

Alzheimer's Disease의 대사영상패턴 분석

가톨릭대학교 *의공학교실, †정신과학교실, ‡핵의학과

주리형* · 이창욱† · 정용안† · 최보영* · 서태석*

알츠하이머병에서는 전산화 단층촬영영상이나 자기공명영상을 이용하여 구조적, 비특이적 뇌 위축등의 병변을 진단할 수는 있으나 뇌 당대사 및 혈류 분포에 의한 이상 유무를 진단하기 위해서는 단일광자방출 단층촬영술 (single photon emission computed tomography, SPECT) 이나 양전자 방출 단층촬영술 (positron emission tomography, PET)을 이용한 국소 뇌혈류나 뇌 당대사 변화를 관찰한 진단이 필수적이다. 따라서 SEPCT나 PET영상 위에 직접 관심영역(region of interest, ROI)를 그려서 ROI를 관찰하여 해부학적 뇌위축과 국소 뇌혈류나 뇌 당대사 변화를 분석하였으나 ROI 방법은 주관적인 영향과 많은 분석 시간을 요하는 단점이 있다. 따라서 통계적 분석 방법을 이용한 맵핑방법으로 voxel based morphometry 방법을 수행하였고 MMSE 값을 분산분석변수로 하여 영상분석하여 ^{18}F -labeled 2-deoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET)-CT 영상을 분석하였다. MMSE 값을 변수로 분석한 voxel based morphometry 방법에서는 MMSE 값에 의한 대사저하의 변화는 무의미하였다. 알츠하이머병에서는 측두두정엽(temporoparietal cortex)의 cerebral blood flow, oxygen utilization, glucose metabolism은 줄어들고, 일차시각피질,일차감각피질,기저핵,시상,소뇌는 유지되며 voxel based morphometry 방법은 알츠하이머병을 분석하는데 유용한 분석방법이다.

중심단어: 알츠하이머병, voxel based morphometry

서 론

알츠하이머병 (Alzheimer's disease, AD)은 기억력을 포함한 지적 기능의 손상을 가져오는 노인성 질환의 하나로 인지 기능의 이상이 뚜렷하게 나타나지 않는 질병의 초기에는 기존의 임상진단기준들을 이용한 진단의 정확도가 75%에 불과하며 해부학적 영상을 이용한 구조적인 병변에 의한 치매를 감별하고 치매 선별검사인 간이정신상태 검사(Mini Mental State Examination, MMSE)를 통하여 지남력, 기억력, 주의집중 및 계산능력과 언어와 시공간능력을 평가하는 항목들로 임상분류 기준을 정하고 총점을 30점으로 하여 MMSE 24-30점은 Mild Cognitive Impairment (MCI), MMSE 20-23점은 Mild AD, MMSE 10-19은 Moderate AD, MMSE 0-9점은 Severe AD로 구분하여 진단하며 대부분 10년 이내에 이와 같이 병의 속도가 진행된다고 Jeffrey 등은 보고하고 있다. AD병은 전산화 단층촬영영상이나 자기공명영상을 이용하여 구조적, 비특이적 뇌 위축등의 병변을 진단할 수는 있으나 뇌 당대사 및 혈류 분포에 의한 이상 유무를 진단하기 위해서는 단일광자방출 단층촬영술 (single photon emission computed tomography, SPECT) 이나 양전자 방출 단층촬영술 (positron emission tomography, PET)을 이용한 국소 뇌혈류나 뇌 당대사 변화를 관찰한 진단이 필수적이다. 이전에 수행되었던 AD병의 구조적 뇌위축을 동반한 경우에는 SEPCT나 PET영상 위에 직접 관심영역(region of interest, ROI)를 그려서 ROI를 관찰하여 해부학적 뇌위축과 국소 뇌혈류나 뇌 당대사 변화를 분석하였으나 ROI 방법은 주관적인 영향과 많은 분석 시간을 요하는 단점이 있다. 따라서 통계적 분석 방법을 이용한 맵핑방법으로 voxel based morphometry 방법을 수행하였고 MMSE 값을 분산분석변수로 하여 영상분석하여 ^{18}F -labeled 2-deoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET)-CT 영상을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

10명의 AD 환자군(mean age: 72.7±6.62, M/F:2/8)을 대상으로 MMSE 22점으로 모든 환자군은 mild AD에 해당하였으며 ^{18}F -FDG PET/CT와 MRI를 시행하였다. ^{18}F -FDG PET 영상은 biograph PET/CT (SIEMENS, Knoxville, TN, USA) 스캐너를 이용하여 3D 모드에서 영상을 얻었다(Fig. 1). 영상은 128×128 매트릭스에 63 슬라이스의 단면영상을 갖고 각 화소크기는 1.72mm×1.72mm이고 절편두께는 2.43mm로 하였다. CT 투과스캔을 얻어 감쇠보정(segmented attenuation correction : SAC)을 시행하였으며 370-925 MBq(10-25 mCi)의 ^{18}F -FDG를 정맥 주사하여 15분 동안 스캔하여 방출 영상을 얻었고 (emission/transmission: 15분/5분) 모든 영상은 OSEM(ordered subset expectation maximization) 방법으로 영상재구성 하였다.(16 subsets, 6 iteration reconstruction).

2. 뇌영상 분석

영상은 Matlab (Mathworks Inc., USA)상에서 구현되는 SPM (Statistical Parametric Mapping, Institute of Neurology, University College of London, UK)를 이용하였다. CTI 포맷의 PET 영상은 헤더 정보와 영상정보를 분리하여 ANALYZE 파일 포맷으로 변환하였고, 각 대상자에 대한 움직임과 파일크기에 대한 교란변수들을 교정하기 위해 정합 보정하고 모두 동일한 PET 표준 공간으로 공간 정규화(spatial normalization)하였다. 16개 성분을 가진 벡터로 affine 하였고 신호 대 잡음비를 높이기 위해 12mm의 FWHM(full width half maximum)을 갖는 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩 적분(convolution)하여 편평화 하였다.

1) Realignment와 coregistration: 영상의 realignment는 각 영상에서 9 rigid-body transformation parameter 설정에 의해 수행되고 기준으로 설정하는 영상과의 평균제곱차를 최소화하기 위한 파라미터를 결정한다. 따라서 X, Y, Z에서 rotation, translation, scaling 변형을 위한 초기 파라미터를 결정하기 위해 iteration 방법으로 realign을 시행하고 현재 설정된 파라미터를 이용하여 최적의 조건을 갖는 cost-function 모델로 만들어낸다. trilinear interpolation 방법으로 8 복셀의 중심에 평균무게 중심을 실어 샘플링 함으로써 X, Y, Z방향에서 전체 복셀에 의해 변형되는 영상보다 보다 평편화된 영상을 얻을 수 있으며 복셀 크기 2×2×2 mm로 재 슬라이싱하고 0.75 quality factor를 갖도록 coregistration하였다. SPM2를 이용한 영상융합은 trilinear interpolation 방법으로 reslice 하고 normalized mutual information 방법으로 영상융합 하였다.

2) spatial normalization 과 smoothing (공간정규화와 평편화): 공간정규화는 SPM2에서 각 영상의 볼륨을 Montreal Neurological Institute (McGill University, Montreal, Quebec, Canada)에서 제공하는 standard templates 에 정합하기 위해 least square 방법을 사용해서 비선형 16 parameter affine transformation 방법으로 수행하였다. 복셀 크기는 2×2×2 mm로 공간 정규화하고 그 결과로 나온 볼륨을 FDG-PET 템플릿 영상의 (x, y, z) 바운딩 박스를 (7, 9, 7)에 포함되도록 하고 AC선에 대한 상대적 볼륨을 -78:78 mm, -112:76 mm, -50:85 mm로 하였다. 템플릿 영상에 최적의 조건으로 정합하기 위해서 16-parameters로 affine transformation 하였고 영상 융합을 수행할 때 가중치(weighting)를 주지 않았으며 weighting template 를 사용하지 않았다. 25mm의 cutoff로 16 nonlinear iteration 방법으로 medium nonlinear regularization하였고 3-dimensional piece-wise nonlinear matching에 의해 보다 정교한 해부학적 스케일을 조정하여 평편화 시켰으며 isotropic Gaussian kernel 로 중첩적분하여 신호대 잡음비(signal-to-noise ratio)를 높이기 위해서 FWHM(full width at half maximum)을 12mm로 하였다. PET 영상은 주사된 방사능과 뇌 전체의 방사능의 차이를 배제하기 위해 비례변환(proportional scaling)으로 뇌 전체의 평균 혈류에 맞춰 화소의 평균 방사능 값이 50이 되도록 계수 정규화(global normalization) 하였으며 환자군과 정상군 간의 집단 비교를 시행하여 통계적 결과를 MNI (Montreal Neurologic Institute, McGill University, CA)에서 제공하는 평균 MR template에 디스플레이하여 분석하였다.

3. 통계분석

SPM을 이용하여 AD 그룹을 22명의 정상인 그룹과 정상인을 unpaired t-test로 분석하여 국소 뇌 포도당 대사에 의한 혈류 변화의 분포를 uncorrected 0.001, uncorrected 0.01로 변화시키면서 $P < 0.01$ 에서 복셀이 연속적으로 100 복셀 이상일 때 cluster가 유의미하도록 간주하였다(extent threshold $k=100$). 유의미한 복셀이란 유의수준 $P < 0.01$ 에서 height threshold를 만족시키는 복셀들을 말한다. 또한 MMSE는 시간지남력(orientation to time, M1)은 5점만점, 장소지남력(orientation to place, M2)은 5점만점, 기억등록(registration, M3)은 3점 만점, 집중 및 계산력(attention and calculation, M4)은 5점, 기억회상(recall, M5)은 3점, 언어와 시공간 능력(language and visuospatial function, M6)은 9점 만점으로 총 30점을 기준으로 MMSE 값을 각각의 환자군의 분석 변수로 삼아 covariation 하여 통계분석하고 피질과 신 피질영역에서 유의수준을 만족시키는 영역을 위치(lesion)별로 나누어 각 환자그룹이 정상인 보다 대사저하가 일어나는 영역과 증가되는 영역을 찾고 영역별 백분율과 Z 값을 산출하였다.

결 과

1. Group analysis between control subjects and AD

AD 환자와 정상인 그룹과의 비교는 p-value 0.01에서 extent threshold 100 복셀로 분석하였다. 피질영역에서는 양측 측두 두정엽(both temporoparietal)과 양측 전두엽 피질(both frontal cortex), 양측 시상(thalamus) 그리고 미상핵(both caudate)에서 대사저하가 있었다. 전두엽 피질은 voxel level에서 Z 값이 $Z=2.82$ 에서 $Z=4.13$ 에 이르며 10명중 6명에서 extent하게 정상 그룹 보다 감소하여 60%가 hypometabolic pattern을 보였고, 두정엽 피질에서는 voxel level에서 Z 값이 $Z=3.74$ 에서 $Z=5.38$ 에 이르며 10명중 9명에서 extent하게 감소하여 90%가 hypometabolic pattern을 보였다.

Table 1. Regions, values of voxel and coordinates of the significant clusters with decreased metabolism in patients with AD compared with control subjects.

	voxel level	voxel p(unc)	Talairach coordinates {mm}			Region
			x	y	z	
AD<Normal	5.74	0.000	-42	36	-12	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 11
	5.40	0.000	-16	60	14	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus
	5.38	0.000	-42	30	-4	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus
	3.49	0.000	-10	-64	8	Left Cerebrum, Occipital Lobe, Cuneus
	3.47	0.000	4	-40	28	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Cingulate Gyrus, Gray Matter, Brodmann area 31
	5.89	0.000	14	-60	6	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Posterior Cingulate

측두엽 피질의 voxel level에서는 Z 값이 $Z=3.66$ 에서 $Z=5.22$ 에 이르며 10명중 8명의 환자가 정상인에 비해 extent하게 감소하여 90%가 hypometabolic pattern을 보였다. 미상핵에서는 voxel level에서 Z 값이 $Z=3.53$ 에서 $Z=4.51$ 에 이르도록 나타났고 10명중 8명에서 감소하여 80%가 hypometabolic pattern을 보였다. 시상은 voxel level의 Z 값이 $Z=4.69$ 로 10명중 9명에서 decrease되어 90%가 hypometabolic pattern을 보였다.

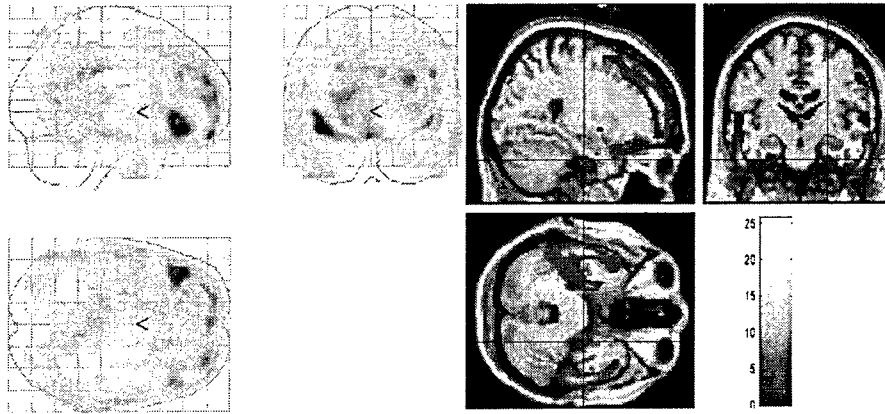


Fig.1. SPM analysis results superimposed onto an MRI template. Areas with decreased regional glucose metabolism in the patients with AD in comparison to the healthy controls are presented in hot color (uncorrected $p < 0.01$)

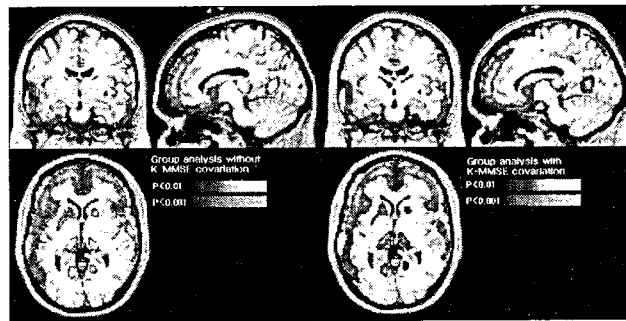


Fig. 2. We obtained that the MMSE co-variation analysis were not significantly different group analysis.

2. MMSE covariation analysis

MMSE 값을 분석 변수로 하여 voxel based morphometry를 수행한 결과 임상지표로 사용되기는 하지만 영상분석에 있어서 MMSE 값은 유의미 하지 않은 결과를 보였다.

참 고 문 헌

1. Jeffrey et al, Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer's disease: A look to the future. Radiology 226:315-336 (2003)
2. Yasuyuki et al, Voxel based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. Neuro biol of aging 25:455-463(2004)

Metabolic impairment pattern analysis of the Alzheimer's disease

Rahyeong Juh*, Changuk Lee[†], Yongan Chung[‡], Boyoung Choe*, Taesuk Suh*

*Department of *Biomedical Engineering, [†]Psychiatry, [‡]Nuclear Medicine,
The Catholic University of Seoul, Korea*

Several MRI studies have reported reductions in temporal lobe volumes in Alzheimer's disease (AD). Measures have been usually obtained with regions-of-interest (ROI) drawn manually on selected medial and lateral portions of the temporal lobes, with variable choices of anatomical borders across different studies. We used the automated voxel-based morphometry (VBM) approach to investigate gray matter abnormalities over the entire extension of the temporal lobe in 10AD patients (MMSE 22) and 22 healthy controls. Foci of significantly reduced gray matter volume in AD patients were detected in both medial and lateral temporal regions, most significantly in the right and left posterior parahippocampal gyri. At a more flexible statistical threshold ($P < 0.01$, uncorrected for multiple comparisons), circumscribed foci of significant gray matter reduction were also detected in the right amygdala/entorhinal cortex, the anterior and posterior borders of the superior temporal gyrus bilaterally, and the anterior portion of the left middle temporal gyrus. These VBM results confirm previous findings of temporal lobe atrophic changes in AD, and suggest that these abnormalities may be confined to specific sites within that lobe, rather than showing a widespread distribution.

Key Words: Alzheimer's disease, voxel based morphometry