

화소기반 형태분석 방법을 이용한 내측측두엽 간질환자의 회백질 부피/농도 감소평가; FDG PET과의 비교

서울대학교 의과대학 핵의학교실,¹ 뇌신경과학전공,² 신경과,³ 방사선과학교실⁴
 강혜진,^{1,2} 이호영,¹ 이재성,¹ 강은주,¹ 이상건,³ 장기현,⁴ 이동수^{1,2}

Voxel-based Morphometry (VBM) Based Assessment of Gray Matter Loss in Medial Temporal Lobe Epilepsy; Comparison with FDG PET

Hyejin Kang, M.S.,^{1,2} Ho-Young Lee,¹ Jae Sung Lee, Ph.D.,¹ Eunjoo Kang, Ph.D.,¹ Sang Gun Lee M.D.,³ Kee Hyun Chang, M.D.,⁴ Dong Soo Lee, M.D.^{1,2}

Departments of Nuclear Medicine,¹ Brain and Neuroscience Major,² Neurology³ and Diagnostic Radiology,⁴ Seoul National University, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: The aims of this study were to find brain regions in which gray matter volume was reduced and to show the capability of voxel-based morphometry (VBM) analysis for lateralizing epileptogenic zones in medial temporal lobe epilepsy (mTLE). The findings were compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). **Materials and Methods:** MR T1-weighted images of 12 left mTLE and 11 right mTLE patients were compared with those of 37 normal controls. Images were transformed to standard MNI space and averaged in order to create study-specific brain template. Each image was normalized to this local template and brain tissues were segmented. Modulation VBM analysis was performed in order to observe gray matter volume change. Gray matter was smoothed with a Gaussian kernel. After these preprocessing, statistical analysis was performed using statistical parametric mapping software (SPM99). FDG PET images were compared with those of 22 normal controls using SPM. **Results:** Gray matter volume was significantly reduced in the left amygdala and hippocampus in left mTLE. In addition, volume of cerebellum, anterior cingulate, and fusiform gyrus in both sides and left insula was reduced. In right mTLE, volume was reduced significantly in right hippocampus. In contrast, FDG uptake was decreased in broad areas of left or right temporal lobes in left TLE and right TLE, respectively. **Conclusions:** Gray matter loss was found in the ipsilateral hippocampus by modulation VBM analysis in medial temporal lobe epilepsy. This VBM analysis might be useful in lateralizing the epileptogenic zones in medial temporal lobe epilepsy, while SPM analysis of FDG PET disclosed hypometabolic epileptogenic zones.

Key words: Medial temporal lobe epilepsy, Voxel-based morphometry, Gray matter volume loss, Hippocampal atrophy

Received December. 4, 2003; accepted January. 5, 2004

Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine

Seoul National University College of Medicine 28 Yungun-Dong, Jongno-Gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 02-760-2501, Fax : 02-745-7690, E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

서 론

간질환자의 자기공명(magnetic resonance; MR) 영상에서 뇌의 특정 구조물에 대한 해부학적 정보, 특히 위축(atrophy)이나 경화(sclerosis)를 평가하여 간질원인병소를 찾는다. 내측 측두엽 간질환자의 간질원인병소를 찾는 기준은 MR 영상에서 해마 및 그 주변영역의 부피감소와, 신경세포의 감소와 교세포증가를 반영하는 T2영상의 신호강도의 증가이다.¹⁾ T1영상에서는 신호강도가 감소한다. 이 해부학적 정보를 이용하여 간질원인병소를 찾는 성능은 매우 우수하다.

MR 영상에서 두뇌 특정부분의 위축이나 경화를 판독의사가 주관적으로 시각적 판단을 하는 방법이 임상에서 흔히 쓰이고 부피를 직접 측정하기도 하지만 이는 특정 관심영역(region of interest; ROI)에 대해서만 가능하다는 것과, 판독자간의 주관성에 따르는 오차가 단점이다. 최근 환자에서 또는 질병으로 인한 뇌영역의 부피와 밀도를 객관적으로 측정하는 방법이 활발히 제안되고 있다.

화소기반 형태분석 방법 (voxel-based morphometry; VBM) 방법은 회백질 또는 백질의 밀도 또는 농도와 함께 부피의 차이를 관찰하는 방법으로²⁻⁵⁾ 특정 관심영역만을 대상으로 하는 것이 아니라 두뇌 전체를 화소 (voxel) 단위로 쪼개어 각 화소를 대조군과 비교하여 뇌 전체적인 변화를 객관적으로 조사할 수 있다는 장점이 있다. VBM 방법은 치매,⁶⁻⁸⁾ 정신분열병,⁹⁾ 공황장애등¹⁰⁾ 여러 질환에서 육안으로 식별하기 어려운 회백질의 농도와 부피 감소를 찾는데 쓰였다.

측두엽 간질에서 Keller 등¹¹⁾은 기존의 입체학 (stereology) 방법과 VBM 방법을 모두 적용하여 간질원인병소인 해마의 회백질의 밀도가 감소함을 보고 하였다. 이들 연구에서 특정 관심영역의 부피를 측정하는 방법인 입체학방법과 달리 VBM 방법은 뇌 전체를 쉽게 관찰할 수 있으므로 해마 이외의 다른 뇌 부위의 변화 및 이상을 쉽게 찾아 낼 수 있다. VBM 방법으로 측두엽 간질환자에서 전전두 영역의 회백질 밀도 감소를 찾았다.

VBM 방법에는 Keller 등이 측두엽 간질환자에 적용한 방법과 같이 사람마다 다른 모양을 보정할 때 부피 차이를 함께 보정하고 주로 회백질의 밀도차이에 관심을 가지는 표준 방법과, 최근 Good 등⁵⁾이 제안한 변조(modulation) VBM 방법이 있는데 변조 후 수행한 VBM 결과는 회백질의 농도와 부피 차이를 모두 나타낸다. 이 두가지 분석 방법은 연구자마다 관심을 둔 차이가 무엇인가에 따라 조금씩 다르게 적용되고 있다.

FDG PET은 간질원인병소의 대사저하를 찾을 수 있고 측두엽간질의 경우는 매우 우수한 진단 성능을 보인다.^{12,13)} 그러나 반면에 FDG PET은 MR 영상에서 얻은 정보 이상의 추가적 정보를 생산하지 못한다는 의견도 있다.¹³⁾ 이런 주장은 MR의 영상해상력이 나날이 향상되고 있으며, 육안분석 이외에 부피측정법을 사용하면 형태이상을 정량할 수 있고, 이 연구에서 다른 VBM 방법으로 화소수준에서 정량을 객관화할 수 있다는 사실을 바탕으로 한다. FDG PET도 SPM 방법으로 화소기반 대사감소부위를 찾을 수 있다.¹⁵⁾

이 연구에서는 내측 측두엽 간질환자의 MR 영상을 변조 VBM을 이용하여 정상인과 비교하여 어느 뇌 부위가 회백질의 부피와 농도가 감소하였는지 관찰하여, 회백질 이상을 보이는 부위와 좌 우측의 내측 측두엽간질 사이에 다른지 조사하였다. 변조 VBM 방법이 내측 측두엽 간질환자의 간질원인병소를 찾는데 사용할 수 있을지 알아보았다. 이어서 FDG PET을 SPM으로 분석하여 화소기반의 대사감소영역을 찾은 결과를 화소기반 형태분석 방법으로 얻은 결과와 비교가 되도록 제시하였다.

대상 및 방법

연구대상

난치성 간질로 수술예정인 환자 중 발작기 또는 발작간기 단일광자단층촬영(SPECT), F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) 양전자단층촬영(PET), MRI, 발작기 뇌파검사로서 진단한 23명의 측두엽

간질환자를 대상으로 하였다. 23명 모두 MR 영상에서 좌측 해마위축 또는 우측 해마위축이 있었다. 좌측 측두엽간질 환자 12명은 27.2±10.1세이며 여자 8, 남자 4이었고, 우측 측두엽환자 11명은 29.2±8.6세이며 여자 8, 남자 5이었다. 그 중 현재까지 14명 환자(좌측측두엽 간질 8명, 우측측두엽 간질 6명) 환자는 간질병소가 있는 측두엽 절제술을 시행하였다.

정상 대조군은 20세에서 40세까지 환자로서 26.5±5.6 세이며 신경과, 정신과적 질환을 경험하거나 관련약물을 복용하고 있지 않음이 확인된 37명이었다. FDG PET을 비교한 정상대조군은 37명 중 PET 검사를 촬영한 22명(28±9세)을 대상으로 하였다.

MR 영상촬영

대상환자와 정상대조군의 MR 영상은 1.5 T

MRI 기기를 사용하여 T1 강조영상을 횡단면, 시상면, 관상면으로 얻었다. 환자들의 MR영상촬영은 세 가지 다른 촬영기기를 사용하였는데, 각각의 영상 획득시 프로토콜은 Siemens Magnetom Vision은 TE=4 ms, TR=9.7 ms, flip angle=12°, Magnetom Expert는 TE=4.4 ms, TR=11.4 ms, flip angle=12°, GE SIGNA는 TE=5.5 ms, TR=14.4 ms, flip angle=20°이었다. 정상대조군의 MR 영상은 GE SIGNA에서 TE =5.5ms, TR=14.4 ms, flip angle=20°로 촬영하였다.

FDG PET 영상촬영

ECAT EXACT 47 (simence-CT1, Knoxville, USA) PET scanner (BGO 결정, 공간분해능= 6.1 mm, 축방향분해능= 4.3 mm 예민도= 214 kcps/μCi/mi)를 사용하여 Ge-68 선원을 이용한 5분간의 투과 촬영을 실시하고 370MBq (10mCi)의 F-18 FDG를 정

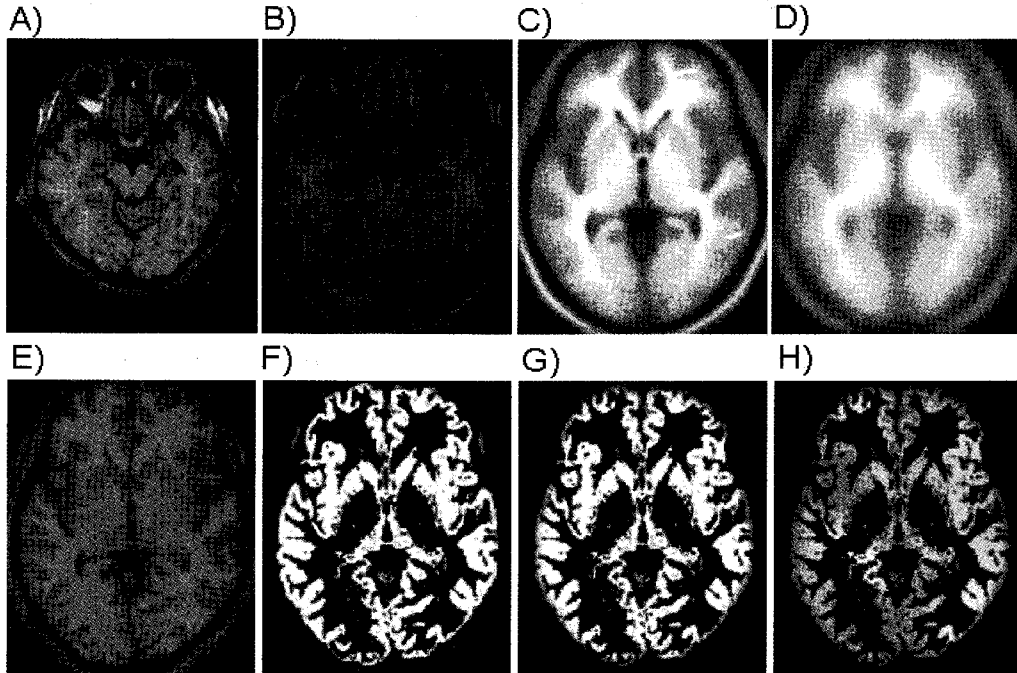


Fig. 1. VBM procedure administrated in T1-weighted MR images of mTLE. Analyze image (A) were performed affine transformation to standard MNI template (B). Each transformed images were averaged (C) in order to local study-specific template. Averaged image was smoothed with a Gaussian kernel of 8mm FWHM (D). Each images were normalized to local template with nonlinear component (E) and segmented gray matter, (F) white matter and CSF. Modulation procedure was applied to gray matter images (G). All segmented gray matter images were smoothed with a Gaussian kernel of 12mm FWHM (H).

맥주사하고 30분 후부터 25분간 방출 영상을 촬영하였다. 방출 영상을 Shepp-Logan 필터를 이용하여 역투사 방식(차단 주파수 0.35)으로 재구성하여 투과 스캔에서 얻은 감쇠지도를 이용하여 감쇠 보정하였다. 얻은 영상의 각 화소의 크기는 $2.1 \times 2.1 \times 3.4$ mm, 영상 매트릭스의 크기는 128×128 이었다.

영상처리

모든 MR 영상을 Analyze 형식으로 변환하여 MATLAB version 6 (Mathworks, Inc., MA, USA) 환경에서 사용하는 SPM99 소프트웨어 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)로 영상 전처리와 통계분석을 하였다.

화소기반 형태분석

Analyze 형식으로 변환한 영상(Fig. 1A)을 전교련(anterior commissure) -후교련(posterior commissure) 선을 중심으로 위치 조정하였다. 영상을 표준공간으로 정합하는 과정의 오차를 줄이기 위하여 우선 모든 영상을 전 처리과정에 들어가기 전 중심 위치로 조정하였다.¹²⁾

1. 표준공간으로 공간정합

SPM에서 제공하는 152명의 평균영상인 MNI (Montreal Neurological Institute) 표준 두뇌 표준판(template)에 공간정규화하는 데 더하여 연구-특정 표준판을 작성하였다. 연구-특정 표준판을 생성하기 위해서는 이미 SPM99에서 제공하는 152명의 평균 영상에 선형적인 방법만으로, 즉 12개의 파라미터로 유사변환(affine transformation)하여 공간 정합하였다(Fig. 1B).

2. 특정 표준판생성

표준 공간으로 정합한 전체 환자와 정상대조군의 영상으로 평균영상(Fig. 1C)을 만들었다. 이렇게 생성한 평균 영상을 8 mm의 가우시안 커널로 중첩적분하여 편평화하였다(Fig. 1D).

3. 특정표준판을 이용한 비선형 공간 정규화

이 연구-특정 표준판에 각각의 원래 영상을 비선형적 방법을 함께 사용하여 공간정규화하였다. 이산코사인함수로 $7 \times 8 \times 7$ 기저함수를 사용하여 정규화하고 $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ 의 화소 단위로 변환하였다(Fig. 1E).

4. 분할

공간정규화된 영상을 SPM에 내재된 프로그램으로 회백질, 백질, 그리고 뇌실로 분할하였다(Fig. 1F). SPM의 자동 분할과정에서 두개골이 정확하게 구분되어 분할되지 않은 경우를 대비하여 두개골 부분을 마스크를 씌워 회백질만 분석에 사용할 수 있도록 하였다(Fig. 1G).

5. 변조

각각의 영상을 연구-특정 표준판에 비선형적 방법으로 공간정규화하는 매트릭스를 이용하여 국소 부피 확장과 수축을 반영하도록 Jacobian determinant (특정 표준판->대상 개체 표준판)을 구하여 이를 각 회백질 영상에 곱하였다(Fig. 1H).⁶⁾

6. 편평화

변조 과정을 거친 영상을, 신호 대 잡음비를 높이고 미처 보정되지 않은 뇌피질의 차이를 극복하기 위하여 12 mm의 반치폭을 갖는 가우시안 커널로 중첩적분하여 편평화하였다.

7. 영상 통계처리

전처리과정이 모두 끝난 모든 회백질 영상들은 일반선형모델 방식의 SPM99로 통계처리하였다. 의미있다고 간주할 덩어리의 크기는 정하지 않고(extent threshold $k = 0$) 화소의 신호강도 높이만 통계처리하였다. 의미있는 화소를 찾는 기준은 SPM 선택항 중에 오류발견률(false discovery rate; FDR) $\alpha = 0.01$ 인 높이어치로 삼았다.¹⁷⁾ 이렇게 발견된 화소가 덩어리를 이루고 있을 경우 교정하지 않은 P값 0.05 보다 작은 덩어리의 국소 최대값의 Talairach 좌표를 제시하였다(Table 1).

Table 1. Results from the VBM analysis in Patients with Temporal Lobe Epilepsy relative to Normal Control

Group	Side	Region	X	Y	Z	T-value
Left TLE	Left	Amygdala	-24	-4	-14	6.03
		Cerebellum	-30	-55	-20	5.33
		Hippocampus	-26	-9	-20	5.20
		Insula	-39	0	-4	5.00
		Fusiform gyrus	-41	-53	-18	4.63
		Cerebellum	-3	-57	-32	4.13
		Cerebellum	-14	-64	-6	4.10
		Anterior cingulate	-3	46	-2	4.08
	Right	Cerebellum	41	-48	-19	5.34
		Cerebellum	36	-54	-22	5.29
		Anterior cingulate	5	47	0	5.26
		Cerebellum	26	-47	-14	5.20
		Fusiform gyrus	41	-67	-14	4.11
		Parahippocampus	26	-4	-19	3.50
Right TLE	Right	Hippocampus	33	-15	-16	6.18
		Middle temporal gyrus	59	1	-12	5.03*
		Cerebellum	42	-53	-30	4.72*
		Fusiform gyrus	33	-35	-15	4.02*
		Insula	42	8	-5	3.35*
	Left	Cerebellum	-23	-73	-31	3.92*
		Cerebellum	-27	-41	-23	3.26*

Regions of gray matter volume reduction were presented in each patient groups relative to normal control. The cutoff used was $P < 0.05$ cluster level, uncorrected for multiple tests.

* The cutoff used was $FDR \alpha = 0.07 (T = 3.07)$.

Table 2. Comparison VBM analysis of MRI and SPM analysis of FDG PET

Meaning of signal	MRI		FDG PET
	Volume and density of gray matter and white matter		Glucose metabolism
Analysis	Standard VBM	modulation VBM	SPM
Meaning of result	concentration change	Volume and concentration change	Metabolic change

PET 영상분석

모든 FDG PET 영상은 Analyze 형식으로 변환하여 MATLAB version 6 (Mathworks, Inc., MA, USA) 환경에서 사용하는 SPM99 소프트웨어 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)로 영상 전처리와 통계분석을 하였다. 공간정규화는 MNI

(Montreal Neurological Institute) 표준관에, 계수정규화는 소뇌를 기준으로 삼았다. 개인과 정상인 집단 사이에 차이여부를 표본 비교 검정을 하였다.

결과

좌측 측두엽 간질환자와 정상대조군의 비교

좌측 측두엽 간질환자의 경우, 정상대조군의 회백질 영상을 비교한 결과, 좌반구에서는 해마를

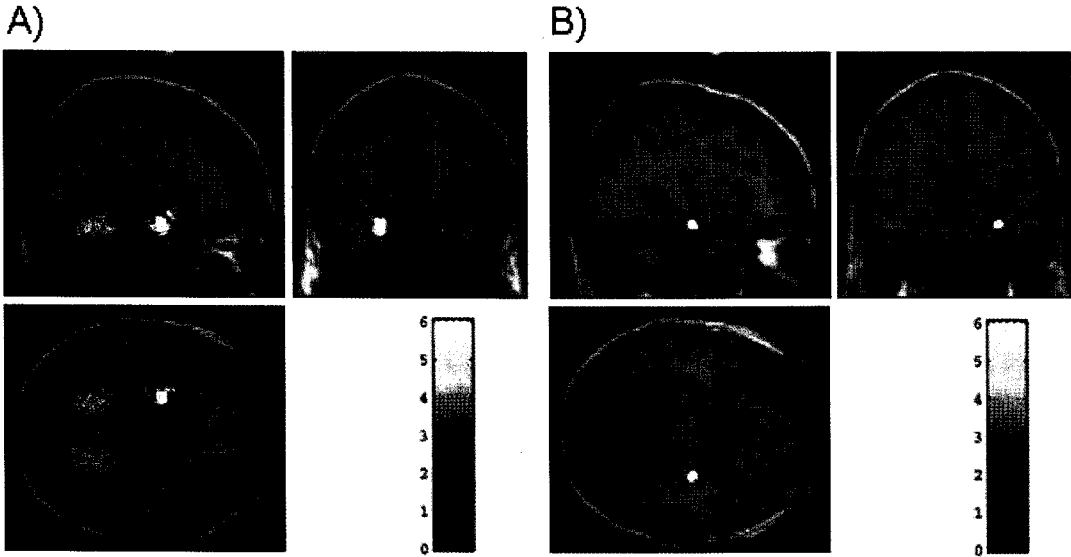


Fig. 2. The brain regions with significant reduction of gray matter volume (A) in left mTLE relative normal and (B) in right mTLE relative to normal control. (FDR $\alpha=0.01$)

포함하여 편도체(amygdala)까지 내측측두엽영역, 소뇌, 섬회(insula gyrus), 방추상회(fusiform gyrus), 전대상회(anterior cingulate)에서 회백질 부피가 유의하게(FDR $\alpha=0.01$, $T=3.07$) 감소하였다. 또한 우측 반구에서는 전대상회, 소뇌, 방추상회, 해마방회(parahippocampus)에서 정상대조군에 비해 차이가 있었다(Fig. 2A).

비하여 좌반구에서 측두엽 앞부분을 포함한 넓은 부위와 시상에서 FDG 섭취가 유의하게(FDR $\alpha=0.01$, $T=3.34$) 감소하였다(Fig. 3A). 우측 측두엽 간질환자의 경우는, 정상대조군에 비하여 우반구에서 측두엽 앞부분을 포함한 넓은 부위에 FDG 섭취가 유의하게(FDR $\alpha=0.01$, $T=3.75$) 감소하였다(Fig. 3B)

고찰

우측 측두엽 간질환자와 정상대조군의 비교

우측 측두엽 간질환자의 경우는, 우측 해마의 부피가 정상인에 비해서 유의하게(FDR $\alpha=0.01$, $T=5.10$) 감소하였다(Fig. 2B). 또한 위의 좌측 측두엽 간질환자에서 FDR $\alpha=0.01$ 일때 통계치 T 값($T=3.07$)과 동일한 수준에서 우측 측두엽 간질환자가 정상인에 비해서 양측 소뇌, 우측 중측두회(middle temporal gyrus), 우측 방추상회, 우측 섬회가 감소하였다(FDR $\alpha=0.07$, $T=3.07$).

측두엽 간질환자의 FDG 섭취 이상부위

좌측 측두엽 간질환자의 경우, 정상대조군에

이 연구에서는 변조 VBM 방법을 사용하여 내측측두엽 간질 환자의 MR에 나타난 회백질이 정상인과 유의하게 차이 나는 영역을 뇌 전체 화소를 대상으로 관찰하였다. Keller 등^{11,18)}의 연구에서 적용한 표준 VBM 방법은 부피의 차이를 보정하고 회백질 밀도 차이를 주로 조사한 연구였는데, VBM으로 간질원인병소인 해마의 밀도 감소를 찾아내어 표준 VBM 방법이 간질원인병소를 편측화 하는데 좋다고 하였다. 그러나 표준 VBM 방법으로 변조과정 없이 비교하면 회백질의 밀도 차이를 보는 것이고 MR에 나타난 부피 감소는 애써 외면한 결과가 된다. 이와 대조적으로 변조 과정을 거

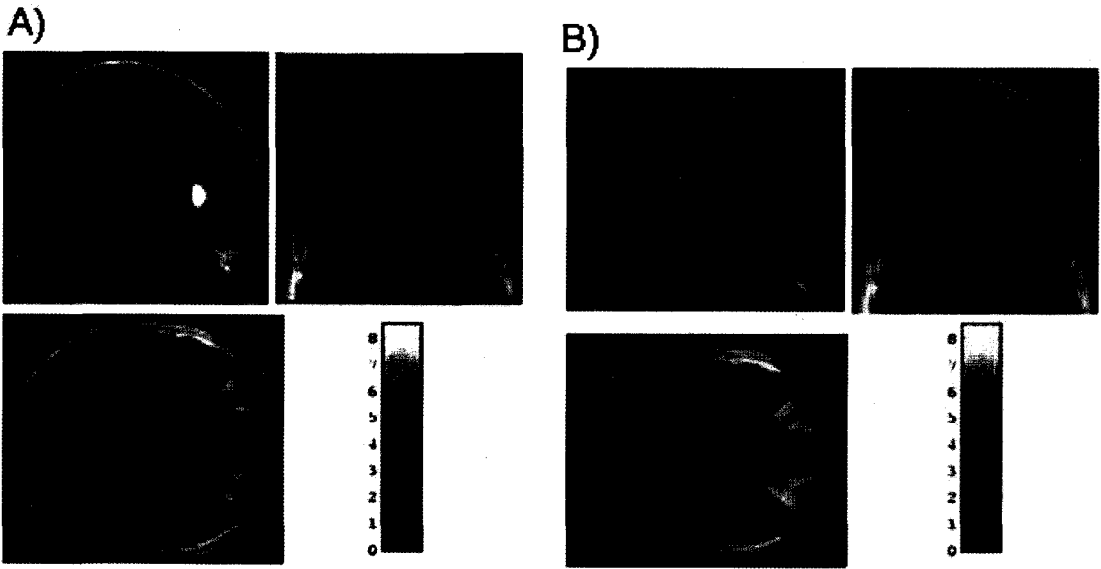


Fig. 3. The brain regions with significant decrease of FDG uptake (A) in left mTLE relative to normal and (B) in right mTLE relative to normal control (FDG $\alpha=0.01$)

치게 되면 영상의 부피 차이도 포함하여 정상대조군과 환자집단을 비교하게 되어 부피와 밀도/농도의 차이 모두를 근거로 회백질 이상을 찾게 된다.^{5,6)} 이 연구에서는 회백질의 부피 차이도 포함하여 Karas 등⁶⁾이 치매환자의 회백질 부피 감소를 찾는데 사용한 변조 VBM 방법을 사용하여 측두엽 간질환자의 전뇌 회백질 이상을 조사하였다.

변조 VBM 방법 분석 결과에 내측측두엽 간질환자는 간질원인병소인 해마와 양반구의 소뇌가 공통적으로 회백질 부피/농도가 감소하였다. 또한 내측측두엽 이외에 소뇌, 방추상회, 섬회 영역에서도 정상인에 비해서 유의하게 부피가 감소하였다. 좌반구 내측측두엽 간질환자의 경우는 간질병소의 같은 쪽 뿐 아니라 반대쪽의 해마방회 부피도 감소하였고, 전대상회, 방추상회, 소뇌는 양반구 모두에서 부피가 감소하였다. 유의수준을 같이 하였을 때 좌측 측두엽 간질 환자의 부피감소 부위가 더 광범위 하였다. 즉 우측 내측측두엽 간질환자는 FDR $\alpha=0.01$ 에서 동측의 해마의 위측만이 관찰되었다. 그러나 우측 측두엽간질 환자도 여치를 낮추어 FDR $\alpha=0.07$ 수준에서는 양측 소뇌와 우반구 중측두엽의 외측영역과 방추상회, 섬회 영

역의 부피감소가 관찰되었다.

좌측 내측측두엽 간질환자의 경우, 우측 내측측두엽 간질환자보다 내측측두 영역의 위측이 해마를 포함한 편도체까지 광범위하게 확장되어있고, 또한 내측측두엽 이외의 영역에서는 간질병소의 동측뿐만 아니라 양쪽에 걸쳐서 회백질 부피가 감소한 것으로 보인다. 측두엽 간질환자에서 해마 뿐만 아니라 편도체의 부피감소는 Bernasconi 등¹⁹⁾의 보고 결과와 같고 소뇌 부피감소는 Keller 등¹¹⁾도 발견하였는데 소뇌와 해마간의 직접경로가 있으며, 소뇌의 회백질 밀도가 감소하는 것이 해마의 병리학적 문제와 관련될 것이라는 제안이 있었다.

관심영역 부피측정법(volumetry)으로 어렵게 발견된 해마 이외의 부피 이상을 이 연구에서는 쉽고 재현성 높은 변조 VBM 방법으로 찾았으며 좌측측두엽간질 환자에서 우측 측두엽간질 환자보다 내측측두엽에 더 광범위한 해부학적 변화가 있음을 알 수 있었다. 이 발견의 의의가 이 연구에 포함된 십여명 환자들에게만 적용되는 것인지 는 추후 개인분석을 하여야 알 수 있다. 환자마다 나이, 성별, 발병시기, 발작의 빈도 등 여러 가지

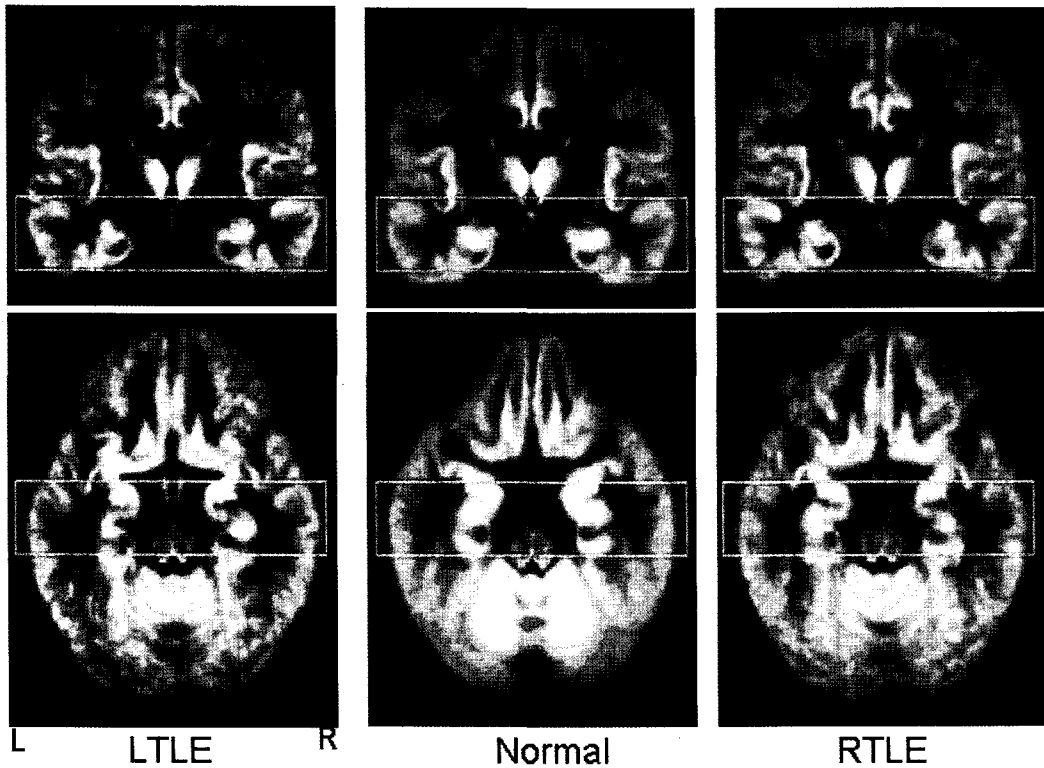


Fig. 4. Modulated gray matter images of each group were averaged. (A) Left mTLE, (B) normal control, and (C) right mTLE group. Volume Reduction of hippocampal areas in ipsilateral side of epileptogenic foci were visually observed.

변인들을 고려하여 혼동변인의 효과를 배제하고 좌우측 차이가 일관된 것인지 찾아볼 필요가 있다.

표준 또는 변조 VBM 방법을 이용하여 여러 연구자들이 질환에서 부피변화를 조사하고 있지만, 아직 연구자들마다 영상을 처리하는 과정에 차이가 있다. 특히 MNI의 표준지도를 사용하는지 연구-특정적인 표준판을 만들었는지에 따라 연구결과에 차이가 크다. 이 연구에 결과로 제시하지 않았지만 우리는 MNI의 표준지도를 사용하였을 때 이 연구결과와 다른 해석불가능한 인공산물이 결과로 나타남을 경험하였다. 이 연구에서는 연구-특정 표준판에 최종적으로 공간정규화하였다. 정상군과 환자군을 모두 MNI 표준판에 공간정합할 때 환자군에서 위축이 되었거나 경화된 뇌 구조물이 정상군보다 더 과장된다.⁶⁾ 정상군이 환자군보다 표준공간으로의 정합이 잘 이루어질 것이고

환자군의 특정 뇌 구조물은 변환 오차가 커지는 단점이 있다. 이 오차를 줄이기 위해서 연구-특정적인 표준판을 만들고 이를 이용하며 이 방법은 이미 Good 등²⁰⁾이 정상 성인의 성별 및 손잡이에 따른 뇌구조의 차이를 밝히는 연구와 Thompson 등²¹⁾의 알츠하이머 환자연구에도 적용되었다.

표준방법을 쓸 것인가, 변조방법을 쓸 것인가는 두 가지를 고려하여 정하여야 한다. 첫째, 이 연구에서처럼 장기간의 간질 이환과 투약 등으로 뇌 회백질의 부피변화가 뚜렷할 경우 부피 변화를 포함하는 변조 방법을 사용하는 것이 좋다. 혹시 정신분열증⁹⁾이나 강박증²²⁾에 VBM을 사용할 때처럼 부피 차이보다는 회백질 밀도/농도의 차이에 관심을 기울일 때는 표준 VBM 방법을 사용하여도 좋다.

VBM 방법에서 변조방법을 적용하면 이는 부

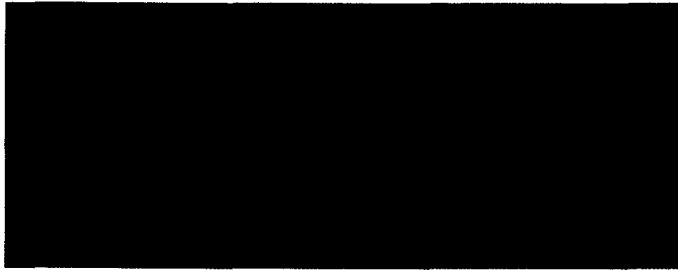


Fig. 5. Modulated gray matter averaged image of patient groups was simply subtracted to that of normal control. (red):Left hippocampal size of left mTLE was smaller than normal control. (blue):Right hippocampal size of right mTLE was smaller than normal control.

피변화를 함께 관찰하는 것이므로 해마의 위축과 경화를 함께 관찰하는 셈이다. 변조방법 VBM으로는 신경세포감소와 교세포의 증식으로 인한 경화 또는 위축에 따르는 부피감소를 합하여 평가하게 된다. 이 연구에서 부피감소까지 아울러 해마 이상을 찾아낸 변조 VBM 방법은 MRI를 이용하여 해마 이상을 찾는 데 중요하게 쓰일 수 있다.

이 연구에서 VBM 분석을 위해서 전처리과정을 모두 거친 회백질 영상들을 각 집단별로 평균 영상을 만들었다. Fig 4A는 좌반구 측두엽 간질환자, Fig 4B는 정상인, Fig 4C는 우반구 측두엽 간질환자의 회백질 영상이다. 육안으로도 간질 병소가 있는 반구의 해마영역의 부피가 감소한 것을 알 수 있다. 집단간 차이영상(Fig. 5)에는 좌반구 내측측두엽 간질환자와 우반구 내측측두엽 간질환자의 회백질 평균영상에 각각 정상인보다 감소한 영역으로 뚜렷하게 좌측, 우측 해마가 나타난다. 우리가 사용한 변조 VBM 방법은 이 연구의 대상이었던 내측측두엽 간질환자의 간질원인병소를 쉽게 편축화하였다.

이 연구는 환자군에서 여러 MR 스캐너를 사용하여 영상을 얻었기 때문에, 결과에 스캐너에 의한 바이어스가 혼입되었을 가능성이 있다. 영상을 분할하는 과정에서 영상의 신호 강도에 대한 불균일성을 보정하기는 하지만, 다른 스캐너를 사용함으로써 생기는 바이어스를 바로 잡지는 못한다.

Ashburner 와 Friston은 VBM 방법을 처음 소개하면서 동일한 분석에 사용되는 영상이 동일한 스캐너의 파라미터를 사용하여야 한다고 하였다. 그러나 이 연구에서는 이 권고를 무시하고도 육안 분석에서 얻을 수 있는 소견과 같은 결과를 얻었는데 실제 임상에서 생산되는 환자들의 영상을 모두 한 스캐너로만 얻을 수 없다는 것을 고려할 때 잘된 일이다. 특히 정상인의 MR 영상을 얻은 후 환자 영상을 얻을 때 같은 스캐너를 사용하기 어려움을 고려할 때 간질원인병소를 찾는 데는 별 영향을 미치지 못할 것 같다.

환자 개인의 뇌 각 부위의 부피/농도가 정상인 집단의 뇌부피/농도와 차이가 나는지 조사할 필요가 있으나 이 연구에서 이 분석까지 시행하지 않았다. 일대 다중 VBM 비교를 수행할 때 나타난 영역을 통계 역치를 최적화할 방법을 조사하는 것이 필요하고 이 연구의 집단 비교 연구결과와 같은 통계적 유의성을 얻으려면 정상인 집단의 수를 증가하여야 하기 때문이다.

간질원인병소에 FDG 섭취가 감소하여 내측 측두엽 환자의 수술전 원인병소 국소화 검사로 쓰이고 있다.^{12,13)} 그러나 일부에서는 MR 영상을 분석하여 내측 측두엽 간질의 원인병소를 매우 잘 찾을 수 있으므로 FDG PET은 필요하지 않다고 주장한다.¹⁴⁾ FDG PET도 SPM을 이용하여 화소기반 대사 감소부위를 찾을 수 있으며 89%의 환자

에서 간질원인병소를 찾았다.¹⁵⁾ 그러나 간질원인병소를 포함한 넓은 부위에 FDG 섭취가 감소하였고 심지어 간질원인병소 건너편에 FDG 섭취가 감소한 경우도 있었다. 이 넓은 부위의 대사 감소가 어떤 의미를 갖는지 분명하지 않다. 이 연구에서 FDG PET으로 좌측 우측 측두엽 간질환자의 FDG PET을 정상 대조군과 집단 분석한 결과 예상한 대로 각 측두엽에 넓은 부위의 대사 감소가 관찰되었다.

FDG PET을 SPM으로 분석하여 화소기반의 대사감소영역을 찾은 결과를 화소기반 형태분석 방법으로 얻은 결과와 비교하여 보았더니 MR은 해상도를 더욱 높여서 형태이상을 찾는 방향으로 나아가야 하나 PET은 쉽게 관찰되는 넓은 부위의 대사 감소가 간질원인 병소로 작동하는 기전과 의의를 추구하는 방향으로 가야 함을 알 수 있었다.

이 연구의 변조 VBM 방법으로 MR 영상을 객관적으로 분석하여 화소단위로 제시할 수 있게 되었으므로 MR과 FDG PET 두 방법을 비교하여 이상 소견이 나타난 부위에 대하여 그 의의를 해석할 단계이다. 이를 위하여 우선 MR 화소기반 분석방법이 개인 분석이 가능해져야 하고 FDG PET의 SPM 개인분석결과와 비교할 필요가 있다. 변조 VBM 방법을 개인에게 적용하는 분석은 앞으로 연구할 과제라 생각한다. 앞으로는 FDG PET이나 뇌관류 SPECT를 MR과 비교할 때, 같은 화소기반 방법으로 비교하는 것이 좋다.

요 약

목적: 본 연구의 목적은 첫째, 내측 측두엽 간질환자의 MR 영상에 화소기반 형태분석방법(VBM)을 적용하여 회백질 부피감소를 보이는 영역을 뇌 전체를 관찰하여 찾아내고자 하였다. 둘째, 본 연구에서 적용된 VBM 방법이 내측측두엽 간질환자의 간질병소의 편측성을 평가하기에 쓰일 수 있을지 조사하였다. MR영상으로 VBM 결과를 FDG PET의 SPM 분석결과와 비교하였다. **대상 및 방법:** 12명의 좌측 내측측두엽 간질환자와 11명의 우측 내측측두엽 간질환자의 T1 강조영상을 각각

37명의 정상 대조군의 영상과 비교하였다. 모든 영상을 표준 뇌 표준판에 공간정합한 후, 평균영상을 생성하여 연구-특정적 뇌 표준판을 만들고 이 연구 측정적 표준판에 다시 비선형 공간정규화 하였다. 영상을 분할하여 회백질영상을 추출하고 변조한 후 편평화하였다. 환자군과 정상군의 차이를 SPM99를 이용하여 허위발견률을 기준으로 통계처리하였다. FDG PET 영상을 SPM을 이용하여 정상대조군 22명과 비교하였다. **결과:** 좌측 내측측두엽 간질환자는 좌측의 해마와 편도체 영역에 회백질 부피/농도가 감소하였고, 뇌의 양측 소뇌, 전대상회, 방추상회의 부피/농도가 감소하였다. 우측 내측측두엽 간질환자는 우측 해마의 회백질이 감소하였다. 좌측 내측측두엽 간질환자는 좌측 측두엽과 시상 우측 내측측두엽간질 환자는 우측측두엽에 광범위한 부위에 FDG 섭취가 감소하였다. **결론:** VBM 방법을 적용한 결과 간질원인병소 해마와 해마주변영역에서 유의하게 회백질 부피/농도가 감소하였다. FDG PET SPM 분석에서 간질원인병소의 대사 감소를 찾을 수 있었던 것처럼, 이 연구에서 적용한 변조 VBM 방법은 내측측두엽 간질환자의 간질원인병소를 편측화할 수 있었고 내측측두엽을 제외한 다른 뇌영역의 해부학적 변화를 발견하는데 도움이 되었다. 이에 비하여 간질원인병소인 좌우측측두엽의 넓은 부위에 FDG 섭취가 감소하여 대조되었다.

참고 문헌

- 1) Cheon JE, Chang KH, Kim HD, Han MH, Hong SH, Seong SO, et al. MR of hippocampal sclerosis: comparison of qualitative and quantitative assessments. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:465-8.
- 2) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000;11:805-21.
- 3) Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage.* 2001;14:1238-43.
- 4) Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, Connelly A, Gadian DG, Friston K. Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2002;17:1027-30.

- 5) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14:21-36.
- 6) Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2003;18:895-907.
- 7) Busatto GF, Garrido GE, Almeida OP, Castro CC, Camargo CH, Cid CG, et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:221-31.
- 8) Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Percey G, Landeau B, de la Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;14: 298-309.
- 9) Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002;17:880-9.
- 10) Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, et al. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003;160:566-8.
- 11) Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wieshmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage*. 2002;16:23-31.
- 12) Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH, Kim IO, Lee SK, Chung CK. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:593-599.
- 13) Park SW, Chang KH, Kim HD, Song IC, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Yu IK, Han MH, Park YH. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:625-631.
- 14) Lee BI. Overview of epilepsy surgery. *J Korean Med Sci*. 1992;7:91-109.
- 15) Kim YK, Lee DS, Lee SK, Kim SK, Chung CK, Chang KH, Choi KY, Chung JK, Lee MC. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of ¹⁸F-FDG PET using SPM. *J Nucl Med*. 2003;44:1006-1012.
- 16) Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 2001;14:1454-62.
- 17) Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*. 2002;15: 870-8.
- 18) Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:648-55.
- 19) Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003;126:462-9.
- 20) Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:685-700.
- 21) Thompson PM, Mega MS, Woods RP, Zoumalan CI, Lindshield CJ, Blanton RE, et al. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cereb Cortex* 2001;11:1-16.
- 22) Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry*. 2001; 179:330-334.