

과잉행동장애 어린이의 SPM(Statistical Parametric Mapping)분석에서 서로 다른 Template image로 규격화된 SPEC 영상의 결과 비교

— A comparison with Result of Normalized image to Different Template image on Statistical Parametric Mapping of ADHD children patients —

경기대학교 물리학과 · 동남보건대학 방사선과* · 아주대학교 의과대학 핵의학교실**

신동호 · 박성욱* · 권수일* · 조철우** · 윤석남**

— 국문요약 —

SPM99를 이용한 뇌지도 작성 과정에서 각각의 뇌 영상을 SPM99에서 제공하는 template image와 소아의 영상으로 만든 template image로 각각 공간 규격화하였을때 소아 ADHD 환자의 정상인 소아와 환자 그룹간의 비교를 실행하여 뇌혈류의 변화를 분석, 결과를 비교하였다. P-value를 0.05로 하였을 때 SPM99에서 제공하는 template image로 규격화하여 t-test를 한 결과 Inter-hemispheric 부근과 대뇌 후두엽에서 혈류량이 증가하는 것을 볼 수 있으나 12명의 정상 소아의 평균 image로 만든 template image로 규격화한 결과의 경우 좌뇌(Left Cerebrum)의 두정엽(Parietal Lobe)에서 또 다른 혈류량증가의 cluster가 나타났다.

I. 서 론

주의력결핍 과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD)는 아직 명확한 원인이 알려지지 않은 소아정신 질환중 하나이다. 약 3~5%의 어린이가 이환되어 있고 이중 15~20%는 성인기까지 증산이 지속되고 있다¹⁾. 우리나라에서는 7.9%의 유병율을 보이며 유치원아동은 약2%, 초등학교 4~6학년은 4~5%의 유병율을 보이고 있다²⁾.

이와 같은 뇌신경 질환에 대한 영상진단 방법으로 컴퓨터 단층촬영(Computed tomography : CT), 자기공명영상방법(Magnetic Resonance Imaging : MRI) 그리고 방사선의약품을 이용한 방법으로 양전자 방출 단층촬영장치(Positron emission tomography : PET)과 단광자 방출 촬영장치(single photon emission computed tomography : SPECT)를 이용한 방법이 널리 사용되고 있으나 뇌의 국소 혈류 상태의 변화를 검사하는 데는 SPECT와

PET가 가장 많이 사용되고 있다. 특히 SPECT는 방사선의약품 구입이 수월하고 경제적인 검사비용과 간단한 방법으로 뇌혈류 검사를 할 수 있다는 장점이 있다.

ADHD환자에 대한 SPECT검사의 방사성의약품은 ^{99m}Tc-HMPAO(hexamethyl propylene amin oxime)와 ^{99m}Tc-ECD(ethyl cysteinate dimer)등이 이용되고 있다³⁾.

이러한 PET이나 SPECT의 영상으로부터 혈류의 증감 부위를 통계적인 파라미터를 이용하여 분석하고 뇌 지도화하는 프로그램이 SPM(Statistical Parametric Mapping)이며 SPM의 방법 중 최근에 많이 사용되고 있는 프로그램이 SPM99이다^{4~8)}.

통계적 파라미터를 이용한 뇌의 지도화는 PET나 SPECT 영상의 획득으로 가능하게 되었으며 SPM 프로그램은 SPM 프로그램은 1991년 영국의 Hammersmith Hospital의 Karl Friston에 의해 PET image의 일상적인 통계분석을 위해 고안되었다⁹⁾.

SPM99는 Matlab(mathwork Inc, USA)내 에서 운용

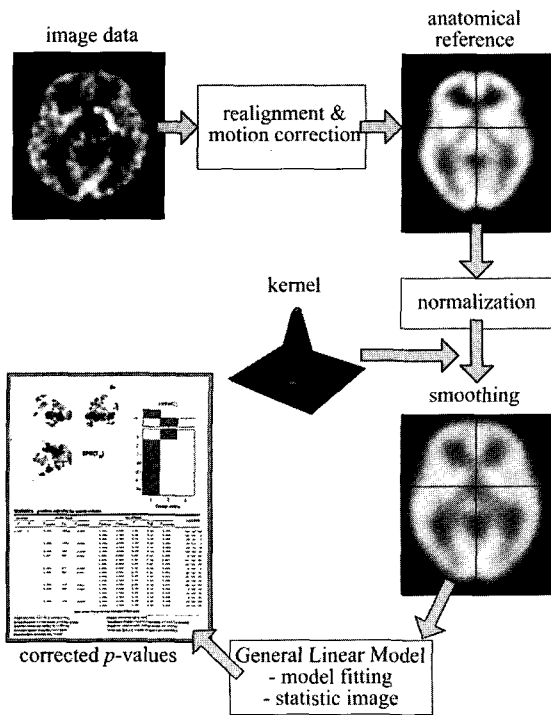


Fig. 1. Block diagram of Statistical Parametric Mapping processing

되며, Fig. 1과 같은 과정을 통하여 분석이 이루어진다. 먼저 PET이나 SPECT로부터 얻은 영상은 realignment & motion correction을 하여 영상을 재정렬 한다.

서로 다른 환자의 functional brain image로부터 average signal을 얻기 위해서는 image를 함께 기록할 필요가 있다. 이를 위해 모든 image를 같은 표준 공간(Talairach & tounoux atlas)으로의 mapping을 하여 사용한다¹⁰⁾. 해부학적 기준영상인 template image에 강제로 규격화(normalization)시킨다.

규격화된 여러 영상의 통계적 분석에 앞서 서로 다른 subject의 brain의 일치하는 영역을 정확히 registration 시켜야 하나 이는 사실상 불가능하다. 따라서 공간규격화(spatial normalization)을 정확히 할 수 없기 때문에 image registration은 평탄화(smoothing)로 Smoothing의 spreading out효과에 의해서 서로 다른 부분의 불일치를 감소시켜 신호 대 잡음 비와 SPM의 유용성을 높인다^{4~8)}.

이와 같이 규격화와 평탄화 과정을 거쳐 모든 뇌 영상을 같은 조건으로 만들어 정상군과 비정상군을 통계적인 파라메타를 이용하여 비교하게 된다.

그러나 현재 SPM99에서 사용하는 template image의 경우 호주의 Queen Elizabeth Hospital의 Leighton Barnden

등이 22명의 정상인 서양 여자의 평균 image를 만들어 152명의 3D, T₁ MR영상을 이용하여 표준 해부학적 공간을 향상시켜 만들어¹¹⁾ 사용하는 것으로 동양인과는 차이가 있으며 특히 소아의 뇌영상과는 차이가 있다. 따라서 본 연구는 국내 정상소아의 뇌영상으로 만든 template image와 SPM99에서 제공하는 template image를 각각 이용하여 규격화한 영상의 통계적 파라메타 지도화의 결과를 비교하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 대상

정신과 분유에 의해 다른 정신과적질환이 없는 소아 ADHD환자군 64명(4~15세, 평균연령 : 8 ± 2.6세, M/F : 52/12)과 정상군 12명(6~17세, 평균연령 : 9.4 ± 3.4세, M/F : 8/4)으로 환자군과 정상군 간을 비교하였다.

2. SPECT 영상획득

Multi SPECT 3 camera(Simens : German)와 고분해능 Fan beam collimator를 이용하였고 검출기를 360° 회전하여 40회의 projection으로 64 frame의 단면 영상을 수집하였다. 영상의 크기는 128×128 매트릭스에 화소 크기는 2.9×2.9 mm로 기록하였다.

여과역투영(filter back projection)방법으로, Butterworth filter(cut off frequency : 0.4 cycle/pixel, order : 5)를 이용하여 영상을 재구성하였으며 Chang's method로 흡수보정을 하였다. ^{99m}Tc-ECD 0.33 mCi/kg을 환자의 정맥에 주사하고 30분 후 영상을 기록하였으며, 영상을 기록하는 동안 환자의 움직임을 방지하고 뇌혈류의 균등성을 확보하기 위해 환자를 잠재운 후 바로 누운 자세(supine)를 유지하였다.

3. SPM99를 이용한 영상분석

Matlab(mathwork Inc, USA)에서 구현되는 SPM99 프로그램을 이용하였다. 개개의 SPECT영상을 헤더와 영상정보로 분리된 ANALYZE파일 포맷으로 변환하였다.

SPM99에서 제공하는 template image(이하: template1 image)와 비교하기 위한 국내 소아들의 영상을 이용한 template image를 생성하였다. 12명의 정상군의 소아 영상에 대한 mean image를 생성한 후 Gaussian kernel

을 이용한 smoothing 작업을 FWHM 16 mm로 하여 영상을 평탄화하여 새로운 template image(이하 template2 image)를 생성하였다.

각각의 SPECT 영상은 각각의 template1, template2 image 위에 일정하게 공간규격화(normalization)을 시키고 신호대 잡음비를 향상시키고 각 영상들간의 불일치하는 영역을 줄이기위해 Gaussian kernel로 FWHM 16 mm를 선정하여 증첩적분을 통한 평탄화를 하였다.

각 template 1과 template2에 공간규격화 시킨 정상군과 환자군에 대한 뇌혈류의 증가와 감소를 나타내는 화소에 대하여 SPM99 프로그램을 이용하여 two sample t-test를 실시한 결과를 각각 비교하였다.

유의수준 P-value를 정상군에 비해 환자군의 뇌혈류량이 증가한(increase) 경우는 0.05, 0.1, 0.3으로 뇌혈류량이 감소한(decrease)의 경우 P-value를 0.002, 0.005, 0.01로 변화시켰다. 각각의 P-value에서 extent threshold(k = 100)으로 놓아 복셀(voxel)이 연속적으로 100 voxel 이상일 때 cluster가 유의미하도록 하였다.

III. 결과 및 고찰

12명의 정상으로 판명된 소아의 뇌 영상을 이용 SPM99에서 지원하는 realignment 기능과 mean image 기능을 이용하여 12명에 대한 평균 뇌 영상(mean image)을 얻어냈다(Fig. 2). 얻어낸 평균 뇌영상은 FWHM 16mm로 smoothing하여 template image를 만들었다(Fig. 3).

각각의 template1 image(SPM99 template image)와

template2 image로 64명의 ADHD환자 개개의 영상과 정상군 12명의 개개의 영상을 공간 규격화하여 규격화된 영상(normalized images)을 얻어냈다(Fig. 4).

1) 정상군에 비해 혈류량이 증가한(Increase)의 경우 P-value 변화에 따른 결과

P-value를 0.05로 하였을 때 spm99에서 제공하는 template image로 규격화하여 t-test를 한 결과 Fig 5와 Table 1과 같이 P-value 0.05 이하에서는 inter-hemispheric 부근에서는 공통적으로 증가하는 것을 볼 수 있으나 template2에 대한 결과의 경우 좌뇌(Left cerebrum)의 두정엽(parietal Lobe)에서 또 다른 혈류량 증가의 cluster가 나타나는 것을 볼 수 있었다.

P-value가 증가함에 따라 나타나는 cluster의 위치는 비슷한 모양을 보이고 있으나 template1에서는 대뇌 속(inter-hemispheric)과 대뇌 후두엽(occipital Lobe) 부근에서 주로 cluster가 나타나는 반면 template2의 경우 대뇌 속(inter-hemispheric)과 양쪽 측두엽 부근에서도 혈류량증가의 cluster가 발생하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 5, table1).

2) 정상군에 비해 혈류량이 감소한의 경우 P-value 변화에 따른 결과

정상군에 비해 뇌혈류량이 감소하는 경우 P-value 0.002에서는 좌측 대뇌(left cerebrum)의 전두엽(frontal Lobe) 부근에서 감소하는 cluster가 공통으로 나오고 있으나 template2의 결과에서는 좌측대뇌의 부엽성(sublobar)부근에서도 감소의 cluster가 나타났다.

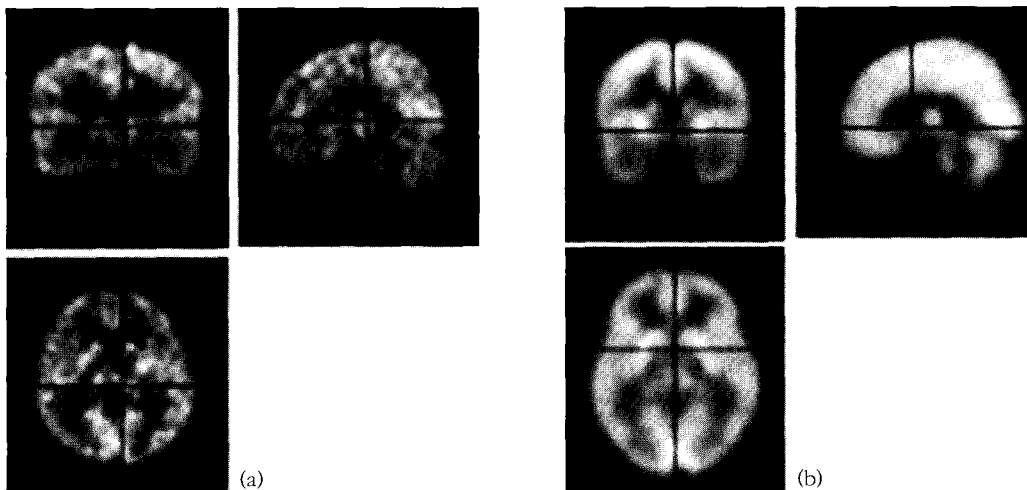


Fig. 2. SPECT brain images. (a)original normal brain image (b)mean image of 12 normal brain images

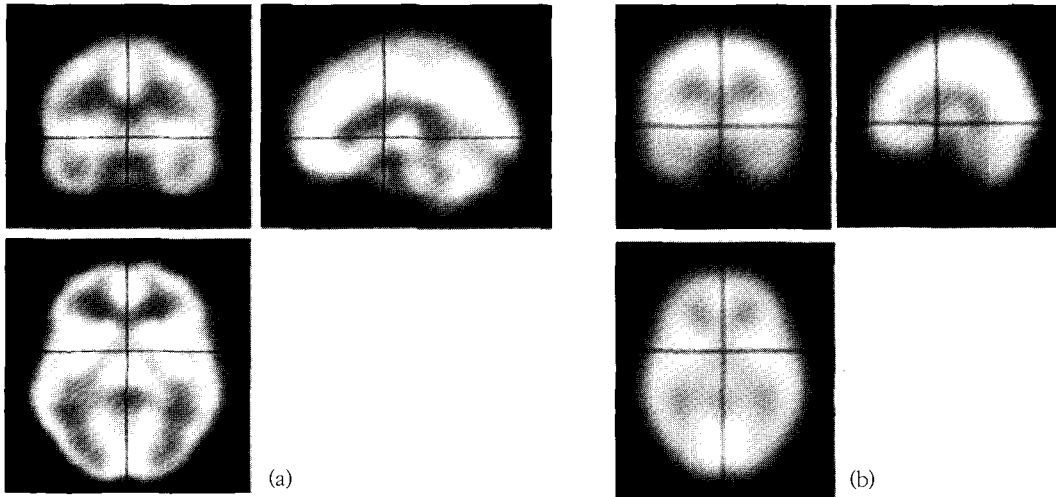


Fig. 3. SPM template images (a)Template image of SPM99(template1) (b)Template image of smoothed mean image of 12 children

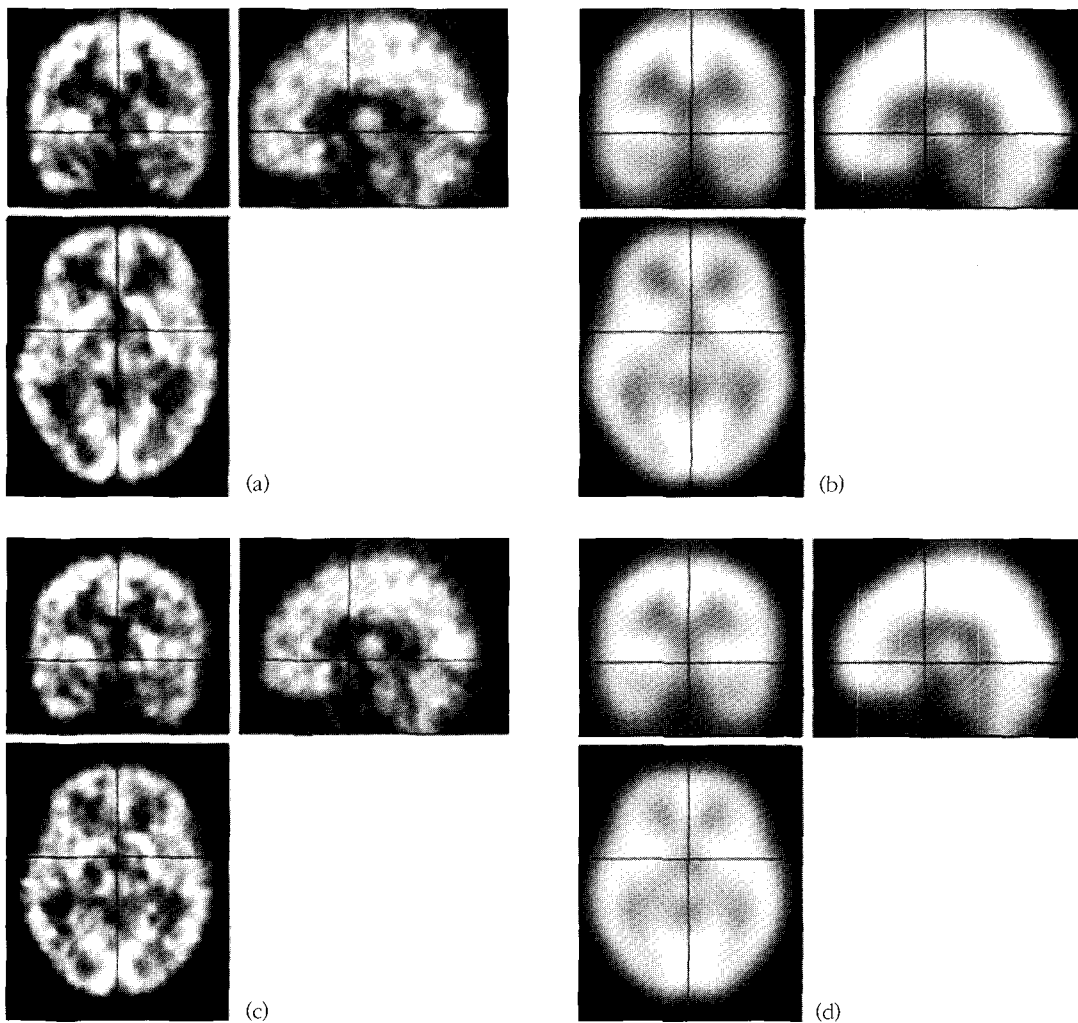


Fig. 4. Normalization and smoothing images (a)normalized image to SPM99 template image (b)smoothed image to SPM99 template image (c)normalized image to template2 image (d)smoothed image to template2 image

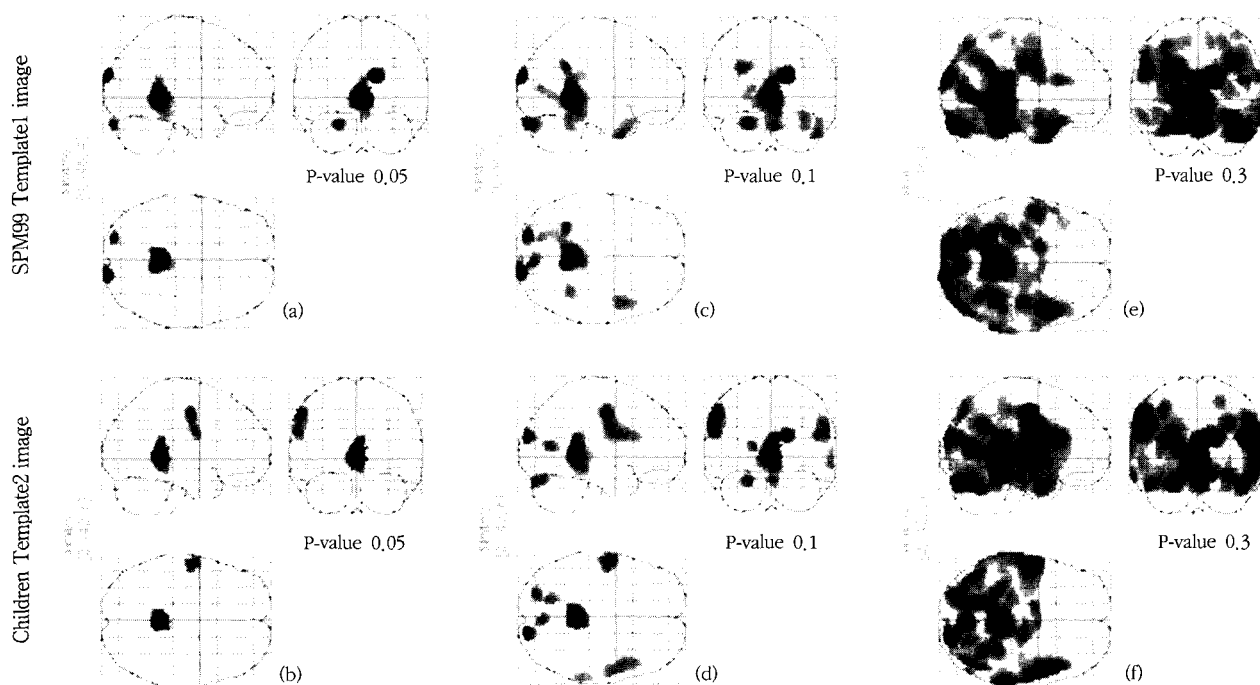


Fig. 5. SPM result images of each template images on P-value 0.05, 0.1 and 0.3 (increase)

Table 1. SPM result of each template images on P-value 0.05, 0.1

p-value	template image	Talairach coordinates(mm)			region
		X	Y	Z	
0.05	template1 image	0	-46	4	Inter-Hemispheric
		16	-98	22	Right Cerebrum, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter
		-24	-90	-28	Left Cerebellum, Posterior Lobe
	template2 image	2	-42	6	Right Cerebrum, Sub-lobar, Extra-Nuclear, White Matter
		-56	-10	48	Left Cerebrum, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter
0.1	template1 image	0	-46	4	Inter-Hemispheric
		16	-98	22	Right Cerebrum, Occipital Lobe, Cuneus, Gray Matter
		-24	-90	-28	Left Cerebellum, Posterior Lobe
		-32	-48	30	Left Cerebrum, Parietal Lobe, Sub-Gyral, White Matter
		6	-84	-30	Right Cerebellum, Posterior Lobe, Pyramis
		46	8	-40	Right Cerebrum, Temporal Lobe
	template2 image	36	-46	20	Right Cerebrum,Sub-lobar,Extra-Nuclear,White Matter
		2	-42	6	Right Cerebrum, Sub-lobar, Extra-Nuclear, White Matter
		18	-92	22	Right Cerebrum,Occipital Lobe,Cuneus,White Matter
		-56	-10	48	Left Cerebrum, Parietal Lobe, Postcentral Gyrus, Gray Matter
		56	-4	30	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Precentral Gyrus, Gray Matter
		2	-74	-24	Right Cerebellum, Posterior Lobe, Tuber of Vermis
	64	-36	-8	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus, Gray Matter	

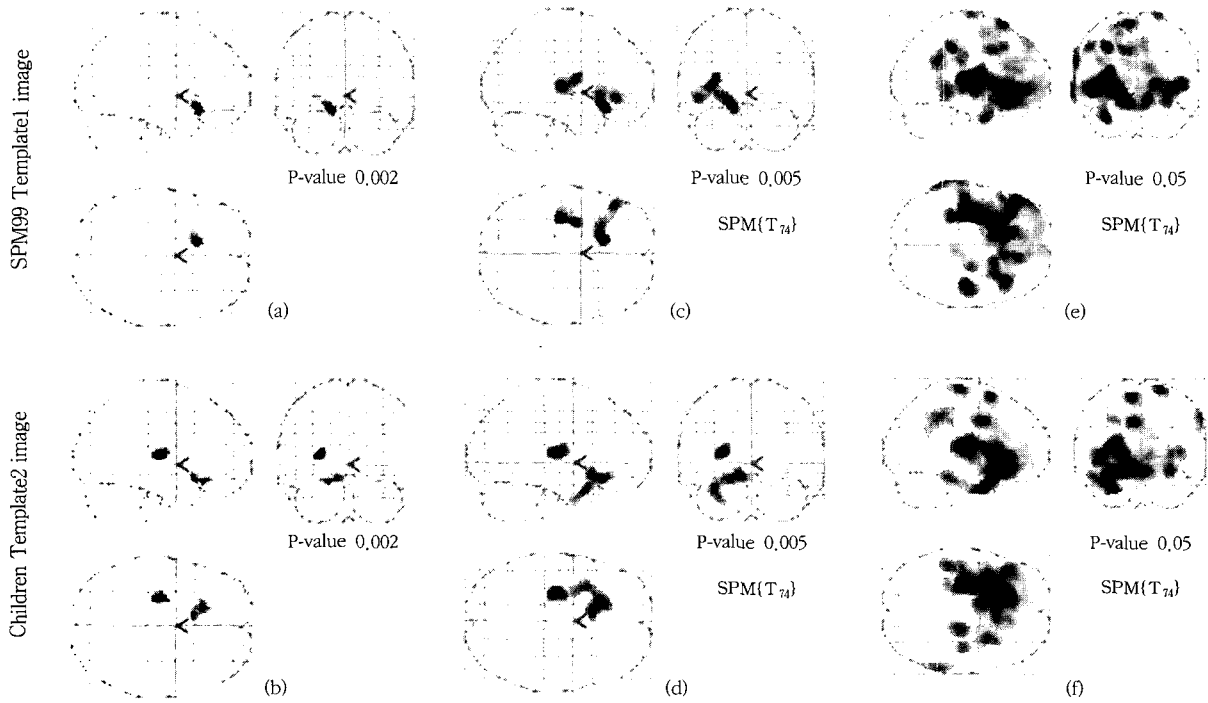


Fig. 6. SPM result images of each template images on P-value 0.002, 0.005 and 0.05 (decrease)

Table 2. SPM result of each template images on P-value 0.002, 0.005 (decrease)

p-value	template image	Talairach coordinates(mm)			region
		X	Y	Z	
0.002	template1 image	-14	22	-12	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Sub-Gyral, White Matter
	template2 image	-28	-16	10	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen
		-12	18	-14	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Subcallosal Gyrus, White Matter
0.005	template1 image	-14	22	-12	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Sub-Gyral, White Matter
		-32	-6	12	Left Cerebrum, Sub-lobar, Claustrum, Gray Matter
	template2 image	-28	-16	10	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen
		-12	18	-14	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Subcallosal Gyrus, White Matter
		-34	10	-26	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, White Matter

혈류량 감소의 결과에서도 P-value값이 증가하면서 두 template image에 대한 결과가 비슷한 양상을 나타내는 것을 볼 수 있었다(Fig. 6, Table 2).

IV. 결론

SPM99 프로그램을 이용한 통계적 파라메타 분석은 핵

의학영상을 분석하는데 중요한 역할을 하고 있다. 이 프로그램의 특징 중 하나는 크기, 모양 및 대조도가 서로 다른 여러 가지의 영상을 하나의 기준이 되는 틀인 template image에 강제로 규격화하여 동일한 조건에서 비교하는 것이다⁶⁾.

현재 SPM99프로그램에서는 서양의 성인 여성22명의 평균 뇌영상을 이용한 template image를 사용하고 있고 최근에 새로 나온 SPM2 프로그램에서는 75명(F/M : 39/36)

의 평균영상으로 template image를 제공하고 있다. 그러나 이들의 연령 또한 여성 18~74세 남성 20~81세로 평균연령이 여성 45.2세 남성 44.6세의 서양 성인이다²⁾.

따라서 뇌의 구조나 기능이 아직 성장이 미숙한 소아의 경우 성인 뇌의 그것과는 차이가 있을 수 있으므로 성인의 표준 뇌 영상에 공간 규격화하는 것에 대해 고려해봐야 할 문제라 할 수 있다.

본 실험 결과에서와 같이 혈류량 증가에 대한 분석의 경우 P-value 0.05 이하의 경우 서로 다른 부분에서 증가하는 cluster가 발생할 수 있었으나 P-value가 0.1 이상 증가함에 따라 비슷한 결과를 나타냄을 볼 수 있었다.

그러나 혈류량 감소에 대한 분석의 경우는 P-value 0.05 이하에서 대부분의 cluster가 일치하는 것을 볼 수 있었다.

따라서 SPM99프로그램을 이용한 분석의 경우 P-value를 0.05이하의 값에서 나타나는 cluster를 분석하는 경우가 대부분이므로 혈류량 감소에 대한 분석에서는 문제가 없으나 혈류량 증가에 대한 분석에서는 P-value 0.05 이하에서는 template image에 대한 변수를 고려해야 할 필요가 있다고 본다.

따라서 소아의 경우 더 많은 영상을 이용해 보다 신뢰성있는 template image를 만들어 통계분석에 이용하는 연구가 진행되어야 하며 또한 동양인 즉 국내인들의 평균표준 뇌영상을 이용한 template image를 개발하여 SPM프로그램의 통계적 분석에 이용한다면 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. T. Sigi Hale, Ahmad R. Harir, James T. McCracken : "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder", Perspectives from Neuroimaging. Mental retardation and developmental disability. Reserch review. 6, pp.214-219, 2000.
2. 조수철 : "주의력결핍. 과잉행동장애", 서울대학교 출판부, pp.43-45, 2001.
3. Paul J. Early, D. Bruce Sodee: "Principles and Practice of Nuclear Medicine", 2nd, Mosby, pp.560-561, 1995
4. Dick Veltman, Chloe Hutton: "SPM99 Manual", Functional Imaging Laboratory, 2001.
5. K. J. Friston, J. Ashburner, A. Holmes, J. B. Poline, K. J. Worsly, C. Buchel, "SPM Shotr course notes", Institute of Neurology Wellcom Dept of Cognive Neurology, 1997.
6. Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ : Spatial Registration and Normalization of images, Human Brain Mapping 2, pp.165-189, 1995.
7. Andrew Peter Holmes : "Statistical Issues in functional brain Mapping", Department of Statistics, University of Glasgow, 1994.
8. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ : "statistical Parametric Maps in Functional Imaging : A General Linear Approach", Human Brain Mapping 2, pp.189-210, 1995.
9. Friston KJ : "A short History of Statistical Mapping in functional Neuroimaging", The MRC Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London, 2002.
10. J. Talairach, P.Tournoux, "Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain : 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging", Thieme Medical Publishers, New York, NY, 1988.
11. SPM99 program 도움말, "SPM_templates.man" file.
12. SPM2 program 도움말, "SPM_templates.man" file.

• Abstract

A comparison with Result of Normalized image to Different Template image on Statistical Parametric Mapping of ADHD children patients

Dong Ho Shin · Soung Ock Park^{*} · Soo Il Kwon^{*} · Chol Woo Joh^{**} · Seok Nam Yoon^{**}

Dept. of Medical Physics, Kyonggi University

Dept. of Radiotechnology, Dongnam Health College^{}*

*Dept. of Nuclear Medicine, Medical College, Ajou University^{**}*

We studied 64 ADHD children patients group(4~15 ys, mean age : 8 ± 2.6 ys, M/F:52/12) and 12 normal group(6~7 ys, mean age : 9.4 ± 3.4 ys, M/F: 8/4) of the brain has been used to analysis of blood flow between normal and ADHD group.

For analysis of Children ADHD, we used 12 children's mean brain images and made Template image of SPM99 program.

In increase of blood flow(P-value 0.05), the result of normalized images to Template image to offer from SPM99 program, showed significant cluster in inter-Hemispheric and occipital Lobe, in the case of normalized images to children template image, showed inter-hemispheric and parietal lobe.
