

H₂¹⁵O 양전자단층촬영술을 이용한 뇌기능 지도 작성(I): 통계적 파라미터 지도작성법

서울대학교 의과대학 핵의학교실

이동수 · 이재성 · 김경민 · 정준기 · 이명철

= Abstract =

Functional Brain Mapping Using H₂¹⁵O Positron Emission Tomography (I): Statistical Parametric Mapping Method

Dong Soo Lee, M.D., Jae Sung Lee, M.S., Kyeong Min Kim, M.S.
June-Key Chung, M.D. and Myung Chul Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine

Purpose: We investigated the statistical methods to compose the functional brain map of human working memory and the principal factors that have an effect on the methods for localization. **Materials and Methods:** Repeated PET scans with successive four tasks, which consist of one control and three different activation tasks, were performed on six right-handed normal volunteers for 2 minutes after bolus injections of 925 MBq H₂¹⁵O at the intervals of 30 minutes. Image data were analyzed using SPM96 (Statistical Parametric Mapping) implemented with Matlab (Mathworks Inc., U.S.A.). Images from the same subject were spatially registered and were normalized using linear and nonlinear transformation methods. Significant difference between control and each activation state was estimated at every voxel based on the general linear model. Differences of global counts were removed using analysis of covariance (ANCOVA) with global activity as covariate. Using the mean and variance for each condition which was adjusted using ANCOVA, t-statistics was performed on every voxel. To interpret the results more easily, t-values were transformed to the standard Gaussian distribution (Z-score). **Results:** All the subjects carried out the activation and control tests successfully. Average rate of correct answers was 95%. The numbers of activated blobs were 4 for verbal memory I, 9 for verbal memory II, 9 for visual memory, and 6 for conjunctive activation of these three tasks. The verbal working memory activates predominantly left-sided structures, and the visual memory activates the right hemisphere. **Conclusion:** We conclude that rCBF PET imaging and statistical parametric mapping method were useful in the localization of the brain regions for verbal and visual working memory. (**Korean J Nucl Med 1998;32:225-37**)

Key Words: Functional brain mapping, H₂¹⁵O PET, Statistical parametric mapping

Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yungun-Dong, Chongno-Gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 760-2501, Fax: 766-9083, E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

※ 이 연구는 1997년도 선도기술 의료공학기술개발사업의 지원에 의한 결과임.

서 론

$H_2^{15}O$ 양전자단층촬영술(positron emission tomography)과 통계적 파라미터 지도 작성법(statistical parametric mapping)으로 특정 뇌기능이 뇌 어느 부분의 활동에 의해 작동되는지 조사할 수 있다¹⁾. 이러한 뇌세포 활동은 뇌혈류의 증가를 가져오므로 공간응용통계학(applied spatial statistics)을 바탕으로 뇌기능영상에 포착된 뇌혈류 정보의 공간 분포가 안정된 무작위 가우시안(stationary Gaussian random field)의 행동을 따른다고 가정하고 각 화소의 뇌혈류값이 뇌 활성화 자극 시험에 의해 유의하게 증가되거나 감소되는가를 평가한다²⁾.

뇌가 복잡한 기능을 수행함에 따라 기능적으로 연결된(functional connectivity) 여러 부분이 동원되고 그 부분의 활성화 정도에 따라서 뇌혈류가 선형적으로 증가한다고 가정할 수 있다³⁾. 활성화된 뇌영역을 찾기 위하여 이러한 일반선형모델을 바탕으로 한 통계적 파라미터 뇌지도 작성방법(statistical parametric mapping: SPM)이 제안되었는데⁴⁾ 활성화 영상에서 휴식기 영상을 단순 감산하는 방법(categorical design), 특정 뇌기능의 수행 강도에 따른 활성화 정도가 일정한 함수 형태를 가질 것이라고 가정해서 찾는 방법(parametric design), 활성화 작업을 수행하는데 관여하는 여러 요소(factor)들과 그 요소들 사이의 상호 작용(interaction)이 활성화 정도를 결정한다고 가정해서 찾는 방법(factorial design) 등이 있다.

화소 단위로 뇌혈류 변화의 통계적 유의성을 검정할 수 있다. 즉, 각 화소의 신호 강도가 활성화 시험 작업 및 교란 변수에 의한 효과와 오차의 선형 조합이라 보고 잔차의 크기를 조사하여 Student의 t 검정을 한다. 이 때 화소 수만큼 반복 검정되는 것(multiple comparison problem)을 보정하기 위하여 Bonferroni 보정을 하면, 활성화된 화소를 찾는 역치가 너무 높아지므로 뇌혈류 변동을 찾을 수 없다. 따라서 화소의 뇌혈류값이 편평한(smoothed) 무작위 가우시안의 정규적 요동을 따른다고 가정하고 가장 큰 값을 갖는 화소가 오일러 특성값(Euler

characteristic)과 비교할 때 유의한지 비교하여 일정 높이가 이상인 화소, 일정 넓이가 이상인 부위를 찾는 방법이 사용된다²⁾.

우리는 이 연구에서 $H_2^{15}O$ 양전자단층촬영으로 작업기억을 조사할 때 뇌기능을 국소화한 뇌기능 지도를 만들기 위해 동원되는 통계적 가정과 추론의 여러 방법을 해석하고 뇌활성화와 관련된 뇌기능 국소화 방법에 영향을 미치는 요소를 조사하였다. University College of London의 Institute of Neurology 연구진이 집대성한 SPM96 소프트웨어⁵⁾는 프리웨어로 우리가 작업기억과 관련하여 활성화된 뇌 부위를 찾는 데 적용할 수 있었으며 이 방법을 이 연구에 적용한 결과를 설명하려 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

정상인 6명(남 5, 여 1:27±1세)에 대하여 각각 대조과제, 언어성 작업기억 활성화과제 2종류, 시각적 작업기억 활성화과제 1종류를 수행시키며 뇌혈류 $H_2^{15}O$ PET 촬영을 시행하였다.

2. $H_2^{15}O$ PET 영상획득

ECAT EXACT 47 (Siemens-CTI, Knoxville, USA) PET 스캐너를 이용하여 투과스캔을 시행한 후 작업기억을 활성화하는 과제를 수행시키며 370~925 MBq (10~25 mCi)의 $H_2^{15}O$ 를 정맥주사하고 한 사람에 4회의 방출스캔을 얻었다. 주사 후 2분간 5초 단위영상인 $H_2^{15}O$ PET 영상을 24개 얻었다. 방출스캔 사이의 간격은 30분이었으며 전체 촬영시간은 2시간 30분이고 대상인은 그 동안 같은 자리에 계속 누워 있었다.

3. 작업기억의 활성화¹⁴⁾

언어성 작업기억(I)은 4개의 단어를 순차적으로 보여주고 1초 후 1개의 단어를 보여주어 활성화하였다. 5초에 한 단위로 이루어진 활성화 작업을 13회 계속하며 작업시작 후 바로 $H_2^{15}O$ 를 정맥주사하였다. 피험자는 앞에 본 단어 4개 중 같은 단어가 있으면 버튼을 눌렀다.

두 번째로는 단어 대신에 단어가 연상되는 사물의 그림을 보여 주고 앞에서와 같은 과제를 수행하여 언어성 작업기억(II)을 활성화하였다. 사람의 얼굴 사진으로 역시 마찬가지로 과제를 수행하도록 하여 시각적 작업기억을 활성화하였다. 단어가 연상되지 않고 사람 얼굴도 아닌 기호를 보여 준 후 특정한 기호(위쪽을 향한 화살표)가 나오면 버튼을 누르는 과제를 수행하여 대조과제로 삼았다.

4. 영상 재구성

Shepp 저역통과필터(차단 주파수=0.3)를 이용하여 여과후역투사하고 감쇠보정하여 구성된 횡단면상(128×128×47 행렬, 2.1×2.1×3.4 mm 화소크기)을 얻어 SGI 워크스테이션(Indigo 2, Silicon Graphics Inc., U.S.A.)으로 옮겼다.

5. 통계적 파라미터 지도화

Matlab (Mathworks Inc., USA)을 이용하여 구현되어 인터넷 위에 프리웨어(<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)로 공표되어 있는 SPM96 (Statistical Parametric Mapping 96, Institute of Neurology, University College of London, U.K.) 소프트웨어^{3,6)}를 이용하였다.

1) 영상의 공간정규화

PET 영상을 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 저장하는 Analyze 소프트웨어 파일 형식으로 변환하여 SPM96 소프트웨어에 입력하였다. 각 대상에서 얻은 영상에 대해 6변수(세 방향 이동, 세 방향 회전) 공간 정합(registration)하여 머리 위치 이동에 따른 오차를 제거하고 정합한 영상을 PET 표준지도 위에 공간정규화하였다^{7,9)}.

각 영상에서 추출한 anterior commissure를 표준지도의 원점, anterior commissure와 posterior commissure를 연결하는 선(AC-PC 선)을 표준지도의 y 축, 정중면(mid sagittal plane)을 표준지도의 z-x면과 일치시킨 후 각 영상과 표준지도의 뇌피질 경계가 일치 되도록 부분 선형적(piecewise linear)으로 변형하였다. 공간변형 매트릭스를 이산 아현 변형(discrete cosine transform)에서 사용되는 저주파 기

저함수(basis function)들의 가중합으로 나타내어 곱하는 방식으로 처리하였다. 이렇게 선형화한 비선형적(linearized nonlinear) 변형 방법으로 사람에 따라 나타나는 뇌피질 및 내부 구조의 미세한 차이를 제거하였다¹⁰⁾.

2) 영상의 편평화

공간정규화가 된 영상들을 16 mm의 FWHM (full width at half maximum)을 갖는 가우시안 커널로 중첩적분(convolution)하여 편평화하였다¹⁰⁾.

3) 전체 뇌혈류의 간섭보정

사람에 따라 촬영할 때 심리생리적 상태에 따라 뇌 활동의 평균값이 달라지므로 이런 변동을 전체 뇌피질의 방사능합이 대표한다고 보았다. 지역 뇌혈류의 변동에 전체 혈류값이 독립변인으로 영향을 미친다고 보고 공분산분석(analysis of covariance: ANCOVA) 방법으로 전체 뇌혈류 차이를 제거하였다^{3,11)}.

4) 뇌활성화와 국소뇌혈류 사이의 상관 모델 수립

각 화소의 방사능 계수는 뇌피질 전체 뇌혈류, 활성화에 의한 특정 효과, 여러 교란 변수의 영향과 오차의 선형 결합으로 이루어진다는 일반선형모델(general linear model)을 가정하였다³⁾. 각 화소의 뇌혈류가 이들 변수로 설명되는가를 보기 위하여 선형회귀분석하고 오차를 최소화하는 가중치 행렬(β)을 찾았다¹²⁾.

5) 통계 검정과 추론

각 화소의 방사능 계수가 자극과 뇌활성화 작업과 상관없을 경우 평탄한 무작위 가우시안장의 행동을 따른다고 가정하였다^{2,13)}. 평탄한 무작위장은 FWHM이 식별단위(resel)의 2-3배일 때 오일러 특성값으로 나타낼 수 있는 필럭임을 보인다고 가정하였다. 특정 과제를 수행할 때 뇌활성화에 따른 특정 화소의 계수차이가 이 무작위장의 정상적인 교란 이상인지 검정하였다. 이 때 귀무가설은 각 화소의 계수의 집합적인 통계적 행동이 무작위장의 정상적 통계적 행동 범위 이내라고 보았다. 귀무가설이 기각된 경우

첫째 모델의 변수 설정이 적절하였다고 보았으며 둘째 특정 화소 또는 화소덩어리(cluster)가 의미 있게 차이남을 나타낸다고 해석하였다.

뇌 영역내의 모든 화소의 계수에 대해 편평한 무작위 가우스장의 오일러 특성값에 대하여 Student-t 검정을 시행하였다. 이렇게 얻은 화소별 t 값을 Z 값으로 바꾸어 표현하고 가설검정에 따라 화소, 덩어리, 화소 또는 덩어리의 차이가 얼마나 유의한지 I형 착오 (α 착오: p 값)을 얻어 제시하였다.

24개의 영상 중 두 번째 언어성 기억과제 영상 1개를 재구성 과정 중에 잃어버려서 23개만으로 분석하였다.

6) 활성화 과제와 국소 뇌혈류의 상관 분석

대조과제를 수행할 때 얻은 영상이 비특이적 시각적 자극과 주의력 집중정도 손가락 운동에 관련한 과제 수행을 나타낸다고 보았다. 이들과 관련한 지역 뇌혈류의 증강을 제거하면 비특이적인 부분을 배제할 수 있다고 가정하였다¹⁴⁾. 즉 대조과제를 거쳐

상태로 하여, 피험자가 세 가지 종류의 작업기억 과제를 수행하였을 때 지역 뇌혈류가 증가된 활성화 부위를 찾을 수 있다고 보았다.

지역 뇌혈류가 증가하는 것이 선형적으로 증가한다는 가정 하에 세 가지 과제 각각을 수행할 때 화소별 Z 값이 기준 이상인 화소를 골라 파라미터 영상을 만들었다. 결합분석(conjunction analysis)¹⁵⁾을 하여 두 가지 과제를 수행할 때 동시에 화소의 계수가 증가하는 곳을 찾았다. 세 가지 작업기억 과제를 할 때 모두에게 공통된 계수 증가를 보이는 곳을 찾았다.

7) 표현

각 화소의 Z값으로 구성된 파라미터영상을 만들었다. 3차원으로 렌더링(rendering)한 표준지도 위에 투사하여 활성화된 부위를 알아볼 수 있게 하였다. 통계적 추론 결과는 투명유리뇌(glass brain)에 표현하는 방법으로 전체 세트, 덩어리 각각, 화소 수준에서 어떠한지 표로 나타내어 좌표, p값을 주로

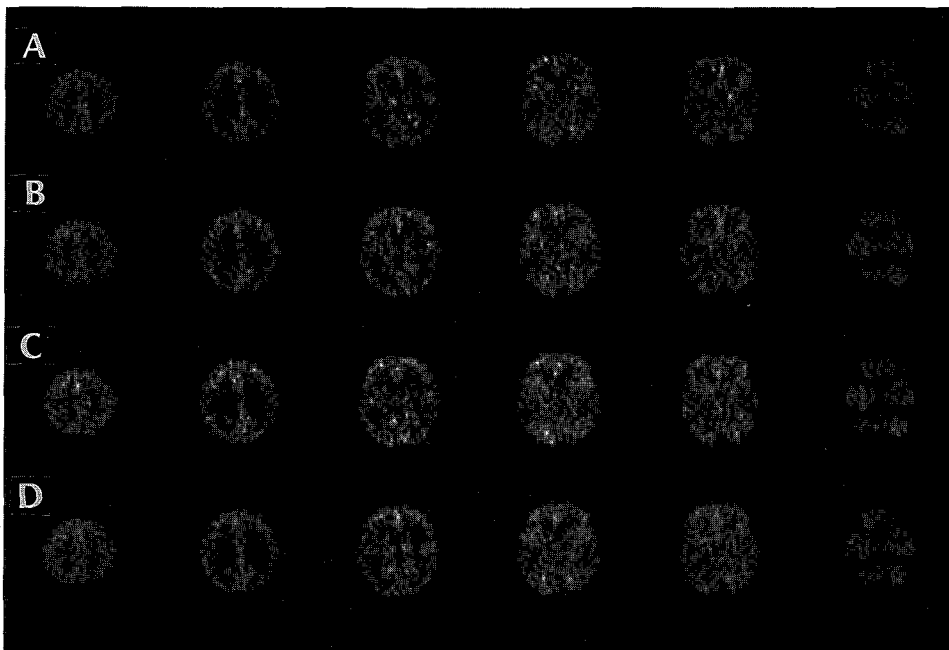


Fig. 1. H₂¹⁵O brain PET images of one subject. Images were made by summing the images during 90 seconds. (A) reference task, (B) verbal working memory task using short words, (C) verbal working memory task using common objects, (D) visual working memory task using human faces.

표현하였다.

사용한 좌표는 Talairach과 Tournoux 좌표¹⁶⁾와 다르며 SPM96 저자들이 사용한 MNI (Montreal Neurological Institute, McGill University, Canada) 방식을 따랐다. 공간정규화부터 표현까지 전 과정을 SPM96이 제안한 방법을 따르거나 조금 수정하여 사용하였다(부록 참조).

결 과

1. 뇌 활성화 자극

피검자 모두 성공적으로 검사를 마쳤다. 네 가지 자극 파라다임은 모두 대조과제, 언어성 기억과제 I

(단어), 언어성 기억과제 II(그림), 시각적 기억과제 (얼굴)의 같은 순서로 수행하였다¹⁴⁾. 대조 과제와 기억 과제를 수행하는 동안 피험자는 평균 95%를 맞췄다.

2. H₂¹⁵O PET 영상

5초 간격의 동적 영상획득에 따른 단위영상을 관찰하여 뇌에 방사능이 나타나는 단위영상부터 90초 동안의 영상을 모두 합하여 대표영상을 만들었다. 한 피험자에서 대조 과제, 단어 기억과제, 그림 기억과제, 시각적 기억과제의 영상은 Fig. 1 A, B, C, D 와 같았다.

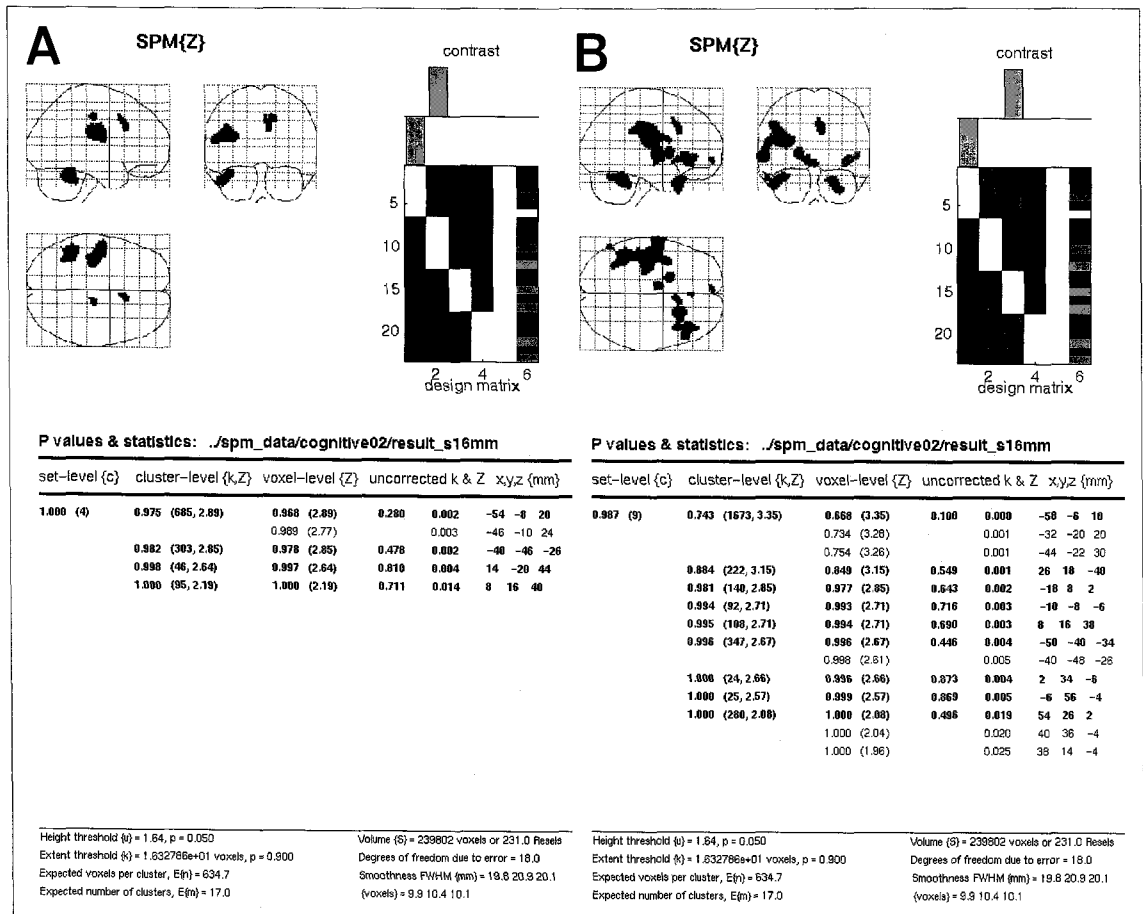


Fig. 2. Spatial coordinates and p-values of the significantly activated areas related with the activation of working memory in 6 volunteers. (A) verbal working memory task using short words, (B) verbal working memory task using common objects.

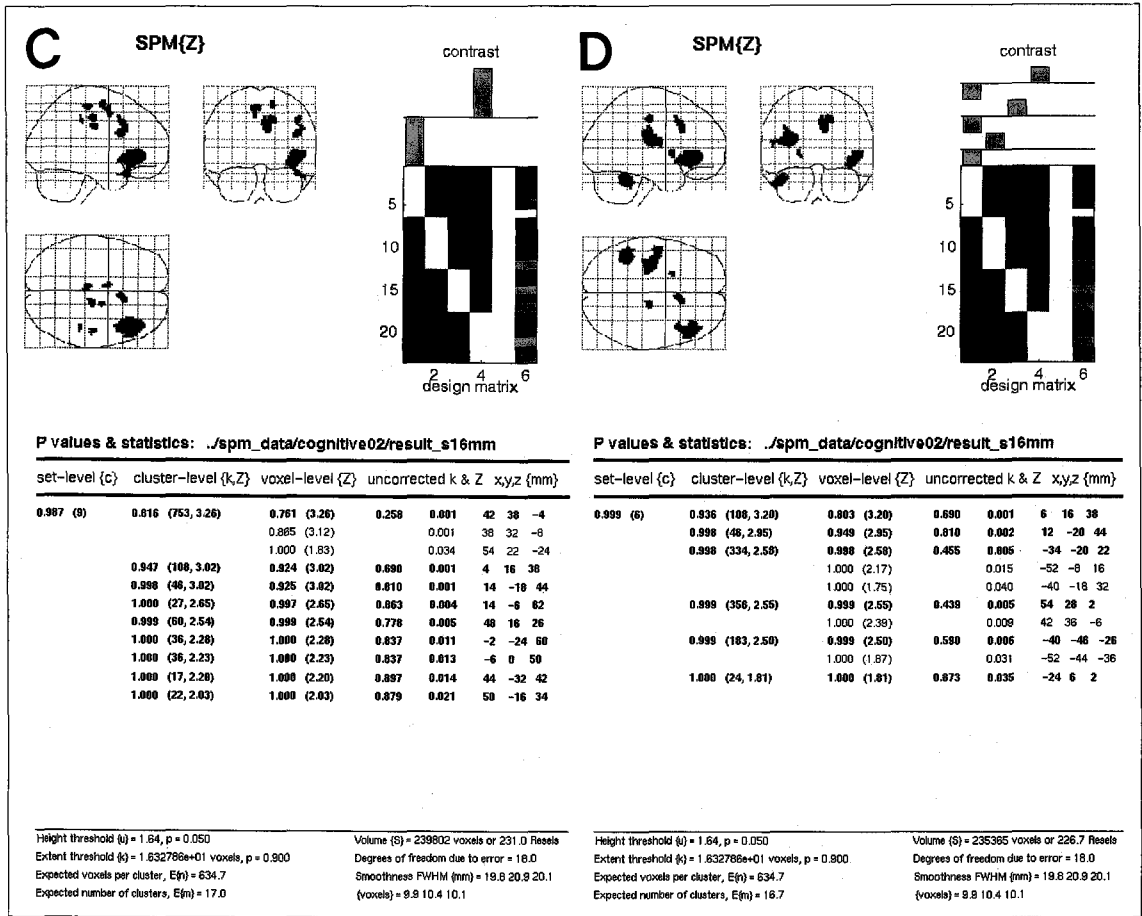


Fig. 2. (C) visual working memory task using human faces, (D) conjunction analysis.

3. 공간정규화

12개의 성분을 가진 벡터로 각각 x, y, z 방향의 이동, 세 방향으로 회전, 세 방향으로 기울이기, 그리고 affine 변환을 시행하였다. 이어서 선형화한 비선형적(linearized nonlinear) 변형 방법으로 피험자 사이의 차이를 성공적으로 제거하였다. FWHM 16 mm로 편평화하여 보정되지 않은 뇌피질의 인공산물(artifact) 차이가 통계 검정에 위양성(false positive)으로 나타나지 않게 만들었다.

4. 각 작업기억의 통계 검정 결과

Fig. 2의 A)는 6명에서 언어성 기억과제 수행과 관련해 뇌혈류가 증가한 부위를 나타낸 것이다. 언

어성 기억과제 I(단어)과 휴식기 영상의 차이를 비교하여, 역치 이상의 계수값과 크기를 갖는 활성화된 덩어리의 개수를 우연히 발생할 수 있는 덩어리 개수의 기대값과 비교, 검정한 결과 p 값은 1.000이었다. 이때, 활성화된 덩어리가 여럿 있었고 이 덩어리 각각이 무작위 장의 행동과 비교하여 얼마나 유의하게 차이 나는지 검정한 p 값은 0.975, 0.982, 0.998, 1.000이었다. 그 중에도 화소의 계수값이 특별히 차이나는 좌표에 대하여 유의한지 검정한 p 값을 다음 줄에 표현하였다.

각 덩어리 또는 화소의 위치는 SPM96 저자들이 고안한 MNI 지도에 따라 표현하였다. 각 부위에서 차이나는 Z 값은 6명 환자를 대상으로 시행한 검사에 대한 통계처리 결과다. 자유도가 18인 t 검정을

한 결과이고 덩어리의 Z 값은 무작위 장의 행동에 대하여 범위 검정을 한 결과이다. 자유도는 영상 개수(23)에서 각 과제 평균의 개수(4)와 전체 평균의 개수(1)를 뺀 값이다.

5. 결합분석의 결과

세 가지 기억중추 자극에 대해 공통적으로 활성화된 영역을 찾기 위한 결합분석(conjunction analysis)의 결과(Fig. 2D)를 보면 앞의 세 가지 실험에서 공통적으로 활성화된 우측 전측 및 후측 대상회와 좌측 전-운동영역(브로카 영역 포함)에서 유의한($Z=3.20, 2.95, 2.58$) 뇌혈류증가를 보였다. 단어 기억과제와 그림 기억과제에서 공통적으로 활성화된 좌측 소뇌와 그림 기억과제에서만 유의하게 증가된 영역이었던 우측 브로카 영역의 뒤쪽 부분(영역 44) 및 기저핵에서 뇌혈류 증가를 관찰할 수 있었다.

고 찰

우리는 이 연구에서 SPM96 소프트웨어를 이용하여 단변량 분석을 대용량으로 수행하는 것에 해당하는 분석을 하였다. 일반선형모델을 가정하고 각 화소에 대해, 관찰 결과인 뇌혈류 변동이 여러 변수의 가중합으로 설명된다고 보았다. 이 연구에 가담한 6 사람에서 같은 현상이 관찰될 것이라는 믿음이 기본 가정이었다.

대조과제와 기억과제를 수행할 때 차이로 나타난 각 화소의 신호강도가 활성화 과제, 교란 변수의 효과와 오차의 선형 조합에 의해 결정된다고 가정하고 각 변수의 효과가 Student t 통계를 따른다고 보아 유의성을 검정하였다. SPM(t)의 분포가 무작위라는 쿠퍼가설과 맞는지 검정하는 대신, t값을 Z값으로 변환하여($Z=(x-m)/SD$) SPM(Z)를 만들어 무작위 가우스 장의 행동과 비교하는 방법을 썼다. 활성화에 따라 나타난 신호강도 차이의 공간 배열이 안정된 무작위 가우스 장의 행동을 따른다고 가정하고 장(field)의 분산을 구하였다.

신호강도 차이가 통계적으로 유의한지 검증하고, 유의한 차이가 나는 화소들이 이루는 덩어리(blob)의 크기가 통계적으로 의미 있으면 이를 뇌 표준지

도 위에 투사하여 뇌 기능지도를 구현하였다. 덩어리의 혈류 분산 크기와 넓이를 모두 감안한 오일러 특성을 검정 단위로 썼으므로 화소 수 만큼 중복 검정하는 과정에서 우연히 위양성 결과가 포함되는 것을 보정하지 않아도 되었다. 즉 Bonferroni 교정을 하지 않아도 되었다.

1. 영상의 공간 정규화(spatial normalization)

사람마다 다른 뇌 구조를 함께 표현할 방법을 찾아야 사람들 사이의 공통적인 뇌기능을 표현하고 논의할 수 있다. SPM96에 제공된 방법은 비선형적 방법이면서 자동적이고 효율적이며 3D이상에서 작동하는 방법이었다.

SPM96은 affine변환으로 표준지도와 맞추어야 할 자리를 맞추고 대략적인 모양을 일치시킨 후 주파수가 낮은 기저 함수를 이용하여 비선형변환을 하였다. 125개($5 \times 5 \times 5$)의 기저 함수를 써서 변형하면 5번 되풀이하기 전에 우리 워크스테이션으로 10초 내외의 시간에 변형에 쓰일 파라미터를 찾아낼 수 있었다. 원리상 표준지도와 대상 영상이 일대일로 대응하지 않아 공간 정규화에 꼭 맞는 정답이 있는 것이 아니므로, 기저 함수가 부드럽게 변한다는 제한을 두어 저주파의 기저 함수만을 사용하였다. 주파수가 큰 기저 함수까지 쓰게 되면 계산 시간이 길어질 뿐 아니라 안정성이 위협받는다고 한다¹⁰. 공간 정규화 후 잔차(residual sum of squares)가 최소가 될 때를 최적점으로 보았다.

2. 일반선형모델로 표현한 뇌기능

$Y=X\beta+\varepsilon$ 에서 영상에 실린 혈류정보를 Y ($J \times 1$)라 하였을 때 파라미터 열벡터가 β ($L \times 1$)이고 디자인 행렬이 $J \times L$ 행렬인 X 이다. ε 는 평균이 0이고 분산이 σ^2 인 정규분포를 한다고 가정하였다. 디자인 행렬로부터 β 추정치를 구하기 위하여 잔차를 최소화하는 β 의 최소제곱추정치를 얻었다. 뇌활성화 시험의 경우 관찰 회수가 충분하지 않아 미지수의 개수보다 적은 개수의 방정식을 가지므로 해답의 개수가 여럿인 상황을 만났다. 대안으로 가성역행렬(pseudoinverse)을 구하였다. 이때 디자인 행렬을 적

절히 변형하여 다음 두 제한점, 즉 평균값이 영이라는 제한점과 그룹 효과를 나타내는 변수의 합이 영이라는 제한점을 이용하여 여러 번 관찰한 효과의 합이 영이라 놓고 처리하였다.

J번 관찰한 디자인 행렬의 rank가 p이면 J-p의 자유도를 가지고 분산을 계산할 수 있으며, 이를 활성화에 따른 혈류변동 분포를 판단하는 기준으로 썼다. 일반선형모델의 가정에 의해 파라미터와 오차가 서로 독립이고 정규분포를 한다고 가정하면, t검정으로 파라미터가 일정 값과 같은지 검정할 수 있다. X의 rank가 모자르면 해답이 여럿이지만 위에 말한 제한점과 가성역행렬을 구하는 방식에 의해 해답 공간에 불변인(invariant) 것을 찾을 수 있다고 보아 이것을 대조도(contrast)라 하였다. 이 대조도는 디자인 행렬의 선형결합으로 얻을 수 있는, 서로 선형 독립인, 추정 가능한 열벡터로 보아 가성역행렬을 구하여 추정하였다. 대조도를 디자인 행렬 열벡터의 선형결합에 의해 얻은 대표 열벡터라 할 수 있었으므로 모두 합하였을 때 영이 되도록 하였다. 데이터의 평균값을 영으로 가정하여 바이어스를 뜻하는 1 열의 값을 영으로 설정하고 그 평균값에서 치우친 정도, 즉 편차를 원래 변수 대신에 썼다.

3. 전체 뇌혈류의 변동

부분뇌혈류의 변동의 합이 전체뇌혈류이기 때문에 전체뇌혈류의 변동량이 부분뇌혈류의 변동과 관련있다. 따라서 부분뇌혈류의 증감을 비교하려면 전체뇌혈류 차이를 보정해야 하였다. 뇌활성화 시험에서 전체뇌혈류의 변동을 무시하고 기저 상태의 뇌혈류 평균과 활성화 상태의 뇌혈류 평균을 비교하는 것은 의미가 없기 때문이다. 두 가지 보정 방식, 비례변환(proportional scaling)과 ANCOVA (analysis of covariance)를 사용할 수 있었다. ANCOVA는 오차항에 가중치를 주지 않는다는 점에서 비례변환과 다르다.

우리 데이터를 보정할 때 오차에 미치는 영향 두 가지를 고려하였다. PET 영상에서 얻은 데이터는 포아송 분포(Poisson distribution)를 따르므로 주사량이 많이 달라서 계수차이가 큰 경우는 비례변환 방식이 필요하다고 보았다. 특히 우리 연구처럼 절

대 뇌혈류를 계산하여 비교하지 않고 방사능계수를 그대로 쓴 경우 주사량이 다른데 따라 얼마든지 뇌 방사능이 달라지고 이 차이가 분산에 포아송 분포 방식으로 영향을 미치기 때문이었다. 동시에 이 연구는 여러 사람을 대상으로 하였다. 한 사람에서 기저 상태와 활성화 상태의 차이를 다루는 것이 아니라 사람과 사람 사이의 차이같이 큰 차이가 기대될 때는 오차항에도 가중치를 주어야 한다고 생각한다.

그러나 비례변환하여 전체 뇌혈류로 수치 보정한 값을 쓰면 전체뇌혈류를 분명한 간섭 공변인이라 가정하게 되므로 검정능력(에민도)이 떨어진다. 이 때문에 한 사람에서 활성화 시험을 한 경우는 전체뇌혈류를 분명한 공변인으로 생각하지 않는 ANCOVA가 좋다고 주장되었다. 전체 뇌혈류가 꽤 큰 값에서 조금밖에 차이나지 않을 때, 비례적인 값으로 처리하는 것이 바람직하지 않기 때문이다. 비례변환 방식이 분산을 정규화해 주기 때문에 사용하지만 이 연구처럼 자유도가 낮은 경우 주사량, 환자상태 등 촬영조건을 비슷하게 하여 비례변환 대신 ANCOVA방식의 회귀를 하는 것이 유리할 것 같다.

실제로 두 가지 방법으로 모두 보정하고 분석해 보니 유의한 차이가 나타나지 않았다. 보정 방식에 따라 달라지는 것은 통계 추론시의 에민도이므로 우리 연구에서는 이런 통계방법상의 미묘한 차이가 문제되지 않았다고 생각한다.

4. 작업기억과제 수행성능과 상관

뇌활성화 작업 중에 어떤 변수를 측정할 수 있었다고 치면(예를 들면, 몇 개나 맞추었는지) 이 변수를 공변인(covariate)으로 취급하여 파라미터 방식의 분석이 가능하다. 이 변수가 기여하는 방식이 지수함수적이거나 종 모양이거나 하면 이에 따라 로그 값을 넣거나 기저 함수를 만들어 넣어 줄 수 있다. 그러나 우리 연구에서 피험자 모두 우수한 성능을 보여 직관적으로도 과제 수행성능에 해당하는 공변인이 필요 없었다.

활성화과제에 익숙해지는 정도, 시간이 지나면서 지루해지는 정도 등을 공변인으로 쓸 수 있었으나 변수를 늘리면 자유도가 줄어들기 때문에 쓰지 않았다. 여러 사람을 대상으로 얻은 데이터를 함께 처리

할 때, 한 사람에서 얻은 것처럼 처리하는 방법이 가능하며 우리는 이 방법을 따랐다. 한 사람 한 사람에서 각각 데이터를 분석하여 다시 연구자가 자신의 경험을 바탕으로 증례를 분석하는 것보다 통계적 자유도가 높아서 좋다고 생각하였다. 서로 다른 작업 과제를 비교하기 위하여 각 자극시험 조건에서 나타난 효과를 나중에 평균하여 평가하는 방법도 있지만, 같은 결론을 제시한다고 알려진 SPM96에 포함된 결합분석으로 대신하였다. 대조도를 어떻게 설정하였을 때 유의한 차이가 나오는지 조사할 수 있었으나 이 연구에서 시행하지 않았다.

5. 검정에 의한 모델 선정

여러 모델 중 어느 모델이 맞는지를 검정하는 과정은 아직 개발되지 않았다. 한 모델이 다른 모델보다 더 좋은지를 검정하려면 잉여 오차 합을 계산하여 F 통계로 비교한다. 디자인 행렬을 구성할 때 관심대상인 파라미터와 관심대상이 아닌 파라미터로 나누어 처리할 수 있으나 우리는 관심대상이 아닌 파라미터를 따로 지정하여 분석하지는 않았다.

활성화에 관여하는 변수의 수를 늘리면 자유도가 줄고, 변수의 수를 줄이면 자발적 분산이 커지므로 활성화과제와 관련한 혈류 증감을 예민하게 찾지 못한다. 이 시소게임에서 적절한 모델을 찾기 위하여 파라미터를 하나씩 더해 가거나, 모든 파라미터를 다 가지고 출발해서 하나씩 빼면서, 넣고 빼는데 따른 통계 검정에 F 검정을 쓰도록 추천되어 있다. 그러나 이 연구에서 우리는 한가지 모델에서 모델이 없을 때와 모델을 가정하였을 때를 비교하는 F 검정, 즉 t 검정으로 만족하였다. 즉 모델 설정 후 얻은 SPM(F) 검정 결과를 보아 화소 중에 눈여겨 보아야 하는 화소가 있는지 보았다.

6. 통계적 추론

1) 파라미터 통계

SPM96에 도입된 방법에 따라 분산의 분포를 가정하고, 대상 화소 전체로 이루어진 무작위 장의 분산을 조사하여 무작위라 할 수 있는 범위를 넘는 화소가 있는지 찾았다. 우선 각 화소의 강도가 일정범위 이상이면, 이를 찾는 통계검정을 하였다.

무작위 장 이론에 따르면 이론상 역치 이상인 덩어리 여럿이 독립적으로 존재하고 이런 덩어리의 수가 오일러 특성값을 기대치로 하는 포아송 분포를 한다. 이 장을 대상으로 추론하여 장 내부에 분산이 다른 덩어리가 산재하며 그 수가 일정 수 이상일 확률이 결국 위의 포아송 분포의 기대치에 해당한다. 따라서 무작위장의 기하학적 특징으로부터 분산과 역치 이상의 덩어리가 있을 확률, 확률의 기대치 그리고 분산-공분산 행렬 등을 얻을 수 있다. 가우스 무작위 장의 정규적인 요동을 가정하고 가장 큰 값을 가지는 화소가 있다고 하면, 그 화소의 그 큰 값은 t 값을 역치로 하여 구성한 이진법 지도에서 오일러 특성값이라 정의된 값과 비교하여 검정할 수 있다.

우리가 대상으로 한 데이터는 이산성(discrete) 분포를 보인다. PET 영상의 화소값으로 구성된 장의 이산성의 정도(discreteness)가 연속장으로 바뀌어도 될 정도이며, 연속장으로 바꾸고 평균값이 영이고 분산이 1인 균일하고 변화율이 부드러운 가우스 무작위 장이라 가정하면 통계적 추론이 쉬워진다. 특히 대상 역치 t를 매우 큰 값(대개 Z값이 2.5~3)으로 놓고 해상력에 비해 대상 부피가 꽤 클 때 몇가지 특징이 있음이 알려졌다.

영상데이터를 t-Z 변환을 하여 분산과 평균값이 가정에 맞도록 바꾼 후에 자유도가 30이상일 때 정규분포로 바꾸는 것이 자연스럽고, 자유도가 낮으면 이 분석법의 가정에 맞지 않으므로 이를 극복하기 위해 어느 정도 편평화하여 가우스 분포에 맞도록 바꾸어야 한다. Poline 등의 모사실험결과¹³⁾에 따르면, 편평화한 이산영상을 연속영상으로 본 근사 가정을 받아들여도 좋았다. 이들의 제안대로 이 연구에서도 식별가능한 부피(resel)가 FWHM의 3배 정도 되도록 편평화하였다.

역시 Poline 등의 모사실험결과 자유도가 3 이상 되지 않으면 거의 매번 특이점이 나타난다는 것이 알려졌다. 또한 전체뇌혈류를 공변인으로 넣었을 때 5사람 이하이면, 의미있어 보이는 화소가 꼭 나타나는 것으로 알려졌다. 따라서 condition이 둘(대조-활성화)이면 검사횟수가 6 이상이어야 이 방법으로 분석 가능하다.

2) 일정 크기이상의 활성화 부위 찾기

일정 방사능 강도 이상인 화소 덩어리의 크기가 얼마 이상일 확률을 계산할 수 있다. 어느 곳도 크기가 기준값 이하일 확률을 빼 나머지 확률이 귀무가설을 기각하는 확률에 해당한다. 강도를 기준으로 찾을 때는 편평화하면 잡음이 줄어 예민도가 올라가는 반면 크기를 기준으로 활성화 부위를 찾을 때는 편평화가 예민도를 떨어뜨린다.

3) 일정 크기 이상이거나 한 화소의 강도가 기준값 이상인 부위 모두 찾기

범위와 강도를 각각 따로 검정하여 유의성 p 값을 두배로 하는 것은 범위와 강도가 서로 독립적이지 아니기 때문에 적절하지 않다. SPM96은 둘 사이의 공통 확률을 표현하는 방법을 도입하여, 범위와 강도가 모두 얼마 이상일 확률을 계산하고, 이 확률로 활성화된 화소 또는 덩어리가 일정 수 있는데도 불구하고 기각될 확률을 정하였다. 모사실험결과 잡음만 있을 때 잘못하여 찾을 가능성의 유형 I 오차가 p=0.1 정도로 크지 않다고 한다. 실제 역치를 2.5~3.5으로 잡았을 때 기대수준의 유형 I 오차를 얻을 수 있었다. 신호를 뾰족한 것, 넓직한 것, 섞인 것을 넣고 유형 I 오차를 15% 이내로 설정했을 때 각 방법으로 30~65% 쯤 찾을 수 있었다. 따라서 우리는 유형 I 오차가 0.05 대신 0.15 주변 값일 때도 반 정도밖에 찾을 수 없음을 주목하여 우리 연구 결과의 p값이 매우 작지 않았으나 발표하기로 결정하였다.

4) 통째로 보아 대조과제와 활성화과제 사이에 의미 있는 차이가 있는지 찾기

잡음이 편평한 정도와 비교하여 기준 너비와 높이 이상인 덩어리를 몇 개나 찾을 수 있는지를 조사하여 그려볼 수 있다. 높이는 2~4 사이 값을 정하고 유형 I 오차는 0.05로 했을 때 덩어리 숫자가 많이 있을 때 예민도가 얼마인지 그려서 검정력을 분석하였다. 이 때 검정력은 얼마나 잘 찾아내는가를 뜻한다. 예민도 또는 검정력은 유형 II 오차를 얼마나 피할 수 있는가 하는 확률이다. 신호의 너비가 FWHM의 2배쯤 되면 높이나 역치와 상관없이 덩어리 숫자

가 적어도 잘 찾을 수 있다. 무작위장의 신호 너비가 FWHM의 20%일 때는 역치를 높여야만 유형 I 오차 0.05에서 적당한 수의 덩어리를 찾을 수 있었다.

5) 편평도 정하기

강도와 부위크기를 각각 기준으로 하였을 때 우연히 잡음에 섞여 기준값 이상인 화소 또는 부위가 나타날 가능성이 편평화 정도(FWHM)에 따라 달라졌다.

편평도를 달리 하여 공분산 행렬을 변화시켜 활성화 지역 덩어리를 발견할 확률이 달라졌을 때 편평도가 전체 분산에 미치는 영향은 추정값의 25%이 하이었다.

7. 어떤 통계검사를 쓰며 역치는 어떻게 정해야 하는가?

SPM96으로 우리 데이터를 분석하려 하였을 때 가장 어려운 질문이었다. 5%이하의 위양성 위험이 있는 경우를 통계적으로 유의하다고 보는 것이 일반적이지만 p값이 0.05 이상이라도 그 부분이 활성화되지 않았다는 것을 의미하는 것은 아니다. SPM96 저자들은 잡음만 가지고는 설명할 수 없다고 할 수 있는 p값, 0.05에서 0.2사이 값도 활성화된 것이라 주장하였다.

FWHM과 화소 방사능 크기의 역치, 덩어리 역치 크기를 정하는 보편적 방법은 없다고 한다. 역치를 얼마로 하느냐에 따라 활성화된 지역 색출 특이도가 높아지거나 낮아지며(0~1), 덩어리의 크기도 덩어리의 기대값과 같거나 작게 정하는 것에 따라 지역 색출 특이도(또는 위양성율)가 높아지거나 낮아진다.

8. 비모수적 방법(statistical nonparametric mapping: SnPM)

본 연구에서 영상처리를 위해서 사용한 SPM96 소프트웨어는 화소 단위의 그룹간 차이의 유의성에 대한 통계분석을 위하여 모수적인(parametric) 방법을 적용하였다. 이러한 모수적인 통계방법을 적용하기 위해서 화소 값들의 분포가 엄격하게 정적이고 균등하며 이산성인 무작위 가우시장을 이루며, 그들

의 통계적인 특성이 연속적인 무작위장을 이룬다고 가정할 필요가 있다. 모수의존적인 통계방법은 자유도가 낮을 경우 각 화소에서 분산 값을 구할때 신뢰도가 떨어진다는 단점이 있다. 즉 잡음의 영향이 많다.

비모수적인(non-parametric) 통계로 Holmes 등이 "randomisation and permutation test" 방법을 이용한 분석법을 제안하였다¹⁷⁾. 이 연구에서도 비모수적인 방법을 적용하여 작업기억에 대하여 분석하여 보았다. 그러나 모수적인 방법과 거의 비슷하였으며 통계적 유의성 p값도 향상하지 않았다.

자료의 통계적 분포가 모수적 통계법의 가정과 일치할 경우 모수적인 방법이 비모수적인 방법에 비해 통계적 검정력이 높다는 사실을 고려하고 계산시간도 짧다는 것을 고려하면 이 연구에서 다른 활성화 화좌제는 모수적 방법으로 분석하는 것이 적합하다고 생각한다.

9. 기 타

이 연구에서 PET 영상 획득은 기억중추 활성화 및 H₂¹⁵O의 정맥주사와 동시에 시작하여 2분간 계속하였다. 영상 획득 시작 시간 및 기간에 관한 여러 연구¹⁸⁻²⁰⁾에 따르면 정적 영상을 얻는 최적 기간을 정적 영상의 화소 당 계수가 국소뇌혈류와 가장 선형적으로 비례하는 구간 또는 활성화된 영역을 찾기 위한 감산 영상에서 신호 대 잡음비가 최대가 되는 구간으로 하는 것이 최적이다. 앞의 경우 정맥주사한 H₂¹⁵O가 뇌에 도달하기 시작할 때부터 40초 동안에 해당하며 후자의 경우 조금 더 긴 시간(60~90초)을 사용하기를 권장하고 있다. 앞으로 이에 대한 분석이 필요하다고 생각한다.

부 록

SPM96의 사용방법은 다음과 같았다.

1. 설 치

이 소프트웨어는 프리웨어로 인터넷(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)에서 다운로드 받았다. SPM96을 사용하기 위해서는 유닉스 운영체제하에서 동작

하는 MATLAB (Version 4.2c, MathsWorks, Inc. Natick, MA, USA) 프로그램이 필요하다.

SPM96에서 사용하는 영상은 ANALYZE (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation) 형식을 따라야 하므로 CTI ECAT 형식의 PET영상을 ANALYZE 형식으로 변환했다.

2. 실행

SPM 초기 화면에서 [PET and SPECT]를 선택하고 [Realign], [Normalize], [Smooth], [Statistics], [SPM{Z}], [Render], [Result]의 순서로 실행하였다.

1) Realign

[Realignment options]는 'Coregister and Reslice'를 선택해서 영상 정합에 사용된 파라미터들을 mat 파일에 저장하고 이 파라미터로 영상 정합을 하였다.

[Interpolation method]는 'Sinc interpolation'을 선택하였다. 이는 정합된 영상을 재구성할 때 보간 방법을 선택하는 것으로 계산 속도는 'Bilinear interpolation'이 빠르지만 'Sinc interpolation'을 사용하였을 때 더 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

[Create images]는 'All images+Mean images'를 선택하였다. 영상 정합된 모든 영상들을 생성하고 이어 이들의 평균 영상을 만들었다.

2) Normalize

[Normalization options]는 'Determine parameters and write normalised'를 선택하였다.

[Realign]에서 구한 평균 영상으로부터 정규화 파라미터를 구하고 이를 이용하여 각각의 영상을 정합하게 하였으며 PET 표준 지도를 선택하였다.

[Interpolation method]는 'Sinc interpolation'을 선택하였다.

3) Smooth

가우시안 커널의 FWHM은 16 mm로 하였다.

4) Statistics

[Design type]은 'Replication of conditions'을 선택하였으며 4개의 'condition'에 각 대상에서 얻은 6개의 영상을 입력하였다.

[Global normalisation]은 계수 정규화 여부와 방식을 묻는 것으로 'AnCova'를 선택하였다.

[Grand mean scaling]은 'Scaling of overall Grand Mean'을 선택하고 'grand mean'값은 50으로 하였다. 이로써 각 영상의 평균 화소값을 50으로 만들었다.

[Gray matter threshold]은 0.8로 하였다.

[Contrasts]를 선택해서 'number of contrast'와 각 'contrast'를 입력했다. 이는 각 'condition'에 대한 계수를 벡터의 형태로 입력하여 알고자 하는 특정 효과를 표현하는 것으로 벡터의 길이는 앞에서 설정한 'condition'의 개수와 같아야 하였다. 또한 'Replication of condition'을 선택한 경우에 벡터합이 0이 되어야 하였다. 예를 들면 첫째 'condition'과 두 번째 'condition'을 비교하기 위해서는 [1 -1 0 0] 또는 [-1 1 0 0]을 입력하였다. [1 -1 0 0]로 두 번째에 비해 첫 번째 'condition'에서 활성화된 영역을 감소하여 찾을 수 있는 'contrast'이다.

5) SPM(Z)

알고자 하는 'contrast'와 활성화된 정도, 활성화된 덩어리 크기 역치를 입력하여 각 화소의 t 검정 결과를 Z값으로 변환하여 투사상(projection image)과 표로 나타냈다. 'conjunction analysis'는 해당 contrast 번호를 벡터 형태로 입력하여 수행하였다.

6) Render

통계 결과를 렌더링한 MRI 표준 지도 위에 표시하였다.

7) Result

각 화소에서의 통계 결과와 계수 분포를 더 자세히 알았다.

요 약

목적: H₂¹⁵O 양전자단층촬영으로 작업기억을 조사할 때 뇌기능을 국소화한 뇌기능지도 만들기 위해 동원되는 통계적 가정과 추론의 여러 방법을 해석하고 뇌활성화와 관련된 뇌기능 국소화 방법에 영향을 미치는 요소를 조사하였다. **대상 및 방법:** 정상인 6명에 대하여 각각 대조과제, 언어성 작업기억 활성화과제 2종류, 시각적 작업기억 활성화과제 1종류를 수행시키며 뇌혈류 H₂¹⁵O PET 촬영을 시행하였다. SPM96 소프트웨어를 이용하여 각 영상과 표준지도의 뇌피질 경계가 일치 되도록 부분 선형적으로 변형하였으며 선형화한 비선형적 변형 방법으로 사람에 따라 나타나는 뇌피질 및 내부 구조의 미세한 차이를 제거하였다. 공간정규화된 영상들을 16 mm의 FWHM을 갖는 가우시안 커널로 중첩적분하여 편평화하였다. 각 화소의 방사능 계수는 뇌피질 전체 뇌혈류, 활성화에 의한 특정 효과, 여러 교란 변수의 영향과 오차의 선형 결합으로 이루어진다는 일반선형모델을 가정하고 공분산분석 방법으로 전체 뇌혈류 차이를 제거하였다. 각 화소의 방사능 계수가 자극과 뇌활성화 작업에 상관없을 경우 평탄한 무작위 가우시안의 행동을 따른다고 가정하고 특정 화소의 계수차이가 이 무작위장의 정상적인 교란 이상인지 검정하였다. 화소별 t 값을 Z 값으로 바꾸어 표현하고 가설검정 결과에 따라 화소, 덩어리, 화소 또는 덩어리의 차이가 얼마나 유의한지 제시하였다. 결합분석을 하여 여러 과제를 수행할 때 동시에 화소의 계수가 증가하는 곳을 찾았다. 각 화소의 Z 값을 3차원으로 렌더링한 표준지도와 투명유리뇌에 투사하여 활성화된 부위를 알아볼 수 있게 하였다. **결과:** 피검자 모두 성공적으로 검사를 마쳤으며 대조 과제와 기억 과제를 수행하는 동안 피험자는 평균 95%를 맞혔다. 활성화된 덩어리의 개수는 언어성 기억과제 I에서 4개, 언어성 기억과제 II에서 9개, 시각적 기억과제에서 9개, 결합분석에서 6개였다. 언어성 기억과제에서는 주로 왼쪽 뇌가, 시각적 기억과제에서는 오른쪽 뇌가 활성화되었다. **결론:** H₂¹⁵O 양전자단층촬영술과 통계적 파라미터 지도작

성법이 언어성 및 시각적 작업기억과 관련되어 활성화된 뇌 영역을 찾는 데 유용하였다.

참 고 문 헌

- 1) Sergent J. Brain-imaging studies of cognitive functions. *Trends in Neuroscience* 1994;17:221-7.
- 2) Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping* 1996;4:58-73.
- 3) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995;2:189-210.
- 4) Friston KJ. Imaging cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences* 1997;1:21-7.
- 5) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. Human Brain Function. *San Diego: Academic Press; 1997.*
- 6) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RSJ. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:458-66.
- 7) Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV, Frackowiak RSJ. Localization in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:690-5.
- 8) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:634-9.
- 9) Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping* 1995;2:165-89.
- 10) Ashburner J, Friston KJ. Spatial transformation of images. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. Human Brain Function. San Diego: *Academic Press; 1997.*
- 11) McIntosh AR, Grady GL, Haxby JV, Maisog JM, Horwitz B, Clark CM. Within-subject transformations of PET regional cerebral blood flow data: ANCOVA, ration and Z-score adjustment on empirical data. *Human Brain Mapping* 1996;4:93-102.
- 12) Holmes A, Poline JB, Friston KJ. Characterising brain images with the general linear model. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. Human Brain Function, San Diego, *Academic Press* 1997.
- 13) Poline JB, Holmes A, Worsley K, Friston KJ. Making statistical inferences. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. Human Brain Function. *San Diego: Academic Press; 1997.* p. 85-106.
- 14) Lee JS, Lee DS, Lee S-K, Nam H, Kim SK, Park KS, et al. Functional brain mapping using H₂¹⁵O positron emission tomography (II): mapping of human working memory. *Korean J Nucl Med* 1998;in press.
- 15) Friston KJ, Price CJ, Buechel C, Frackowiak RSJ. A taxonomy of study design. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. Human Brain Function. *San Diego: Academic Press; 1997.*
- 16) Talairach J, Tournoux T. A co-planar stereotaxic atlas of a human brain. Stuttgart: *Thieme; 1988.*
- 17) Holmes AP, Blair RC, Watson JDG, Ford I. Non-parametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:7-22.
- 18) Cherry SR, Woods RP, Doshi NK, Banerjee PK, Mazziotta JC. Improved signal-to-noise in PET activation studies using switched paradigms. *J Nucl Med* 1995;36:307-14.
- 19) Votaw JR. Signal-to-noise ratio in neuro activation PET studies. *IEEE Trans Med Imag* 1996;15:197-205.
- 20) Sadato N, Carson RE, Daube-Witherspoon ME, Campbell G, Hallett M, Herscovitch P. Optimization of noninvasive activation studies with O-15-water and 3D PET. In: Myers R, Cunningham V, Bailey D, Jones T, editors. Quantification of brain function using PET. *San Diego: Academic Press; 1996.* p. 98-101.