

# 뇌 해마의 관상면 중심점으로부터 거리분석에 따른 치매분류

최부경<sup>†</sup>, 소재홍<sup>\*\*</sup>, 손영주<sup>\*\*\*</sup>, Nuwan Madusanka<sup>\*\*\*\*</sup>, 최흥국<sup>\*\*\*\*\*</sup>

## Dementia Classification by Distance Analysis from the Central Coronal Plane of the Brain Hippocampus

Boo-Kyeong Choi<sup>†</sup>, Jae-Hong So<sup>\*\*</sup>, Young-Ju Son<sup>\*\*\*</sup>,  
Nuwan Madusanka<sup>\*\*\*\*</sup>, Heung-Kook Choi<sup>\*\*\*\*\*</sup>

### ABSTRACT

Alzheimer's disease has the significant factors for the both specific and characteristic features according to the disease progressing that are the volumetry and surface area by the brain hippocampus shrinking and thinning. However, we have suggested a shape analysis to calculate the variance by the roughness, coarseness or uneven surface on 3D MR images. For the reasons we have presented two methods: the first method is the distance calculation from major axis to edge points and the second method is the distance calculation from centroidal point to edge points on a coronal plane. Then we selected the shortest distance and the longest distance in each slice and analyzed the ANOVA and average distances. Consequently we obtained the available and great results by the longest distance of the axial and centroidal point. The results of average distances were 44.85(AD), 45.04(MCI) and 49.31(NC) from the axial points and 39.30(AD), 39.58(MCI) and 44.78(NC) from centroidal points respectively. Finally the distance variations for the easily recognized visualization were shown by the color mapping. This research could be provided an indicator of biomarkers that make diagnosis and prognosis the Alzheimer's diseases in the future.

**Key words:** Alzheimer's Disease, Brain Hippocampus, Shape Analysis, Distance Calculation, Biomarkers

### 1. 서 론

알츠하이머는 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 질환으로 매우 서서히 발병하여 점진적으로 진행되

는 경과를 보인다[1,2]. 해마 거둬 할수록 연령별 치매 유병률이 증가하고 있고 세계적으로 치매에 대한 관심이 나날이 높아지고 있다[3]. 알츠하이머병은 가장 발생빈도가 많은 중추신경계의 퇴행성질환 중의

※ Corresponding Author : Heung-Kook Choi, Address: Center for Image Analysis, Uppsala University, Box 337, SE-75105, Uppsala, Sweden, TEL : +82-18-471-2868, FAX : +82-18-51-1925, E-mail : cschk@inje.ac.kr

Receipt date : Jan. 5, 2018, Approval date : Jan. 25, 2018

<sup>†</sup> Dept. of Digital Anti-Aging Healthcare, u-AHRC, Inje University (E-mail : ksript7258@daum.net)

<sup>\*\*</sup> Dept. of Digital Anti-Aging Healthcare, u-AHRC, Inje University (E-mail : tmsmsor777@naver.com)

<sup>\*\*\*</sup> Dept. of Computer Engineering, u-AHRC, Inje University (E-mail : syj7986@naver.com)

<sup>\*\*\*\*</sup> Dept. of Computer Engineering, u-AHRC, Inje University (E-mail: nuwanmadusanka@hotmail.com)

<sup>\*\*\*\*\*</sup> Center for Image Analysis, Uppsala University, Sweden

※ This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2015-059319). This research was supported by the Ministry of Trade, Industry and Energy(MOTIE), Korea, through the Education Program for Creative and Industrial Convergence (Grant Number N0000717)

하나로 기억장애를 비롯한 치매증상을 나타낸다 [4,5]. 우리나라의 연령별 치매의 표본 유병률은 65세를 기준으로 5세가 증가할 때마다 거의 2배씩 증가하는데, 65~69세 에서는 1.3%에 불과하나 85세 이상에서는 33.9%로 급격히 증가함을 보이고 있다[6]. 이 중 알츠하이머 치매 유병률이 6.54%로 전체 치매의 71.3%를 차지하였고, 혈관성 치매가 1.55%로 전체 치매의 16.9%를 차지하였다. 특히, 알츠하이머병은 치매의 주요 원인으로서, 병리조직학적으로는 뇌의 전반적인 수축과 같은 특징을 보인다. 해마(hippocampus)의 수축은 알츠하이머병 진행과정의 초기 특징으로서 해마의 부피와 표면은 알츠하이머병의 임상적 진단에 매우 중요한 요인이 된다[7,8].

해마는 그 형태가 모호하기 때문에 영상을 분할하는데 어려움이 있다[8]. 따라서 뇌 영상에서 해마를 추출하기 위해서는 사용자가 해마를 수작업으로 분리 해야만 한다. 현재 진행되는 기존 연구는 해마에서 추출 여러 특징들을 이용해 해마를 자동적으로 관찰, 분류할 수 있는 방법을 연구 중이다. 또한 다른 여러 방면에서의 해마 관련 연구가 활발히 진행되고 있다[9,10,11,12].

해마가 수축하거나 얇아지는 것을 정밀하고, 객관적으로 측정하기 위해서는 해마의 어떤 부분에 변형이 일어났는지를 정량적으로 분석하는 것은 치매의 진단 및 예후 판단에 반드시 필요하고 중요하다. 때문에 본 연구에서 해마의 관상면(coronal plane) 무게중심에서의 변형 정도에 따라 자동 컬러매핑을 해서 보다 정확한 정량적인 분석을 할 수 있는 수치화된 분석틀을 개발하였다. 기존에 상용하는 Massachusetts General Hospital의 Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging에서 개발되어진 뇌 이미징 소프트웨어 패키지 Freesurfer는 자동 매핑이 가능하지만, 정확도가 낮고, 시간도 오래 걸리며, 정확하지 못하다. 또한 Freesurfer는 해마의 형상적 변형을 추적하고 확인하는 것이 어렵게 되어있다 [13].

본 논문에서는 해마가 수축하는 것을 보다 정밀하게 측정하기 위해서 두 가지 방법을 제시하였다. 제안한 두 방법은 해마의 축과 무게중심을 이용한 새로운 중심점을 측정하여 표시하였으며, 두 방법을 사용하기 위해서는 기존 MR영상의 시상면(sagittal plane)을 관상면으로 구성해야하기 때문에 Re-Slice작업

이 필요하였다. 그리고 표시한 점과 해마 가장자리의 거리를 측정하여, 이 거리에 따라 색상을 달리하여 해마의 변형에 대해 직관적으로 확인하고 분석할 수 있는 소프트웨어를 구현하였다.

본 논문의 구성으로는 2장에서는 연구 개발 환경과 사용한 실험데이터에 대해 설명하였고, 3장에서는 제안하는 방법에 대해 구체적인 설명을 하고, 4장에서는 분석한 해마의 데이터들의 결과분석을 실시하였으며, 마지막 5장에서는 결론으로 마친다.

## 2. 실험데이터 및 배경

### 2.1 실험데이터 및 개발환경

본 논문에서의 개발 환경으로는 Intel Core i5 CPU-6500 CPU 3.20GHz, Geforce 770 그래픽카드를 사용하였으며, 사용된 영상데이터는 조선대학교에서 획득한 MR영상으로 알츠하이머(AD: Alzheimer's Disease), 경도인지장애(MCI: Mild Cognitive Impairment) 그리고 정상인(NC: Normal Control)으로 각각 9명씩 총 27명의 3차원 뇌 MR 영상을 사용하였다. 각각의 3차원 영상에는 240개의 슬라이스(slice)가 존재하며, 크기는 256×256으로 구성되어 있다. 소프트웨어 개발은 Visual Studio 2015를 사용하였으며, 작성 프로그램은 C# 언어를 기반으로 .Net Framework 4.2 Windows Application으로 이루어졌다. 또한 이에 추가로 라이브러리 Open CV-3.2.0, ITK(Insight Toolkit)-4.11, VTK(Visualization Tool Kit)-7.1을 사용하였다.

## 3. 제안한 방법론

### 3.1 전체적인 연구진행 구조

제안한 첫 번째 방법은 3차원으로 재구성 된 데이터에서 해마의 장축(shaft)을 찾아 표시하였다[14, 15]. 그리고 시상면으로 구성된 데이터를 관상면으로 Re-Slice하고 해마의 장축이 지나는 점(축점)을 슬라이스 마다 표시하였다. 이 후 축점으로부터 가장자리와의 거리를 계산하여, 거리에 따라 각 슬라이스 가장자리의 색상을 변경하였다. 그리고 이를 다시 3차원으로 재구성 하고 컬러매핑을 진행 하였다. 두 번째 방법은 첫 번째와 같이 3차원의 시상면으로 구성된 데이터를 관상면으로 Re-Slice하였으며, Re-

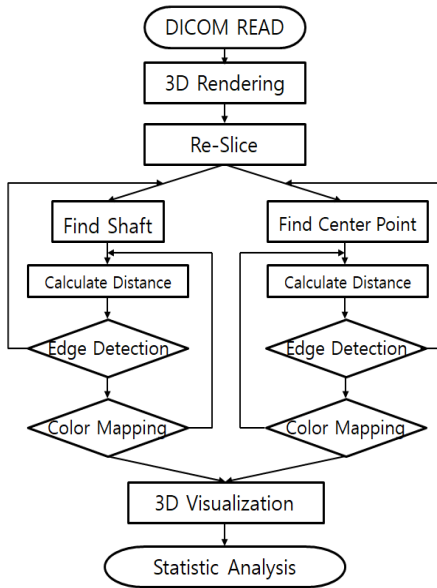


Fig. 1. The whole flowchart for the two working processes.

Slice된 각각의 해마영상에서의 무게중심점(무점)을 찾아 가장자리와 무점의 거리를 계산하여, 거리에 따라 각 슬라이스의 가장자리 색상을 변경하였다. 그리고 3차원으로 재구성하여 3차원 컬러매핑을 하였다. 제안한 두 방법을 이용하여, 분석 후 두 방법 중에서 보다 객관성과 유효성 있는 방법을 검증하기 위해 표면적, 부피 계산을 통하여 거리에 따른 화소수를 계산하였다. 전체적인 시스템 플로우 차트는 Fig. 1와 같다.

### 3.2 뇌 MR 영상에서의 해마추출

일반적으로 뇌 영상에서 관심영역(ROI)을 획득하는 방법들은 시상면, 관상면, 수평면에 대한 단면 영상으로부터 사용자가 해마의 형태를 Fig. 2과 같이 획득할 수 있다[16]. Fig. 2은 각각 NC, MCI, AD의 해마 영역을 분할 한 결과로 NC환자 MR영상의 각 슬라이스 (a), (b)에서 추출한 해마를 3차원으로 가시화 한 결과가 (c)이며, MCI환자 MR영상의 각 슬라이스 (d),(e)에서 추출한 해마를 3차원으로 가시화 한 결과가 (f)이다. 마지막으로 AD환자 MR영상의 각 슬라이스 (g),(h)에서 추출한 해마를 3차원으로 가시화 한 결과가 (i)이다. 본 연구실에서 개발되어진 툴로 전문가가 매뉴얼로 해마의 좌측과 우측 영역을 2차원에서 해마를 그렸으며 또한 이를 전체적인 3차원 영상으로 가시화 하였다.

### 3.3 영상 재구성(Re-Slice)

먼저, DICOM 파일을 ITK 라이브러리를 사용하여 DICOM 파일의 뇌 영상을 획득하였으며 변경하는 방향에 대해 행렬식을 작성하여 어파인변환(affine transform)을 통해 Re-Slice를 실시하였다. 그리고 Re-slice과정에서 발생하는 손실을 최소화하기 위하여 BSpline Interpolation을 통한 보간법을 실시하였으며, 결과를 DICOM과 BMP Format으로 저장하였다. 그 진행 파이프라인 프로세스를 Fig. 3에 나타내었다.

일반적으로 MR 영상들이 장비로부터 시상면으로

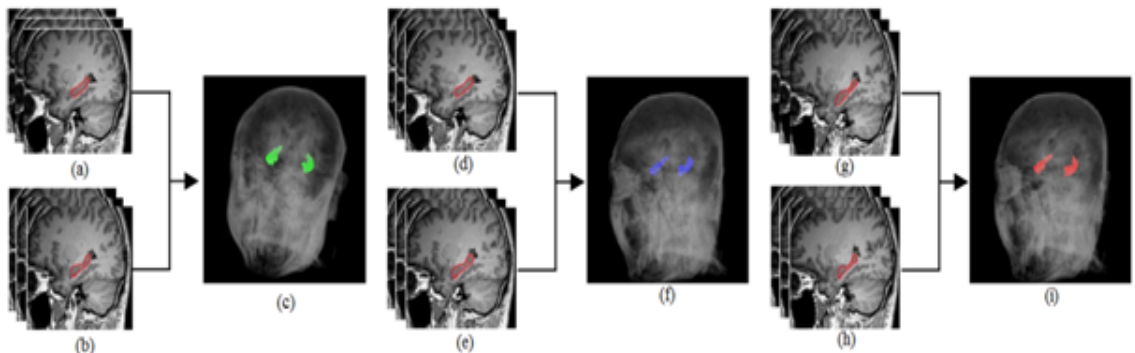


Fig. 2. The selection of manually segmented hippocampal sagittal slices of a representative subject; (a) left side of a subject with normal control (NC), (b) right side of subject with NC, (c) 3D visualization of NC, (d) left side of a subject with mild cognitive impairment (MCI), (e) right side of a subject with MCI, (f) 3D visualization of MCI, (g) left side of a subject with Alzheimer's disease (AD), (h) right side of a subject with AD, and (i) 3D visualization of a subject with AD.

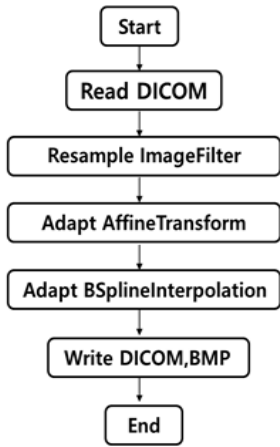


Fig. 3. The pipeline for the re-slice process.



Fig. 4. Result of the re-slice to coronal plane.

재구성되어 있는 MR 영상을 관상면으로 재구성하기 위해서 Re-Slice를 사용하였다. 현재 가지고 있는 뇌 MR영상은 모두 시상면으로 구성되어있기 때문에 본 연구에서 진행되어진 두 방법 모두에 Re-Slice를 사용하였으며, Re-Slice가 이루어지는 과정은 Fig. 3과 같으며 결과는 Fig. 4와 같다.

### 3.4 축점들로부터 가장자리까지 거리계산

제안한 방법 중 첫 번째 방법으로, 본 방법을 구성하기 위해서 전체 MR 영상에 대하여 직접 드로잉

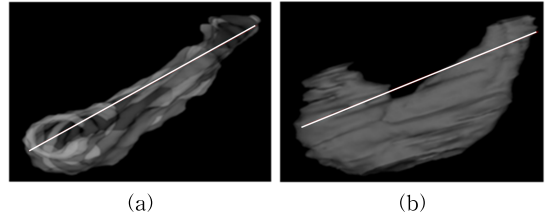


Fig. 5. (a) a line connection from top to tail and (b) side face rendering of hippocampus.

하는 과정을 진행하여 해마를 추출하였으며, 추출하는 과정은 Fig. 2과 같다. 추출된 해마 영상의 최장 직선을 구하기 위하여 가장 우측(top) 화소와 가장 좌측(tail) 화소를 탐색하였다[16]. 이후 추출된 해마 영상의 우측과 좌측의 화소로 표시된 슬라이스의 X, Y, Z 값을 사용하여 3차원 재구성을 실시하였다. 재구성 구현 과정에는 VTK 라이브러리를 사용하였다. Fig. 5 (a)와 (b)를 통해 추출된 해마와 최장 직선의 각 축점들로부터 해마의 가장자리의 점까지 거리를 계산하였다.

### 3.5 관상면의 무점에서 가장자리까지의 거리계산

제안한 방법 중 두 번째 방법으로, 3.4 과정에서 추출된 2차원 해마의 관상면 각각의 슬라이스에 대하여 무점(무계중심점)을 계산하였다. 관상면에서 해마의 경계선에 접하는 가장 큰 원을 그린 다음 무점을 찾았으며 이를 연결하여 하나의 골격화(skeletonization)를 구성하였다. 이 과정을 Fig. 6에 자세하게 나타내었다. 관상면의 무점을 Fig. 7에서 파란색으로 표현하였다. 해마 영상 각각의 무점(center point)을 구한 공식은 다음과 같다. 식의 X는 좌표 x를 뜻하고 Y는 좌표 y를 의미한다.

$$\text{Center Point} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i Y_i \tag{1}$$

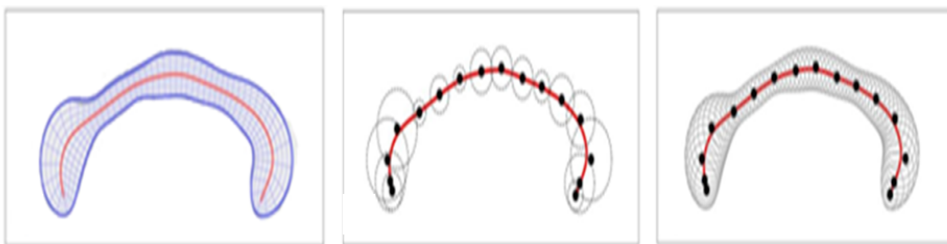


Fig. 6. The second method for the skeletonization using the centroidal points in hippocampus.

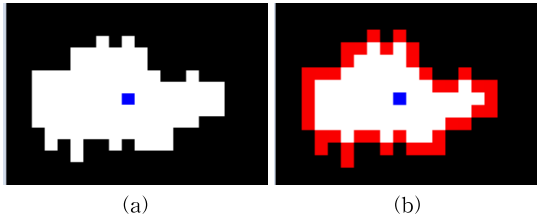


Fig. 7. (a) Axis and centroidal point of a coronal plane and (b) the edge detection from the point.

### 3.6 거리에 따른 컬러매핑

영상에서의 외곽선을 탐색하기 위하여 각 화소를 중심으로 하여 3×3 크기의 마스크를 이용하여 탐색하였다. 진행 중 주변 화소의 RGB 값에서 검정이 검출되면 해당 화소를 외곽에 있는 것으로 판단하고 RGB 값을 다른 화소 값으로 변경하였다. 이후 축점 및 무점을 기준으로 360°로 회전하면서 탐색을 진행하여 중심점과 외곽 화소의 거리(distance)를 계산하였으며, 이 과정에서 최대 RGB 값과 축점과 무점의 거리를 계산하고, 거리에 따른 색상의 정도를 Fig. 7(a)와 Fig. 7(b)와 같이 표현하였다.

## 4. 연구 결과

제안한 두 방법 중 객관성 및 유효성이 높은 방법을 분석하기 위해서 각 환자의 해마 영상에 대해 거리마다의 화소수를 계산하여 Table 1, Table 2, Table 3, Table 4에 나타내었으며 각 환자의 슬라이스마다 가지는 가장 긴 거리와 가장 짧은 거리를 누적하여 나타내었으며, 누적된 결과들을 이용해 분산과 가중치를 계산하여 표에 나타내었다. Table 1과 Table 2는 첫 번째 방법, 즉 축점을 이용한 거리계산 (shaft)의 결과이다. 결과를 내는 방법으로는 분산과 거리에 따른 가중치를 계산하였으며 공식은 다음과 같다.

$$V = \frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n} \tag{2}$$

$$W = \frac{\sum(x_i d)}{n} \tag{3}$$

V(variance)는 분산을 나타내며 W(weight)는 거리에 대한 가중치를 나타낸다. 두 공식의 x는 변광, 한 환자의 화소와 중심점 또는 축과의 거리에 따른

Table 1. The result of short distance analysis using shaft

| Status | Patient number | Distance(pixels) |    |   |   |    |   |        |          | *V.Aver | Weight | **W.Aver |
|--------|----------------|------------------|----|---|---|----|---|--------|----------|---------|--------|----------|
|        |                | 1                | 2  | 3 | 4 | 5  | 6 | 7      | Variance |         |        |          |
| AD     | 1              | 18               | 11 | 3 | 1 |    |   |        | 24.50    | 183.87  | 13.25  | 15.97    |
|        | 2              | 27               | 5  |   |   |    |   | 242    | 18.50    |         |        |          |
|        | 3              | 30               | 4  |   |   |    |   | 338    | 19       |         |        |          |
|        | 4              | 24               | 7  | 1 |   |    |   | 144.50 | 13.66    |         |        |          |
|        | 5              | 12               | 1  | 5 | 3 | 8  | 1 | 3      | 16.23    |         | 15.42  |          |
|        | 6              | 28               | 2  |   |   |    |   |        | 338      |         | 16     |          |
| MCI    | 1              | 6                | 2  |   | 7 | 10 |   |        | 10.91    | 139.70  | 22     | 23.75    |
|        | 2              | 32               |    |   |   |    |   | 32     | 32       |         |        |          |
|        | 3              | 31               | 7  | 5 |   |    |   | 209.33 | 20       |         |        |          |
|        | 4              | 33               | 3  |   |   |    |   | 450    | 19.50    |         |        |          |
|        | 5              | 22               | 18 |   |   |    |   | 8      | 29       |         |        |          |
|        | 6              | 24               | 8  |   |   |    |   | 128    | 20       |         |        |          |
| NC     | 1              | 17               | 7  | 1 | 3 | 5  | 7 | 2      | 29       | 188.47  | 18.14  | 23.32    |
|        | 2              | 26               | 7  | 4 |   |    |   |        | 142.33   |         | 17.33  |          |
|        | 3              | 37               | 3  |   |   |    |   |        | 518      |         | 21.50  |          |
|        | 4              | 29               | 11 |   |   |    |   |        | 162      |         | 25.50  |          |
|        | 5              | 25               | 6  |   |   |    |   |        | 180.50   |         | 18.50  |          |
|        | 6              | 39               |    |   |   |    |   |        | 39       |         | 39     |          |

(\*V.Aver: Variance Average in Eq. 2. \*\*W.Aver: Weight Average in Eq. 3.)

Table 2. The result of long distance analysis using shaft

| Status | Patient number | Distance(pixels) |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |        |       | Variance | *V.Aver | Weight | **W.Aver |
|--------|----------------|------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------|-------|----------|---------|--------|----------|
|        |                | 2                | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18     |       |          |         |        |          |
| AD     | 1              |                  |   | 1 | 1 | 2 | 1  | 2  | 4  | 7  | 7  | 8  |    |    |    |    |    |        | 4.95  | 18.08    | 35.88   | 44.85  |          |
|        | 2              | 1                | 1 | 1 | 4 | 1 |    | 11 | 13 |    |    |    |    |    |    |    |    | 27.28  | 34.28 |          |         |        |          |
|        | 3              |                  |   | 1 | 1 |   | 4  | 5  | 12 | 11 |    |    |    |    |    |    |    |        | 23.06 |          | 49.16   |        |          |
|        | 4              |                  | 1 | 2 |   | 5 | 10 | 12 | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |        | 21.46 |          | 37.50   |        |          |
|        | 5              |                  |   |   |   |   | 2  | 3  |    |    | 3  | 6  | 13 | 5  | 1  |    |    |        | 16.23 |          | 56.71   |        |          |
|        | 6              |                  |   |   |   |   | 2  | 6  | 7  | 12 | 3  |    |    |    |    |    |    |        | 15.50 |          | 55.60   |        |          |
| MCI    | 1              |                  |   |   |   |   |    |    | 2  | 1  | 2  | 1  | 1  | 2  | 10 | 9  | 3  | 12.27  | 25.93 | 53.22    | 45.04   |        |          |
|        | 2              |                  | 1 | 1 | 2 | 1 | 3  | 7  | 7  | 9  | 1  |    |    |    |    |    |    | 10.27  |       | 29.33    |         |        |          |
|        | 3              | 1                |   | 1 | 1 | 1 | 1  | 1  |    | 15 | 14 | 8  |    |    |    |    |    | 35.69  |       | 48       |         |        |          |
|        | 4              |                  |   |   | 2 | 1 |    | 3  | 3  | 13 | 9  | 5  |    |    |    |    |    |        |       | 18.80    |         | 50.85  |          |
|        | 5              |                  |   | 2 |   |   |    | 3  | 1  | 1  | 1  | 21 | 8  | 1  |    |    |    |        |       | 48.78    |         | 58.50  |          |
|        | 6              | 1                | 2 |   | 1 | 2 | 2  | 2  | 3  | 18 | 1  |    |    |    |    |    |    |        |       | 29.77    |         | 30.33  |          |
| NC     | 1              | 1                |   |   | 2 | 2 | 3  |    | 3  | 2  |    | 3  | 1  | 7  | 13 | 4  |    | 12.21  | 53.45 | 45.27    | 49.31   |        |          |
|        | 2              |                  |   |   | 2 | 1 | 1  | 11 | 22 |    |    |    |    |    |    |    |    | 84.30  |       | 61.80    |         |        |          |
|        | 3              |                  | 3 | 1 | 2 | 8 | 13 | 13 |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 29.86  |       | 44.33    |         |        |          |
|        | 4              |                  |   | 1 | 1 | 3 | 2  | 27 | 6  |    |    |    |    |    |    |    |    | 102.66 |       | 51.83    |         |        |          |
|        | 5              |                  |   | 1 | 2 | 1 | 1  | 8  | 18 |    |    |    |    |    |    |    |    | 46.96  |       | 42.16    |         |        |          |
|        | 6              |                  |   | 4 | 1 | 1 | 3  | 15 | 15 |    |    |    |    |    |    |    |    | 44.70  |       | 50.50    |         |        |          |

(\*V.Aver: Variance Average in Eq. 2. \*\*W.Aver: Weight Average in Eq. 3.)

Table 3. The result of short distance analysis using center point

| Status | Patient number | Distance(pixels) |    |   |   |   |   |   |  |       | Variance | *V.Aver | Weight | **W.Aver |
|--------|----------------|------------------|----|---|---|---|---|---|--|-------|----------|---------|--------|----------|
|        |                | 1                | 2  | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |  |       |          |         |        |          |
| AD     | 1              | 15               | 18 |   |   |   |   |   |  | 4.50  | 77.72    | 25.50   | 20.61  |          |
|        | 2              | 23               | 9  |   |   |   |   |   |  | 98    |          | 20.35   |        |          |
|        | 3              | 18               | 11 | 5 |   |   |   |   |  | 42.33 |          | 18.33   |        |          |
|        | 4              | 26               | 6  |   |   |   |   |   |  | 200   |          | 19      |        |          |
|        | 5              | 14               | 19 |   |   |   |   |   |  | 12.50 |          | 26      |        |          |
|        | 6              | 22               | 3  | 5 |   |   |   |   |  | 109   |          | 14.33   |        |          |
| MCI    | 1              | 9                | 10 | 9 | 3 |   |   |   |  | 10.25 | 53.98    | 17      | 23.5   |          |
|        | 2              | 32               |    |   |   |   |   |   |  | 35    |          | 32      |        |          |
|        | 3              | 23               | 15 | 5 |   |   |   |   |  | 81.33 |          | 22.66   |        |          |
|        | 4              | 17               | 19 |   |   |   |   |   |  | 2     |          | 27.50   |        |          |
|        | 5              | 18               | 20 | 2 |   |   |   |   |  | 97.33 |          | 21.33   |        |          |
|        | 6              | 23               | 9  |   |   |   |   |   |  | 98    |          | 20.50   |        |          |
| NC     | 1              | 15               | 20 | 7 |   |   |   |   |  | 43    | 64.05    | 25.33   | 21.12  |          |
|        | 2              | 15               | 19 | 3 |   |   |   |   |  | 69.33 |          | 20.66   |        |          |
|        | 3              | 16               | 19 | 5 |   |   |   |   |  | 51.33 |          | 23      |        |          |
|        | 4              | 12               | 23 | 3 | 2 |   |   |   |  | 95.33 |          | 18.75   |        |          |
|        | 5              | 12               | 18 | 1 |   |   |   |   |  | 74.33 |          | 17      |        |          |
|        | 6              | 17               | 17 | 5 |   |   |   |   |  | 48    |          | 22      |        |          |

(\*V.Aver: Variance Average in Eq. 2. \*\*W.Aver: Weight Average in Eq. 3.)

Table 4. The result of long distance analysis using center point

| Status | Patient number | Distance(pixels) |   |   |    |    |    |    |    |       |          | *V.Aver | Weight | **W.Aver |
|--------|----------------|------------------|---|---|----|----|----|----|----|-------|----------|---------|--------|----------|
|        |                | 2                | 3 | 4 | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10    | Variance |         |        |          |
| AD     | 1              | 1                | 3 | 4 | 13 | 6  | 6  |    |    |       | 17.10    | 28.64   | 28.33  | 39.30    |
|        | 2              | 2                | 3 | 5 | 13 | 2  | 7  |    |    | 17.86 | 26.50    |         |        |          |
|        | 3              |                  | 1 |   | 6  | 13 | 14 |    |    | 37.66 | 52.25    |         |        |          |
|        | 4              | 1                | 1 | 5 | 14 | 10 | 1  |    |    | 30.66 | 27       |         |        |          |
|        | 5              |                  |   | 1 | 6  | 18 | 8  |    |    | 50.91 | 49.50    |         |        |          |
|        | 6              |                  |   |   | 3  | 8  | 6  | 13 |    | 17.66 | 52.25    |         |        |          |
| MCI    | 1              |                  |   |   |    | 11 | 10 | 3  | 6  | 1     | 18.70    | 30.05   | 44.80  | 39.58    |
|        | 2              |                  | 3 | 4 | 17 | 2  | 5  | 1  |    |       | 34.66    |         | 27.50  |          |
|        | 3              | 1                |   | 1 | 13 | 3  | 14 | 11 |    |       | 37.76    |         | 45.83  |          |
|        | 4              |                  | 2 | 1 | 9  | 9  | 15 |    |    |       | 33.20    |         | 42.80  |          |
|        | 5              |                  |   | 2 | 1  | 1  | 8  | 14 | 14 |       | 39.06    |         | 52.16  |          |
|        | 6              | 1                | 4 | 1 | 13 | 6  | 4  | 3  |    |       | 16.95    |         | 24.42  |          |
| NC     | 1              | 1                | 1 | 3 | 2  | 12 | 18 | 5  |    |       | 42.66    | 47.56   | 37.85  | 44.78    |
|        | 2              |                  |   | 1 | 5  | 16 | 14 | 1  |    |       | 51.30    |         | 46.20  |          |
|        | 3              | 3                | 1 | 5 | 14 | 9  | 8  |    |    |       | 21.86    |         | 34.83  |          |
|        | 4              |                  |   | 1 | 2  | 21 | 16 |    |    |       | 100.66   |         | 63     |          |
|        | 5              |                  | 1 |   | 8  | 13 | 8  | 1  |    |       | 26.70    |         | 37     |          |
|        | 6              |                  |   | 5 | 20 | 9  | 5  | 5  |    |       | 42.20    |         | 49.80  |          |

(\*V.Aver: Variance Average in Eq. 2. \*\*W.Aver: Weight Average in Eq. 3.)

화소수를 뜻하고,  $\bar{x}$ 는 화소수에 대한 평균, 그리고  $d$ 는 거리를 나타낸다.

Table 1과 Table 3는 축점에서 해마 표면까지의 거리를 비교하여 짧은 거리를 통계한 결과이며 Fig. 8에 초록색으로 표시하였다. Table 2와 Table 4은 중심점에서 해마 표면까지의 거리를 비교하여 긴 거리를 통계한 결과이며 Fig. 8에 파란색으로 표시하였다. 이는 해마의 형상분석의 중요한 요소들로 작용하였다.

Table 1과 Table 3과 같은 짧은 거리 화소들과

Table 2와 Table 4와 같은 화소의 긴 거리에 따라 비교하였을 때 긴 거리의 화소들을 이용했을 때 환자 그룹 구분이 가능함을 알 수 있었다. 또한 Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11를 보면 해마 표면에 매핑되어 있는 컬러가 완전히 다를 수 있는데, 이 이유는 첫 번째 방법은 해마의 장축을 이용해 그 축이 항상 해마의 무게중심을 관통하여 존재 할 수 있는 것이 아니기 때문이다. 하지만 두 번째 방법은 Fig. 8 같이 관상면의 해마 단면마다의 무게중심을 구하기 때문에 항상 거리의 변수가 적게 나타난다. 이는 첫 번째 방법이



Fig. 8. Visualization for the long distance(blue) and short distance(green) from the red point in Hippocampus.

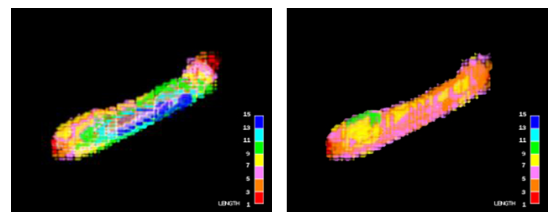


Fig. 9. Color surface visualization in 3D result for AD patient: (a) using the first method and (b) using the second method.

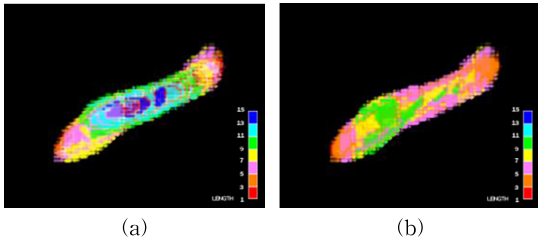


Fig. 10. Color surface visualization in 3D result for MCI Patient: (a) using the first method and (b) using the second method.

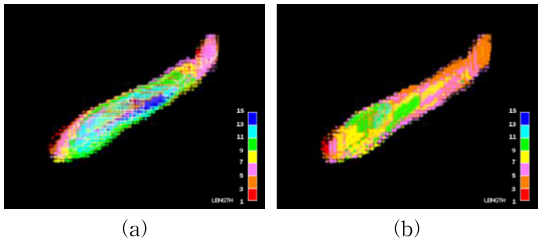


Fig. 11. Color surface visualization in 3D result for the normal control(NC): (a) using the first method and (b) using the second method.

두 번째 방법보다 긴 거리의 픽셀이 더욱 더 많이 검출됨을 알 수 있다.

Fig. 9, Fig. 10 그리고 Fig. 11은 앞서 제시한 순서도 및 제안한 방법을 통해 생성한 결과를 3차원 표면에 축 및 중심점으로부터의 거리에 따라 컬러로 가시화한 결과이다. 3차원으로 연구결과를 가시화할 경우 연구결과를 직관적으로 표현하고 관찰할 수 있어서 효과적이다. 재구성하는 것에는 다양한 방법이 있지만, 본 논문에서는 VTK를 활용하여 3차원으로 재구성하였다. 오픈 라이브러리인 VTK를 사용함으로써 기존의 라이브러리 또는 소프트웨어보다 비용, 시간, 호환성 문제를 해결 할 수 있었다. 먼저 객체를 3차원으로 표현하는 과정에서는 VTK 라이브러리에서 제공하는 VtkMarchingcubes 방법론을 사용하였으며, 재구성된 3차원 객체에 컬러매핑을 하기 위해서 VTK 라이브러리에서 제공하는 VtkLookuptable 방법론을 사용하였다. Fig. 9 (a), Fig. 10 (a) 그리고 Fig. 11(a)는 순서대로 각각 AD, MCI, NC를 나타내며 3차원으로 재구성 된 해마에서의 장축을 찾아 Re-Slice하여 각 슬라이스 마다 표시하고, 그 축을 이용해 가장자리와의 거리를 계산하였고, 거리에 따라서 컬러를 달리 매핑하여 3차원으로 가시화한 결

과이다. 즉, 컬러 매핑은 7가지 색깔로 표현하였으며 가장 짧은 것은 빨간색 그리고 가장 긴 것은 파란색으로 처리하였다.

치매에 대한 관심이 세계적으로 높아지고 있고, 의료영상기술이 발달함에 따라 컴퓨터를 이용해 보다 쉽고 빠른 치매 진단기술에 많은 연구가 이루어지고 있다[17]. 뇌 영상에서 해마를 분할하는 것은 복잡하고, 시간이 오래 걸리는 일이지만 해마는 치매와 큰 상관관계를 가지고 있고, 형태학적 특성을 이용하여 환자의 분류가 가능하다는 큰 장점을 가지고 있다 [18,19]. 따라서 본 논문에서는 해마의 체적과 표면, 질감과 같이 사용할 수 있는 새로운 특성과 특성 추출방법론을 제안하였다[20,21]. 최근 해마 장축의 해부학적 변이에 대한 인식이 높아져 해마의 특성을 조사 및 분석을 위해서 해마의 장축이 주로 이용되고 있다[22]. 따라서 본 연구에서도 해마의 장축을 이용하여 환자 군을 분류하는 특성 값으로 사용하였다. 결과적으로 본 연구에서 제안되어진 두 번째 방법의 해마의 중심점을 이용한 결과에서 환자들이 첫 번째 방법을 이용한 방법과는 차등된 분류 결과를 볼 수 있었다.

Table 1과 Table 3과 같은 짧은 거리의 화소들은 알츠하이머의 진행 정도에 관계없이 짧은 거리의 화소들이 분포하기 때문에 결과적으로 Table 1, Table 3과 같이 환자 군을 구분할 수 없음을 의미한다. 하지만 긴 거리의 화소들은 알츠하이머가 진행됨에 따라 더 적게 분포하기 때문에 Table 2와 Table 4와 같이 병세가 진행 될수록 분산과 가중치에 대한 평균이 감소함을 알 수 있다. 따라서 두 알고리즘을 사용하여 해마 영상을 분석한 결과, 알츠하이머가 진행됨에 따라 해마가 가지는 픽셀의 분산도 및 가중치가 감소함을 알 수 있었다. 이는 AD, MCI, NC의 세 그룹군을 판별할 수 있는 차이를 나타내고 있어 보다 객관성 있는 알고리즘임을 확인 할 수 있었다.

연구에 사용된 3차원 뇌 MR 영상의 크기는 256×256이며, 총 240개의 슬라이스로 구성되어 있는데, 이 영상에서 해마의 크기는 최대 30×30 크기로 구성되며 3차원 뇌 MR 영상에서 아주 작은 부분만을 차지한다. 이 영상으로는 거리에 따른 값의 차이가 적어 거리를 세분화 할 수 없어 세 환자 군을 판별할 수 있는 값의 차이가 미묘한 것으로 판단된다. 1024×1024 크기의 3차원 뇌 MR 영상을 사용하게 된



다면, 해마의 크기는 약 120×120 크기로 구성되어질 것이며, 이는 더욱 세분화된 거리 값을 추출하여 세 환자 군을 더욱 정량적이고 보다 더 객관성 있는 데이터를 분석할 수 있을 것으로 판단된다.

5. 결 론

본 논문에서는 알츠하이머 진행에 따라 변화하는 해마의 특성을 이용하여 해마의 장축을 기준으로 한 거리 분석과 각 슬라이스마다 해마의 무게중심을 기준으로 한 거리 분석에 따라 각 슬라이스 가장자리의 색상을 달리하고 3차원으로 재구성하여 컬러 매핑 알고리즘을 제안하였다. 따라서 여러 방법론의 연구 결과 중에서 관상면에서 장축거리에 대한 가중치를 계산한 결과로 알츠하이머(AD), 경도인지장애(MCI) 및 정상인(NC)에 대한 뚜렷한 분류 결과를 얻었다. 축점으로 계산한 결과로 AD(44.85), MCI(45.04), NC(49.31) 그리고 중심점으로부터 계산한 결과로는 AD(39.30), MCI(39.58), NC(44.78)를 얻었다. 이는 앞으로 치매 관련된 환자의 진단 및 예후판단에 바이오마커로 사용가능 할 것이다. 앞서 언급된 방법 등 다양한 접근으로 정량적 분석의 객관성을 판단하여, 알츠하이머를 판별하는데 사용할 수 있는 특성 값에 대한 연구를 추가적으로 진행할 예정이다. 따라서 MR 영상을 이용하여 알츠하이머를 판별할 수 있는 객관성 있는 특성 값을 구할 수 있게 된다면, 추후 AD, MCI, NC 세 그룹 군에 대한 판별이 더욱 신속하고 정확해질 가능성이 높아 질 것이다.

REFERENCE

[ 1 ] Meaning of Alzheimer’s Disease–Naver Dictionary, <http://terms.naver.com/entry.nhn?docId=926690&cid=51007&categoryId=51007>, (accessed Jul., 10, 2017).

[ 2 ] E. Gerardin, G. Chetelat, M. Chupin, R. Cuingnet, and B. Desgranges, “Multidimensional Classification of Hippocampal Shape Feature Discriminates Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment from Normal Aging,” *NeuroImage*, Vol. 47, No. 4, pp. 1476–1486, 2009.

[ 3 ] S. Bouix, J.C. Pruessner, D.L. Collins, and K.

Siddiqi, “Hippocampal Shape Analysis Using Medial Surface,” *NeuroImage*, Vol. 25, No. 4, pp. 1077–1089, 2005.

[ 4 ] K.G. Choi, “Histologic Changes of the Hippocampal Neural Pathway in the Alzheimer’s Disease,” *Journal of the Korean Neurological Association*, Vol. 15, No. 4, pp. 623–627, 1994.

[ 5 ] J.J. Levitt, R.W. McCarley, C.C. Dickey, M.M. Voglmaier, M.A. Niznikiewicz, L.J. Seidman, and et al., “MRI Study of Caudate Nucleus Volume and Its Cognitive Correlates in Neuroleptic-Naivepatients with Schizotypal Personality Disorder,” *American Journal of Psychiatry*, Vol. 159, No. 7, pp. 1190–1197, 2002.

[ 6 ] Clinical Research Center for Dementia, <http://public.crcd.or.kr/Info/Mechanism/Morbidity>, (accessed Jun., 15, 2013).

[ 7 ] Y.S. Lee and H.K. Choi, “A Hippocampus Segmentation in Brain MR Images Using Level-Set Method,” *Journal of Korea Multimedia Society*, Vol. 15, No. 9, pp. 1075–1085, 2012.

[ 8 ] S. Xu, M.S. Tyner, B. Davis, S. Joshi, and G. Gerig, “Group Mean Differences of Voxel and Surface Objects Variation Linear Averaging,” *Proceeding of IEEE Symposium Biomedical Imaging*, pp. 758–761, 2006.

[ 9 ] S. Duchesne, J.C. Pruessner, and D.L. Collins, “Appearance-Based Modelling and Segmentation of the Hippocampus from MR Images,” *Proceeding of the 23rd Annual EBMS International Conference*, pp. 2677–2680, 2001.

[ 10 ] S. Tangaro, N. Amoroso, and M. Antonacci, “MRI Anlysis for Hippocampus Segmentation on a Distributed Infrastructure,” *Proceeding of IEEE Symposium*, pp. 1–6, 2016.

[ 11 ] J.H. So, Y.J. Son, B.K. Choi, Nuwan Madusanka, Y.Y. Choi, K.H. Lee, and et al., “A Software Dsign for 2D and 3D Texture Analysis,” *Journal of Korea Multimedia*

- Society*, Vol. 19, No. 1, pp. 740-743, 2016.
- [12] J.H. So, Y.J. Son, B.K. Choi, H.S. Kim, and H.K. Choi, "GLCM and GLRLM Based Texture Classifier and the Results Analysis on Hippocampus Image," *Journal of Korea Multimedia Society*, Vol. 19, No. 2, pp. 674-677, 2016.
- [13] G. Perlaki, R. Horvath, S.A. Nagy, P. Bogner, T. Doczi, J. Janszky, and et al., "Comparison of Accuracy Between FSL's FIRST and Freesurfer for Caudate Nucleus and Putamen Segmentation," *Scientific Reports* 7, No. 2418, pp. 1-9, 2016.
- [14] R.T. Whitaker, "Volumetric Deformable Models: Active Blobs," *Visualization in Biomedical Computing*, Vol. 2359, No. 1, pp. 122-134, 1994.
- [15] D. Nain, S. Haker, A. Bobick, and A. Tannenbaum, "Multi-Scale 3-D Shape Representation and Segmentation Using Spherical Wavelets," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 26, No. 4, pp. 598-618, 2007.
- [16] G. Gerig, K.E. Muller, E.O. Kistner, Y.Y. Chi, and M. Chakos, "Age and Treatment Related Local Hippocampal Changes in Schizophrenia by a Novel Shape Analysis Method," *Proceeding of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, pp. 653-660, 2003.
- [17] I. Alvarez, J.M. Gorriz, J. Ramirez, M. Lopez, C.G. Puntonet, and F. Segovia, "Alzheimer's Diagnosis Using Eigenbrains and Support Vector Machines," *Journal of Electronics Letters*, Vol. 45, No. 7, pp. 342-343, 2009.
- [18] M. Farazi and H. Soltanian-Zadeh, "Shape Analysis of Hippocampus in Temporal Lobe Epilepsy Using Signed Poisson Mapping," *Proceeding of Pattern Recognition and Image Analysis, 2017 3rd International Conference*, pp. 4013-4016, 2016.
- [19] S. Tangrao, N. Amoroso, M. Antonacci, M. Boccardi, M. Bocchetta, and A. Chincarini, and et al., "MRI Analysis for Hippocampus Segmentation on a Distributed Infrastructure," *Proceeding of Medical Measurement and Applications, 2016 IEEE International Symposium*, pp. 1-6, 2016.
- [20] X. Zhou, Z. Liu, Z. Zhou, and H. Xia, "Study on Texture Characteristics of Hippocampus in MR Images of Patient with Alzheimer's Disease," *Proceeding of Biomedical Engineering and Informatics, 2010 3rd International Conference*, pp. 593-596, 2010.
- [21] X. Li, H. Xia, Z. Zhou, and L. Tong, "3D Texture Analysis of Hippocampus Based on MR Images in Patients with Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment," *Proceeding of Biomedical Engineering and Informatics, 2010 3rd International Conference*, pp. 1-4, 2010.
- [22] S. Tangrao, N. Amoroso, M. Antonacci, M. Boccardi, M. Bocchetta, and A. Chincarini, et al., "Long-Axis Specialization of the Human Hippocampus," *Proceeding of SCI*, pp. 230-240, 2013.



**최 부 경**

인제대학교 의료영상 기술 연구실(MITL: Medical Image Technology Laboratory) 소속 연구원으로 활동하고 있으며, 컴퓨터공학으로 2017년 공학사 학위를 취득하였다. 현재 인제대학교 대학원 디지털 항노화 헬스케어 학과에서 석사과정을 진행하고 있다. 관심분야는 컴퓨터그래픽스, 영상 처리 및 분석이며, 이를 의료영상에 적용하기 위한 연구를 진행하고 있다.



**Nuwan Madusanka**

인제대학교 의료영상 기술 연구실(MITL: Medical Image Technology Laboratory) 소속 연구원으로 활동하고 있으며, 2011년에는 스리랑카의 Uva Wellassa 대학교에서 공학사 학위를 취득하였으며, 2015년에는 인제대학교에서 석사학위를 취득하고, 현재 박사과정을 진행하고 있다. 관심분야로는 컴퓨터그래픽스, 영상처리 및 분석이며, 이를 활용한 다양한 연구를 진행하고 있다.



**소 재 홍**

인제대학교 의료영상 기술 연구실(MITL: Medical Image Technology Laboratory) 소속 연구원으로 활동하고 있으며, 컴퓨터공학으로 2017년 공학사 학위를 취득하였다. 현재 인제대학교 대학원 디지털 항노화 헬스케어 학과에서 석사과정을 진행하고 있다. 관심분야는 컴퓨터그래픽스, 3차원 가시화, 영상 처리 및 분석이며, 의료영상을 기반으로 한 다양한 연구를 진행하고 있다.



**최 흥 국**

인제대학교 컴퓨터공학부 교수로 활동하고 있으며, 인제대학교 의료영상 기술 연구실(MITL: Medical Image Technology Laboratory)을 운영하고 있다. 1988년과 1990년에 스웨덴의 Linköping University에서 공학사, 공학석사를 취득하였으며, 1996년에는 Uppsala University에서 공학박사를 취득하였다. 관심분야는 컴퓨터그래픽스, 멀티미디어, 영상처리 및 분석이다.



**손 영 주**

인제대학교 의료영상 기술 연구실(MITL: Medical Image Technology Laboratory) 소속 연구생으로 활동하고 있으며, 2018년 2월 컴퓨터공학의 공학사 학위 취득을 예정하고 있다. 관심분야는 영상 처리 및 분석, 유저 인터페이스이다.