

# 뇌기능 양전자방출단층촬영영상 분석 기법의 방법론적 고찰

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실 핵의학과  
박해정

## Methodological Review on Functional Neuroimaging Using Positron Emission Tomography

Hae-Jeong Park, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Advance of neuroimaging technique has greatly influenced recent brain research field. Among various neuroimaging modalities, positron emission tomography has played a key role in molecular neuroimaging though functional MRI has taken over its role in the cognitive neuroscience. As the analysis technique for PET data is more sophisticated, the complexity of the method is more increasing. Despite the wide usage of the neuroimaging techniques, the assumption and limitation of procedures have not often been dealt with for the clinician and researchers, which might be critical for reliability and interpretation of the results. In the current paper, steps of voxel-based statistical analysis of PET including preprocessing, intensity normalization, spatial normalization, and partial volume correction will be revisited in terms of the principles and limitations. Additionally, new image analysis techniques such as surface-based PET analysis, correlational analysis and multimodal imaging by combining PET and DTI, PET and TMS or EEG will also be discussed. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):71-77)

**Key Words** : PET, neuroimage analysis, statistical parametric mapping, multimodal imaging

### 서 론

다양한 뇌 영상 기법의 개발과 영상 분석 기술의 현저한 진보로 인해 뇌 연구에 있어서 영상이 차지하는 비중이 매우 높아졌다. 뇌기능을 탐지하기 위한 도구에는 삼차원 분포를 추정할 수 있는 고해상도 뇌파(EEG), 뇌자도(EMG)나 최근에 등장하여 소아 연구에 응용되기 시작하는 광학용 NIRS(Near Infrared Spectroscopy) 등이 있으나 뇌기능을 측정할 수 있는 대표적 영상 기법은 양전자방출단층촬영영상(PET)과 자기공명영상(MRI)이다. 1980년대 초부터 뇌기능 매핑을 활발히 담당해 오던 양전자방출영상촬영기법은 1990년대 초반 기능성자기공명영상(functional MRI)의 등장으로 뇌인지 기능 연구 분야 보다는 수용체-리간드 결합 등의 분

자 수준의 활동을 영상화하는데 핵심 역할을 담당하고 있다. 자기공명영상을 이용한 뇌영상 기법은 발전속도가 빨라서 다양한 영상 대비를 주는 구조 영상, 조직의 화학적 구성물을 탐지할 수 있는 자기공명분광영상(Magnetic Resonance Spectroscopy), 혈류 변화를 검출하여 뇌기능을 살펴보는 fMRI, ASL(arterial spin labeling) 등의 기능 영상, 그리고 신경다발을 측정할 수 있는 확산텐서영상(diffusion tensor imaging)에 이르기까지 다양하게 사용되고 있다. PET과 MRI는 제공하는 정보의 측면이 다르고 서로 상보적이며 각 영상 기법에 내재한 불확실성을 감소하기 위해 뇌신경과학 연구에서 PET과 MRI가 통합적으로 이용되는 추세이다.

현재, PET과 MRI를 분석하는 기법은 수동 분석에서 컴퓨터를 이용한 분석으로 상당 부분 대체되었고 뇌영상 분석 소프트웨어들이 전 세계적으로 확산되면서 컴퓨터를 이용한 미세 뇌영상 분석 기법이 보편화되고 있다. 미세 뇌영상 분석 기법이 정교해지는 반면에 비전문가 그룹도 접근 가능하도록 단순화 되어 가고 있는데 이러한 추세는 비전문가 그룹이 쉽게 영상 분석을 수행할 수 있다는 장점과 동시에 소프트웨어 내부에 존재하는 여러 가정, 한계성과 복잡성들을 충

- Received: 2007. 4. 19. • Accepted: 2007. 4. 23.
- Address for reprints: Yonsei University College of Medicine, Department of Radiology, #134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea  
Tel: 82-2-2228-2363, Fax: 82-2-393-3035  
E-mail: parkhj@yumc.yonsei.ac.kr

분히 이해하지 못하고 사용하는 경우에는 왜곡된 결과를 얻거나 잘못된 해석을 내릴 수 있는 위험성을 유발한다. 따라서, 분석 기법의 단계별 원리와 한계점을 인지하지 못하고 결과 해석에만 집중하기 쉬운 비전문가 그룹은 특별히 주의를 해야 할 것이다. 본고에서는 PET 영상 분석의 기본 원리를 다시 살펴보고 사용상의 주의점에 대해서 논하고자 한다. 또한 뇌기능 연구에 있어서 다면적 영상 기법의 통합 경향에 대해서 간단히 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 1. 복셀 기반 통계적 모수지도 기법(voxel-based statistical parametric mapping)

가장 전통적인 뇌영상 분석 기법은 관심영역(region of interest) 분석 기법으로서, 연구자가 특정 영역을 정의하고 그 영역내의 패러미터를 그룹간 비교하는 방식인데 최근 들어 축적된 방대한 데이터 양과 객관적이고 미세한 분석의 요구로 컴퓨터를 이용한 영상 분석으로 대체되어 가고 있다. 컴퓨터를 이용한 뇌기능 영상분석기법으로 가장 보편적으로 사용되는 방식은 복셀(픽셀의 3차원적 명칭) 단위의 통계적 모수지도화 기법(Statistical Parametric Mapping)이다. 이는 복셀 하나 하나를 관심영역으로 간주하고 모수적 통계 비교를 수행하여 통계값의 지도를 만들고 추론을 수행하는 것인데 영국의 Wellcome 그룹이 제공하는 소프트웨어 SPM(Wellcome department, UK)<sup>1)</sup>은 복셀 기반 분석의 전체 과정에 대한 개념을 정립하고 보편화시키는 중요한 역할을 수행하였다. 본 원고에서는 SPM 기반 영상분석 결과에 영향을 주는 영상 전처리 과정의 원리와 주의해야 할 점에 대해 살펴보고자 한다.

### 2. 영상 공간 정규화(spatial normalization)

복셀 단위 뇌 영상 연구의 가장 기본이 되는 가정은 비교하고자 하는 복셀 위치가 개인별 뇌 영상들에서 상동이어야 한다는 점이다. 가령 한 피험자의 영상에서의 한 지점이 조가비핵(putamen)이었는데 다른 피험자의 영상에서는 그 지점이 시상(thalamus)이라고 하면 피험자간 차이를 비교하는 것이 의미가 없다. 해부학적 상동이 의미하는 것이 명료하지는 않고 기능적 상동과 꼭 일치한다고 할 수 없지만 일반적으로 뇌 조직의 구조적인 모양과 배치를 기준으로 결정된다. 복셀 단위 뇌영상 분석에서 각 복셀별 상동을 만드는 과정을 공간정규화(spatial normalization) 과정이라고 한다. 이 과정은 특정한 뇌영상 주형(template)에 개인 뇌 영상을 짜 맞추는 과정이라고 할 수 있는데 주형의 각 지점이 짜 맞추어진

후의 개별 뇌 영상에서 동일한 지점을 가리킨다고 가정하게 된다.

개인 뇌영상을 표준 뇌영상 주형에 짜 맞추는 과정을 정합(registration)이라고 하는데 공간정규화는 일반적으로 이러한 정합 기법을 이용하여 수행된다. 공간정규화에 있어서 중요한 속성은 정합 기법과 표준 주형의 종류이다. 보편적으로 사용되고 있는 SPM2에서는 PET 영상의 표준 주형을 제공하고 있는데 이는 서양인 152명(평균 나이 25세)으로 구성된 ICBM T1-강조 평균 영상 좌표계로 변환된 12명의 <sup>15</sup>O-water PET에 FWHM (full-width-half-maximum) 8 mm 인 가우시안 함수로 평활화(smoothing) 처리한 영상이다. 임상에서 많이 측정하는 <sup>18</sup>F-FDG PET 영상과는 다른 영상강도(intensity) 분포를 가질 수 있다는 점을 기억해야 할 것이다. 현재 대부분 정합 알고리즘은 영상 간의 영상강도를 서로 맞도록 추정하는 기법들인데 각 센터마다 영상 기종과 측정 기법이 다르고 연령이나 그룹에 따라 영상강도의 분포가 다르기 때문에 비슷한 영상강도 분포를 갖지 않는 표준 주형은 정합 과정에 오차를 유발하기 쉽다.<sup>2,3)</sup> 동일한 장비에서 영상을 측정하여 영상강도 분포가 비슷하다 하더라도 그룹에 따라 해부학적 구조의 분포가 상당히 차이가 날 수 있다.<sup>4)</sup> 그러므로 뇌영상 표준 주형은 분석하고자 하는 영상들의 평균 영상을 만들어 사용하는 것이 추천된다. 또한 SPM에서 제공한 표준 주형은 평균 25세 성인의 좌표계를 사용하기 때문에 6세 이하 소아의 뇌영상 분석에 사용하기는 한계가 있을 수 있다.<sup>5)</sup> 주형 선택과 함께 정합 기법에 따라서 분석 결과에 차이가 있을 수 있음이 보고 되기도 하였다.<sup>6,7)</sup> 기능 뇌영상 정합에 있어서 주의해야 할 점은 그룹간 영상강도를 비교하려는 분석에서 비교의 대상인 영상 강도를 공간정규화에 사용하고 있어 영상강도가 유사한 쪽으로 상동인 점을 잘못 찾게 되는 문제점이 발생할 수 있다는 점이다. 그렇기 때문에 기능 영상을 본인의 구조영상인 MRI에 정합한 후 그 MRI를 공간 정규화한 변형함수를 기능영상에 적용하여 기능영상의 공간정규화를 수행하는 것이 더 정확한 방법으로 생각된다.

### 2. 영상 강도 정규화(count normalization)

PET영상은 조직간의 대비(contrast)외에도 정량화된 추정치를 얻을 수 있는 장점이 있으나 임상에서 뇌기능을 평가하기 위해 측정하는 핵의학 영상(<sup>18</sup>F-FDG PET이나 <sup>15</sup>O-water PET 영상)은 정량화 추정을 일반적으로 생략하기 때문에 영상강도는 표지자의 상대적인 분포를 의미하게 된다. 이 경우 투여된 방사능 동위원소의 양이나 개인별 특성 또는 개인의 신체 상태 등의 차이로 영상강도의 수준이

달라질 수 있으므로 직접적인 수치 비교는 문제가 될 수 있다. 그렇기 때문에 이를 보완하기 위해 영상강도 정규화 과정을 거치게 된다. 영상강도 정규화가 되면 뇌 영역에서 방사선 표지자의 전체 섭취양(또는 활성화)이 사람마다 일정하다고 가정하고 국소적으로 증감을 보여 주는 영역을 탐구하는 것이 된다. 개별 전역활성도가 일정하다는 가정은 추후 해석에 있어서 중요하므로 기억해 둘 필요가 있다.

영상강도 정규화는 국소활동(regional activity)과 전역활동(global activity)과의 관계를 모델링하는 기법에 따라 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 뇌의 전역 활성도를 계산하고 이를 공변수로 넣어 계산하는 공분산 분석(ANCOVA) 기법<sup>8)</sup>과 각 측정치에 전역 활성도를 나누어 줌으로 비례강도조정(proportional scaling)을 하는 기법<sup>9)</sup>이 있다.

공분산 기법은 국소활동은 전역활동과 독립적이라는 가정하에서, 측정된 영상 강도는 전역활동과 국소활동의 합으로 간주하고 통계적으로 국소활동의 효과를 판단하는 기법이고 비례강도조정기법은 측정된 영상 강도를 전역활성도로 나누어서 활성도를 정규화 하는 기법이다. 일반적으로 전역 활성도는 뇌의 평균 활성도(영상강도)를 사용하는데 비례강도조정기법을 적용한 혈류 영상 정규화는 각 영상 내에서 계산된 전역혈류량은(gCBF)을 대표값 50 mL/min/dL으로 변환하는 전역 증폭율을 계산하여 각 복셀의 영상강도에 곱하여 사용한다. 영상강도 정규화를 위해 전체 뇌영역의 전역 활성도는 국소활성도의 변화에 독립적이라는 가정에 기반하나 25% 이상의 볼륨에서 변화가 있는 경우 영상강도 정규화는 비활성영역에서 상반된 방향으로 결과를 가져 올 수 있다.<sup>10)</sup> 그러므로 이 가정이 위배되는 경우는 결과에 영향을 줄 수 있기 때문에<sup>11)</sup> 전역 활성도를 국소 활성도와 독립적으로 계산하는 방법에 대한 연구도 진행되었다.<sup>10,12)</sup> 뇌 평균 활성도를 이용하여 공간정규화를 하게 되면 위에서 언급하였듯이 전역활성도의 차이를 알 수 없다. 가령, 환자군의 한 영역이 정상인보다 통계적으로 유의한 감소가 검출된 경우 그 영역에서 환자군의 활성도가 감소되었다고 말할 수도 있지만 반대로 환자가 정상인보다 전반적 영역에서는 활성도가 증가하였는데 특정 영역에는 정상인과 변화가 없어도 같은 결과를 가질 수 있게 된다. 이런 문제로 인해 동역학적 기법을 사용하여 정량값을 추정하는 기법이 중요하다. 물론 이를 위해서는 피험자가 장시간 측정을 해야 하는 노력이 필수적이게 된다. 동역학적 모델링 기법에 대해서는 다른 종설에서 그 영역을 다루고 있으므로 본 종설에서는 생략하기로 한다.

#### 4. 평활화(smoothing)

일반적으로 전처리가 끝난 영상 데이터의 경우 가우시안

필터를 적용하여 평활화를 수행한다. 영상데이터에서 평활화를 하는 이유는 크게 네 가지 정도를 들 수 있다. 첫째는, 정합필터(matched filter) 이론에 의하여 예상되는 기능단위의 범위에 맞는 필터를 사용하면 최적의 검출 성능을 보여 줄 수 있다. 둘째는 중심극한정리(central limit theorem)에 의해서 여러 복셀이 합쳐지면서 일반선형모델의 오차 항을 정규분포화 시키게 하고 결과적으로 모수적 통계기법 적용을 더 유리하게 한다. 셋째는 추론에 있어서 가우시안 랜덤 필드 이론을 일반적으로 사용하게 되는데 평활화는 그 이론의 중요한 기능적 단위를 만드는 기본이 된다. 마지막으로 공간 정규화시 발생한 정합 에러를 보정해 줄 수가 있다. 그래서 일반적으로 기능 단위 복셀 사이즈 보다 2-3배 정도 크게 하여 fMRI 는 fwhm 8 mm, <sup>15</sup>O-water PET 은 16 mm 까지 하기도 한다.

#### 5. 부분용적효과 보정

기능 PET영상의 대부분이 대뇌피질의 활성화 변화를 탐지하는데 사용되는데 일반적으로 대뇌피질의 평균 두께는 3 mm이고 감각 운동 영역은 이보다 더 낮은 두께를 가진다. 반면 일반 PET의 해상도는 FWHM 6×6×6 mm 정도 수준으로 한 기능적 단위 안에는 단순히 대뇌 피질의 활성화만을 포함하는 것이 아니라 복셀의 위치에 따라서 뇌척수액과 백질의 활성도가 같이 표현된다. 백질과 뇌척수액 영역은 일반적으로 활성도가 없거나 낮기 때문에 낮은 해상도를 가진 스캐너에 검출 될 때 대뇌피질의 측정값에 영향을 미쳐 실제 대뇌피질의 활성화보다 더 낮은 값을 얻게 한다. 그러므로 뇌기능의 차이와는 상관없이 복셀이 위치한 영역의 해부학적 성격으로 인해 PET영상의 영상강도가 변화 될 수 있다. 이러한 현상을 부분용적효과라고 하는데 이를 보정하는 작업은 정확한 영상 분석을 위해 중요하다.<sup>13)</sup> 해부학적 차이가 없다고 가정할 수 있는 동일인의 뇌 활성화 변화를 연구하거나 동일 그룹에 속하는 사람들의 전후 비교를 수행할 때는 부분용적효과가 크게 영향을 미치지 않을 수 있으나 이 중 그룹 특히 해부학적 부피 감소가 있는 질환군 연구에서는 부분용적효과를 보정하는 것이 필수적이다. FWHM으로 표현되는 공간 해상도보다 2-3배 이상이 되는 크기의 단일 조직 중간에 위치한 작은 크기의 관심영역의 경우는 부분용적효과를 무시할 수 있다. 또한 MRI를 이용하여 관심영역의 부분용적효과 보정을 위해 비교적 좋은 성능을 보여 주는 기법들이 개발되었다.<sup>14)</sup> 하지만 복셀 단위의 교정 방식은 여러 가지로 고려해야 할 부분이 많다.<sup>15,16)</sup> 복셀단위의 부분용적효과 교정 과정은 PET과 MRI를 정합하고 MRI의 세그멘테이션을 이용하여 회질, 백질과 뇌척수액을 구분하여 백질과

뇌척수액에 의한 감쇄 부분만큼을 나눴으로 보정하는 방식이 일반적인데 PET과 MRI간의 정확한 정합과 정확한 MRI 영상의 세그멘테이션이 필수적이다.<sup>17)</sup>

## 기타 영상 분석 기법

### 1. 표면기반 뇌활성 분석 기법(cortical surface-based analysis)

대부분의 뇌영상 분석은 뇌영상이 볼륨의 형태를 가지기 때문에 복셀 단위로 분석을 수행하고 있다. 만일 연구의 관심영역이 대뇌피질인 경우는 대뇌 피질 표면상에서 비교하는 기법인 표면기반분석 기법을 사용할 수 있다. 대뇌피질 표면은 기하학적으로 구 표면과 토폴로지가 같아서 대뇌 피질의 활성을 해당 구 표면에 투사가 가능해 진다. 이러한 표면기반분석 기법은 주로 대뇌 피질의 두께 비교를 하는 구조적 영상 분야에서 발전하였는데 이를 PET 영상 분석에 도입하는 방법을 필자 그룹이 개발하였다.<sup>20)</sup> 표면기반 분석을 위해서 대뇌 피질의 안쪽 백질 경계와 바깥쪽 뇌간액 경계를 정확히 구획하고 안쪽 표면과 바깥쪽 표면에 서로 상응인 점을 찾아서 그 두점 사이를 잇는 경로를 따라 PET 영상의 영상강도 분포를 구한다. 이때 PET 영상강도 분포를 몇 가지 지표로 계산하여 구 표면의 상응점에 할당하여 표면 활성지도를 만들게 된다. 표면으로 투영된 개인별 대뇌피질의 활성지도는 표면기반의 표준 주형으로 변환하여 공간적으로 정규화하고 각 표면의 점마다 통계분석을 수행하여 복셀기반 분석기법과 유사한 추론과정을 거침으로 대뇌피질의 활성도 차이를 판별하게 된다. 이러한 표면 기반 기능영상 분석의 가장 큰 장점은 부분용적효과 보정이 용이하고 뇌곡(sulci)와 같이 숨겨진 부위의 활성도 차이를 효율적으로 가시화 할 수 있다는 점이다.

표면기반분석을 통한 부분용적효과 보정 기법을 소개하기 전에 부분용적효과로 인해 해부학적 요소가 기능 영상에 미치는 영향에 대해 시뮬레이션한 결과를 살펴보자. 좌뇌 측두엽과 전두엽에 볼륨 감소가 있다고 알려져 있는 정신 분열증 환자 그룹과 대조군인 정상인 그룹의 MRI영상에서 회질을 추출한 후 대뇌피질 활성도 1을 할당하고 백질에는 1/4값을 할당한 후 PET 스캐너 해상도에 해당하는 가우시안 필터 FWHM 6×6×6 mm를 적용하여 가상 PET 뇌 활성 영상을 만들었다. 이 모의 PET 뇌 활성 영상들을 표면기반지도화 한 후 정상인과 정신분열증 환자의 표면 활성화지도를 통계 비교하였다. 이론적으로는 양 그룹의 개인 뇌활성 영상이 대뇌 피질의 전 영역에서 모두 동일한 활성도 1을 가져서 그룹간 차이가 없어야 하지만 스캐너의 낮은 해상도로 인해

측정된 활성도 지도 비교에서 통계적으로 유의한 그룹간 차이가 구조적 볼륨감소가 있다고 알려진 측두엽에서 나타났다.<sup>20)</sup> 이는 실제 기능적 활성도에는 차이가 없더라도 해부학적으로 위축이 있는 질환 그룹에서 PET 스캐너에 측정된 활성도가 원래 값보다 감소되어 나타날 수 있음을 보여 주는 결과이다. 그러므로 해부학적 변형이나 볼륨 감소가 있는 환자의 경우는 이러한 부분용적효과를 보정해야만이 정확한 뇌기능의 변화를 평가할 수 있게 된다. 이러한 문제를 해결하기 위해 위에서 시뮬레이션과 동일한 기법으로 부분용적효과의 정도를 계산하여 이를 보정하여 줌으로 원래 활성도를 추정해 낼수가 있다.<sup>20)</sup> 표면영상분석 기법의 또 다른 장점은 복셀기반분석에서 공간정규화 및 평활화 과정에서 필연적으로 발생할 수 있는 추가적인 부분용적효과를 최소화시킬수 있다는 점이다. 일반적인 복셀기반영상 분석은 신호대 잡음비를 높이고 공간정규화 오차를 보정하는 등의 목적으로 추가적인 평활화를 하는 경우가 많고 그러한 경우 불가피하게 부분용적효과를 유발하게 된다. 이는 평활화 관심영역인 회질의 영상강도만 아니라 백질과 뇌간액 영상강도를 합하기 때문이다. 반면에 표면영상기법은 인접한 회질에서만 영상강도를 이용하여 평활화하기 때문에 신호대 잡음비를 높이면서 추가적인 부분용적효과를 최소화 할 수 있다는 장점이 있다. 표면 기반 분석의 단점으로는 대뇌피질이 아닌 피질하 부위 영역 분석에는 적용할 수 없다는 점이다.

### 2. 표면 기반 비대칭 활성도 비교 기법

간질 발작이 있는 경우 특히 비대칭적 간질 근원이 예상되는 경우 간질원을 찾기 위한 방법으로 영상강도의 비대칭성 분석이 있다. 기본 가정은 정상적인 뇌에서는 좌우 활성도가 동일할 것이며 국소화된 간질의 경우 비대칭성이 높아질 것이라는 점이다.<sup>18)</sup> 그런 측면에서 양쪽 대뇌 반구에 국소원이 있는 경우 이러한 기법은 적용할 수 없게 되는데 양쪽 대칭 간질 병소를 찾기 위해서는 정상인 영상 데이터 베이스가 필요하게 된다.<sup>19)</sup> Muzik 박사 그룹은 이러한 비대칭분석을 대뇌피질 표면에서 수행하여 좌우 상동 지점을 찾기 용이하게 하여 국소원 추정이 가능하게 하였다.<sup>18)</sup>

### 3. 다변량 분석과 상관 분석

복셀 단위 SPM통계 분석은 일변량 분석 기법으로서 뇌영역간의 기능적 연결성에 대한 정보를 제공하지 않는다. 기능적 연결성은 시간에 따라 뇌 영역간 동기 되어 활성화하는 것을 일컫는 것으로 전기생리학에서 서로 다른 영역의 신경들의 시계열 활성 데이터를 얻었을 때 그 데이터 간의 상관성을 보는 것에서 출발한다. 개인에게서 반복 측정된

O15-water PET의 경우와는 달리 대부분의 기능 PET영상은 시간 축 정보가 없기 때문에 엄밀한 기능성 연결성을 구할 수 없으나 그룹 데이터인 경우 그룹에 있어서 영역간의 상관성 분석을 통해 간접적인 연결성을 계산할 수 있음이 시뮬레이션 결과로 나타났고<sup>21)</sup> 질환 그룹에서는 그러한 뇌 영역간 상관성에 있어서 차이가 있음이 보고 되기도 했다.<sup>22)</sup> 영역간의 상관성 분석은 선형적 가설에 근거하여 특정 영역을 결정한 후 분석하게 되는 반면에 전체 뇌영역간의 상호 상관성을 살펴보기 위한 노력으로 principal component analysis (PCA)<sup>23)</sup> 나 independent component analysis (ICA)<sup>24)</sup> 기법이 적용될 수 있다. PCA는 그룹에서 개개인간의 공통적인 활성분포지도를 공분산 기법을 통해 추정하는 방식으로 같은 활성분포지도 내에서 활성 부위는 서로 상관성이 있다라고 할 수 있다. PCA와 ICA의 차이는 이러한 활성분포지도가 서로 직교하는가 아니면 독립적인가에 따라 결정이 된다.

#### 4. 양전자방출단층촬영 영상과 다면적 영상 분석

다면적 영상 통합은 최근 뇌기능 연구의 대표적 추세이다. 현재 PET과 구조적 MRI의 통합은 보편화되어 있고 점차 PET과 확산텐서영상(DTI), PET과 경두개자기자극(TMS), PET과 뇌파(EEG) 등 여러 가능한 조합이 활발하게 연구되고 있다. PET이 다른 영상 기법과 통합하기에 유리한 장점 중 하나는 MRI 내에서는 측정하기 쉽지 않은 EEG, TMS 등과 쉽게 연동할 수 있다는 점이다. 본고에서는 영상 기법 중 PET과 통합되어 사용되거나 앞으로 유망하리라 생각되는 영상 기법에 대해 간단히 소개하고자 한다.

**PET과 확산텐서영상(Diffusion Tensor Imaging; DTI):** 그 동안 기능성 영상은 주로 회질의 활성화, 특히 국소적인 활성도를 연구하는데 주로 사용되어 왔는데 최근에는 각 뇌영역간의 기능적 연결성이 관심을 받고 있고 더불어 신경다발의 해부학적 연결성의 중요성이 부각되기 시작했다. 신경다발의 해부학적 연결성을 비침습적으로 탐지할 수 있게 해주는 기법이 확산텐서영상 기법이다. 이 기법은 백질의 특성을 정량적으로 측정할 수 있는 MRI의 최신 기법 중 하나로 우리 몸의 70%를 구성하고 있는 물 분자의 자유 확산 운동을 이용한다. 뇌 안에 확산은 물 분자가 놓여있는 조직에 따라 모양, 크기, 주방향 등에 차이가 있다. 이러한 확산의 속성에 따라 여러 확산지표들이 고안되었는데 그 중에서도 신경 섬유 다발 등에 의해 특정 방향으로 더 많이 확산되려는 성질, 즉 방향성을 이용하여 신경 섬유의 방향을 시각적으로 재구성할 수 있는 기법이 개발되었다. 확산텐서영상을 통해 대뇌 전체에 대해 신경경로를 추적하는 기법을 신경경로추

적법(tractography)라 부르며, 이는 수술이나 조영제 등을 이용하지 않고 비침습적으로 대뇌 신경의 특성을 파악할 수 있는 현재까지 개발된 유일한 수단이다. 이러한 영상 기법을 PET과 비교 분석하게 되면 해부학적 연결성과 기능적 활성화도에 대한 정보를 얻을 수 있을 것이다. 실제 PET과 DTI가 함께 질환 연구에 사용한 예는 점차 증가하고 있는 추세이다.<sup>25-28)</sup>

**PET과 경두개자기자극 (transcranial magnetic stimulation, TMS):** TMS는 자기장을 발생시켜 유도되는 전류를 이용해 비침습적으로 뇌를 억제, 또는 활성화시킬 수 있는 방법이다. 원하는 순간에 가상 외상(lesion)을 만들어 뇌의 특정 부분의 기능을 억제할 수 있다는 장점이 있어 뇌기능 연구의 중요한 도구로 사용되고 있다. 특히 뇌의 연결성(connectivity)을 연구할 때 뇌 기능과 뇌 영역간의 인과 관계를 보다 효과적으로 탐구할 수 있어서 PET과 연동함으로써 기능적 연결성 연구에 중요한 도구로 등장하고 있다. 다행히 TMS는 PET 영상 수집에 주는 영향이 크지 않은 것으로 알려지고 있어<sup>29)</sup> PET과 TMS의 통합 응용은 다양한 그룹에서 활발히 진행되고 있다.<sup>30-32)</sup>

**PET과 뇌파(EEG):** 뇌파는 일차원 신호이나 128채널 이상의 고해상도 뇌파가 사용되고 수치적 계산 기법이 발달함으로 삼차원 활성도를 추정할 수 있는 상태에 이르렀다. 뇌파는 PET 영상기법이 제공하지 못하는 고시간 분해능을 가지고 있어서 뇌의 기능 변화를 관찰할 때 중요한 정보처리과정을 탐구할 수 있게 한다. PET과 뇌파를 동시에 측정하여 뇌파를 LORETA와 같은 삼차원 추정 기법으로 분석하여 시공간 정보를 통합하는 연구들이 발표되고 있고<sup>33-36)</sup> 삼차원적인 뇌파 분석 기법을 통해<sup>37)</sup> PET 결과와 비교하는 연구도 진행되고 있다.

## 고 찰

현재 PET 영상을 통한 뇌기능 분석 기법은 그동안 많은 정립이 있었고 그 도구들이 확산되어 비교적 쉽게 분석에 응용할 수 있다. 하지만 분석 기법 자체에 사용된 알고리즘이 완벽하다고 할 수 없고 오히려 복잡성은 증가하고 있다. 실제 동일한 분석 프로그램을 사용한다고 하더라도 사용된 변수에 따라 조금씩 결과가 다를 수 있고 어떻게 전처리 과정을 거쳐서 보다 엄밀하게 했는가에 따라서 결과가 달라질 수 있다. 기억해야 할 것은 자동 분석 기법 자체에 너무 의존하지 말고 매번 단계별 확인작업을 거쳐야 하며 분석 알고리즘이 최상의 성능을 내도록 영상을 잘 준비하고 처리하는 등 보조적인 일들을 연구자가 관여하는 것이 추천된다. 한편,

PET영상은 MRI뿐 아니라 다른 영상 기법과 정합이 되어 다면적 영상 분석으로 진행되고 있는데 많은 정보를 얻을 수 있는 반면에 정합 오차등이 발생할 수 있어 그 복잡성이 더 증가할 수 있다는 것을 인식해야 할 것이다. 무엇보다도 뉴로이미징 영상 분석에서의 기본적인 가정과 한계들을 정확히 인식하는 것은 중요하며 특히 해석에 있어서 각 단계별로 가질 수 있는 오류들을 파악하는 것은 보다 정확한 뇌 연구에 필수적 요구사항일 것이다.

## Reference

1. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RS. Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210.
2. Sun FT, Schriber RA, Greenia JM, He J, Gitcho A, Jagust WJ. Automated template-based PET region of interest analyses in the aging brain. *NeuroImage* 15 2007;34:608-17.
3. Gispert JD, Pascau J, Reig S, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *NeuroImage* 2003;19:601-12.
4. Park HJ, Levitt J, Shenton ME, et al. An MRI study of spatial probability brain map differences between first-episode schizophrenia and normal controls. *NeuroImage* 2004;22:1231-46.
5. Muzik O, Chugani DC, Juhasz C, Shen C, Chugani HT. Statistical parametric mapping: assessment of application in children. *NeuroImage* 2000;12:538-49.
6. Crivello F, Schormann T, Tzourio-Mazoyer N, Roland PE, Zilles K, Mazoyer BM. Comparison of spatial normalization procedures and their impact on functional maps. *Hum Brain Mapp* 2002;16:228-50.
7. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548-57.
8. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:458-66.
9. Fox PT, Mintun MA, Reiman EM, Raichle ME. Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change-distribution analysis of subtracted PET images. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:642-53.
10. Andersson JL. How to estimate global activity independent of changes in local activity. *NeuroImage* 1997;6:237-44.
11. Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *NeuroImage* 1998;8:302-6.
12. Andersson JL, Ashburner J, Friston K. A global estimator unbiased by local changes. *NeuroImage* 2001;13(6 Pt 1):1193-206.
13. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1979;3:299-308.
14. Rousset OG, Ma Y, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J Nucl Med* 1998;39:904-11.
15. Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, et al. Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *J Nucl Med* 2004;45:192-201.
16. Rousset OG, Ma Y, Wong DF, Evans AC. Pixel- versus region-based partial volume correction in PET. In: Carson RE, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, eds. *Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography* San Diego, CA: Academic Press; 1998:67-75.
17. Zaidi H, Ruest T, Schoenahl F, Montandon ML. Comparative assessment of statistical brain MR image segmentation algorithms and their impact on partial volume correction in PET. *NeuroImage* 1 2006;32:1591-607.
18. Muzik O, Chugani DC, Shen C, et al. Objective method for localization of cortical asymmetries using positron emission tomography to aid surgical resection of epileptic foci. *Comput Aided Surg* 1998;3:74-82.
19. Muzik O, Pourabdollah S, Juhasz C, Chugani DC, Janisse J, Draghici S. Application of an objective method for localizing bilateral cortical FDG PET abnormalities to guide the resection of epileptic foci. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 2005;52:1574-81.
20. Park HJ, Lee JD, Chun JW, et al. Cortical surface-based analysis of 18F-FDG PET: measured metabolic abnormalities in schizophrenia are affected by cortical structural abnormalities. *NeuroImage* 15 2006;31:1434-44.
21. Horwitz B. Functional interactions in the brain: use of correlations between regional metabolic rates. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:A114-20.
22. Kim JJ, Ho Seok J, Park HJ, Soo Lee D, Chul Lee M, Kwon JS. Functional disconnection of the semantic networks in schizophrenia. *Neuroreport* 15 2005;16:355-9.
23. Moeller JR, Strother SC. A regional covariance approach to the analysis of functional patterns in positron emission tomographic data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:A121-35.
24. Park HJ, Kim JJ, Youn T, Lee DS, Lee MC, Kwon JS. Independent component model for cognitive functions of multiple subjects using [15O]H<sub>2</sub>O PET images. *Hum Brain Mapp* 2003;18:284-95.
25. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, et al. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 16 1998;9:425-30.
26. Kim J, Lee SK, Lee JD, Kim YW, Kim DI. Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study. *AJNR* 2005;26(9):2224-8.
27. Lee JD, Park HJ, Park ES, et al. Assessment of regional GABA(A) receptor binding using <sup>18</sup>F-fluoroflumenazenil positron emission tomography in spastic type cerebral palsy. *NeuroImage* 1 2007;3 4:19-25.
28. Lee SK, Kim DI, Mori S, Kim J, Kim HO, Heo K, et al. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. *NeuroImage* 2004;22:1826-9.
29. Lee JS, Narayana S, Lancaster J, Jerabek P, Lee DS, Fox P. Positron emission tomography during transcranial magnetic stimulation does not require micro-metal shielding. *NeuroImage* 2003;19:1812-9.
30. Knoch D, Treyer V, Regard M, Muri RM, Buck A, Weber B. Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow. *NeuroImage* 2006;31:641-8.
31. Fox PT, Narayana S, Tandon N, Fox SP, Sandoval H, Kochunov P, et al. Intensity modulation of TMS-induced cortical excitation: primary motor cortex. *Hum Brain Mapp* 2006;27:478-87.
32. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke S K, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2007;28: 238-46.

33. Schreckenberger M, Lange-Asschenfeldt C, Lochmann M, et al. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. *NeuroImage* 2004;22:637-44.
34. Gamma A, Lehmann D, Frei E, Iwata K, Pascual-Marqui RD, Vollenweider FX. Comparison of simultaneously recorded [H<sub>2</sub>(15)O]-PET and LORETA during cognitive and pharmacological activation. *Hum Brain Mapp* 2004;22:83-96.
35. Horwitz B, Poeppel D. How can EEG/MEG and fMRI/PET data be combined? *Hum Brain Mapp* 2002;17:1-3.
36. Oakes TR, Pizzagalli DA, Hendrick AM, et al. Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. *Hum Brain Mapp* 2004;21:257-70.
37. Park HJ, Kwon JS, Youn T, et al. Statistical parametric mapping of LORETA using high density EEG and individual MRI: application to mismatch negativities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2002;17:168-78.