

## 영상 융합하여 분석한 파킨슨씨병 환자영상의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 의공학교실\*, 서울아산병원 핵의학과†

주라형\* · 김재승† · 문대혁† · 서태석\* · 최보영\*

**목적** :  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT에서 선조체 섭취율(specific striatal binding ratio: SBR)과 미상핵과 전·후 조가비핵의 비(anterior/posterior ratio: APR)를 측정하기 위해 육안적인 방법으로 설정한 수동 관심영역 설정 방법과 MR template을 영상 융합하여 해부학적 영상을 기준으로 관심영역을 설정하는 방법에서 수동방법과 영상 융합 방법간 차이의 유의성과 분석 그룹간의 유의성과 재현성을 분석하고자 한다.

**대상 및 방법** : Early parkinson군 17명(남/녀: 8/9, 56.6±10.8세)과 severe parkinson군 13명(남/녀: 8/5, 56.4±11.1세), 정상인 11명(남/녀: 7/4, 57.8±14.4세)을 대상으로  $^{123}\text{I}$  IPT 259 MBq을 정맥 주사한 후 얻은  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT 영상에서 수동 ROI와 영상융합방법에 의한 ROI를 설정하였다. 영상융합방법에 의한 자동 관심영역 설정방법은 NMI 방법으로  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT와 MNI T1 template를 영상 융합하여 midthalamic level에서 선조체의 경계를 따라 하부조직을 7개의 관심영역으로 구분하여 SBR과 APR을 측정하고 수동방법으로 측정된 SBR과 APR과 통계적 유의성을 분석하였다.

**결과** : 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법에 의한 두 분석 방법간 비교에서 SBR은 정상인 그룹( $r=0.853$ ,  $P=0.001$ ), early parkinson군(H&Y stage I, II) ( $r=0.841$ ,  $P=0.000$ ), severe parkinson군(H&Y stage III, IV) ( $r=0.702$ ,  $P=0.007$ ) 모두에서 유의한 상관관계를 보였으나 APR은 early parkinson군에서만 유의한 상관관계( $r=0.720$ ,  $P=0.001$ )를 보였고 정상인( $r=0.567$ ,  $P=0.069$ ), severe parkinson군( $r=0.413$ ,  $P=0.161$ )로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 분석그룹간 비교에서 수동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군( $P=0.000$ ), 정상인과 severe parkinson군( $P=0.000$ ), early parkinson군과 severe parkinson군( $P=0.013$ ) 모두 유의한 결과를 보였고, 자동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군( $P=0.000$ ), 정상인과 severe parkinson군( $P=0.000$ ), early parkinson군과 severe parkinson군( $P=0.003$ )에서는 유의한 결과를 보였다. APR은 수동 관심영역 설정방법에서는 분석그룹간에 유의한 차이를 보이지 않았다(정상인과 early parkinson군:  $P=0.316$ , 정상인과 severe parkinson군:  $P=0.256$ , early parkinson군과 severe parkinson군:  $P=0.969$ ). 자동 관심영역 설정방법에서는 정상인과 early parkinson군( $P=0.038$ ), 정상인과 severe parkinson군( $P=0.027$ )에서는 유의한 결과를 보였으나 early parkinson군과 severe parkinson군에서는 유의한 결과를 보이지 않았다( $P=0.948$ ). 재현성은 CV값으로 자동 관심영역 설정방법이 7.2%, 수동 관심영역 설정방법이 31%로 자동 관심영역 설정방법의 재현성이 4.3배 높았다.

**결론** :  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT영상에서 SBR과 APR의 측정이 해부학적 표준영상인 T1 template를 기준으로 영상 융합하여 선조체와 하부조직을 미상핵과 조가비핵 전측과 후측으로 구분하여 섭취율을 측정하는 방법이 수동으로 관심영역을 설정하여 분석하는 방법보다 통계적으로 유의하고 재현성 있는 결과를 보였다.

**중심단어** :  $^{123}\text{I}$ -IPT SPECT, 선조체 섭취율, 영상융합

### 서론

이 논문은 2003년 6월 23일 접수하여, 2003년 10월 8일 채택됨.  
본 연구는 과학기술부 원자력연구개발 중장기계획사업 연구비를 지원받아 수행하였음.

책임저자: 서태석, (137-701) 서울시 서초구 반포동 505  
가톨릭대학교 의과대학 의공학교실  
Tel: 02)590-2414, Fax: 02)532-1779  
E-mail: suhsanta@catholic.ac.kr

뇌 신경계질환인 Parkinson's disease (PD)는 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy: PSP)와 다중계 위축증(multiple system atrophy: MSA)과 같은 뇌 신경계 변성 질환을 나타내는 10%를 제외한 parkinsonism의 대부분을 차지하는 뇌 신경계질환으로 고령자에게서 흔히 발병하는 뇌 신경변성 질환중의 하나이며 운동불능증(akinesia), 운동완서

(bradykinesia), 경직(rigidity), 불수의적 떨림(tremor) 등의 임상 증상을 보이는 질환이다. 신경조직학적 조사에서는 중뇌 흑색질(mesencephalic substantia nigra)에서 색소세포(pigment cell)의 대부분이 감소되어 있음<sup>1,2)</sup> 보이고 있다. 파킨슨병은 substantia nigra의 신경세포가 80% 가량 줄어들고 선조체에서는 도파민의 80%가 줄어드는 증상을 수반한다. 단일광자 방출 전산화단층촬영 영상(SPECT)과 양전자 방출전산화단층촬영 영상(PET)의 발달로 인해 다양한 뇌신경 수용체 영상을 획득하여 수용체결합과 분포에 대한 정량적인 연구가 다양하게 이루어지고 있다. SPECT에서는 대부분 <sup>123</sup>I로 표지된 방사배위자를 이용하여 도파민 수용체를 체내영상화하고 있으며 <sup>123</sup>I N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)nortropine (<sup>123</sup>I FP-CIT), <sup>123</sup>I 2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane (<sup>123</sup>I β-CIT), <sup>123</sup>I iodobenzamide(IBZM), <sup>123</sup>I epidepride 그리고 <sup>123</sup>I iodo-propene-carbomethoxy-tropane (<sup>123</sup>I IPT) 등이 이용되고 있으며 <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine(F-DOPA), <sup>11</sup>C-raclopride 등으로 PET을 이용한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

PD의 주된 신경조직학적 특징인 흑색질에 존재하는 도파민 신경세포의 감소는 선조체에서 심각한 도파민 운반체의 감소를 초래한다. 도파민은 도파민 운반체를 통해 시냅스전에 재 흡수되는 신경전달물질로 도파민 운반체에 특이하게 결합하는 방사성 리간드를 이용하여 SPECT와 PET에서 도파민 운반체의 정량적 분석과 신경말단의 밀도를 측정할 수가 있다. 많은 연구들에서 PD 환자의 선조체에서는 도파민 운반체에 결합하는 방사성리간드가 줄어들고 이런 도파민 운반체의 결합이 선조체 조직의 밀도와 관련되어 PD의 중증도를 결정할 수 있는 요인이 되기도 한다고 하였다. 일반적으로 SPECT에서 방사추적자의 결합은 특이 비특이 결합으로 표현하고 있으며 특이 결합의 변화로 반 정량적 분석을 시행하였다. 도파민 운반체의 정량적 분석은 방사능이 평형상태에 이를 때 측정하여 뇌영역과 비특이 결합에 의한 선조체에서의 방사능을 영상분석방법을 이용하여 결정한다. 그러나 대부분의 연구들은 수동으로 관심영역(region of interest: ROI)을 설정하였고 수동으로 설정된 ROI는 몇 가지 문제점을 갖게된다. 첫째, SPECT 영상의 공간해상도가 낮아 재 섭취 부위의 경계가 명확하지 못한 단점이 있기 때문에 관심영역을 설정하기가 어렵고 관찰자의 성향에 따라 두드러지게 영향을 받게된다. 둘째, 중증도가 심한 파킨슨병 환자는 선조체의 재 섭취율이 정상인보다 현저하게 떨어지기 때문에 해부학적 기준을 정하기가 모호하고 경계를 구분하기가 어렵

다. 셋째, 해부학적 기준을 설정하기 위해 모든 환자들의 자기공명영상(MRI)을 획득할 수 없는 한계가 있다. Harbraken 등은 표준크기와 모양으로 관심영역을 설정한다고 해도 수동으로 위치시켜야 하는 문제가 남아있다고 언급하였으며, 수동관심영역 설정 방법은 설정한 관심영역보다 더 작은 선조체 하부영역에서는 민감하게 분석할 수 없다고 지적하였고,<sup>3)</sup> Laere 등은 리셉터 영상의 분포를 해부학적 기준좌표로 이동하여 자동으로 대사영상을 분석하는 방법의 정확성에 대해 언급한바 있다.<sup>4)</sup> 따라서 본 연구는 수동으로 설정하는 관심영역의 문제점들을 극복하고자 <sup>123</sup>I IPT SPECT와 MR template을 영상 융합하여 해부학적 영상을 기준으로 관심영역을 설정하였고 특이 선조체 섭취율(specific striatal binding ratio: SBR)과 미상핵과 전·후 조가비핵의 비(anterior/posterior ratio: APR)를 측정하였으며 육안적인 방법으로 설정한 ROI와 MR template를 기본으로 영상 융합하여 설정한 관심영역에서 수동방법과 영상 융합 방법간 차이의 유의성을 분석하였다. 또한 두 그룹으로 분류한 환자군과 정상군에서 위의 두 방법간의 유의성과 재현성을 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

연구대상은 파킨슨씨병 환자 30명을 Hoehn & Yahr 등급에 따라 early parkinson군(H&Y stage I, II) 17명(남/녀: 8/9, 56.6±10.8세)과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV) 13명(남/녀: 8/5, 56.4±11.1세)으로 나누었고 대조군으로 뇌 신경학적, 정신적 이상소견이 없는 정상인 11명(남/녀: 7/4, 57.8±14.4세)을 대상으로 시행하였다.

### 2. <sup>123</sup>I-IPT SPECT 영상획득

<sup>123</sup>I IPT SPECT영상은 triple head gamma camera (Triad XLT, Trionix Research Lab., Cleveland, Ohio, USA)에서 259 MBq를 정맥주사하고 주사한 후 90분부터 10분 간격으로 120 분까지 3회에 걸쳐 5분 동안 얻은 영상을 이용하였다. 이 영상은 13.5 cm의 회전 반경으로 159 keV에서 20% 에너지 윈도우를 갖도록 설정하여 여과 후 역투사방법으로 재구성되었다. 차단주파수 0.75 cycles/pixel인 Hamming 필터를 이용하여 영상을 평편화(image smoothing)하였으며 64×64 단면 영상을 갖고 화소크기는 3.2×3.2 mm이고 각 절편 두께도 3.2 mm로 횡단면에서 AC-PC (anterior commissure - posterior commissure)선을 맞추어 재구성하였다.

### 3. 영상분석 및 관심영역설정

$^{123}\text{I}$  IPT SPECT영상은 SUN SPARC station 10에서 120분에 획득한 영상을 인터파일로 변환하여 파일 변환 프로토콜(file transfer protocol:FTP)을 통해 PC로 전송하여 analyze 형식으로 변환하였다. 영상의 변환과 분석 그리고 관심영역설정은 Analyze4.0 (Mayo Foundation, Baltimore, Md. USA)을 이용하여 수행하였다. 방법간의 비교를 위한 관심영역 설정은 첫 번째, 수동관심영역 설정과 두 번째, T1 MR template에서 영상 융합방법에 의한 설정 방법으로 구분하여 각각 3회씩 시행하였다. 수동관심영역설정과 Montreal Neurology Institute (MNI)에서 제공하는 T1 MR template으로 설정한 관심영역은 두 방법 모두 왼쪽과 오른쪽을 구분하여 미상핵(caudate)과 전 후 조가비핵(anterior/posterior putamen) 그리고 후두엽(occipital cortex)에 설정하였다(Fig. 1).

#### 1) 수동관심영역 설정

수동관심영역의 설정은 정상인의 영상에서 기준으로 사용할 7개의 관심영역을 설정하여 저장한 후 각각의  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT 영상에서 선조체 섭취가 최대가 되는 횡단면으로 불러들였다. 수동으로 설정한 ROI object를 불러 들여오기 위해서는 각각의 영상이 크기와 모양이 다르기 때문에 ROI object를 선형 내삽(interpolation)하였고 41명의 영상에서 핵의학 전문의가 3회씩 반복하여 측정하였다. 이 ROI 맵을 기준으로 크기를 변화시키지 않고 위치시켜 3개의 단면영상에서 7개의 ROI에 대한 평균 방사능을 3회씩 측정하여 구하고

특이, 비특이 결합값으로 Striatum Binding Ratio (SBR)과 Anterior Posterior Ratio (APR)을 Eq. 1과 Eq. 2와 같이 분석하였다.

#### 2) 자동 관심영역 설정

영상 융합방법에 의한 관심영역 설정은 X, Y, Z 평면에서 각각을 9 파라미터를 이용한 translation, rotation, scale factor를 갖는 변환행렬(transform matrix)을 작성하여  $91 \times 109 \times 91$ 의 X, Y, Z 매트릭스, 복셀크기  $2 \times 2 \times 2$  mm인 volumetric T1 MR template를 기준으로 매칭 할 영상들을 공간정규화하여 91 슬라이스 중 38번째 횡단면에서 분석하였다. SBR은 수동관심영역설정과 마찬가지로 38번째 횡단면 전과 후의 단면에서 평균 방사능을 3회씩 측정하여 SBR과 APR을 분석하였다.

#### 3) Striatum Binding Ratio and Anterior Posterior Ratio

SBR과 APR은 첫 번째, 분석그룹간(환자군 두 그룹과 정상군) 분석과 두 번째, 측정방법간(수동방법과 영상융합방법) 분석으로 나누어 시행하였다(Table 1). SBR은 오른쪽과 왼쪽 각각의 선조체에서 배후방사능인 후두엽(occipital)의 값을 뺀 후 후두엽의 비로 평균 방사능을 측정하였고 오른쪽과 왼쪽 중 낮은 값을 취해서 환자그룹과 정상인 그룹간의 비교와 수동방법과 자동방법간의 측정 방법간 비교를 분석하였다. 수동방법과 영상융합방법 모두 세 섭취가 최대가 되는 단면에서 7개 관심영역의 평균 방사능, 표준편차, 복셀 수, 면적, 체적을 측정하여 계산하였다. APR은 미상핵과 전측 조가비핵의 섭취와 후측 조가비핵의 방사능비로 SBR과 마

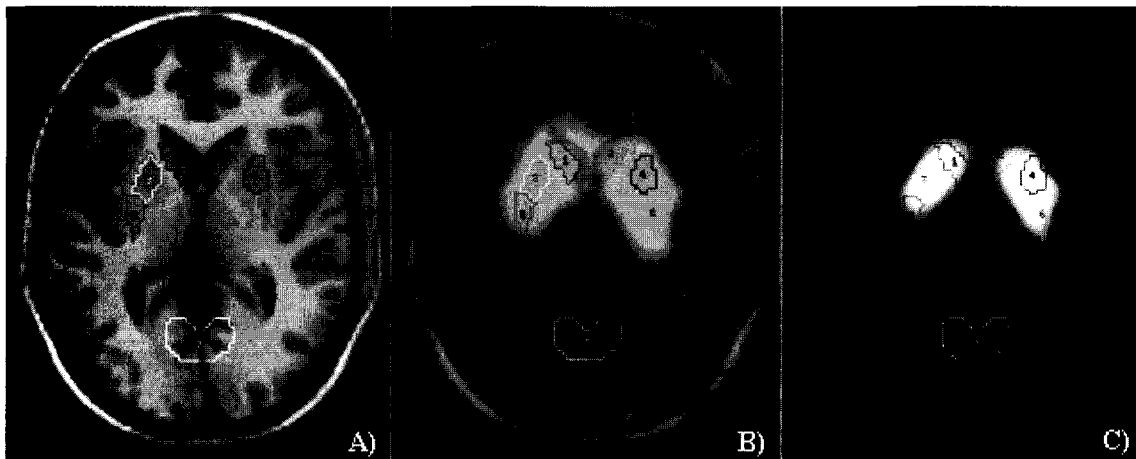


Fig. 1. Delineate the region of interest Rt. Lt caudate (1, 2), anterior putamen (3, 4), posterior putamen (5, 6) and occipital (7). A) ROI on the template MRI, B) ROI on the registered image, C) ROI on the  $^{123}\text{I}$  IPT SPECT.



주라형 외 4인 : 영상 융합하여 분석한 파킨슨씨병 환자영상의 유용성

찬가지로 오른쪽과 왼쪽 중 낮은 값을 취했고 Eq. 2와 같이 환자그룹과 정상인 그룹간의 비교와 수동방법과 자동방법간의 측정 방법간 비교를 분석하였다.

$$SBR = \frac{\text{striatum} - \text{occipital}}{\text{occipital}} \dots\dots\dots \text{Eq.1}$$

$$APR = \frac{\text{mean}(\text{caudate} + \text{a. putamen})}{\text{p. putamen}} \dots\dots\dots \text{Eq.2}$$

4) 재현성(Reproducibility)

관심영역 설정방법에 따른 재현성, 즉 수동방법과 영상융합방법에 의한 SBR에서 3회씩 측정한 평균방사능의 평균과 분산의 비로 %CV (coefficient of variation) 값과 rms CV 를 Eq.3과 4와 같이 계산하였다.

$$\%CV = \frac{S.D}{\text{mean } SBR} * 100 \dots\dots\dots \text{Eq.3}$$

$$\text{rmsCV} = \sqrt{\frac{CV^2}{n}} \dots\dots\dots \text{Eq.4}$$

4. 영상융합

영상융합은 Montreal neurology institute (MNI)에서 제공하는 T1 MR template을 이용하여 Analyze 4.0 (Mayo Foundation, Baltimore, Md. USA)에서 normalized mutual information (NMI) 방법으로 X, Y, Z 평면에서 각각의 translation, rotation, scale factor를 갖는 변환행렬(transform matrix)을 작성하였다. 91×109×91 (x, y, z), 복셀크기 2×2×2 mm인 volumetric T1 MR template를 기준으로 64×64×53에 픽셀크기 3.2×3.2 mm인 <sup>123</sup>I IPT SPECT 영상을 normalize 하여 91 슬라이스 중 38번째 횡단면을 기준으로 전·후 횡단면에서 ROI를 분석하였다(Fig. 2). 영상 융합은 Voxel intensity matching 방법의 하나인 mutual information (MI)을 이용한 영상융합은 히스토그램 상에 명도가 가장 밝은 영역의 융합에서 왜곡이 일어나기 쉽고 joint entropy (JE)에서 영상 겹침에 의한 왜곡이 발생하기 때문에

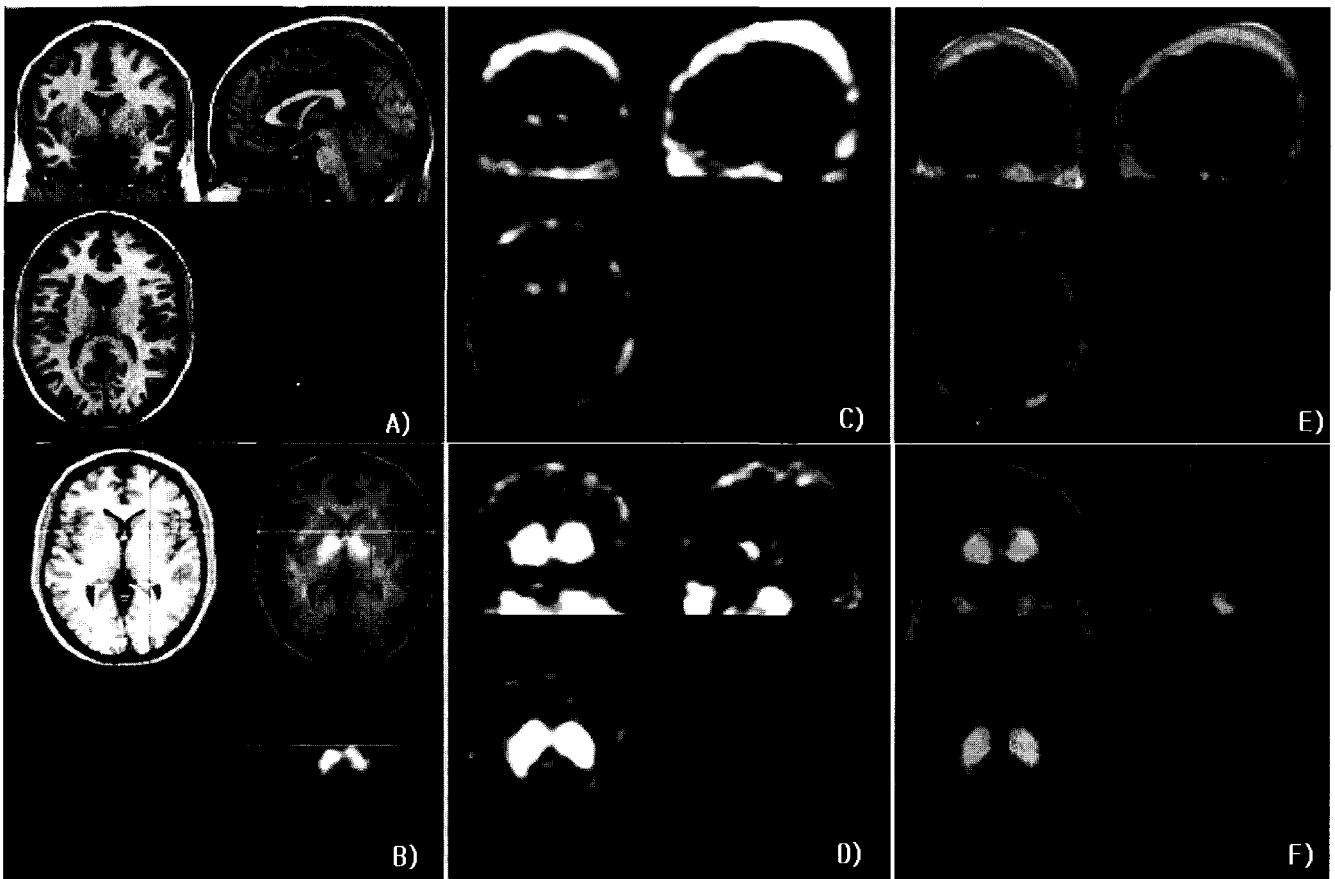


Fig. 2. Identity SPECT image before and after registration in the orthogonal plane. A) Template MR image, B) Identity SPECT image, C) Hoehn & Yahr stage III, IV <sup>123</sup>I-IPT SPECT, D) Normal subject <sup>123</sup>I-IPT SPECT, E) Registered PD patients image on the template MR, F) Registered normal subject image on the template MR.

NMI를 이용하여 명도가 낮은 영역에서의 변화는 줄어들면서 명도가 높은 영역에서 생기는 왜곡을 줄이고자 하였다. 영상 융합방법은 principal axes transformation (PAT) 방법과 MI maximization 방법들이 있다. PAT은 전체적인 과정을 세 단계로 요약할 수 있다. 처음은 기준 영상과 목적 영상 각각의 무게 중심을 구하는 것이고, 두 번째는 inertia matrix의 고유벡터로부터 회전각을 구하고, 세 번째는 기준 영상의 중심에 목적 영상의 중심을 맞춘 뒤에 목적 영상을 회전시켜 융합하는 것이다. PAT는 두 영상의 무게 중심과 중심 축이 서로 일치하도록 두 영상을 정합시킬 수 있고, 계산 시간측면에서도 빠른 장점이 있으나, 정확도가 낮아 다른 종류의 영상 정합 시 문제가 될 수 있으나 MI maximization 방법은 information theory에서 사용되는 무질서도(entropy) 개념을 사용하는 방법으로 전체적인 단계는 처음 기준 영상과 목적 영상의 joint histogram (JH)을 구한다. 그리고 두 번째로 JH의 MI이 최대가 되는 matching point를 찾아내는 방법이다. 이를 세부적으로 나누어 설명해 보면, 1단계는 MI를 얻기 전에 영상의 무질서도를 계산하여야 한다. 무질서도는 영상의 확률 분포를 이용하여 계산할 수 있다.

$$H[\text{entropy}] = - \sum_{p \in P} p \log p$$

여기서  $p$ 는 gray value의 확률분포(probability density function : PDF)를 나타내며 gray value가 끌고루 분포된 영상은 무질서도가 크고, 특정 gray value가 많은 영상은 무질서도가 작다. 두 영상의 영상겹침의 확률분포는 JH를 표준화시켜서 구하고 각 영상의 경계 PDF는 영상겹침의 확률분포를 적분하여 얻는다. 2단계는 MI  $I(A,B)$ 를 구하는 단계로  $I(A,B)=H(A)+H(B)-H(A,B)$ , 여기서  $H(A)$ 와  $H(B)$ 는 각 영상의 무질서도이고,  $H(A,B)$ 는 두 영상의 JE이며, 3단계는 기준 영상을 고정시키고 목적영상의 위치, 회전각을 변화시켜가면서 MI  $I(A,B)$ 가 최대가 되는 이동거리와 회전각을 찾는 것으로 이 과정은  $H(A)$ 와  $H(B)$ 가 최대가 되고,  $H(A,B)$ 가 최소가 되는 점을 찾는 것이다. 이상의 과정으로 영상융합을 수행할 수 있으나, MI는 영상의 겹치는 정도에 민감하기 때문에 표준화를 시켜서 이 문제점을 해소할 수 있으며  $Y(A,B)$ 는 NMI이고,  $Y(A,B) = \frac{H(A)+H(B)}{H(A,B)}$ 로 본 연구에서 NMI 방법으로 영상융합을 시행하였다.

5. 통계분석

통계분석은 SPSS 10.0 (SPSS Inc., Heverlee, Belgium)을 이용하여 수동 관심영역 설정방법과 T1 MR template으

로 영상 융합하여 설정된 자동 관심영역 설정방법간의 specific ratio와 anterior posterior ratio를 early parkinson군(H&Y stage I, II)과 severe parkinson군(H &Y stage III, IV) 그리고 정상군의 3가지 그룹간 비교를 시행하고, 수동설정방법과 자동설정방법간의 상관관계를 분석하였다, 일원배치분산분석으로 평균과 표준오차 및 공분산을 구하여 상관관계를 분석하였고 비모수 상관분석에 의한 대응 2 표본 분석 방법으로 상관계수와 유의확률을 spearman방법으로 분석하였다. 또한 재현성은 정상군과 환자군을 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정 두 방법으로 세 집단간 41명에서 3회씩 측정하여 환자유형을 요인변수로 하여 분산분석을 시행하여 CV (coefficient of Variation)값을 계산하였고 유의수준 5%에서 모든 통계결과를 분석하였다.

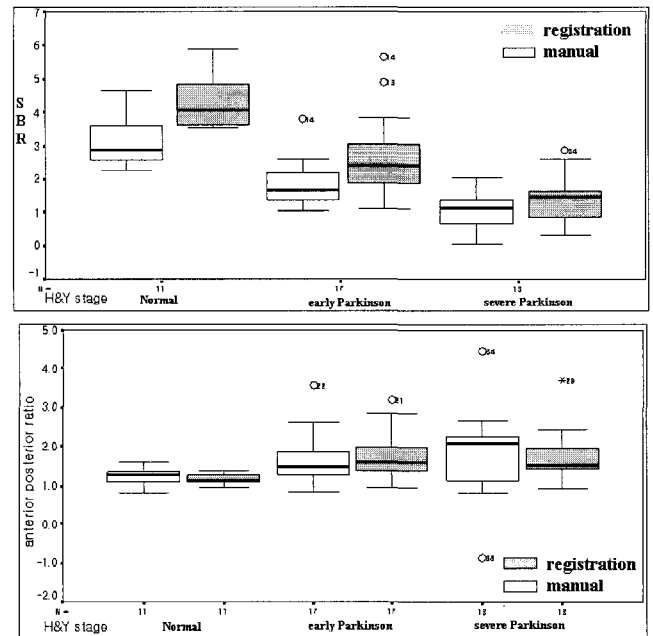


Fig. 3. Specific binding ratio and anterior posterior ratio : correlation within the group (normal, early Parkinson, severe Parkinson) and the estimate method (manual vs registration). There are significantly correlate to SBR in manual ROI and template based registration method among the normal subjects ( $r=0.853, P=0.001$ ), early PD (H&Y stage I, II)( $r=0.841, P=0.000$ ), severe PD (H &Y stage III, IV) ( $r=0.702, P=0.007$ ). But APR is only correlate in early PD (H&Y stage I, II) ( $r=0.720, P=0.001$ ). Both normal subjects ( $r=0.567, P=0.069$ ) and severe PD ( $r=0.413, P=0.161$ ) is not correlate to two ROI analysis methods.

**결 과**

**1. Specific binding ratio (SBR) & Anterior posterior ratio(APR)**

1) 분석방법간 비교 : 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법

Hoehn & Yahr (H&Y) 분류에 의한 early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상인 그룹에서의 SBR과 APR을 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법간의 비교로 pearson 상관계수와 유의확률을 구하였다(Fig. 3). 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법에 의한 두 분석 방법간 비교에서 정상인 그룹의 SBR은 상관계수  $r=0.853$ , 유의확률  $P=0.001$ 로 유의한 상관관계를 보였으나, APR은  $r=0.567$ ,  $P=0.069$ 로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. Early parkinson군(H&Y stage I, II)에서의 두 분석 방법 간 비교에서 SBR은  $r=0.841$ ,  $P=0.000$ , APR은 상관계수  $r=0.720$ ,  $P=0.001$ 로 유의한 상관관계를 보였다. Severe parkinson군(H&Y stage III, IV)에서의 두 분석 방법간 비교에서 SBR은  $r=0.702$ ,  $P=0.007$ 로 유의한 상관관계를 보였으나 APR은  $r=0.413$ ,  $P=0.161$ 로 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

2) 분석그룹간 비교 : early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상군간 비교

H&Y 분류에 의한 early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상인 그룹에서의 SBR과 APR을 Tukey 방법으로 다중비교를 시행하였다. SBR은 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법 모두 분석 그룹간에 유의한 결과를 보였다(Fig. 4). 즉, 수동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군(H&Y stage I, II)은  $P=0.000$ , 정상인과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)은  $P=0.000$ , early parkinson군(H&Y stage I, II)과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)은  $P=0.013$ 이었고 자동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군(H&Y stage I, II)은  $P=0.000$ , 정상인과 severe parkinson군(H &Y stage III, IV)은  $P=0.000$ , early parkinson군(H&Y stage I, II)과 severe parkinson군(H &Y stage III, IV)은  $P=0.003$ 이었다.

APR은 자동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군(H&Y stage I, II), 정상인과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)에서만 유의한 결과를 보였다. 즉 수동 관심영역 설정방법에서는 분석그룹간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 정상인과 early parkinson군(H&Y stage I, II)

은  $P=0.316$ , 정상인과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)은  $P=0.256$ , early parkinson군(H&Y stage I, II)과 severe parkinson군(H &Y stage III, IV)은  $P=0.969$ 였다. 자동 관심영역 설정방법에서 정상인과 early parkinson군(H&Y stage I, II)은  $P=0.038$ , 정상인과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)은  $P=0.027$ 로 유의한 결과를 보였으나 early parkinson군(H&Y stage I, II)과 severe parkinson군(H&Y stage III, IV)은  $P=0.948$ 이었다.

**2. Reproducibility**

Early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상인

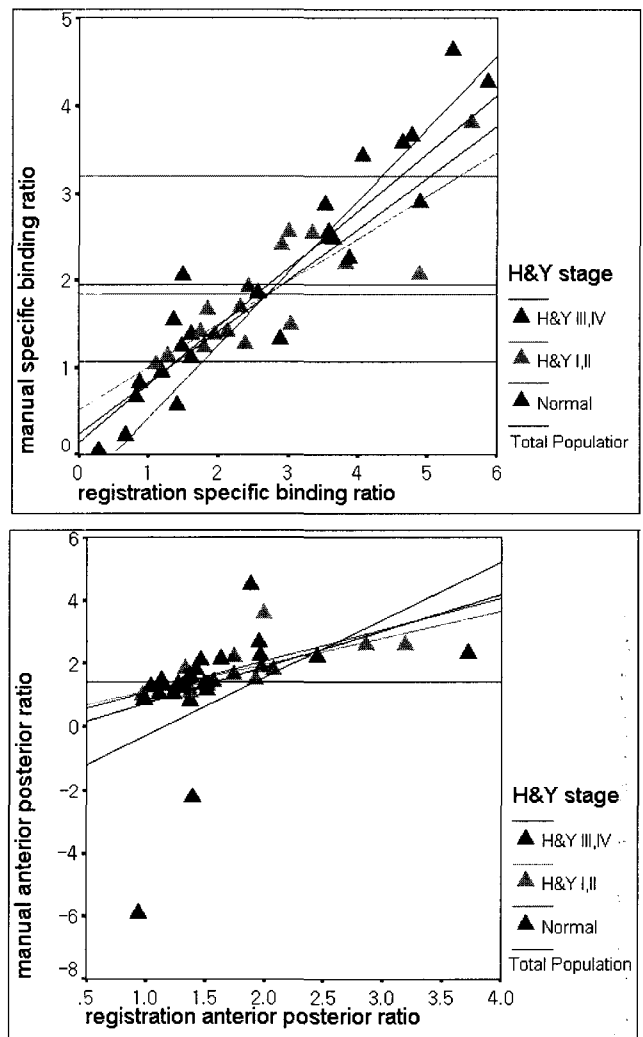


Fig. 4. Regression of the specific binding ratio and anterior posterior ratio: correlation between the manual and registration methods within the each subjects group (normal, early PD, severe PD).

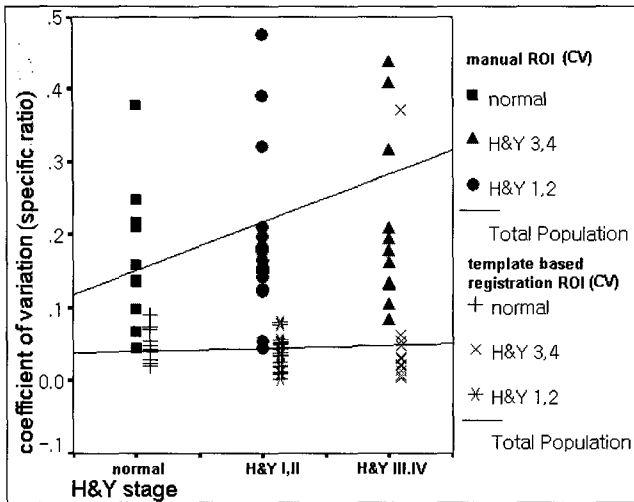


Fig. 5. This image shows the analyzed rms CV of SBR two methods, which is the manual ROI and template based MR registration within the 3 groups (normal, early PD, severe PD). The rms CV is represented reproducibility of the two ROI methods. The measured SBR with template based MR registration method is 7.2% (normal controls: 5.2%, mild IPD: 4.2%, severe IPD: 10.8%) rms CV is 7.2% (normal controls: 5.2%, mild IPD: 4.2%, severe IPD: 10.8%) that measured by template based MR registration method and 31% (normal controls: 19.7%, mild IPD: 21.7%, severe IPD: 46.2%) as measured by the manual ROI method. There is a higher reproducibility of the template based MR registration method than the manual ROI method.

그룹간의 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법간의 재현성은 중증도를 요인변수로 하여 분산분석을 시행하였고 표준편차를 평균 SBR로 나누어 CV (coefficient of variation)를 계산하였다. CV는 자동 관심영역 설정방법이 7.2%, 수동 관심영역 설정방법이 31%로 자동 관심영역 설정방법의 재현성이 4.3배 높았으며 정상인의 CV는 수동 관심영역 설정방법이 19.6% 자동 관심영역 설정방법이 5.2%로 3.8배, early parkinson군의 CV는 수동 관심영역 설정방법이 21.7% 자동 관심영역 설정방법이 4.2%로 5.1배, severe parkinson군의 CV는 수동 관심영역 설정방법이 46.2% 자동 관심영역 설정방법이 10.8%로 4.3배 높게 나타났고 방법간의 상호관계를 Fig. 5에 나타냈다.

**고찰 및 결론**

도파민 운반체에 특이하게 결합하는 방사성 리간드를 이용한 <sup>123</sup>I IPT SPECT에서 특이 선조체 섭취율과 미상핵과 전·후 조가비핵의 비의 정량적 분석을 위해 기존의 수동 관

심영역설정 방법과 비교하여, MR template를 기본으로 영상 융합하여 설정한 자동 관심영역설정 방법에서 early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상인 그룹에서의 SBR과 APR을 측정하였고 분석 그룹간(early parkinson군, severe parkinson군 그리고 정상군), 분석 방법간(수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법)의 통계적 유의성과 재현성을 분석하여, 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법에 의한 두 분석 방법간 비교에서, SBR은 정상인 그룹, early parkinson군, severe parkinson군 모두에서 유의한 상관관계를 보였고, APR은 early parkinson군에서만 유의한 상관관계를 보였다. 분석그룹간 비교에서 SBR은 수동 관심영역 설정방법과 자동 관심영역 설정방법 모두, 분석 그룹간에 유의한 결과를 보였고 APR은 자동 관심영역 설정 방법에서 정상인과 early parkinson군, 정상인과 severe parkinson군에서만 유의한 결과를 보였으며 수동 관심영역 설정 방법에서는 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

SPECT 영상에서 도파민 운반체의 정량적인 측정은 선조체와 후두엽에서의 시간 방사능곡선을 2시간 동안 얻은 후 특이/비특이 결합비를 이용한 방법, 면적비를 이용한 방법, 그래프적 분석 방법으로 측정하는 방법 등이 이용되고 있으며 이는 상대적 지표로 PD환자의 (*striatum-occipital*)/*occipital* 값이 정상인과 얼마나 차이가 있는지는 혈류, 도파민 운반체량 그리고 시간에 따라 변하기 때문에 영상에서 도파민 운반체량의 변화를 최대로 반영하는 것이 중요하다<sup>3)</sup>. 특히 운반체량을 측정하는 영상은 혈류 변화에 따라 특이/비특이 결합비의 값이 작아야 하고 도파민 운반체량의 변화는 커야한다. 즉, 혈류민감도는 최소가 되고 운반체량의 민감도는 최대가 될 때 특이/비특이 결합비의 측정값은 변수인 운반체량의 참값의 변동에 민감하게 커지므로 정상인과의 분별력이 높아지게 된다. 따라서 운반체량의 측정은 중요하며 대부분의 도파민 운반체량은 선조체에 수동으로 관심영역을 설정하여 이루어지고 있으나 MR영상과의 융합방법을 이용하면 보다 최적화된 관심영역을 설정하여 도파민 운반체량의 민감도를 최대로 할 수가 있다고 Ishikawa 등<sup>6)</sup>이 언급하였다. 도파민 리셉티와 운반체영상들의 분석에 관한 대부분의 연구는 특이결합에 의한 변화를 결정하기 위해 관심영역설정에 의한 반 정량적인 분석이 주로 이루어져 왔지만, SPECT 리간드 영상에서의 여러 가지 문제점들, 즉 수동으로 관심영역을 설정하는데 있어서의 제한점으로 SPECT 영상의 공간 해상도가 낮아 재 섭취 부위의 경계가 명확하지 못해 관심영역 설정이 어렵고 관찰자의 성향에 따라 두드러지게 영향을 받기 쉬우며, 해부학적 기준을 정하기가 모호하여 경계를 구



#### 주리형 외 4인 : 영상 융합하여 분석한 파킨슨씨병 환자영상의 유용성

분하기가 어렵고, 모든 환자들의 MR 영상을 얻을 수 없다는 한계점을 인식하게 되었다. 따라서 Laere 등<sup>4)</sup>은 뇌 영상을 해부학적 기준좌표로 변환시켜 표준화된 뇌 모양과 크기를 갖도록 변환하여 표준 뇌 정위적 영상에서 리셉터 영상을 분석해야한다고 강조하고 있으며 Ito 등<sup>5)</sup>은 정상인과 환자그룹에서 <sup>11</sup>C-raclopride를 이용하여 도파민 D<sub>2</sub> 리셉터 영상을 해부학적 표준영상화(anatomic standardization)하기 위해 CBA (computerized brain atlas)를 그들 연구그룹에서 만들어 해부학적 표준 좌표로 변환하여 픽셀단위로 결합전위를 측정하였으며, 이 CBA 뇌 지도는 PET에서 뇌 활성화 영상에서도 활용되고 있으며 선형, 비선형 파라미터에서 표준 해부학적 포맷으로 변환이 가능하다. 또한 Meyer 등<sup>9)</sup>은 해부학적 영상으로의 표준화는 기능적 영상으로부터 리간드 리셉터 영상의 결합전위를 복셀 단위에서 통계적으로 분석하여 파라미터 지도로 분석이 가능하게 한다고 하였으며 공간적 영상융합(spatial coregistration)과 통계적 분석에서의 활용이 가능하다고 언급하였다. SPECT와 PET 영상에서 해부학적 표준화 기술은 대사영상이나 혈류 분석에서 표준 템플릿 영상을 이용하여 분석이 가능하고 Minoshima 등<sup>7)</sup>은 이런 표준 템플릿 영상으로의 영상융합 방법들과 표준 템플릿을 활용하는 방법들을 소개하고 있다. Radau 등<sup>12)</sup>과 Fumihiko 등<sup>8)</sup>에 의하면 해부학적 표준영상을 만들기 위해 각각의 뇌 영상을 3차원에서 표준 뇌 용적과 크기로 변환했을 때 보다 좋은 결과를 보인다고 언급하였다. Habraken 등<sup>3)</sup>은 <sup>123</sup>I FP-CIT의 결합율을 정상인의 3차원 모델에서 분석하여 선조체 섭취율을 측정하였고 정상인의 관심영역을 설정하여 복셀 단위로 영상 융합하여 특이/비특이 결합율을 측정하였다. 표준 MR template은 Montreal neurology institute (MNI)에서 제공하는 91×109×91 (x, y, z), 복셀크기 2×2×2 mm인 volumetric single T1 MR template을 이용하여 픽셀크기 3.2×3.2×3.2 mm인 <sup>123</sup>I IPT SPECT 영상을 융합하여 분석하였다.

SPECT와 PET 영상의 해부학적 표준화를 위한 영상융합은 PET-CT가 보편화되어 있지 않은 상황에서 자신의 해부학적 표준영상인 MR을 갖고 있다 해도 다중 기기간의 영상융합은 수행되어야 하며, 더군다나 자신의 해부학적 영상이 없는 경우는 해부학적 표준 템플릿을 이용한 변환이 많은 도움을 준다고 Laere 등<sup>4)</sup>이 언급했으며 영상융합을 위한 많은 알고리즘이 적용되고 있다. 비록 뇌 정위적 프레임을 장착한 영상과의 영상융합이 가장 정확하지만 모든 영상기에서 랜드마크나 로컬라이저를 이용하기는 번거로우며 Surface matching (SM) 방법이나 Voxel similarity방법으로 자동화

된 영상융합을 시행하고 있다. SM 방법은 외곽선(contour)에 대한 정보를 이용해서 수행하지만 SPECT나 PET의 기능적 영상의 제한점이 외부경계를 명확하게 결정하기 어렵다는 단점이 있기 때문에 SM 방법으로의 영상융합은 오류를 범할 수 있으며 기하학적 복셀의 유사성과 복셀의 intensity를 이용한 알고리즘인 MI maximization 방법을 이용하여 다중영상 기기간의 영상융합을 수행하는 것이 적합하며<sup>10)</sup> JE에서 영상 겹침에 의한 왜곡을 줄이기 위해 NMI maximization 방법을 이용하였으며 Maes 등<sup>11)</sup>은 다중영상에서의 MI 방법의 적합성에 대해 언급한바 있다. MR template를 리셉터 영상과 융합하여 해부학적 표준영상 좌표계로 변환하여 관심영역에서의 선조체 섭취율을 측정하는 방법의 장점은 <sup>123</sup>I IPT SPECT 영상에서 선조체의 하부조직을 구분할 수 있다는 것이며 미상핵과 전·후 조가비핵을 해부학적 영상 기준으로 구분함으로써  $APR = \text{mean}(\text{caudate} + a.\text{putamen}) / p.\text{putamen}$ 을 구할 수 있다. APR이 수동 관심영역 설정방법에서는 분석그룹간에 유의한 차이를 보이지 않는 것과 비교해서 자동 관심영역 설정방법에서는 유의한 결과를 보임으로써 영상 융합방법에 의해 <sup>123</sup>I IPT SPECT 영상에서의 선조체 하부조직에 대한 구분이 용이하게 됨을 보여주게 된다. SBR 측정에서의 재현성은 영상융합방법에 의해 translation, rotation, scale factor를 갖는 변환행렬을 갖고 있기 때문에 반복측정시의 재현성이 수동방법보다 높다. 재현성의 평가는 평균측정값의 백분율로 표현하며 반복측정의 표준 편차로 결정된다. 수동관심영역의 설정방법에서는 선조체 섭취가 최대가 되는 횡단면의 선택이나 내삽 결과에 따라 편차와 오류가 생기는 제한점을 갖게된다. 따라서 MR template에 영상 융합하여 각각의 변환행렬을 갖고 있는 방법으로 시행한 분석 방법에서는 91단면을 갖는 MR template를 가이드로 하여 선조체 섭취가 최대가 되는 단면을 MR template의 일정 단면에 맞추어 영상 융합하므로 41명의 영상을 3회씩 반복하여 측정하였을 때 수동방법보다 편차가 적고 일정한 변환행렬에 따른 관심영역의 값을 얻을 수 있게된다.

본 연구에서는 도파민 운반체영상에서 선조체 결합 섭취율을 분석하기 위해 해부학적 표준영상인 T1 template를 기준으로 영상 융합하여 선조체와 하부조직을 미상핵과 조가비핵 전측과 후측으로 구분하여 섭취율을 측정하였고, 통계적 분석에 의해 육안적인 방법으로 관심영역으로 설정하여 분석하는 것보다, 영상 융합하여 관심영역을 설정하는 방법이 정량적이고 재현성 있는 결과를 보였으며, 도파민 수용체나 운반체 영상에서 표준 템플릿 영상을 이용하여 영상 융합하여 분석하는 방법이 유용하게 활용될 수 있을 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Thobois S, Guillouet S, Broussolle E: Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 31:321-340 (2001)
2. Rainer L, Julia G, Klaus H, Klaus T:  $^{123}\text{I}$  IPT binding to the presynaptic dopamine transporter: variation of intra and interobserver data evaluation in parkinsonian patients and controls, *Eur J Nucl Med* 27:1809-1812 (2000)
3. Habraken JB, Booij J, Slomka P, Sokole EB, Royen E: Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 40:1091-1097 (1999)
4. Laere KV, Michel K, Yves D, Jan V, Kurt A, Filip D: Automated stereotactic standardization of brain SPECT receptor data using single-photon transmission images. *J Nucl Med* 42:361-375 (2001)
5. Ito H, Okubo Y, Halldin C, Farde L: Mapping of central D2 dopamine receptors in man using  $^{11}\text{C}$  raclopride: PET with anatomic standardization technique. *Neuroimage* 9:235-242 (1999)
6. Ishigawa T, Dhawan V, Kazumata K: Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with I- $\beta$ CIT-FPCIT SPECT and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET. *J Nucl Med* 37:1760-1765 (1996)
7. Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Ishihara M, Kuhl DE: Stereotactic PET atlas of the human brain: aid for visual interpretation of functional brain images. *J Nucl Med* 35:949-954 (1994)
8. Fumihiko Y, Akter H, Tetsuya S, Tetsuya I, Yasuhiko S, Makoto I: Template-Based method for multiple volumes of interest of human brain PET images. *Neuroimage* 16:577-586 (2002)
9. Meyer JH, Gunn RN, Myers R, Grasby PM: Assessment of spatial normalization of PET ligand images using ligand-specific templates. *Neuroimage* 9:545-553 (1999)
10. Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR: MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 17:536-546 (1993)
11. Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Marchal G, Suetens P: Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging* 16:187-198 (1997)
12. Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K, Optimization of automated quantification of  $^{123}\text{I}$ -IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med* 41:220-227 (2000)

## Usefulness of Registration in the Evaluation of Parkinson's Disease

Ra Hyeong Juh, M.S.\* , Jae Seung Kim, M.D.<sup>†</sup> , Dae Hyuk Moon, M.D.<sup>†</sup>  
Tae Suk Suh, Ph.D.\* , Bo Young Choe, Ph.D.\*

*Department of Biomedical Engineering\**, The Catholic University of Seoul,  
*Departments of Nuclear Medicine<sup>†</sup>*, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Purpose :** The aim of this study was to evaluate the striatal binding ratio, the anterior/posterior ratio and reproducibility using a template based registration method using the standard MR template as a replacement for each patients MR image.

**Materials and Methods :** This study analyzed the <sup>123</sup>I IPT SPECT images of 30 patients with IPD, who were subdivided into 17 patients ( $56.6 \pm 10.8$  yr, M/F : 8/9) with mild IPD, and 13 patients ( $56.4 \pm 11.1$  yr, M/F : 8/5) with severe IPD. In addition, 11 normal controls ( $57.8 \pm 14.4$  yr, M/F : 4/7) were also analyzed. The ROIs were positioned manually in the same slice showing the highest striatal activity using the traditional manual method, whereas those were positioned automatically in a mid striatal slice of the SPECT image coregistered to the standard T1 weighted MR template.

**Results :** The specific binding ratio (SBR) obtained using the template based registration method strongly correlated with those using the manual method in all groups : normal controls ( $r=0.85$ ,  $P<0.001$ ), mild IPD ( $r=0.84$ ,  $P<0.001$ ) and severe IPD ( $r=0.7$ ,  $P=0.01$ ). The SBRs obtained using both methods were significantly different among the three groups ( $P=0.05$ ) and the SBRs obtained by the template based registration method were higher than those by the manual method ( $P=0.05$ ) in all three groups. The APRs obtained by the template based registration correlated with those using manual method in only mild IPD ( $r=0.72$ ,  $P=0.0$ ). The APRs obtained by the template based registration method were significantly different from the normal controls and those with mild or severe IPD ( $P<0.05$ ), whereas those obtained using the manual method were not significantly different among the three groups ( $P>0.1$ ). The reproducibility (rmsCV) of the template based registration method was 7.2% (normal controls : 5.2%, mild IPD : 4.2%, severe IPD : 10.8%), whereas the reproducibility of the manual method was 31% (normal controls : 19.7%, mild IPD : 21.7%, severe IPD : 46.2%).

**Conclusion :** These results show that the use of <sup>123</sup>I-IPT SPECT for assessing IPD is affected by the methods used to position the striatal ROI. The template based registration method using the standard MR template can be useful in diagnosing IPD and assessing the disease severity with a high reproducibility. Therefore, the template based registration method appears to be a good replacement for the manual method.

---

**Key Words :** <sup>123</sup>I-IPT SPECT, Striatal binding ratio, Registration