activation group and visual non activation group. All six volunteer who underwent visual activation with 8 Hz LED showed increased rCBF in primary visual cortex and visual association area in occipital lobe.

와 ^{99m}Tc-ECD (Ethyl Cysteinate Dimer)를 SPECT에서 적합하게 사용하고 있다. SPECT에서 뇌 혈류 측정에 가장 많이 사용하는 방사성 의약품인 ^{99m}Tc-HMPAO는 정맥 주사 후 자유롭게 혈 뇌 장벽을 통과하며 뇌 혈류에 비례하여 뇌 조직에 분포하고 최초 순환 시 높은 뇌 조직 추출율을 보이고 있다.¹⁶⁾ 정상인의 경우 뇌 혈류에서 최초 순환 뇌 조직 추출은 약 76%이며 정맥 주사 후 1분 이내에 최대 섭취에 도달하여 투여량의 3.5~7.0%가 섭취되며 2분 이내에 뇌 방사능의 15%가 제거되고 ^{99m}Tc의 물리적 붕괴를 제외하고는 24시간 동안 뇌 방사능의 변화가 거의 일어나지 않고 뇌 조직에 정체하므로 본 연구에서 시각 활성화 자극에 의한 국소 뇌 혈류 분석에 사용하였다. SPECT를 이용한 뇌 활성화 검사는 활성화 자극 및 그 대조 조건에서 재현성이 있어야 하고, 추적자가 충분히 분포하기 위한 시간이 유지되어야 하며, 국소 부위를 활성화시킨다는 것을 증명할 수 있어야 한다.¹⁷⁾ 본 연구에서 대조 조건은 뇌 활성화를 위한 자극 이외에는 다른 변수가 없어야 한다는 선행 조건을 만족시키고 있으며 이런 타당성 있는 선행 조건을 전제로 활성화영역을 확인하고 재현성이 있는 뇌 혈류의 변화를 측정할 수가 있었다.

본 연구에서 시각 활성화 자극에 의한 국소 뇌 혈류 측정 결과, 시각 자극을 위한 실험 장비나 시

각자극의 방법 등에 따라 국소 뇌 혈류 변화에 영향을 미치고 있었으며 궁극적으로 혈류량 증가에 대한 동역학적 상태를 평가하는데 있어서 조건에 대한 많은 제한적 요소가 있었다. 다른 연구들과 비교해 보면 뇌 혈류량이 서로 정도의 차이를 보이고 있음을 알 수 있었다. 현재 ¹⁵O-water PET을 이용한 국소 뇌 혈류 분석에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있으며 이 연구들의 분석 방법과 결과를 토대로 본 연구에서는 보다 접근이 용이한 방법으로 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT를 이용하여 시각자극에 의한 뇌 혈류량의 변화를 측정하였다.

Woods 등¹⁾은 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT에서 스트로보스코프(stroboscope)를 이용한 10 Hz의 스트로보스코픽 라이트(stroboscopic light)를 자극 원으로 하여 시각 피질영역 활성화 결과 36.7±6.6%의 뇌혈류 증가를 보였다. Bruce 등²⁾은 ^{99m}Tc-HMPAO SPECT에서 8 Hz의 회전 검사판(checker board)을 이용하여 44.39±27.80%의 뇌 혈류 증가를 보여주고 있다. Goffinet 등³⁾은 비디오게임을 활성화 자극원으로 하여 ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose PET을 이용한 국소 뇌 당 대사에서 16.5±7.3%의 뇌혈류 증가를 보였다. 본 연구에서와 같이 발광다이오드를 사용한 결과를 보면 Fox 등^{4,5)}은 7~8 Hz의 발광다이오드를 이용하여 ¹⁵O-water PET을 이용한 국소 뇌 혈류량 측정에서

31.46±6.22%의 국소 뇌 혈류 증가를 보여주고 있으며 8 Hz의 주파수가 시각 활성화 자극에 의한 뇌 혈류 증가가 최고에 이른다^{2,4)}고 하였으며 Belliveau 등⁶⁾은 ⁶⁴Gd 기반의 fMRI를 이용하여 58.0±22.1%의 국소 뇌 혈류 증가를 보여주고 있다. 위와 같이 다른 연구들과 비교하여 볼 때 시각 자극에 의한 국소 뇌 혈류량은 시각자극의 종류와 주파수와 같은 자극조건 그리고 영상획득 방법 등에 의해 다소 차이가 있으며 본 연구는 ¹⁵O-water PET에서 Fox 등의 연구결과와 유사한 측정결과를 얻었다.

데이터 분석에 사용된 SPM99는 SPECT에서 전체 뇌의 방사능과 주사된 방사능사이의 차이를 배제하기 위해 SPM의 비례변환(proportional scaling)에 의해 뇌 전체에서의 각 화소를 정규화하는 계수정규화방법에 의해 각 화소에서 p 값을 변화시키면서

의미 있는 화소가 연속하여 최소 50개 이상인 경우 의미 있는 값으로 보았고 p값을 보정하지 않은 수준에서 0.05인 경우가 0.001인 값 보다 예민도가 좋았다. 다중비교에 대한 보정방법으로는 복셀수준 (voxel level)의 보정 방법으로 가우시안 무작위 장 분포와 비교하여 데이터에서 얻은 Z값 이상이 우연히 발생할 확률이 얼마인지를 계산하는 방법과 cluster 수준에서 보정하는 방법인 역치 이상의 Z 값을 갖는 화소들이 이루는 활성영역의 크기 이상이 우연히 발생할 확률을 계산하는 방법이 있으며^{12,13)} cluster 수준에서 KE는 활성의 크기로 역치 $p=0.05$ 이상의 Z 값들만 남겼을 때 크기가 10389인 활성영역을 얻을 확률이 6.26임을 보여주고 있다. 화소수준에서 각 활성영역에 대한 지역 최대값의 유의수준과 Z 값을 보면 $z=6.26$ 이상인 값을 얻을 확률이 0.244 이고 $z=4.93$ 이상인 값을 얻을 확률이 0.998임을 보여주고 있으며 자유도는(1.0, 5.0)이다.

본 연구에서는 SPM99를 이용해 볼륨복원에 의한 활성영역을 구현하고 정량적 분석방법으로 그 활성영역에서의 혈류 변화를 측정하였다. ^{99m}Tc -HMPAO SPECT에서 8 Hz의 발광다이오드로 시각 활성화 자극을 주었을 때 시각 활성영상에서 비 활성영상을 픽셀단위로 감소하여 뇌 활성영역을 통계적 파라미터를 이용한 SPM99로 활성 영역에 대한 뇌 지도를 구성하여 T1 강조 MR 영상과 융합하였으며 Talairach 좌표와 Brodmann's area에서 그 활성영역이 후두엽의 일차 시각 피질과 시각 연합피질에 있음을 확인하였고 시각 활성화 자극으로 인해 증가되는 뇌 혈류를 정량적으로 분석하였다. 앞으로 시각 활성화 자극원을 다양하게 분류하고 주파수를 변화하여 뇌 활성화자극을 가함으로써 국소 뇌 혈류량 변화에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 여겨진다.

요 약

목적: 이 연구의 목적은 시각 활성화 자극에 의한 뇌 활성영역을 확인하고 국소 뇌 혈류량을 정량적으로 분석하는데 그 목적이 있다. ^8F -fluoro-2-deoxy glucose (FDG) PET과 ^{15}O -water PET에서 시각 자극

을 가하는 동안 시각피질에서의 기전이 확인되었으며 PET에 비해 적은 비용으로 널리 사용되고 있는 ^{99m}Tc -HMPAO Brain SPECT를 이용하여 시각자극을 주었을 때 대뇌 후두엽의 일차시각피질과 시각 연합 피질에서의 국소 뇌 혈류 변화율을 정량적으로 분석하고자 하였다. **대상 및 방법:** 오른손을 주로 사용하는 25세에서 33세의 나이 분포를 갖는 남자 3, 여자 3명(평균나이 26.7세)의 정상인을 대상으로 ^{99m}Tc -HMPAO Brain SPECT (925 MBq)를 시행하였고 8 Hz의 발광다이오드를 이용하여 4~5분 동안 시각활성 자극을 주었을 때와 대조군으로 자극을 가하지 않은 비 활성상태에서의 경우로 나누어 스캔하고 해부학적 기준정보를 제공하기 위해 MR 영상과 융합하였으며 관심영역을 설정하여 혈류량을 정량적으로 분석하였다. **결과:** 정량적인 분석을 위해 대뇌의 전체 용적과 계수율을 계산하고 관심영역을 설정하여 관심영역에 대한 복셀 당 평균 계수율을 측정하여 각 대상의 시각 활성화자극을 가한 영상에서 정상 상태의 영상을 픽셀 당 픽셀로 감소하여 통계적 파라미터를 이용한 뇌 지도를 구성하였으며 뇌 활성이 Brodmann 영역의 시각피질(Ba 17)과 시각연합피질(Ba 18,19)에서 활성화되어 있음을 Talairach 좌표를 통해 확인하였고 regional index를 계산하여 국소 뇌혈류 변화율을 측정하였다. **결론:** ^{99m}Tc -HMPAO Brain SPECT에서 8 Hz의 발광다이오드로 시각 자극을 주었을 때 후두엽의 일차시각피질과 시각 연합 피질에서 뇌 활성화를 확인하였고 통계적 파라미터를 이용한 SPM99에서 뇌 지도를 작성하여 시각자극에 의한 활성영역을 Talairach 좌표와 Brodmann 분류에 의해 확인하여 T1 강조 MR 영상에 융합하였다. 후두엽의 일차시각피질에서 시각 활성화자극에 의해 국소 뇌 혈류량이 $32.50 \pm 5.67\%$ 증가하고 있음을 정량적으로 분석하였다.

참 고 문 헌

- 1) Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, Krystal JH, Hoffer PB. Visual stimulation increases ^{99m}Tc -HMPAO distribution in human visual

- cortex. *J Nucl Med* 1991;32:210-5.
- 2) Bruce C, Williamson DJ, Shukla SS, Honeyman JC, Nadeau SE. A technique to localize activation in the human brain with ^{99m}Tc -HMPAO SPECT: a validation study using visual stimulation. *J Nucl Med* 1991;35:755-63.
 - 3) Goffinet AM, DeVolder AG, Bol A. Brain glucose utilization under high sensory activation: hypoactivation of prefrontal cortex. *Aviat Space Environment Medicine* 1990; 61:338-42.
 - 4) Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. *Ann Neurology* 1985;17:303-5.
 - 5) Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiology* 1984;51:1109-20.
 - 6) Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254:716-9.
 - 7) Moon DH, Lee BW, Lee KH, Choi YH, Chung JK, Lee MC, et al. Normal control study of cerebral blood flow by ^{99m}Tc - HMPAO SPECT. *Korean J Nucl Med* 1989; 23:155-63.
 - 8) Lee MC, Lee MH, Koh CS, Roh JK, Myung HJ, Lee SH, et al. Quantitative analysis of regional cerebral blood flow using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT in cerebrovascular disease. *Korean J Nucl Med* 1988;22:15-9.
 - 9) Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol.* 1983;40:138-42.
 - 10) Hidehiko O, Manouchehr V. Effect of vascular radioactivity on regional values of cerebral blood flow: evaluation of methods for H_2^{15}O PET to distinguish cerebral perfusion from blood volume. *J Nucl Med* 2001;42:1032-9.
 - 11) Kushner MJ, Rosenquist A, Alavi DE. Cerebral metabolism and patterned visual stimulation: a positron emission tomographic study of the human visual cortex. *Neurology* 1988;38:89-95.
 - 12) 유승식, 기능자기공명영상 실험, 의학문화사; 2001. p. 51-114
 - 13) Per ER. *Brain activation*. New York; Wiley-Liss; 1993. p. 141-94.
 - 14) William WO. *Functional brain Imaging*. 1st ed. Mosby; 1997. p. 213-326.
 - 15) Richard F, Karl F, Chris D, Raymond D. *Human brain function*. 1st ed. London: Academic press; 1997. p. 163-81.
 - 16) Saha GB. *Fundamentals of nuclear pharmacy*, 3rd ed. New York: Springer- Verlag; 1992. p. 109-42, 229-35.
 - 17) 고창순 편, 핵의학 제2편. 고려의학; 1997. p. 253-307.