

# 신경핵의학에서의 영상 정합과 융합의 이용

울산의대 서울아산병원 핵의학과

김재승, 임기천

## Application of Image Registration in Nuclear Neuroimaging

Jae Seung Kim, M.D., Ki Chun Im

Department of nuclear medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

### Introduction

뇌는 다른 신체부위와 달리 생리적인 상태에 따른 움직임이 적고 뇌혈류영상이나 뇌대사영상 및 MR영상에서 뇌의 주요 구조인 회백질이 다른 조직과 뚜렷이 구분되므로 소프트웨어를 이용한 기능적영상과 해부학적 영상의 정합이 신경계 분야에서 가장 먼저 적용되어 현재 그 이용이 늘고 있다.

이러한 기능적 영상과 해부학적 영상의 정합은 임상적으로 기능적 영상에서의 정확한 관심영역 설정, 기능 및 해부학적 정보의 통합적 제공, 부분체적 효과 교정등에 이용되어 왔으며 최근에는 치료계획 수립과 voxel based analysis를 이용한 병태생리 연구 등에서도 그 이용이 증가하고 있다.

여기서는 SPECT/PET 영상과 MR 영상의 정합에 대한 기본적인 원리와 임상적 응용분야 및 영상정합의 이용시 고려해야 할 부분에 대해 기술하고자 한다.

### General scheme of image registration

#### 1. Classes of applications

##### A) Intrasubject, intramodality

동일한 환자의 서로 다른 시기나 상태에서 얻은 동일한 SPECT나 PET영상을 정합한다.

##### B) Intrasubject, intermodality

동일한 환자의 SPECT나 PET영상을 CT나 MRI영상과 같은 해부학적 영상에 정합하거나 서로 다른 방사성 추적자를 이용한 핵의학 영상에 정합한다.

##### C) Intersubject, intramodality

서로 다른 환자나 정상인에서 같은 방법으로 얻어진 SPECT나 PET영상을 정합한다.

##### D) Intersubject, intermodality

서로 다른 환자나 정상인에서 같은 방법으로 얻어진 SPECT나 PET영상을 MR template에 정합하거나 이를 다시 개개인 MR영상과 정합한다.

#### 2. Transformation of image

##### A) Rigid body (linear) transformation

Using of 9 parameter (3 rotations, 3 translations, 3 magnifications)

##### B) Elastic (non-linear) transformation

Global affine transformation,  
Constrained local deformation

Corresponding Author: Jae Seung Kim, M.D.,  
Department of nuclear medicine,  
Asan medical center,  
University of Ulsan College of Medicine  
388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu,  
Seoul, 138-736, Korea  
Tel: 02-3010-4594  
Fax: 02-3010-4588  
E-mail: jaeskim@amc.seoul.kr

### 3. Similarity measure

#### A) Landmark measures:

Using external or internal fiducial marker

#### B) Surface or edge measures

#### C) Voxel intensity measures:

Principal axes,

Minimum intensity difference,

Cross-correlation,

Minimum variance,

Voxel intensity histogram

## Clinical Applications of Image Registration

### 1. Intrasubject, intramodality registration

Ictal-Interictal SPECT의 감산영상처럼 동일한 환자의 서로 다른 시기나 상태에서 얻어진 SPECT나 PET영상들에서 시간이나 상태변화에 따른 국소변화를 평가하기 위해 영상정합과 감산을 이용하며 linear transformation에 의해 빠르고 쉽게 수행할 수 있다. 이때 검사시 투여한 동위원소의 양에 따라 뇌의 각 voxel계수가 달라지므로 계수정규화 과정을 거쳐야한다.

### 2. Intrasubject, intermodality registration

SPECT나 PET영상을 동일한 환자의 MR영상 등과 정합하여 기능적 영상에서 발견된 병소의 정확한 해부학적 위치와 범위 등에 대한 정보를 얻고 동일한 환자에서 기능적 영상소견과 해부학적 영상소견의 차이 및 상관관계를 평가하기 위해 이용된다. 현재 임상적으로 가장 많이 이용되고 있는 분야로 linear transformation으로 빠르고 쉽게 수행할 수 있다.

일반적으로 뇌종양의 재발 혹은 악성변화와 방사선 피사의 감별처럼 SPECT나 PET 영상의 해석시 정확한 해부적 위치나 변화에 대한 정보를 얻기 위해 이용되고 있으나 뇌종양의 환자에서 정위적 생검(stereotactic biopsy)이나 영상유도하 방사선 치료시의 성적을 높이고 합병증을 감소시키는데도 그

이용이 증가하고 있다. 또한 간질환자에서 Ictal-interictal SPECT의 감산영상을 동일한 환자의 MR영상에 정합하는 방법(Subtracted Ictal-interictal SPECT Coregistered to MR, SISCOM)은 간질발생병소의 국소화와 침습적 뇌파검사나 간질수술의 성적을 향상시키는데 기여하며 수용체 영상 등에서 정량적 분석시 동일한 환자의 MR 영상을 정합하여 해부학적 영상을 기준으로 관심영역을 정확히 설정하는데 이용된다.

### 3. Intersubject, intramodality registration

동일한 질병이나 상태를 갖고 있는 환자군 혹은 개인의 SPECT나 PET영상에서 정상군이나 다른 질병군과의 차이를 평가하고 진단하는데 이용된다. 현재 그 이용이 증가하고 있는 Statistical parametric mapping (SPM), Human brain atlas (HBA), Brain registration and analysis of SPECT studies (BRASS), Three dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP, Neurostat) 등의 voxel based analysis 방법은 환자군이나 정상군의 SPECT/PET영상을 다양한 linear transformation과 non-linear transformation의 registration algorithm을 이용하여 reference template에 정합(anatomical standardization)한 후 방사선 계수를 정규화하여 voxel단위로 방사적 추적자의 분포변화를 평가 할 수 있는데 기존의 육안적 분석이나 수동적 관심영역 설정에 의한 정량적 분석의 단점인 분석자간의 오차와 상대적으로 낮은 재현성을 향상시켜 분석결과와 객관성을 높이는데 유용하다.

이와 같이 서로 다른 환자의 SPECT/PET영상을 공간적, 계수적 정규화를 통해 voxel단위로 분석하는 방법은 뇌혈류 SPECT나 PET을 이용한 뇌활성화 연구와 치매, 간질, 정신병 등의 병태생리 연구뿐만 아니라 환자 개개인의 영상에서 이들 질환을 정확하고 객관적으로 진단하는데 유용하며 도파민 수용체나 운반체 등의 뇌수용체 SPECT/PET영상을 분석하고 평가하는 데에도 그 이용이 증가하고 있다.

### 4. Intersubject, intermodality registration

서로 다른 질병이나 상태의 환자군에서 얻어진

기능적 영상과 해부학적 영상의 정합은 Reference template에 환자군의 SPECT/PET영상을 정합하여 정상군과 비교 평가하는 voxel based analysis 방법에서 얻어진 결과를 MR template나 환자개인의 MR영상에 재정합하여 2D/3D display하는데 이용되며 Statistical probabilistic mapping (SPAM)이나 3D-SRT 등과 같이 reference template에 해부학적 혹은 통계학적 바탕 하에 관심영역(volume of interest, VOI)을 설정한 후 환자군이나 정상군의 영상을 자동분석(automated and operator-independent VOI analysis)하는데도 이용할 수 있다.

### 5. Indirect use of registered data

치매환자와 같이 퇴행성 뇌질환 환자들의 뇌는 위축성 변화를 보이는데 뇌위축으로 변형된 뇌피질은 SPECT나 PET영상에서 부분체적 효과로 인해 실제보다 뇌혈류나 대사감소를 과장시킨다. 따라서 뇌위축이 동반된 환자의 SPECT/PET영상 분석시 MR영상처럼 고해상도의 영상을 정합하여 뇌위축 정도를 평가하고 이를 부분체적 효과 교정에 이용한다.

## Pitfall in Clinical Use and Solution

### 1. 영상정합의 정확성 평가

다양한 영상정합 방법이나 소프트웨어들의 정확도 평가는 Gold standard가 없기 때문에 주로 fiducial marker를 이용한 비교나 정합방법간의 비교 및 재현성 측정으로 수행되고 있지만 실제 임상에서 환자 개개인의 영상에 이를 쉽게 적용할 수 없다. 그러나 환자 개개인의 SPECT/PET 영상과 MR영상을 정합한 융합영상에서는 그 일치성을 육안적으로 쉽게 판단할 수 있고, 두 가지 영상의 불일치가 있을 경우 기능적, 해부학적 영상에 익숙한 핵의학 의사는 3D-orthogonal display를 이용하여 정합된 영상을 더욱 세밀하게 수동으로 교정할 수 있다.

### 2. Display

SPECT/PET영상을 T2 강조영상, Flare영상 혹은 Gadolinium 조영 T1강조영상등에 정합한 융합영상

에서는 MR영상에서의 병변이 일반적으로 white color(고신호 병변)를 보이므로 고신호의 MR병변이 융합영상에서 투사되어 기능적 이상부위의 정도를 과장할 수 있다. 따라서 융합영상을 해석시에는 정합된 각 영상을 병렬로 display하여 비교하는 것이 도움을 준다. 또한 융합영상의 color display는 window level과 width에 따라 병변을 과장할 수 있으므로 적절한 조절이 필요하고 slice별보다는 전체 영상에서 조절하는 것이 좋다.

### 3. 영상정합 방법에 따른 분석 결과의 차이

다양한 Voxel based analysis방법들은 서로 다른 registration algorithm과 공간 정규화할 reference template 및 통계학적 추론 방법을 적용하고 있기 때문에 영상검사방법이나 분석환자의 상태에 따라 병변의 위치와 범위 및 그 정도가 서로 다른 결과를 보일 수 있는 것으로 알려져 있다. 일례로 SPM을 이용하여 심한 뇌위축이나 국소 해부학적 변화가 동반된 환자의 FDG PET영상을 분석하는 경우에는 registration error에 의한 pseudo-metabolic reduction이 주로 뇌실 주위나 interhemispheric fissure주위 및 변형된 뇌피질 주위에서 나타날 수 있고 SPM은 통계학적 검정시 voxel의 intensity와 extent를 동시에 분석하기 때문에 voxel의 intensity만을 분석하는 다른 voxel based analysis나 automated VOI analysis방법에 비해 병변 검출의 예민도가 떨어지는 것으로 알려져 있다.

따라서 SPECT나 PET영상을 영상정합에 의한 방법으로 분석시 그 특성이나 다른 방법과의 차이에 대해 이해하는 것은 얻어진 결과를 올바르게 해석하는데 중요하다.

### 4. 계수 정규화에 따른 차이

SISCOM이나 voxel based analysis 등을 이용하여 서로 다른 SPECT/PET영상을 비교 분석할 때는 영상을 구성하는 각 voxel의 방사능계수를 개인간 혹은 상태에 따라 차이가 가장 적은 부위의 방사능계수에 정규화하여 국소 뇌혈류나 뇌대사의 변화를 평가하게 된다. 일반적으로는 전체 뇌계수를 reference로 하

여 계수정규화를 하나 국소 뇌혈류나 뇌대사가 광범위하게 변화하는 질환이나 상태(치매환자나 간질발작기 등)에서는 국소변화의 정도가 저평가되거나 병변 검출의 예민도가 감소 될 수 있다. 이런 경우 정상군이나 기저상태와 비교시 상대적으로 뇌혈류나 뇌대사의 변화가 적은 부위(소뇌 등)를 reference로 하여 계수정규화 하는 것이 도움이 된다.(Fig. 1)

위양성의 결과를 보일 수 있고 고해상도 PET 영상에서 smoothing을 많이 하게되면 위음성의 결과가 나올 수 있다.

또한 SPECT나 PET영상을 SPM 등으로 분석시에는 뇌를 구성하는 voxel중 통계학적 분석에 포함시킬 voxel (즉 회백질)을 추출해야 하는데 threshold를 0.1에서 1까지 다양하게 할 수 있다. 이때 threshold

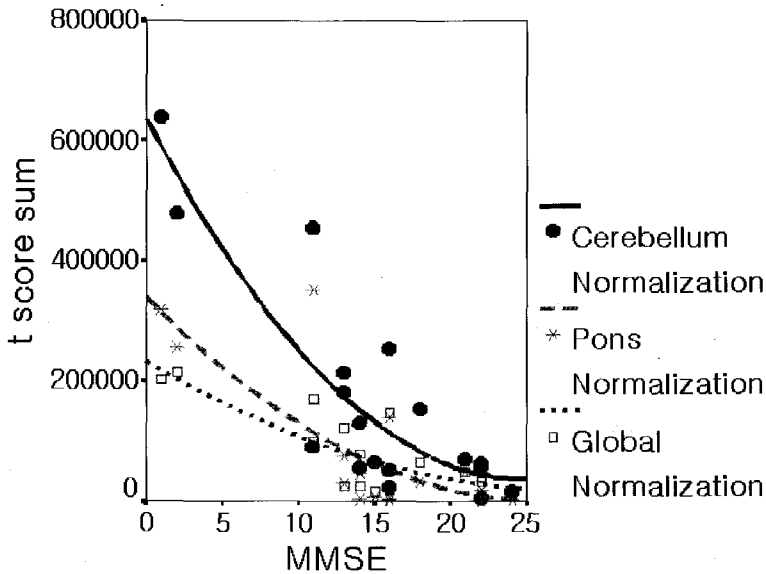


Fig 1. Correlation of t score sum in AD vs MMSE. Solid circle denote cerebellum normalization, star denote pons normalization open square denote global normalization.

5. Pre- & post-processing에 따른 차이

SPECT나 PET영상을 Reference template에 영상 정합후 정규화하여 voxel based analysis(SPM 등)하기 위해서는 환자 개인의 형태학적 차이에 따른 오차를 최소화하고 신호잡음비(SNR)를 증가시키기 위해 가우시안 필터를 이용하여 smoothing을 하게 되는데 이때 SPECT나 PET영상의 해상도에 따라 Full Width at Half Maximum (FWHM)을 적절하게 선택해야 된다. 즉 SPECT와 같이 상대적으로 저해상도 영상에서 smoothing을 적게하면 잡음이 높아

를 너무 높이면(0.8이상) 국소 뇌혈류나 뇌대사가 매우 감소된 회백질의 voxels은 통계분석에 포함되지 않아 위음성의 결과를 보일 수 있으므로 심한 국소 병변이 있는 환자의 경우 0.4-0.5가 권장되고 있다.

References

1. Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, Lau DYH. Image registration: an essential tool for nuclear medicine. Eur J Nucl Med 2002;29:559-77.
2. Sabbah P, Foehrenbach H, Duterte G, et al,

- Multimodal anatomic, functional, and metabolic brain imaging for tumor resection. *J Clin Imaging* 2002;26:6-12.
3. Van Laere KJ, Warwick J, Versijpt J, et al. Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data: an ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods. *J Nucl Med* 2002;43:458-69.
  4. Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner. spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 2001;14:486-500.
  5. Barnden L, Kwiatek R, Lau Y, H, et al. Validation of fully automatic brain SPET to MR co-registration. *Eur J Nucl Med* 2000;27:147-54.
  6. Davatzikos C, Li HH, Herskovits E, Resnick S. Accuracy and sensitivity of detection of activation foci in the brain via statistical parametric mapping: a study using a PET simulator. *Neuroimage* 2001;13:176-84.
  7. Myers R. The application of PET-MR image registration in the brain. *Br J Radiol* 2002;75:S31-S35.
  8. Kang KW, Lee DS, Cho JH, et al. Quantification of F-18 FDG PET images in the temporal lobe epilepsy patients using probabilistic brain atlas. *Neuroimage* 2001;14:1-6.
  9. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of F-18 FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548-57.
  10. Wong JCH, Studholme C, Hawkes D, Maisey MN. Evaluation of the limits of visual detection of image misregistration in a brain F-18 FDG PET-MRI study. *eur J Nucl Med* 1997;24:642-50.
  11. Acton PD, Mozley PD, Kung HF. Logistic discriminant parametric mapping: a novel method for the pixel-based differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1413-23.
  12. Juh RH, Kim JS, Im KC, et al. Different Metabolic Patterns of Parkinsonism: Analysed by Statistical Parametric Mapping (SPM). Abstract of BrainPET03, 2003.
  13. Im KC, Kim JS, Juh RH, et al. SPM Analysis of FDG PET Images in Alzheimers Disease: Differences according to Reference Regions for Count Normalization. Abstract of BrainPET03, 2003.
  14. Juh RH, Kim JS, Lim JH, et al. Automatic coregistration method with standard MR template enhances the usefulness of I-123 IPT SPECT in the evaluation of Parkinson's disease. Abstracts of Brain03, 2003.
  15. Ito H, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Mapping of cerebral D2 dopamine receptors in man using C-11 raclopride: PET with anatomic standardization technique. *Neuroimage* 1999;9:235-42.
  16. Soonawala D, Amin T, Ebmeier KP, et al. Statistical parametric mapping of Tc-99m HMPAO SPECT images for the diagnosis of alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *Neuroimage* 2002;17(3):1193-202.
  17. Stamatakis EA, Glabus MF, Wyper DJ, Barnes A, Wilson JTL. Validation of statistical parametric mapping (SPM) in assessing cerebral lesions: a simulation study. *Neuroimage* 1999;10:397-407.