

정상노인 및 경도인지장애 및 알츠하이머성 치매 환자에서의 한국인 뇌 구조영상 표준판 개발

김민지^{1,2} · 장건호² · 이학영³ · 김선미² · 류창우² · 신원철³ · 이수열¹

목적 : 자기공명영상을 이용한 치매연구에서 삼차원 T1강조 뇌 구조 영상으로 뇌기능을 분석할 경우 복셀 기반 형태분석 방법이 이용 된다. 그러나 일반적으로 The Montreal Neurological Institute (MNI) 152 리는 젊은 서양성인 뇌로 만들어진 표준판에 정규화되고 이는 분석오차가 생길 수 있어 한국 노인 및 치매환자의 뇌를 분석할 경우 부정확한 결과를 초래한다. 따라서, 본 연구의 목적은 뇌 분석을 최적화 하기 위해 한국 노인 및 치매 환자의 뇌 구조 영상의 표준판을 개발하는데 있다.

대상 및 방법 : 검사장비는 3테슬러를 이용하였으며 8채널 SENSE (sensitivity encoding) 머리카코일을 이용하였다. 펄스열은 삼차원 T1 강조 터보 경사자장 타입으로 뇌의 해부학 영상을 획득하였다. 신경심리 검사 점수결과에 따라 정상 노인 43명, 경도인지장애 환자 44명, 알츠하이머성 치매 환자 36명 의 세 그룹으로 나누었다. 일반 선형 모델 방정식을 사용하여 나이와 성별 및 질환간의 차이에 의한 인자를 고려 하였으며, 평가된 인자는 쌍일치 접근 방법으로 한국 노인인구와 치매 환자의 뇌 표준판을 만들었다. 두 표준판의 Talairach 기준 점에 따른 평균거리와 뇌실의 거리를 계산하였다. 또한 뇌 전체 영역에서 회백질과 백질을 확률이 50% 이상인 복셀 개수를 세어 회백질과 백질의 영역을 계산하였다.

결과 : 최종 뇌 표준판은 MNI152뇌 표준판과 비교했을 경우 공간 분해능이 높았고, 평균거리와 뇌실의 크기에서 차이가 있었다. 회백질 및 백질의 영역은 본 연구에서 개발한 뇌 표준판의 회백질과 백질 모두에서 더 적었고, 백질보다 회백질에서 더 많은 차이가 있었다.

결론 : 본 연구에서 개발한 한국 뇌 표준판은 앞으로 한국 노인인구와 치매환자의 질환을 분석하는 연구에 유용할 것으로 생각된다.

서 론

구조적 자기공명영상(Structural Magnetic Resonance Imaging, MRI)과 기능적 자기공명영상 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)을 이용한 임상적용 및 인지과학 연구가 많이 진행되고 있다. 현재 가장 많이 사용

되는 대표적인 뇌 구조 펄스열(pulse sequence)로 삼차원 T1 강조 (3Dimension-T1 Weighted Imaging)영상을 얻을 수 있는 MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid acquisition Gradient Echo) (1) 혹은 SPGR (Spoiled Gradient-Recalled) (2) 방법이 있다. 삼차원 T1강조 뇌 구조 영상을 이용한 특정영역을 분석 하기 위하여 관심영역 (Region of interest, ROI) 방법이 사용되나, 이 방법은 주관적인 판단

대한자기공명영상학회지 14:103-114(2010)

¹경희대학교 대학원 생체의용공학과

²경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 영상의학과

³경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 신경과

*본 연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A092125).

접 수 : 2010년 9월 30일, 수 정 : 2010년 11월 29일, 채 택 : 2010년 11월 30일

통신저자 : 장건호, (134-727) 서울시 강동구 상일동 149번지, 경희대학교 의과대학 부속 강동경희대학교병원 영상의학과

Tel. (02)440-6187 Fax. (02) 440-6932 E-mail: ghjahng@gmail.com

김민지 외

에 의해 평가에 오차가 존재할 수 있다(3). 복셀기반 형태분석(Voxel-Based Morphometry, VBM)을 통한 삼차원 T1강조 뇌 구조영상 방법은 회백질 감소(gray matter loss) 또는 백질의 신호 강도를 이용한 특정 부위의 부피차이를 관찰하는 방법으로 두뇌 전체를 분할(Segmentation)하여 뇌의 전체적인 변화를 객관적으로 조사할 수 있다는 장점을 가지고 있다(4). VBM 분석을 위해서는 뇌 표준판(brain template)에 맞춰 공간정규화(Spatial normalization)하는 과정을 통하여 위치정보를 얻는다(5). 현재 삼차원 T1강조 영상뿐만 아니라 뇌 확산 강조(diffusion-weighted imaging, DWI) 및 확산 텐서(diffusion tensor imaging, DTI) 혹은 동맥 라벨링(arterial spin labeling, ASL)을 이용한 뇌 관류(cerebral perfusion imaging)에서도 VBM 방법을 이용한 뇌 변화 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이 때에도 삼차원 T1강조 영상을 이용한 뇌 표준판을 많이 이용하게 된다.

최근들어 고령인구의 급격한 증가 때문에 MRI를 이용한 치매환자에 대한 뇌 연구가 많이 진행되고 있다. 치매는 나이가 들어감에 따라 뇌가 후천적인 외상이나 질병 등 외부적인 요인에 의해 손상되거나 파괴되어 점진적인 기억력 장애와 함께 한 가지 이상의 인지 기능 장애를 말하며 뇌의 조직학적 변화가 나타난다(6). 노인 치매의 종류에는 여러 가지가 있는데 그 중에서 알츠하이머성(Alzheimer's disease)은 치매의 50%를 차지할 정도의 기억, 사고 및 행동에 장애를 초래하는 뇌의 진행성, 퇴행성 질병이다. 노인 및 치매환자에 대한 뇌 연구를 할 경우에도 VBM을 통한 분석이 필요하다(7, 8). 이는 해마(hippocampus) 혹은 내후각내피질(entorhinal cortex)과 같은 조직의 손상 또는 특질상 취약한 뇌 영역을 관찰하므로 정상노인에서 경도인지기능장애(Mild Cognitive Impairment, MCI) 혹은 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease, AD)환자로 전환됨을 예측할 수 있다(9). 그 예로, 알츠하이머성 치매 환자에서 3차원 뇌 구조 T1 강조 영상을 이용한 회백질 감소(7, 10), 알츠하이머성 치매에서 Voxel-based DTI 분석(11), 알츠하이머성 치매에서 ASL를 이용한 perfusion 분석(12)등 이 보고된 바 있다.

현재 쥐(13), 토끼(14) 등의 동물의 뇌, 신생아(15) 혹은 젊은 정상 한국인(16, 17) 혹은 국내 어린이(18) 등을 대상으로 한 표준판이 개발되었으며 계속해서 임상에 필요한 여러 표준판들이 개발 중에 있다. 이들 표준판을 이용할 경우 각 연구에서 보고한 것과 같이 개개의 객체를 표준좌표화 하여 군간 비교를 하거나 개개인 분석을 할 경우 보다 정밀하게 분석을 할 수 있는 특징이 있다. 따라서 분석 결과의 신빙성을 높이기 위해서는 연구하고자 하는 객체에 대한 특정 표준판을 만들어서 사용하는 것이 바람직하다.

일반적으로 VBM 분석을 위해서 많이 사용되는 뇌 표준판은 몬트리올 신경과학연구소(Montreal Neurological Institute, MNI) 152에서 개발한 뇌 표준판을 사용하고 있다. MNI 표준판을 통해 뇌 영상을 맞출 때 개개인의 뇌를 Talairach 좌표로

표준 좌표화하여 이용하고 있다(19). MNI152 표준판은 평균 연령이 27.8세(± 5.1)로 젊은 정상 청년의 뇌를 이용하여 만들어졌으며 오른손 잡이 서양인의 뇌를 바탕으로 하고 있다(20). 한국인 노인과 치매에 대한 뇌 영상을 분석할 경우에도 서양성인을 기준으로 한 뇌 표준판에 맞추게 된다. 하지만 유럽인과 일본인의 뇌 형태를 비교했을 때 인종이나 성별에 따라서 뇌 반구의 크기와 모양이 다르다고 보고하였다(21). 또한 연령과 성별에 따른 정상 한국인 뇌질의 계측학적 연구에서 연령이 높을수록 뇌질의 크기가 크다고 보고되었다(22). 그러므로 MNI 뇌 표준판으로 한국 노인 뇌를 분석할 경우, 인종에 의한 오차나 연령과 성별에 의한 형태적 기능적인 오차가 생길 수 있어 한국인의 노화에 따른 뇌 기능 연구에 부정확한 결과를 가져올 수 있다. 이 때문에 어린 환자군 혹은 나이가 많은 노인 환자군에서 얻은 영상을 분석하기 위해서는 연구 중심의 표준화된 특정 뇌 표준판이 필요하다. 현재까지 어린이 뇌를 바탕으로 하거나 20대와 40대 한국인 정상 남녀를 대상으로 한 뇌 표준판은 많이 보고되었으나, 아직까지 한국 노인이나 치매환자를 위한 한국인 뇌 표준판에 대한 자료가 부족한 실정이다.

따라서 본 연구의 목적은 50대에서 80대 사이의 한국 정상노인(Cognitive Normal), 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment)환자, 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease, AD)환자군의 삼차원 T1강조 영상을 각 회백질(Gray matter), 백질(White matter) 뇌척수액(Cerebrospinal Fluid)의 조직맵(tissue maps)으로 분할한 뒤 특정 뇌 표준판을 만들고 MNI152 표준판과 비교하여 한국 노인 및 치매환자의 뇌 분석을 최적화하기 위한 방법을 연구하는데 있다.

대상 및 방법

대상

본 연구는 연구를 주관한 기관의 임상실험인증을 받은 후에 실시하였으며, 모든 피험자에서 참여 동의를 획득하고 연구를 진행하였다. 대상군은 표준 신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)를 수행하고 MRI 뇌 영상을 얻었다. SNSB검사는 주의집중능력, 언어 및 그와 관련된 기능, 시공간 기능, 기억력 및 전두엽, 집행기능의 5가지 인지영역을 평가 함으로써 치매환자를 진단하는 신경심리검사이다. 피험자군의 분류는 SNSB 검사를 바탕으로 이루어졌다. 본 연구에 참여한 총 피험자는 148명 이었으며 이중 25명은 피험자의 움직임이나 MRI 뇌 영상을 관독한 결과 뇌에 병변이 있는 경우로 본 연구에서 배제되었다. 최종적으로 정상 노인 43명(평균나이 64.9세; 표준편차 7.6세; 나이범위 50-82세; 남자 15명, 여자 28명), MCI환자 44명(평균나이 67.7세; 표준편차 7.69세; 나이범위 50-83세; 남자 20명, 여자 22명), AD환자 36명(평균나이 72.7세; 표준편차 9.2세; 나이범위 53-87세; 남자 7명, 여자 29명)이 본 연구에 포함되었다. 이들을 정리한 내용이 Table 1에 있다.

삼차원 T1 강조 MRI 영상획득

검사 장비는 3테슬러 (Tesla) 자기공명영상장치 (Philips, Achieva, Best, The Netherlands)를 이용하였으며 8 채널 SENSE (Sensitivity encoding) 머리 코일을 이용하였다. 사용한 펄스열(pulse sequence)은 뇌척수액 신호를 최소화시킬 수 있는 반전 (inversion recovery) T1 강조 티보경사자장 타입의 삼차원T1강조 영상이고, 사용된 인자는 다음과 같다. 반향 시간 (echo time, TE)=3.7 ms, 반복시간 (repetition time, TR)=8.1 ms, 반전시간 (inversion time, TI)=1013.4 ms, 시야 (field of view)=236 × 236 mm, 매트릭스크기 (matrix size)=236 × 236 mm, 복셀 크기 (voxel size)=1 × 1 × 1 mm, 영상획득 방향=시상면 (sagittal), 절편두께 (slice thickness)=1 mm, 절편수 (Slice)=326, 슬라이스 방향 평행인자 (SENSE factor)=2.5, 숙임각 (Flip angle)=8° 로 총 영상획득 시간은 4분 35초 였다.

뇌구조 영역 분할(segmentation)

Fig. 1에서는 본 연구에서 뇌 표준판을 얻기 위하여 사용한 각 단계를 나타내고 있다. 영상을 표준판으로 정합하는 과정의 오차를 줄이기 위하여 총 123명 각각의 삼차원 T1강조 뇌영상을 전교련 (anterior commissure, AC)과 후교련 (posterior commissure, PC)선을 중심으로 위치 조정 하였다.

다음으로 SPM5 (Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK) 프로그램에서 제공한 VBM5(Voxel-Based Morphometry 5) 소프트웨어[23]를 사용하여 각 삼차원 T1강조 뇌 구조를 회백질(Gray Matter), 백질(White Matter), 뇌척수액 (Cerebrospinal Fluid)의 조직맵 (Tissue maps)으로 분할하였다. 회백질, 백질, 뇌척수액 과 각각에 공유되는 cluster의 세기 분포를 위해 Gaussians

per class = 2 × 2 × 2 × 4 voxels로 하였고 지역적으로 이미지를 최적화 하기위해 아핀 조정 (affine Regularisation)과 조직맵을 등록시키기 위한 뒤틀림 조정 (Warping Regularisation)=1, 뒤틀림 주파수 끊어버림 (Warp Frequency cutoff)은 25 mm로 하였으며 비선형 조정 (nonlinear regularization)은 “very light regularization” 으로 하였다. FWHM (full width half maximum)은 70 mm 로 중첩적분하여 편평화 (smoothing)하였다. 회백질, 백질, 뇌척수액의 조직맵을 평균 영상에 비선형방법 (Non-linear only)으로 정규화하고 최종적으로 삼차원 복셀 크기를 1 × 1 × 1 mm로 하였다. 분할은 변화가 없으면 끝나도록 하였으며,

Table 1. Demographic Data of Study Population

	CN	MCI	AD
Subjects	43	44	36
*Age (years ± SD)	64.9 (±7.6)	67.7 (±7.6)	72.7 (±9.2)
*Gender			
Male	15	20	7
Female	28	22	29

Data are listed as the mean ± standard deviation.

CN: Cognitive Normal.

MCI: Mild Cognitive Impairment.

AD: Alzheimer’s disease.

* Gender: statistically significant difference between MCI and AD (p = 0.007), but no significant differences between CN and MCI (p = 0.22) or between CN and AD (p = 0.13)

*Age: statistically significant difference between CN and AD (p = 0.0001) and between MCI and AD (p = 0.01), but no significant difference between CN and MCI (p = 0.08)

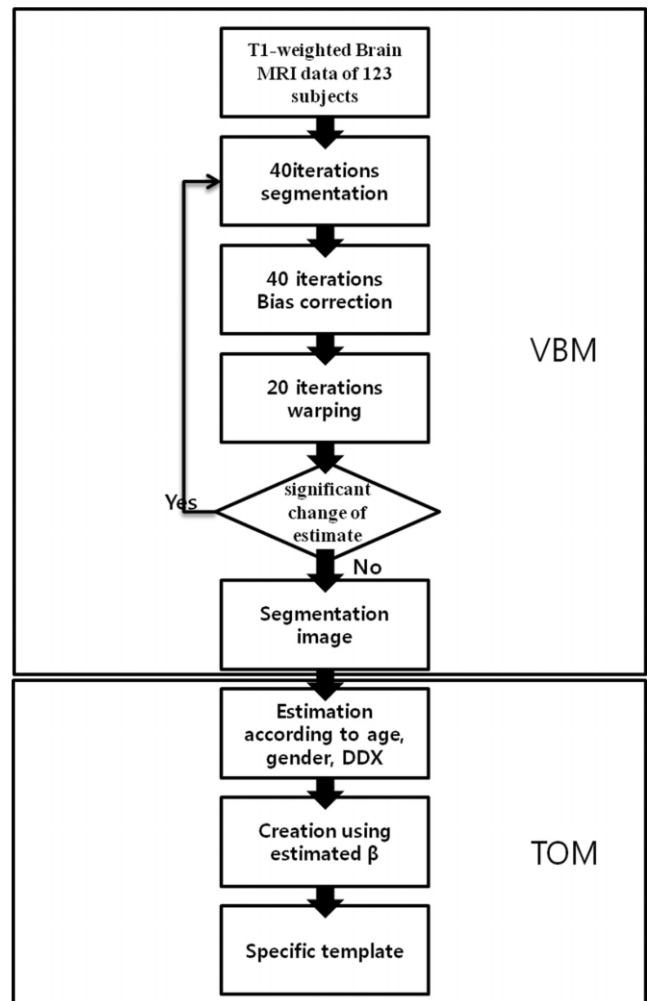


Fig. 1. Flowchart for the brain template creation.

In this study, we use two separated steps, VBM5 and TOM.

GM: Gray matter

WM: White matter

CSF: Cerebrospinal Fluid

VBM: Voxel-Based Morphometry

TOM: Template-O-Matic

김민지 외

만일 변화가 있으면 다시 처음부터 모든 과정을 되풀이하였다 (24).

뇌구조 영상 표준판(brain template) 생성

VBM5를 이용하여 얻은 모든 대상의 삼차원 T1강조 영상과 분할된 조직맵 (회백질, 백질, 뇌척수액)의 뇌 표준판을 만들기 위해 SPM5프로그램의 TOM (Template-O-Matic) 소프트웨어를 사용하였다 (25). 표준판을 만드는 과정은 평가 (estimation)와 표준판 생성 (creation) 두 단계로 이루어졌다. 첫번째 평가단계는 나이(age)와 성별 (gender), 환자군 (differential diagnosis, DDX)에 따른 영향을 고려하기 위하여 다중 회귀 모델 (multiple regression model)을 사용하였다. 나이를 인자로 사용한 이유는 전체 피험자의 나이 분포가 50~87세로 넓게 분포되었기 때문이며, 나이에 대한 회귀 모델 (regression model)을 3차 다항식으로 계산을 하였다(26). 성별을 인자로 사용한 이유는 치매환자가 대체적으로 여성에 많이 발병되고 본 연구에 이용된 피험자의 경우 남자와 여자 간의 성별의 차이가 있기 때문이다. 또한 환자군을 인자로 사용한 이유는 세가지 (정상군, 경도인지장애군, 치매환자군) 다른 군간의

차이점을 보정해 주기 위해서이다. 따라서 우리의 모델을 평가하기 위하여 일반 선형 모델 (general linear model)방정식을 사용하였고 최종적으로 나타나는 영상은 각 복셀에 대한 나이에 따른 4개의 인자와 하나의 성별 및 하나의 DDX 차이에 따른 조직맵을 얻었다.

다음으로 위에서 얻어진 평가된 파라미터 인자를 이용하여 각각의 변수와 피험자에 대한 T1강조영상 (Whole brain)과 조직맵 (회백질, 백질, 뇌척수액)을 만든 후 최종적으로 평균된 표준판을 만드는 방법인 쌍일치접근법 (Matched pairs approach)을 사용하여 최종 표준판 생성하였다.

뇌 표준판의 평가

Fig. 2는 완성된 한국 노인 및 치매 환자의 뇌 표준판과 SPM5에서 제공된 MNI152 뇌 표준판의 각 기준점들간의 평균거리를 나타낸 영상이다. 뇌의 모양과 크기를 조사하기 위해 8개의 Talairach 기준 점 (Talairach reference point)이 정의 되었다(19). 본 연구에서는 이 중에서 6개의 기준 점을 선택하여 각 기준 점들간의 거리를 계산 하였고 정의된 기준 점은 다음과 같다. Anterior Point (AP)는 이마엽 끝질의 가장 앞

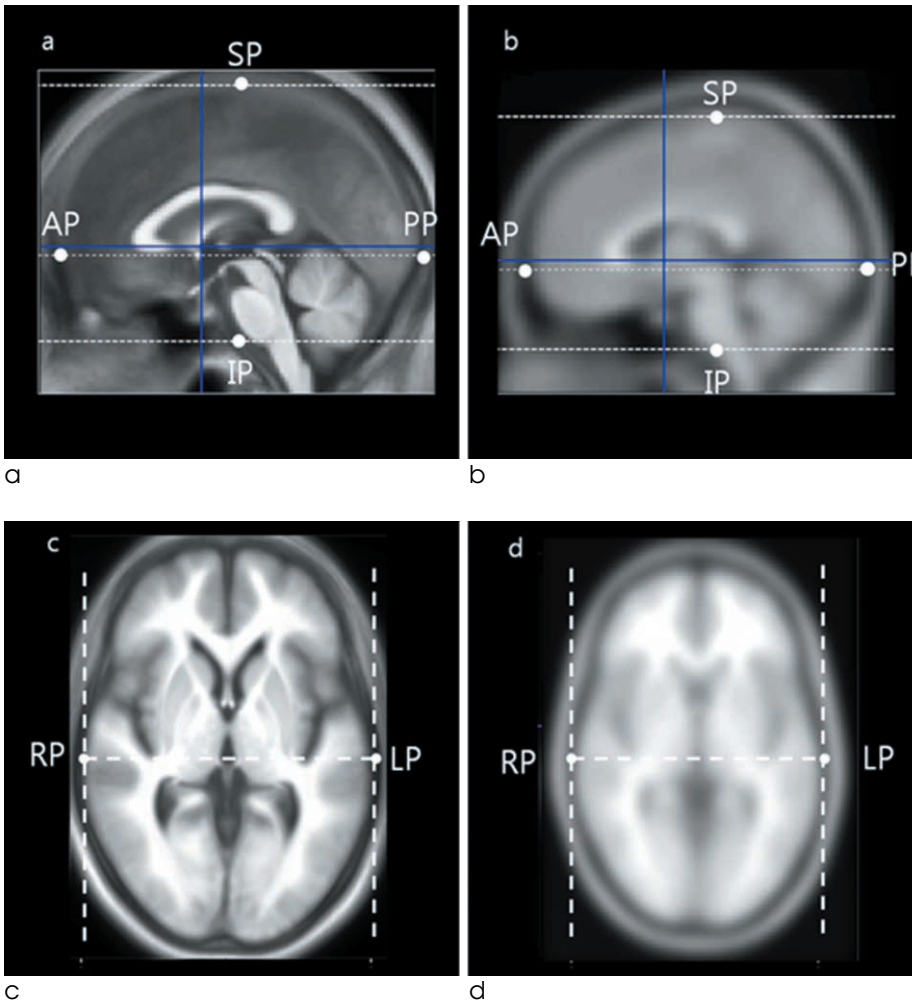


Fig. 2. Measured parameters shown on the images of the smoothed our brain template (a, c) and the MNI-152 template (b, d). The solid lines show the center position (0, 0, 0) in x, y z plane. The upper and lower dotted lines show the length of the SP-IP size and the middle dotted line is the length of the AP-PP line. The vertical lines show the length of the RP-LP line.

Table 2. Characteristics of the Two Standard Brain Templates

	MNI152	OURS
*Template size (mm)	91 × 109 × 91	157 × 189 × 156
*Resolution (mm)	2 × 2 × 2	1 × 1 × 1
*Age effect	27.8 (±5.1): No	68.2 (±8.6): Yes
*Gender effect (M/F)	M (n = 52)/F (n = 48): No	M (n = 42)/F (n = 81): Yes
*DDX	CN (n = 100): No	CN (n = 43)/MCI (n = 44)/AD (n = 36): Yes
&nGM	54.9	34.9
&nWM	23.4	21.2
X = AP-PP(mm)	173.8	168.4
Y = RP-LP(mm)	131.5	142.3
Z = SP-IP(mm)	129.7	126.4
ventricle_a (mm)	20.3	21
ventricle_b (mm)	44.3	45.3
ventricle_c (mm)	24.1	26.2
ventricle_d (mm)	72.7	73.8
ventricle_e (mm)	66.4	79.6

*Template size (mm) and resolution (mm): X × Y × Z.

*Age, gender and DDX effects were considered in our template (Yes), but not in the MNI (No).

& normalized gray matter or white matter percentage: nGM or nWM equals to the number of GM voxels multiplied by 100% divided by the total IC voxels more than 50% of GM or WM, respectively.

DDX: differential diagnosis, GM: gray matter, WM: white matter, IC: Intracranial, AP: anterior point, PC: posterior point, RP-LP: right point-left point, SP-IP: superior point- inferior point

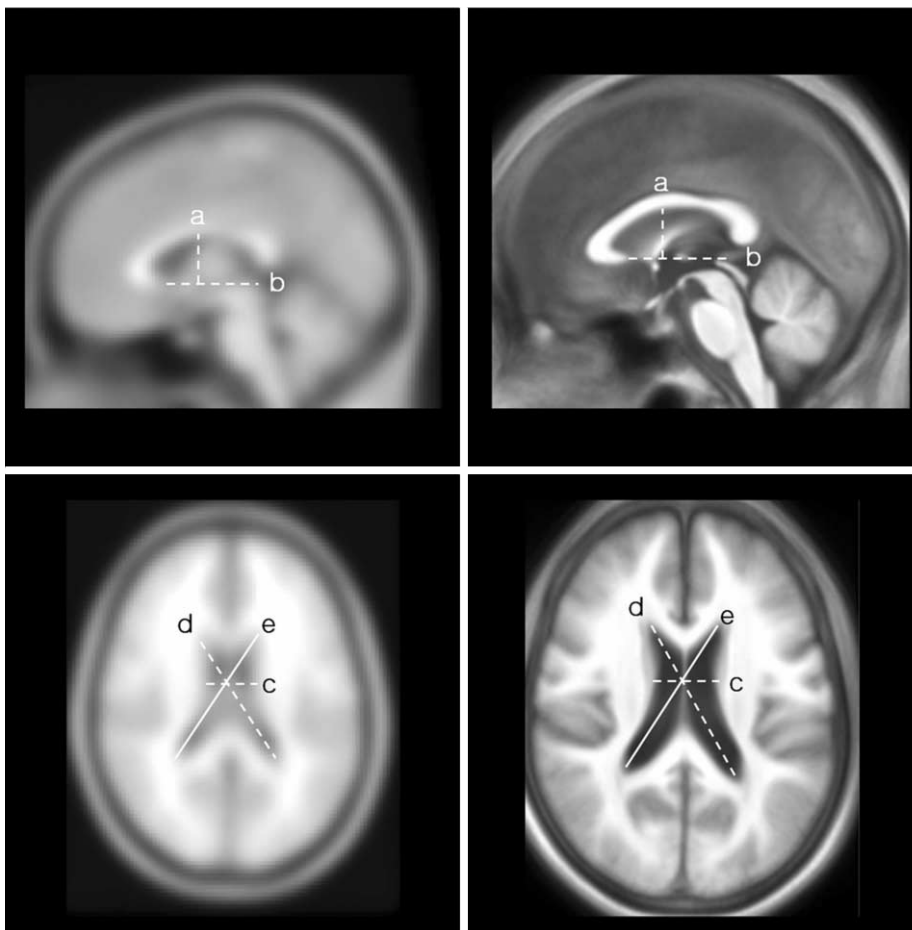


Fig. 3. Measured distances (mm) of the ventricle area for selecting landmark sites in the MNI-152 template (Upper left and bottom left) and the smoothed our brain template (Upper right and bottom right).

의 점으로, Posterior Point (PP)는 뒤통수엽 겉질의 가장 뒤의 점이다. 오른쪽 지점 (Right point, RP)은 우 반구 마루엽 관자엽 겉질의 가장 가쪽의 점으로, 왼쪽 지점(Left point, LP)은 좌 반구 마루엽 관자엽 겉질의 가쪽의 점으로, (Superior point, SP)는 마루엽 겉질의 가장 위의 점으로, (inferior point, IP)는 관자엽 겉질의 가장 아래의 점이다. a와 b영상은 각각 한국 노인 및 치매환자에서의 뇌 표준관과 MNI152뇌 표준관을 시상면으로 나타낸 것이다. 실선은 x, y, z 좌표에서 (0, 0, 0)을 갖는 중심점을 나타내고 맨 위와 맨 아래 흰색 점선들은 각각 SP와 IP를 나타낸다. 가운데 흰색 점선은 AP와 PP선을 지나는 기준 점이다. c와 d는 각각 한국 노인 및 치매환자의 뇌 표준관과 MNI152 표준관을 횡단면으로 나타낸 영상이다. 수직으로 표시된 흰색 점선들은 각각 RP를 지나고 선과 LP를 지나고 선을 나타낸다. 본 연구에서는 각각의 평균거리를 수동으로 계산하였으며 이것을 정리한 내용이 Table 2에 있다.

Fig. 3은 뇌실의 크기를 계산하기 위해 a부터 e까지의 특정 거리를 선택하였고 각각을 흰색 점선으로 표시하였다. 왼쪽 영상은 MNI152 뇌 표준관의 시상면(위)과 횡단면(아래)을 보여주고 있고, 오른쪽 영상은 한국 노인 및 치매환자 뇌 표준관의 시상면(위)과 횡단면(아래)를 보여주고 있다. a부터 e까지 거리를 계산한 결과는 Table 2에 정리하였다.

결 과

Table 1은 본 연구에 참여한 피험자의 수와 그에 따른 각 군에서의 평균 연령 및 성별 결과이다. student t-test를 이용한 각 군간의 성별의 차이는 정상인과 MCI환자 ($p = 0.22$)와 정상인과 AD환자 ($p = 0.13$) 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 없었지만 ($p > 0.05$), MCI환자와 AD환자간 ($p = 0.007$)에는 성별에 따른 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$).

나이에 따른 차이에서 정상인과 MCI환자 ($p = 0.08$)에서 차이가 없었고($p > 0.05$), 정상인과AD환자 ($p = 0.0001$) 및 MCI환자와AD환자 ($p = 0.01$) 간의 비교에서는 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$). 성별과 나이에 유의한 차이가 있었으므로, 본 연구에서 만드는 뇌 표준관에 전체 피험자의 성별을 공변량 값으로 사용하였고, 전체 피험자에 대한 나이와 3개의 피험자 군 (CN, MCI, AD)에 대해서도 뇌 표준관을 생성할 때에 공변량 값으로 사용하였다.

Fig. 4는 VBM5 소프트웨어를 이용한 대표적인 각 한 명의 정상인 (CN), MCI환자, AD환자에 대한 공간 정규화 후의 삼차원 T1강조 (Whole brain) 및 회백질 (GM), 백질 (WM), 뇌척수액 (CSF) 조직맵의 분할한 결과이다. 세명 모두에서 조직맵이 명확하게 관찰됨을 확인 할 수있다. 본 연구에서 사용한 VBM5 소프트웨어가 정상인과 환자군 모두에서 조직맵을 잘

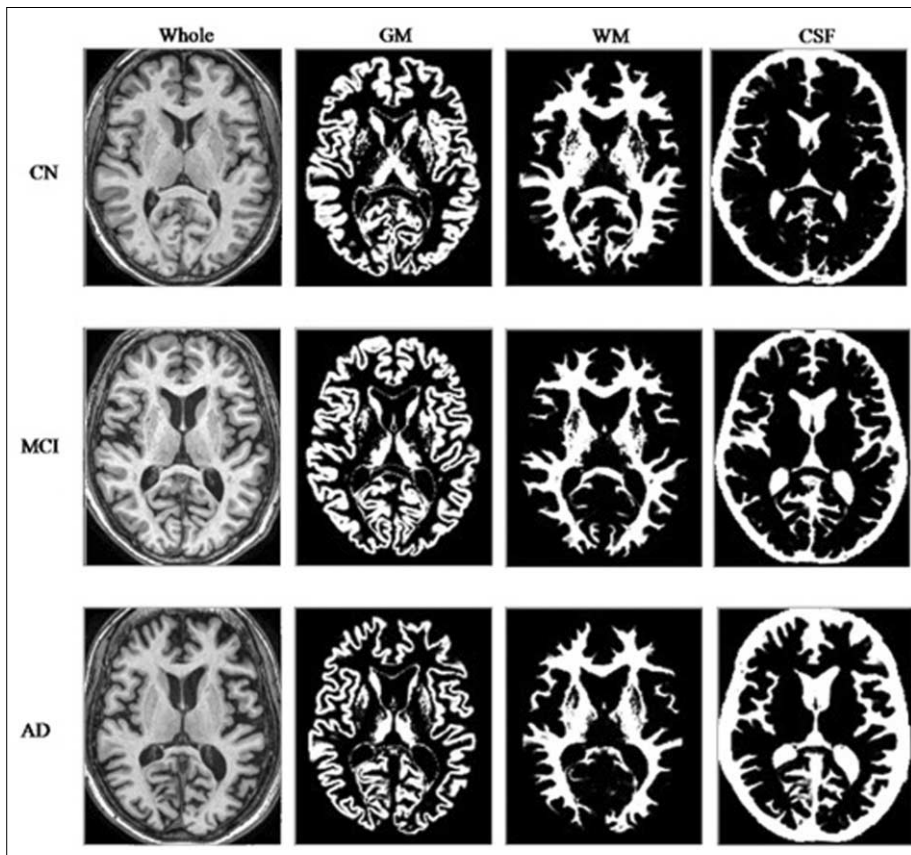


Fig. 4. Representative segmented images obtained in a cognitively normal (CN) control subject (upper row), in a patient with mild cognitive impairment (MCI, middle row), and in a patient with Alzheimer's disease (AD, bottom row). Each subject is a 70 years-old woman.

GM: Gray matter
WM: White matter
CSF: Cerebrospinal Fluid

분할 하여 뇌 표준판 및 표준 조직맵이 생성되는데 큰 문제가 없음을 알 수 있었다.

Fig. 5은 TOM 소프트웨어를 이용하여 쌍일치 접근 (matched pairs approach) 방법을 이용한 전체 피험자에서 얻은 삼차원 뇌 표준판(Fig. 3a)과 그에 따른 회백질(Fig. 3b), 백질(Fig. 3c), 뇌척수액(Fig. 3d) 조직맵의 표준 뇌 영상이다. 현재 SPM5에서 사용하고 있는 MNI152 뇌 표준판에서 복셀 크기 $2 \times 2 \times 2$ mm과 비교하면 노인 및 치매 환자의 뇌 표준판의 복셀 크기는 $1 \times 1 \times 1$ mm로 공간 분해능 (spatial resolution)이 높았다.

Fig. 6은 Fig. 5a에서 보여준 3차원 T1 표준영상을 2차원 횡단면 뇌 표준판 (transverse brain template)으로 다시 보여준 영상이다. 시야는 $157 \times 189 \times 156$ mm로 MNI152 표준판의 시야 $182 \times 218 \times 182$ mm와 비교할 때 매우 높은 신호와 해상도를 보여주고 있다.

Fig. 7은 최종 뇌 표준판 평가 (estimation) 과정에서 일반 선형 모델 (general linear model) 방정식을 이용한 값에 따른 피험자 군에 대한 3차원 T1영상 및 조직맵 (회백질, 백질, 뇌척수액) 표준판의 최소 제곱방법의 변수에 따른 변화 (beta)이

다. 나이인자(age)는 회귀 모델 (regression model)을 3차 다항식으로 정의하여 계산 한 결과 값이고, 전체 피험자에 대한 성별인자 (gender) 및 환자군 간의 인자 (DDX)에 따른 변화가 나타나 있다.

Table 2는 정규화된 MNI152표준판과 본 연구에서 개발한 뇌 표준판 각각의 특징을 비교한 결과이다. 회백질과 백질은 뇌 전체 영역 중에서 회백질과 백질의 영역을 확률이 50% 이상인 복셀 개수를 세어 계산하였다. 회백질의 경우 한국 노인 및 치매환자의 뇌 표준판은 MNI152에 비하여 약 20% 적었고, 백질의 경우 2.2% 더 적었다. 대체적으로 본 연구에서 개발한 뇌 표준판의 회백질과 백질의 영역이 작았고, 백질보다 회백질에서 더 많은 차이가 있었다.

고 찰

본 연구에서는 자기공명영상을 이용한 한국 노인 및 치매환자에서 뇌기능의 활성화된 영역을 찾기 위한 복셀 기반 형태분석 (Voxel-Based Morphometry, VBM)을 위하여 삼차원T1 강조 뇌 구조 영상을 분할하고 특정 뇌 표준판을 만드는 연구를

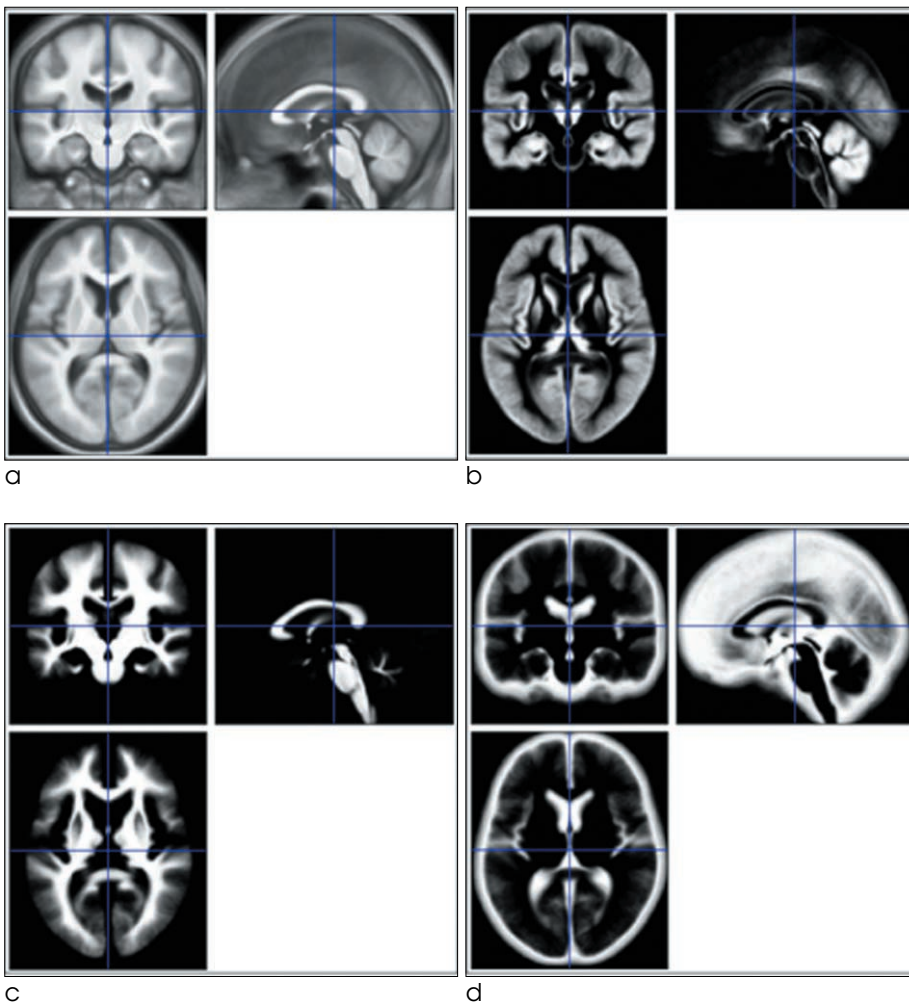


Fig. 5. The created standard brain templates of three-dimensional T1-weighted (a) and the corresponding tissue maps of gray matter (GM, b), white matter (WM, c), and cerebrospinal fluid (CSF, d).

김민지 외

시행하였다

자기공명영상은 점차 고령화가 가속화 함에 따른 한국인 노인 및 알츠하이머성 치매 환자의 활성화된 뇌 영역을 분석하는 연구에 널리 기여하고 있다 (27). 특히 삼차원T1강조 혹은 삼차원MPRAGE 뇌 구조영상 방법을 이용한 뇌세포 분할과 회백질의 위축 (atrophy)의 분석 등을 통한 조직의 손상 또는 특질상 취약한 뇌 영역의 관찰과 뇌기능의 활성화된 영역을 찾기 위한 복셀 기반 형태분석 방법이 가장 보편적으로 사용되고 있다 (4). 그 예로 알츠하이머성 치매환자에서 삼차원 뇌 구조 T1 강조 영상을 이용한 회백질 감소 혹은 Voxel-based DTI (11)분석 혹은 알츠하이머성 치매환자에서ASL을 이용한 뇌관류 영상 분석 (12) 등이 보고된 바 있다. 이러한 알츠하이머성 치매에서의 형태분석을 위해 각 대상자의 삼차원T1강조 영상을 뇌 표준판 (brain standard template)에 맞춰 공간 정규화 (spatial normalization) 하여 위치 정보를 얻는다(5). SPM프로그램에서 일반적으로 사용되는 표준 뇌 모형은 서양의 젊은 성인 (평균 27.8세, 표준편차 5.1)으로 만든 MNI152 표준판이다 (20). MNI152표준판에 직접 한국 노인 및 치매환자의 뇌를 공

간 정규화 할 경우 인종 또는 성별, 나이에 따른 형태학적, 기능적 오차로 인해 부정확한 정보를 제공할 수 있다 (21, 22). 평균 한국인 뇌의 길이와 MNI 뇌 표준판의 길이를 비교한 연구에서 한국인 평균 세로 길이는 남자는 16.5 cm, 여자는 15.6 cm로, 가로 길이는 남자는 14.3 cm, 여자는 13.5 cm로, 높이 길이는 남자는 12.1 cm, 여자는 11.4 cm로 MNI의 뇌에서 세로 18.3 cm, 가로 14.2 cm, 높이 13.3 cm와 비교할 때 많은 차이가 있다고 보고 되었다(17).

이러한 오차 때문에 각 대상자에 맞는 뇌 표준판을 만드는 연구가 많이 진행되고 있는데 현재까지 동물을 대상으로 한 뇌 표준판과 (13, 14), 신생아 (15) 혹은 20대에서 40대 사이의 정상 한국인 (16, 28) 혹은 국내 어린이 (18) 등을 대상으로 한 표준판이 개발되었으며 계속해서 임상에 필요한 여러 표준판들이 개발 중에 있다. 그러나 아직까지 한국 노인이나 치매환자를 위한 한국인 뇌 표준판에 대한 자료가 부족할 실정이고 나이가 많은 노인 환자군에서 얻은 영상을 분석하기 위해서는 연구 중심의 표준화된 특정 뇌 표준판이 필요하다.

본 연구에서 구조영역별 표준판을 완성하기 위하여 SPM5프

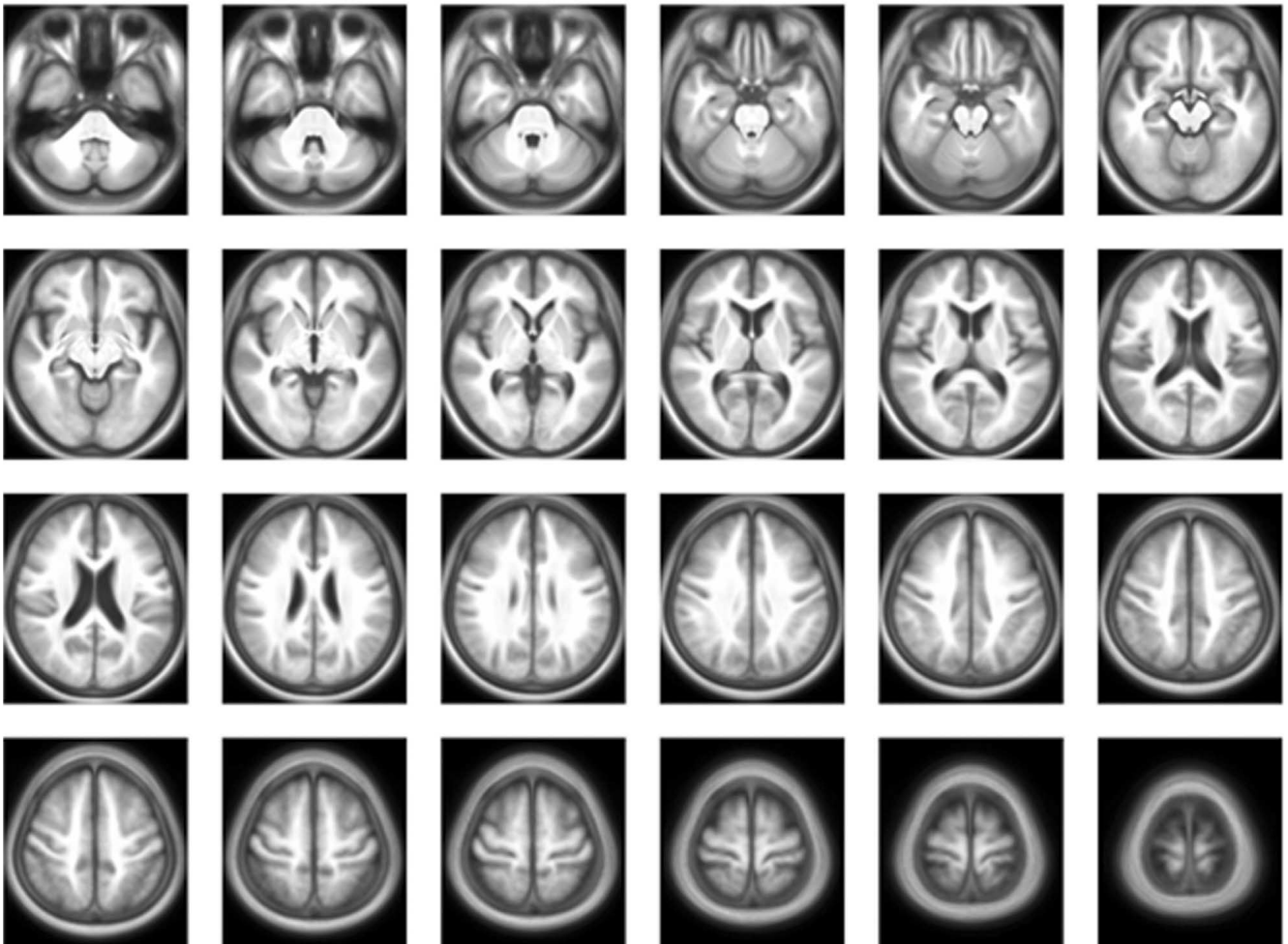


Fig. 6. The created standard brain template of three-dimensional T1-weighted images was shown as the axial plane slices.

로그래에서 제공된VBM5 소프트웨어 (23)를 이용 하여 뇌 구조를 회백질 (Gray matter, GM), 백질 (White matter, WM) 및 뇌척수액 (Cerebrospinal Fluid, CSF)으로 분할하여 조직맵 (tissue maps)으로 구분 하였다. 그 결과 각각의 조직맵이 명확하게 관찰되었고 본 연구에서 사용한 VBM5 소프트웨어가 정상인과 환자군 모두에서 조직맵을 잘 분할 하여 뇌 표준판 및 표준 조직맵이 생성되는데 큰 문제가 없음을 알 수 있었다 (Fig. 2). 분할된 구조 조직 별 뇌 표준판을 만들기 위해 TOM 소프트웨어 (25)를 이용한 두 단계를 시행 하였다. 첫 번째 단계는 평가 (estimation) 로서 나이와 성별, 환자군 차이에 따른 영향을 얻기 위하여 다중 회기 모델 (multiple regression model)방정식을 사용하여 변수에 따른 변화 값 (beta)을 얻는 과정이다. 나이를 인자로 사용한 이유는 전체 피

험자의 나이 분포가 50~87세로 넓게 분포되었기 때문이며 나이에 대한 회기 모델 (regression model)로는 3차 (cubic)로 선택하여 3차 다항식으로 정의하여 계산 되었다 (26). 성별을 인자로 사용한 이유는 치매환자가 대체적으로 여성에 많이 발병 되고 본 연구에 이용된 피험자의 경우 남자와 여자 간의 성별의 차이가 있기 때문에 인자로 선택하였고 환자군 차이를 인자로 사용한 이유는 세가지 (정상군, 경도인지장애군, 치매환자군) 다른 군간의 차이점을 보정해 주기 위함이다. 이러한 인자들은 student t-test를 통한 각 군간의 성별과 나이를 비교하여 나타난 결과를 바탕으로 선택되었다. 성별에서의 차이는 정상인 (CN)과 MCI환자, 정상인과 AD환자 사이에서 통계적으로 별 차이가 없었지만($p > 0.05$), MCI환자와 AD환자간에는 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$). 나이에 따른 차이에서는 정상인

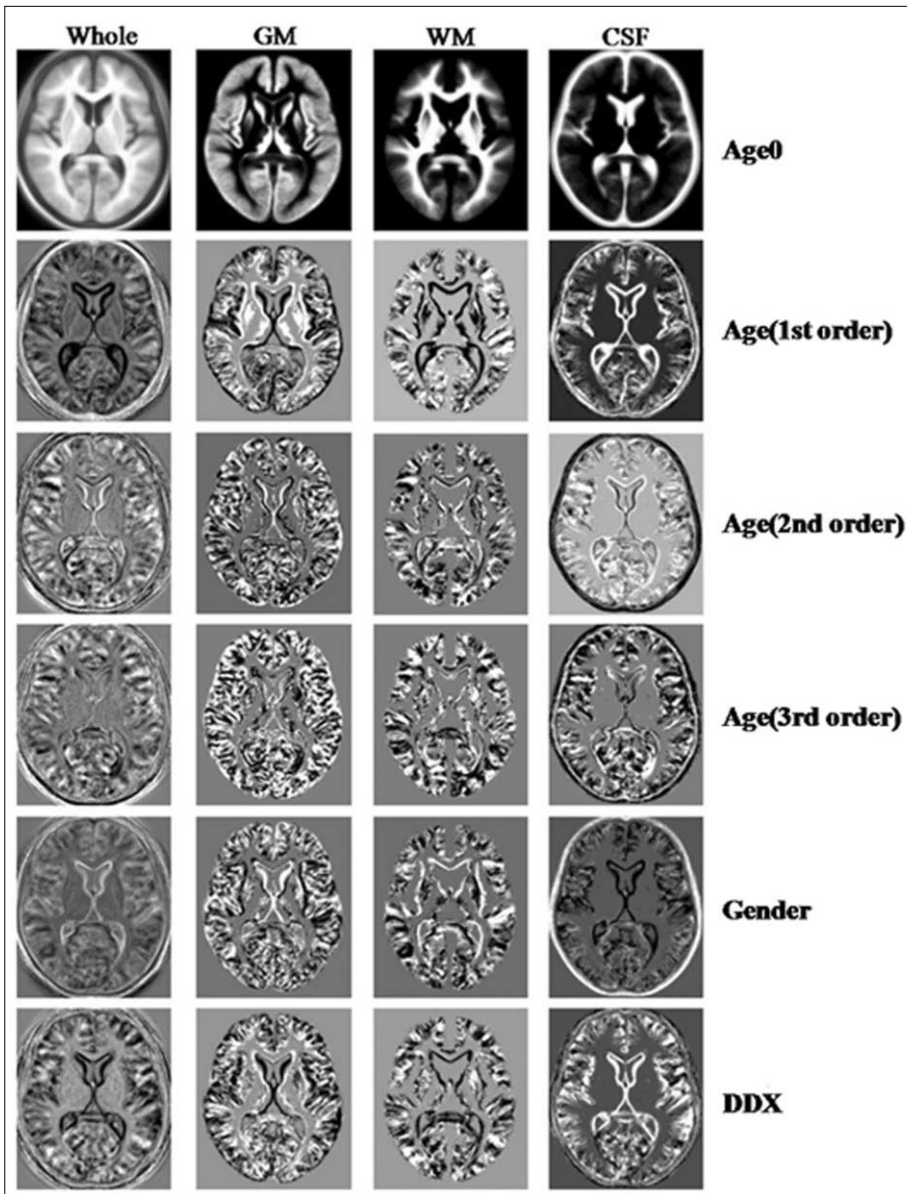


Fig. 7. Beta image volumes in a general linear model; The ages are the coefficients of the third order polynomial

Maps from the second row to the sixth row represent beta image volumes in a general linear model of the standard templates caused by the co-varieties of age, gender, and DDX.

GM: Gray matter
WM: White matter
CSF: Cerebrospinal Fluid
DDX: Differential diagnosis

과 MCI환자에서는 차이가 거의 없었지만 ($p > 0.05$) 정상인과 AD환자 및 MCI환자와 AD환자간에는 유의한 차이가 있었다 ($p < 0.05$) (Table1). 따라서 우리의 모델을 평가하기 위하여 일반 선형 모델 (general linear model) 방정식을 사용하여 각 복셀에 대한 T1강조영상과 회백질, 백질 및 뇌척수액의 나이에 따른 4개의 인자와 하나의 성별 및 환자군간의 차이에 따른 조직맵을 얻었다 (Fig. 7). 다음으로 생성 (creation) 단계를 통해 평가 (estimation)된 변화인자를 이용하여 공변량 값을 마찬가지로 나이와 성별로 하여 쌍일치접근 (matched pairs approach)방법으로 하여 각각 변수에 대하여 각 조직맵을 만들고 한국 노인 및 치매환자의 뇌 표준판을 만들었다.

한국 노인 및 치매 환자의 뇌 표준판과 MNI152 뇌 표준판의 각 기준점들간의 평균거리를 알기 위해 정의된 8개의 Talairach 기준 점 (Talairach reference point) 중에서 본 연구에서는 6개의 기준 점을 선택 하여 각각의 거리를 수동적으로 계산 하였는데 그 결과로 AP-PP 거리에서 MNI152 뇌 표준판은 173.8 mm, 한국 노인의 뇌 표준판은 168.4 mm 이었고 RP-LP 거리는 각각 131 mm, 142.3 mm 이었으며 SP-IP 거리는 각각 129.7 mm와 126.4 mm이었다(Fig. 2). 또한 MNI 뇌 표준판과 한국 노인 및 치매환자의 뇌실의 크기를 알기 위해 a부터 e까지의 특정 영역을 선정하여 각각에 따른 거리를 수동적으로 계산하였다. 그 결과 전반적으로 두 표준판에서 뇌실의 크기에 따른 차이가 있었다 (Fig. 3). 두 연구간에 뇌 표준판의 크기 (template size)가 다르기 때문에 직접적인 평균거리와 뇌실의 크기를 비교하는데에는 제한이 있었다. 평균적으로 이들 표준 뇌 영상은 현재 SPM5 프로그램에서 사용하고 있는 MNI152 뇌 표준판의 복셀 크기 $2 \times 2 \times 2$ mm과 비교하면 한국 노인 및 치매 환자의 뇌 표준판의 복셀크기는 $1 \times 1 \times 1$ mm로 공간 분해능 (spatial resolution)이 뛰어난을 보여 주었다. 회백질과 백질의 영역을 조사하기 위해서 뇌 전체 영역에 따른 회백질과 백질의 확률이 50% 이상인 복셀 개수를 세어 계산하였다. 회백질의 경우 한국 노인 및 치매환자의 뇌 표준판은 34.9% 이었고 MNI152뇌 표준판은 54.9%로 본 연구에서의 뇌 표준판이 약 20% 적었고, 백질의 경우 각각 21.2%와 23.4%로 본 연구에서 개발한 뇌 표준판이 약 2.2% 더 적었다. 대체적으로 본 연구에서 개발한 뇌 표준판의 회백질과 백질의 영역이 작았고, 백질보다 회백질 영역에서 더 많은 차이가 있었다. 비교한 결과로 보아 연령간에 차이와 인종간의 차이 때문에 발생한 것으로 판단된다.

이번 연구에서 제한점은 피험자 군간의 성별과 나이의 차이가 유의하게 나타났는데 뇌 표준판을 만드는 과정에서 성별, 나이별 및 환자군별에 따른 차이 (Differential diagnosis, DDX)를 고려하여 만들어 연구의 단점을 극복하였다고 평가 할 수 있다.

결론

본 연구는 한국 노인 및 치매환자들의 뇌기능을 분석하기 위한 삼차원T1강조 영상을 이용한 복셀기반 형태분석에서 SPM5 프로그램을 이용해 뇌 표준판에 공간 정규화 할 경우 분석오차를 최소화하기 위해서 뇌 구조 영상의 표준판을 개발하는 연구를 시행하였다. 50~80대 사이 한국 노인 및 치매환자에 조직맵 (회백질, 백질 및 뇌척수액)을 분할한 뒤, 평가 (estimation)와 생성 (creation)과정을 통해 한국 노인과 치매환자의 세분화 된 특정 뇌 표준판을 완성하였다. 각 기준점들간의 평균거리와 뇌실의 거리를 잴 경우 두 표준판에 유의미한 차이가 있었다. 그러나 두 연구간의 뇌 표준판과 크기가 다르기 때문에 크기를 비교하는데는 제한이 있었다. 뇌 전체 영역에 따른 회백질 및 백질의 영역을 확률로 계산하여 비교한 결과에서 회백질과 백질 영역 모두에서 한국 및 치매환자의 뇌 표준판이 더 작았고, 백질의 영역보다 회백질에서 더 많은 차이를 보였다. 또한 연구에 맞는 특별한 대상으로 개발한 표준판이 공간 분해능과 공간 해상도가 높음을 보여주었다. 본 연구에서 개발한 뇌 표준판은 앞으로 한국 노인과 치매환자의 질환을 분석하는데 기여 하고자 한다. 나아가 우리는 SPM5 프로그램을 사용했는데 현재까지 SPM8 프로그램이 개발되어 사용 중에 있고 앞으로 계속적인 소프트웨어 프로그램 발전을 통해 더 세밀한 분할과 평탄화, 운동물 (artifacts) 제거 등을 통한 정확한 분석과 판단이 가능해 질 것으로 기대해 본다.

참고 문헌

1. Brant-Zawadzki, M, G.D. Gillan, and W.R. Nitz, MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology* 1992;182:769-775
2. Yamashita E, et al. Evaluation of three-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition in the steady state (FSP-GR) using ultra magnetic field 3-Tesla MRI for optimal pulse sequences of T1-weighted imaging. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2006;62:297-304
3. Pruessner JC, et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000;10:433-442
4. Ashburner J. and K.J. Friston, Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821
5. Evans AC, et al. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1992;1:43-53
6. Braak, H. and E. Braak, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59
7. Lim HK, Choi EH, and Lee CH, A voxel-Based Morphometry of gray matter reduction in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Kor J Biol Psychia* 2008;15:118-125
8. Kakeda, S. and Y. Korogi, The efficacy of a voxel-based mor-

- phometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review. *Neuroradiology*, 2010
9. Frisoni GB, et al. The Clinical Use of Structural MRI in Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77
 10. Choi SH, et al. Optimized VBM in patients with alzheimer's disease: gray matter loss and its correlation with cognitive function. *J Kor Rad Soc* 2005;53:323-329
 11. Abe O, et al. Voxel-based analysis of the diffusion tensor. *Neuroradiology*, 2010
 12. Jahng, GH and N. Schuff, Influence of selecting EPI readout-encoding bandwidths on arterial spin labeling perfusion MRI. *MAGMA* 2009;22:287-295
 13. Schweinhardt P, et al. A template for spatial normalisation of MR images of the rat brain. *J Neurosci Methods* 2003;129:105-113
 14. Tang S, et al. RABBIT: rapid alignment of brains by building intermediate templates. *Neuroimage* 2009;47:1277-1287
 15. Kazemi K, et al. A neonatal atlas template for spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images of newborns: preliminary results. *Neuroimage* 2007;37:463-473
 16. Choi DY, et al. Development of Korean standard brain templates according to gender and age. *The Korean J Aant* 2004; 37:255-261
 17. Lee JS, et al. Development of Korean standard brain templates. *J Korean Med Sci* 2005;20:483-488
 18. Shin DH, et al. A study on the deviation of cluster based on template images of Korean children's brain SPECT image using the statistical parametric mapping. *Kor Med Phys* 2004; 15:45-53
 19. Talairach, J. and P. Tournoux, Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system-an approach to cerebral imaging. Thieme Medical Publishers 1988: p. 1
 20. Lancaster JL, et al. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1194-1205
 21. Zilles, K, et al. Hemispheric shape of European and Japanese brains: 3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage* 2001;13:262-271
 22. Chung SC, et al. The voumetric study of the ventricle in Korean according to age and gender. *Kor J Anat* 2005;38:207-213
 23. May, A. and C. Gaser, Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol* 2006;19:407-411
 24. Wells WM, et al. Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1996;15:429-442
 25. Wilke M, et al. Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *Neuroimage* 2008;41:903-913
 26. Franke K, et al. BrainAGE: a completely automated age estimation framework using structural MRI. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. 2010. Barcelona, Spain
 27. Karas G, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology* 2007;49:967-976
 28. Lee JS, et al. Development of Korean Standard Brain Templates. *Kor Acad Med Sci* 2005;20:483-488

Development of a Korean Standard Structural Brain Template in Cognitive Normals and Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Min-Ji Kim^{1,2}, Geon-Ho Jahng², Hack-Young Lee³, Sun-Mi Kim², Chang-Woo Ryu²,
Won-Chul Shin³, Soo-Yeol Lee¹

¹Department of Biomedical Engineering, Kyunghee University, Youngin

²Department of Radiology, Kyunghee University Hospital-Gangdong, School of Medicine, Kyunghee University, Seoul

³Department of Neurology, Gangdong Kyunghee University Hospital-Gangdong, School of Medicine, Kyunghee University, Seoul

Purpose : To generate a Korean specific brain template, especially in patients with Alzheimer's disease (AD) by optimizing the voxel-based analysis.

Materials and Methods : Three-dimensional T1-weighted images were obtained from 123 subjects who were 43 cognitively normal subjects and patients with 44 mild cognitive impairment (MCI) and 36 AD. The template and the corresponding aprior maps were created by using the matched pairs approach with considering differences of age, gender and differential diagnosis (DDX). We measured several characteristics in both our and the MNI templates, including in the ventricle size. Also, the fractions of gray matter and white matter voxels normalized by the total intracranial were evaluated.

Results : The high resolution template and the corresponding aprior maps of gray matter, white matter (WM) and CSF were created with the voxel-size of $1 \times 1 \times 1$ mm. Mean distance measures and the ventricle sizes differed between two templates. Our brain template had less gray matter and white matter areas than the MNI template. There were volume differences more in gray matter than in white matter.

Conclusion : Gray matter and/or white matter integrity studies in populations of Korean elderly and patients with AD are needed to investigate with this template.

Index words : Alzheimer's disease
Brain template
Voxel-based analysis
Age
Gender

Address reprint requests to : Geon-Ho Jahng, Ph.D., Department of Radiology, Kyunghee University Hospital-Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University, 149 Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-090, Korea. Tel. 82-2-440-6187 Fax. 82-2-440-6932 E-mail: ghjahng@gmail.com