

동적 [¹¹C]Raclopride 뇌 PET의 움직임 보정이 선조체 내인성 도파민 유리 정량화에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 핵의학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과², 강원대학교 심리학과³
이재성¹ · 김유경¹ · 조상수¹ · 최연성² · 강은주³ · 이동수¹ · 정준기¹ · 이명철¹ · 김상은¹

Effects of Motion Correction for Dynamic [¹¹C]Raclopride Brain PET Data on the Evaluation of Endogenous Dopamine Release in Striatum

Jae Sung Lee, Ph.D.¹, Yu Kyeong Kim, M.D.¹, Sang Soo Cho, M.S.¹, Yearn Seong Choe, Ph.D.²,
Eunjoong Kang, Ph.D.³, Dong Soo Lee, M.D.¹, June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D.¹,
Sang Eun Kim, M.D.¹

Departments of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Department of Psychology, Kangwon University³, Chunchon, Korea

Purpose: Neuroreceptor PET studies require 60-120 minutes to complete and head motion of the subject during the PET scan increases the uncertainty in measured activity. In this study, we investigated the effects of the data-driven head motion correction on the evaluation of endogenous dopamine release (DAR) in the striatum during the motor task which might have caused significant head motion artifact. **Materials and Methods:** [¹¹C]Raclopride PET scans on 4 normal volunteers acquired with bolus plus constant infusion protocol were retrospectively analyzed. Following the 50 min resting period, the participants played a video game with a monetary reward for 40 min. Dynamic frames acquired during the equilibrium condition (pre-task: 30-50 min, task: 70-90 min, post-task: 110-120 min) were realigned to the first frame in pre-task condition. Intra-condition registrations between the frames were performed, and average image for each condition was created and registered to the pre-task image (inter-condition registration). Pre-task PET image was then co-registered to own MRI of each participant and transformation parameters were reapplied to the others. Volumes of interest (VOI) for dorsal putamen (PU) and caudate (CA), ventral striatum (VS), and cerebellum were defined on the MRI. Binding potential (BP) was measured and DAR was calculated as the percent change of BP during and after the task. SPM analyses on the BP parametric images were also performed to explore the regional difference in the effects of head motion on BP and DAR estimation. **Results:** Changes in position and orientation of the striatum during the PET scans were observed before the head motion correction. BP values at pre-task condition were not changed significantly after the intra-condition registration. However, the BP values during and after the task and DAR were significantly changed after the correction. SPM analysis also showed that the extent and significance of the BP differences were significantly changed by the head motion correction and such changes were prominent in periphery of the striatum. **Conclusion:** The results suggest that misalignment of MRI-based VOI and the striatum in PET images and incorrect DAR estimation due to the head motion during the PET activation study were significant, but could be remedied by the data-driven head motion correction. (Korean J Nucl Med 39(6):413-420, 2005)

Key Words: [¹¹C]Raclopride PET, Head motion correction, Dopamine release, Quantification

- Received: 2005. 7. 7. • Accepted: 2005. 12. 12.
- Address for reprints: Sang Eun Kim, M.D. Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, #300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: 82-31-787-7671, Fax: 82-31-787-4018
E-mail: kse@snu.ac.kr

* 이 연구는 서울대학교병원 2005년 신입연구과제(09-2005-006)와 21세기프론티어연구개발사업인 뇌기능활용및뇌질환치료기술개발연구사업단의 연구비 지원(M103KV010016 03K2201 01630)에 의해 수행되었음.

서론

PET의 장점은 탄수화물, 아미노산, 지방산, 각종 생화학적 물질의 생체 대사율을 정량화할 수 있다는 점이다. 근래 들어 기존의 에너지 대사물질과 혈류 영상에 국한되어 있던 국내의 뇌 PET 영상 연구가 각종 신경전달물질 수용체, 유전자 발현 등의 영상화로 발전되어 감에 따라 이를 위한 방사성의약품의 동역학 분석 및 체내 분포 양상에 대한 정량적

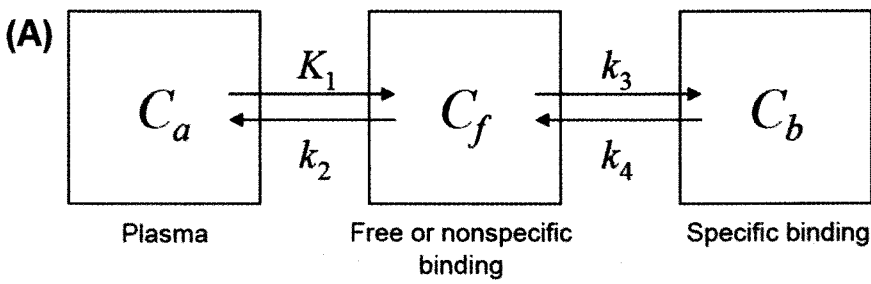


Fig. 1. Quantification of receptor density using dynamic PET and tracer kinetic modeling. (A) Three-compartment model for specific binding region to radioligand. (B) Parametric image of binding potential for [¹¹C]raclopride. (C) Parametric image for [¹⁸F]flumazenil.

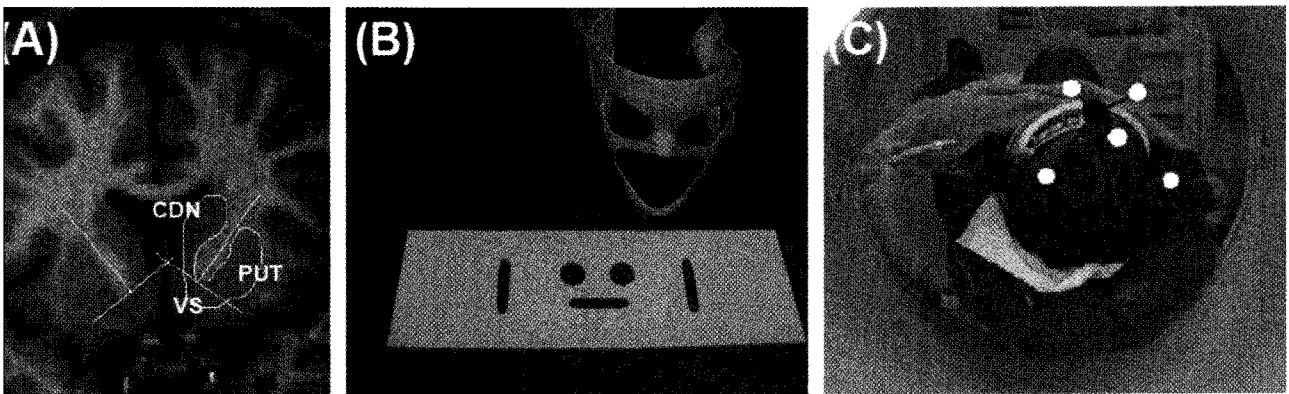
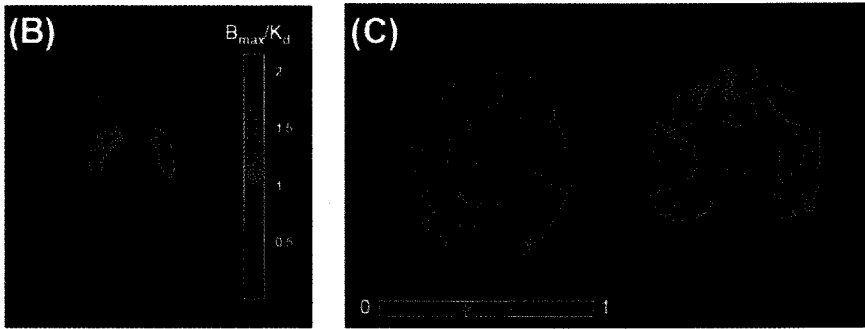


Fig. 2. (A) Striatal region that is vulnerable to head motion. (B) Head immobilization using plastic mask. (C) Real time motion tracking system using optical reflector fixed on the head.

평가가 절실히 요구된다. 신경전달물질 수용체 리간드 및 운반체 리간드 영상의 정량적 평가는 각종 뇌질환의 진단 및 병인기전, 약물 작용기전을 밝히는데 중요하데, 이러한 수용체 PET용 추적자의 수용체 결합능을 구하기 위해서는 Fig. 1A와 같은 구획모델(compartment model)을 세운 후 PET으로 측정할 수 있는 뇌조직 내 방사능의 농도 변화인 시간-방사능 곡선을 동맥혈 입력함수와 속도상수들에 대한 함수로 표시하고 이를 곡선정합하여 각 속도 상수와 이들로부터 계산 할 수 있는 추적자의 결합능(binding potential)을 구하게 된다.¹⁻³⁾ 또한 이러한 결합능을 PET 영상의 각 화소별로 구해 이를 다시 영상의 형태로 재구성하면 Fig. 1B 및 1C와 같은 결합능 영상을 얻을 수 있으며 이는 결합능의 해부학적

분포를 보여 주므로 결합능 변화 및 이상 유무를 평가하기에 매우 유용하다.⁴⁻⁶⁾

그런데, 이러한 수용체 결합능 정량화를 위해서는 방사성 추적자의 동태를 충분히 관찰하기 위해서 보통 뇌 PET 영상을 60-120분 정도 얻어야 한다. 이처럼 장기간 PET 영상을 얻게 되는 경우 보통 피험자의 수의적/불수의적 움직임을 피할 수 없고 이러한 피험자의 머리 움직임은 재구성된 PET 영상의 공간해상도를 저하시키고 측정된 방사능 농도의 정확성을 떨어뜨리는 요인이 된다.⁷⁻⁹⁾ 이러한 피험자 움직임의 영향은 방사성 추적자가 주로 선조체에 특이적으로 결합하는 도파민 수용체 PET 정량화에 있어 특히 심각하다. 이는 선조체를 구성하는 해부학적 구조물들의 크기가 작고

(최근 들어 그 역할에 대한 관심이 많은 ventral striatum의 경우 체적이 약 1 cm³ 선조체의 주변을 방사능 농도가 낮은 백질(white matter)이 둘러싸고 있어 움직임에 의한 부분체적효과(partial volume effect)가 쉽게 나타나기 때문이다(Fig. 2A). 따라서 PET 영상의 정확한 정량화를 위해서는 이러한 피험자의 움직임을 방지하거나 움직임의 영향을 최소화해 주기 위한 보정기법이 필요하다. Fig. 2B와 같은 플라스틱 마스크를 사용하여 피험자의 머리 움직임을 줄여 줄 수 있으나 피험자의 움직임을 유발하는 뇌활성화 PET의 경우 이러한 플라스틱 마스크만으로는 충분하지 않다. 또한 Fig. 2C와 같은 광추적장치(optical tracking system) 등을 이용한 보정방법이 있으나 기술적으로 매우 복잡하고 광추적장치의 가격이 고가인 문제 등이 있어 보편적으로 사용하기에는 어려움이 많다.^{8,9)}

따라서 이 연구에서는 이러한 특수한 하드웨어 장치 없이 동적 영상 정보만을 이용하여 피험자의 머리 움직임을 보정할 수 있는 방법을 개발하고 이를 피험자의 움직임이 불가항력적인 뇌활성화 도파민 D2 수용체 영상에 적용하여 움직임 보정이 리간드 결합능 및 외부 자극에 의한 도파민 유리(release) 정량화에 미치는 영향을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 활성화 도파민 D2 수용체 PET

4명의 정상인 자원자에서 Fig. 3과 같은 프로토콜의 뇌활성화 실험을 통하여 얻은 도파민 D2 수용체 영상을 연구 대상으로 하였다.¹⁰⁾ 이 실험은 비디오 게임에 의한 도파민 유리를 평가하기 위한 실험으로 볼루스+연속 주입법(bolus+continuous infusion)을 이용하여 120분간의 동적 [¹¹C]raclopride PET 영상을 필요로 하였다. 주입 펌프를 이용하여 30-40 mCi [¹¹C]raclopride 용액 2 ml를 1분에 걸쳐서 순간 주사한 후 0.20 ml/min으로 120분간 연속 주입하면서(Kbol=105 ml), 순간 주사 직후부터 120분간 총 30개(20초x3, 1분x2, 2분x2, 3분x1, 5분x22)의 동적 방출영상을 GE Advance PET 스캐너(GE, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 얻었다. 뇌활성화 과제는 볼루스 주사 후 50분부터 40분간 시행되었으며, 스캐너에 누운 상태에서 겐트리 위에 있는 화면을 보면서 오른손으로 마우스를 움직여 벽돌을 맞추게 하는 게임을 수행하였고, 동적 PET 영상은 게임이 끝난 후 30분까지 획득하였다. 이러한 뇌활성화 실험은 시각적 자극이 강하고 계속적인 안구 및 손의 움직임을 요하므로 피험자의 움직임에 의한 영상 왜곡은 필연적이다.

관심영역 설정을 위한 3D T1-SPGR MR 영상은 1.5 T

Signa (GE Medical Systems, Milwaukee, USA)를 이용하여 촬영하였으며(echo time=6.9 ms, repetition time=14.0 ms, number of excitations=1, rotation angle=20 degrees, field of view=24x24 cm) 256x256 매트릭스 크기를 갖는 120 여 장의 시상면(0.82x0.82x1.6 mm)을 간격 없이 얻었다.

2. 영상정합 기법을 이용한 움직임 보정

이 연구에서는 영상정합(image registration)을 이용한 움직임 보정 기법을 개발하였다. 영상정합이란 서로 다른 두 영상을 공간적으로 일치시키는 방법으로 뇌 영상에 대한 여러 영상정합 기법들이 알려져 있는데 3차원 체적의 무게 중심과 특이 행렬(eigen matrix)을 이용하여 얻은 세 방향의 중요 축을 일치시키는 방법(principal axes matching), 뇌피질과 머리표피의 경계를 추출한 후 평균 유클리디안 거리나 최소 거리 중의 최대값(Hausdorff distance) 등을 최소화하는 방법(surface matching), 두 대상이 3차원 공간상에서 최대한 겹치도록 하는 방법(volume matching) 등이 있다. 두 영상의 체적을 최대한 겹치게 하는 방법이 거리를 최소화시키는 등의 방법보다 원리상 더 건실한 결과를 얻을 수 있다.¹¹⁻¹⁸⁾ 두 영상의 체적이 겹친 정도를 판단하는 기준에 따라 여러 방법이 있는데 이 연구에서는 두 영상간의 정규화된 영상강도 차이를 최소화시키는 방법을 이용하였다.¹⁸⁾

또한, 이 연구에서는 실제로 도파민 유리를 계산하기 위해서 필요한 프레임들만을 선별해서 영상정합 기법을 적용하였다. 즉, [¹¹C]raclopride을 투여한 후 선조체에서의 리간드의 특이적 결합이 항정상상태(steady state)에 최초로 도달하는 30~50 분 영역(pre-task, 13~16번째 프레임)과, 활성화 과제에 의해 도파민이 유리된 후 다시 항정상상태에 도달하는 70~90분(task, 21~24번째 프레임), 비디오 게임을 멈춘 후 다시 항정상상태에 도달하는 110~120 분(post-task, 29~30번째 프레임) 데이터에만 움직임 보정 기법을 적용하는 방식이다. 각 항정상상태 구간은 보통 2-4개의 프레임으로 구성되므로 먼저 이들 프레임들간의 영상정합을 수행(intra-condition registration)하여 평균 영상을 만들고 이들 평균 영상들을 정합하여 최종적으로 움직임 보정(inter-condition registration)을 하였다(Fig. 3). 하나의 기준 프레임에 모든 프레임을 정합하지 않고 이처럼 두 단계를 거쳐 움직임 보정을 한 것은 인접한 프레임간의 영상강도 분포가 가장 유사한 장점을 최대한 살리고(intra-condition registration) 평균 영상을 이용함으로써(inter-condition registration) 영상의 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)를 최대화하여 영상정합의 오류를 최소화하고자 하였기 때문이다. 영상정합을 위해서 GE Advance PET 영상의 각 프레임을 Analyze 형식의

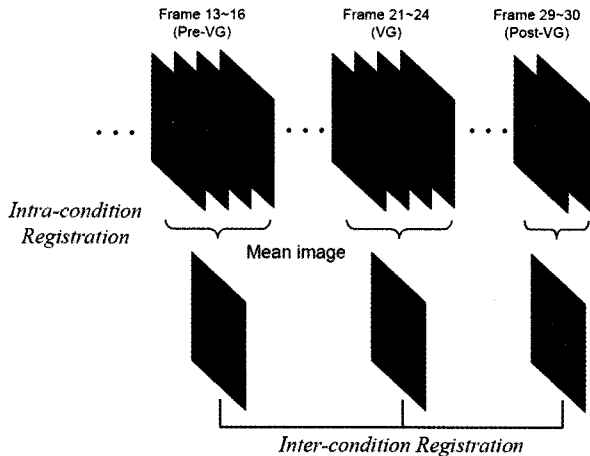


Fig. 3. Strategy for head motion correction.

파일로 저장하고 SPM2 프로그램을 이용하였다.

3. 움직임 보정에 의한 영향 평가

각 조건에서 움직임 보정 전후의 결합능을 각 조건의 평균영상에서 구한 “선조체와 소뇌의 방사능 농도 비 - 1”로 구하여 비교하였다. 선조체 각 구조물에 대한 리간드-수용체 결합능을 구하기 위해서는 관심영역을 설정해야 한다. PET 영상으로는 선조체 각 구조물에 대한 정확한 해부학적 정보를 알기 어려우므로 세 조건의 PET 영상을 평균한 후 평균 PET 영상을 MR 영상에 정합시키고 MR 영상에서 구한 각 구조물에 대한 관심영역(putamen, caudate head, ventral striatum)을 각 PET 영상에 적용하여 결합능을 구하였다.

비디오 게임에 의한 도파민 유리를 평가하기 위하여 움직임 보정 전후 비디오 게임 중과 게임 후의 결합능(BP) 백분율 변화를 다음과 같이 구하였다.

$$\frac{-(BP_{task\ or\ post} - BP_{pre})}{BP_{pre}} \times 100(\%)$$

BP_{pre}, BP_{task}, BP_{post}는 각각 비디오 게임 전, 게임 중, 게임 후의 결합능을 나타낸다.

또한 각 조건에 대한 결합능 파라미터 영상을 구하고 움직임 보정 전후의 결합능 영상의 화소별 차이를 SPM2를 이용한 t-test(쌍체 검정)로 알아보았다. 파라미터 영상은 각 조건의 평균 영상의 각 화소 값을 소뇌 방사능 농도로 나누고 1을 빼주어서 구하였다. [¹¹C]raclopride PET의 공간정규화(spatial normalization)를 위해서는 PET과 정합된 각 피험자의 MR 영상을 MR 표준판(template)에 공간정규화하고 이 때 얻은 공간정규화 파라미터를 [¹¹C]raclopride PET에 적용하였다. 또한 16 mm 반축폭(FWHM)을 갖는 가우

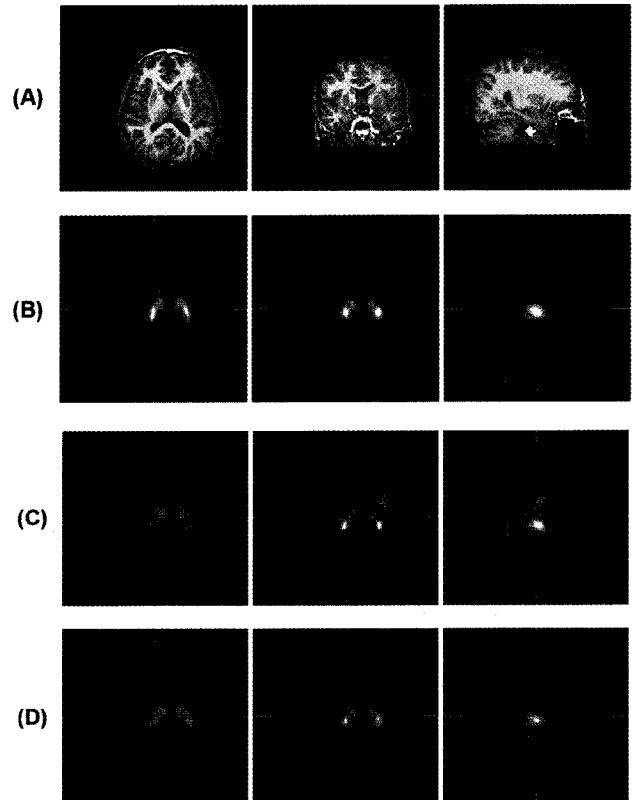


Fig. 4. Boundary of striatal region extracted from the pre-VG (video game) PET superimposed on (A) MRI, (B) pre-VG PET, (C) VG PET before head motion correction, (D) VG PET after head motion correction.

시안 저역필터를 적용하여 노이즈를 제거한 후 화소별 통계 분석에 사용하였다.¹⁹⁾

결 과

Fig. 4는 PET 촬영 중의 머리 움직임이 실제로 어느 정도 심각한지를 보여 주는 예로써 MR 영상(Fig. 4A)과 정합된 [¹¹C]raclopride PET 스캔 시작 후 30-50 분 영상(pre-task, Fig. 4B)에 설정한 선조체 관심영역을 70-90 분 영상(task, Fig. 4C)에 적용시켜 보면 머리 움직임에 의해 관심영역이 실제 선조체 영역과 일치하지 않는 것을 알 수 있다. Fig. 4D는 Fig. 4C의 영상에 대하여 이 연구에서 제시한 머리 움직임 보정기법을 적용한 결과로 선조체 구조물이 pre-task 영상에서 설정한 관심 영역과 잘 일치하는 것을 보인다. 보정 전후의 영상을 비교하였을 때, 보정 전 task 영상이 비디오 게임을 위한 스크린 위치에 따른 시야 변동으로 pre-task 영상에 비하여 앞쪽 아래로 기울어져 있음을 알 수 있었으며 이러한 경향은 대상 피험자 모두에서 관찰되었다.

움직임 보정 전 영상으로부터 측정된 비디오 게임에 의한

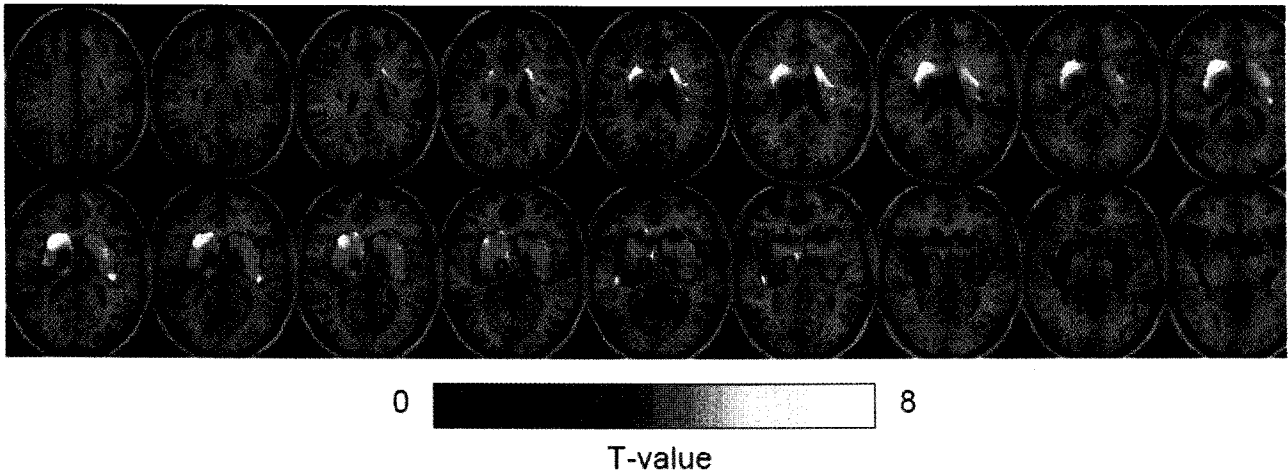


Fig. 5. Voxel-based comparison of binding potential image of VG (video game) PET (after head motion correction > before correction, $P < 0.05$, cluster size > 100).

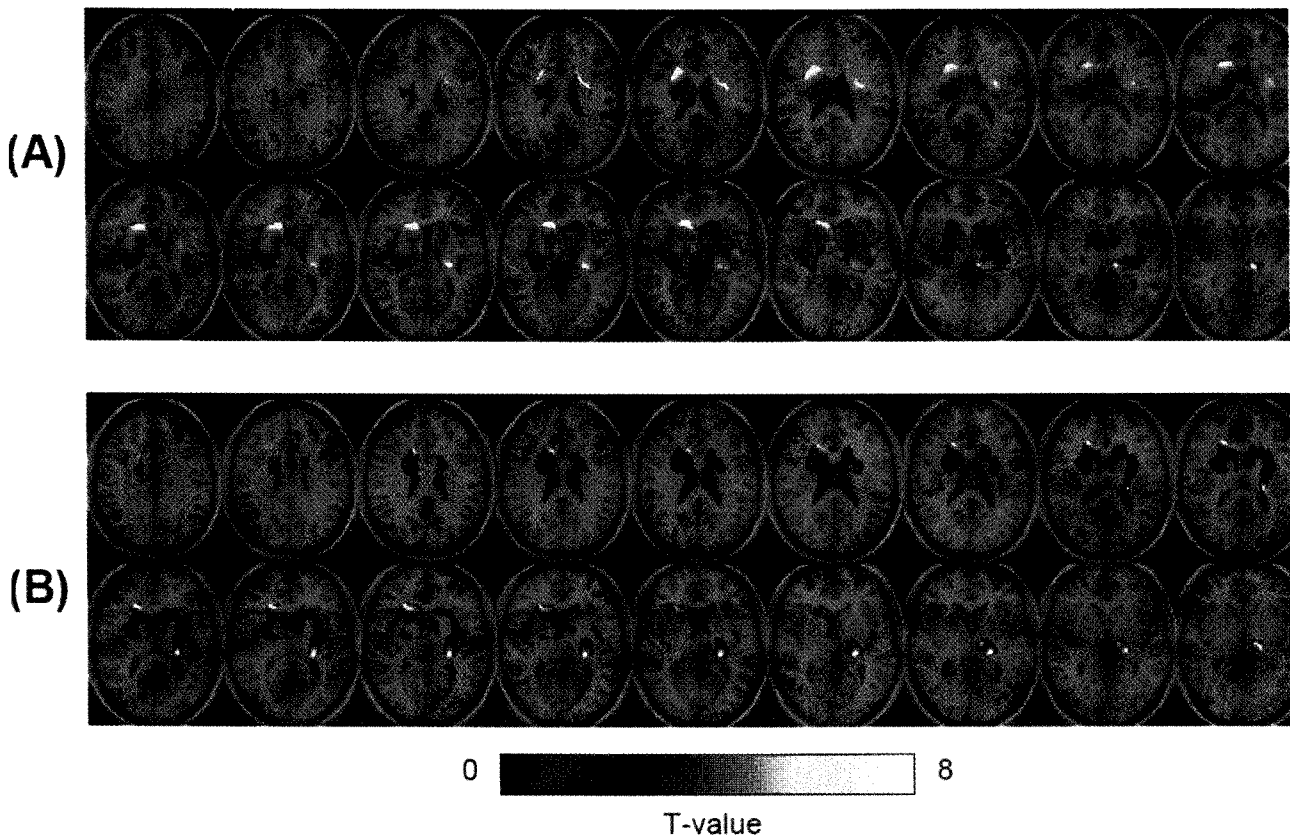


Fig. 6. Voxel-based comparison of binding potential image (pre-task > task, $P < 0.05$, cluster size > 100). (A) Before head motion correction. (B) After head motion correction.

도파민 유리(비디오 게임 전후의 [¹¹C]raclopride 결합능 백분율 변화)는 putamen에서 29%, caudate head에서 57%, ventral striatum에서 17%였으나, 보정 후 영상으로부터 구한 도파민 유리는 이들 영역에서 각각 3.9%, 14.1%, 0.6%로

움직임 보정을 하지 않은 경우 선조체 모든 구조물에서 결합능 감소, 즉 게임에 의한 도파민 유리가 과대평가됨을 알 수 있다.

Fig. 5는 움직임 보정 전후 영상에서 구한 과제(비디오 게

입) 수행 중 [¹¹C]raclopride 결합능 파라미터 영상을 SPM 방법으로 비교한 것으로 움직임 보정 후 결합능이 유의하게 증가된 영역을 보여 주고 있다($P < 0.05$, 클러스터 크기 > 100 화소). 움직임 보정 후 영상과 비교하였을 때, 보정 전 결합능 파라미터 영상에서 관심 구조물인 선조체 영역의 결합능이 유의하게 낮음을 알 수 있으며, 특히 관심영역 분석에서 움직임에 의한 영향이 가장 컸던 caudate head 부분에서의 결합능 과소평가가 가장 유의함을 알 수 있다.

Fig. 6에서 움직임 보정 전후의 결합능 파라미터 영상을 각각 이용하여 비디오 게임 중의 도파민 유리에 의한 결합능 변화(pre-VG vs. VG)를 SPM 방법으로 평가한 것이다($P < 0.05$, 클러스터 크기 > 100 화소). 움직임을 보정하지 않은 영상을 이용한 경우(Fig. 6A), 선조체 구조물에서의 결합능 감소와 움직임에 의한 영상강도 저하가 복합적으로 영향을 주어 관심영역 분석에서 관찰된 바와 같이 결합능 차이가 매우 유의하게 평가된 것을 알 수 있다. 그러나 움직임 보정 후 영상을 이용하여 비교한 경우(Fig. 6B), 결합능 변화가 도파민 수용체가 실제로 존재하여 유리된 도파민에 의한 [¹¹C]raclopride의 결합능 감소가 실질적으로 높은 선조체 영역에서 국한되어 나타나며 그 유의성이 움직임 보정 전에 비하여 낮음을 알 수 있다.

고 찰

이 연구에서 뇌활성화 수행 과제로 사용한 비디오 게임 자극은 보상 및 강화에 관련한 도파민 신경계의 활성화가 예측된다. 이러한 도파민 신경계의 활성화에 의한 내인성 도파민 유리를 영상화하기 위해서는 오랜 검사 시간을 요하는 동적 PET 검사가 필요하다. 특히, [¹¹C]raclopride의 볼루스+연속 주입법에 의한 동적 PET 영상 검사는 도파민 유리를 한번의 PET 촬영으로 정량화할 수 있는 방법으로 요사이 널리 쓰이고 있다.^{20,21)} 그러나 장시간의 영상 획득 시간 동안 피험자의 움직임이 예상되며, 특히 이 연구에서와 같이 피험자에 대한 시각적 자극이 강하고 지속적인 안구 및 손의 움직임을 요하는 뇌활성화 PET 실험에서 피험자의 움직임과 이로 인한 PET 영상 정량화 결과의 영상 왜곡은 필연적이다. 따라서 이러한 움직임에 의한 왜곡을 보정하기 위한 기법이 필요하다. Fig. 2C와 같이 특수한 하드웨어 장치를 이용하여 피험자의 움직임을 PET 촬영동안 실시간으로 측정하고 이를 이용하여 PET 데이터를 보정하는 방법에 대한 연구가 꾸준히 이루어져 왔다.^{8,9)} 특히 광추적장치(optical tracking system)를 이용한 방법은 공간적, 시간적 정밀도가 높아 이러한 연구들에 주로 이용되고 있으나 PET 스캔과

움직임 추적장치를 시간적으로 동기시켜야 하며, PET에서 검출되는 모든 이벤트를 리스트모드로 기록하고 추적장치에서 얻은 움직임 정보를 이용하여 재배치시켜야 하는 등 기술적으로 매우 복잡한 과정을 거쳐야 하므로 보통의 PET 스캐너 및 데이터 획득 시스템으로는 구현자체가 어렵고 광추적장치의 가격이 매우 고가인 문제가 있다.^{8,9)}

따라서 이 연구에서는 이러한 부가적인 하드웨어를 이용한 움직임 측정 및 보정 기법을 사용하지 않고 동적 PET 영상 자체에서 움직임에 대한 정보를 얻고 이를 보정하는 방법을 사용하였다. 즉, 시간적으로 서로 인접한 프레임간의 [¹¹C]raclopride 분포는 크게 다르지 않다는 가정 하에 동적 PET 영상의 프레임간 영상강도 차이를 최소화시키는 영상정합 방법을 이용한 움직임 보정 기법을 이용하였다.^{7,18)} 이러한 가정은 동일조건내의 영상정합(intra-condition registration)의 경우 순간-연속 주입 프로토콜을 사용하고 시간에 따른 ¹¹C의 감쇠를 보정한 [¹¹C]raclopride 영상에서 항정상태 [¹¹C]raclopride 분포는 변하지 않으므로 쉽게 받아들일 수 있다. 그러나 각 조건에 대한 평균영상간의 정합(inter-condition registration)의 경우 내인성 도파민 농도에 따라 선조체에 결합한 [¹¹C]raclopride 양이 다르므로 이러한 가정이 정확히 맞지는 않다. 하지만 선조체와 주변 영역간의 [¹¹C]raclopride 농도 차이가 워낙 크므로 두 영상의 선조체 위치가 일치하지 않는 경우 두 영상간의 영상강도 차이 합은 커질 것임은 쉽게 예측할 수 있어 영상강도 차이를 최소화시키는 영상정합 방법이 이 경우에도 적합하다 할 수 있으며 실제로 Fig.4D에서 보는 바와 같이 모든 피험자에서 정확한 영상정합이 이루어졌다.

이러한 영상정합기법을 이용하여 동적 PET 영상동안의 움직임을 계속적으로 추정하고 보정하기 위해서는 모든 프레임에 대하여 연속적으로 인접한 프레임들을 정합하는 방법을 사용할 수 있다. 즉, 첫 번째 프레임을 기준으로 하여 두 번째 프레임을 첫 번째 프레임에 정합시키고, 다시 세 번째 프레임을 두 번째 프레임에 정합시키고 하는 과정을 마지막 프레임까지 반복하는 것이다. 이 때 매번 정합된 영상을 만들면 화소 값을 보간(interpolation)하는 과정에서 영상의 해상도가 낮아지므로 매번 정합된 영상을 만들지 않고 영상정합 파라미터에 의해서 만들어지는 변환행렬을 저장한 후 마지막에 이들을 모두 곱해 얻어진 변환행렬을 이용하여 최종적으로 정합된 영상을 얻는다. 이러한 방법을 적용하게 되면 PET 스캔동안의 머리 움직임 변화를 관찰할 수 있으며 움직임 보정 전후의 관심영역에 대한 시간-방사능 곡선을 얻을 수 있는 장점이 있다. 반면, 서로 인접한 초기 영상들끼리의 영상정합에서 발생하는 오차가 뒤쪽 영상들의 위치를

결정하는데 영향을 주는 단점이 있으므로 항정상태에서의 결합능만이 도파민 유리 정량화에 필요한 이 연구의 경우 굳이 이러한 방법을 이용할 필요가 없다고 판단되었다.

이러한 영상정합에 의한 오류 전파(error propagation) 문제를 해결하기 위해서 MR 영상을 이용하여 동적 PET 영상의 각 프레임을 시뮬레이션한 후 이들에 각 PET 프레임을 정합시키는 방법이나 하나의 기준 PET 프레임에 대해서 나머지 프레임들을 mutual information maximization 방법을 이용하여 정합시키는 방법 등도 제안되었으나 이들 방법의 복잡성과 계산 시간을 고려해 볼 때 이 연구에서 사용한 방법에 비하여 영상강도의 변화가 크지 않은 순간+연속 주입법 PET 영상에 대한 추가적인 효용성은 없어 보인다.²²⁾

[¹¹C]raclopride PET은 퇴행성 뇌질환과 정신분열증의 병태생리를 밝히는데 크게 기여해 왔으며 현재도 이러한 질병군에 대한 [¹¹C]raclopride PET 연구가 활발히 진행 중이다.²³⁾ 이러한 환자들이 정상피험자와 같이 60-90분 동안 이어지는 뇌 PET 스캔동안 움직이지 않기를 기대하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 이 연구에서 개발된 움직임 보정 기법은 이러한 각종 수용체 PET 연구 분야에서 정량적 정확성을 높이는데 유용할 것이다.

요 약

목적: 수용체 결합능 정량화를 위해서는 방사성추적자의 동태를 충분히 관찰하기 위해서 보통 뇌 PET 영상을 60-120분 정도 얻어야 한다. 이처럼 장기간 PET 영상을 얻게 되는 경우 보통 피험자의 수의적/불수의적 움직임을 피할 수 없고 이러한 피험자의 머리 움직임은 재구성된 PET 영상의 공간해상도를 저하시키고 측정된 방사능 농도의 정확성을 떨어뜨리는 요인이 된다. 이 연구에서는 동적 영상 정보만을 이용하여 피험자의 머리 움직임을 보정할 수 있는 방법을 개발하고 이를 피험자의 움직임이 불가항력적인 뇌 활성화 도파민 D2 수용체 영상에 적용하여 움직임 보정이 리간드 결합능 및 외부 자극에 의한 도파민 유리(release) 정량화에 미치는 영향을 평가하였다. **대상 및 방법:** 4명의 정상인 자원자에서 비디오 게임에 의한 도파민 유리를 평가하기 위한 실험으로 순간+연속 주입법을 이용하여 얻은 [¹¹C]raclopride PET 영상을 이용하였으며 실제로 도파민 유리를 계산하기 위해서 필요한 프레임들만을 선별해서 영상 정합 기법을 적용하였다. 즉, [¹¹C]raclopride를 투여한 후 선조체에서의 리간드의 특이적 결합이 항정상태(steady state)에 최초로 도달하는 과제 수행 전 (30-50 분) 영역과, 비디오 게임 과제에 의해 도파민이 유리된 후 다시 항정상태에

도달하는 70-90분, 비디오 게임을 멈춘 후 다시 항정상태에 도달하는 110-120 분 데이터에만 움직임 보정 기법을 적용하는 방식이다. 각 항정상태 구간은 보통 2-4개의 프레임으로 구성되므로 먼저 이들 프레임들간의 영상정합을 수행(intra-condition registration)하여 평균 영상을 만들고 이들 평균 영상들을 정합하여 최종적으로 움직임 보정(inter-condition registration)을 하였다. 게임 수행 전후의 도파민 유리를 평가하기 위하여 머리 움직임 보정 전후의 게임 과제 수행 전후의 결합능 백분율 변화를 구하였으며 각 조건에 대한 결합능 파라미터 영상을 구하고 움직임 보정 전후의 결합능 영상의 화소별 차이를 SPM2를 이용한 t-test(쌍체 검정)로 알아보았다. **결과:** 움직임 보정 전후의 영상을 비교하였을 때, 움직임 보정 전 영상에서, 게임 수행시 영상이 게임을 위한 스크린 위치에 따른 시야 변동으로 게임 수행전 영상에 비하여 앞쪽 아래로 기울어져 있음을 알 수 있었으며 이러한 경향은 대상 피험자 모두에서 관찰되었다. 보정 전 영상으로부터 측정된 비디오 게임에 의한 도파민 유리는 putamen에서 29%, caudate head에서 57%, ventral striatum에서 17%였으나, 보정 후 영상으로부터 구한 도파민 유리는 이들 영역에서 각각 3.9%, 14.1%, 0.6%로 움직임 보정을 하지 않은 경우 선조체 모든 구조물에서 결합능 감소, 즉 게임에 의한 도파민 유리가 과대평가됨을 알 수 있다. SPM 분석결과에서도 움직임을 보정하지 않은 영상을 이용한 경우, 선조체 구조물에서의 결합능 감소와 움직임에 의한 영상강도 저하가 복합적으로 영향을 주어 결합능 차이가 매우 유의하게 평가되었으나 움직임 보정 후 영상을 이용하여 비교한 경우, 결합능 변화가 선조체 영역에서 국한되어 나타나며 그 유의성이 움직임 보정 전에 비하여 낮음을 알 수 있었다. **결론:** 뇌활성화 과제 수행시에 동반되는 피험자의 머리 움직임에 의하여 도파민 유리가 과대평가되었으며 이는 이 연구에서 제안한 영상정합을 이용한 움직임 보정기법에 의해서 개선되었다.

References

1. Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med* 2001;42:755-63.
2. Schmidt KC, Turkheimer FE. Kinetic modeling in positron emission tomography. *Q J Nucl Med* 2002;46:70-85.
3. Laruelle M, Slifstein M, Huang Y. Positron emission tomography: imaging and quantification of neurotransmitter availability. *Methods* 2002;27:287-99.
4. Logan J. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. *Nucl Med Biol* 2000;27:661-70.
5. Cselenyi Z, Olsson H, Farde L, Gulyas B. Wavelet-aided parametric

- mapping of cerebral dopamine D2 receptors using the high affinity PET radioligand [¹¹C]FLB 457. *Neuroimage* 2002;17:47-60.
6. Zhou Y, Endres CJ, Brasic JR, Huang SC, Wong DF. Linear regression with spatial constraint to generate parametric images of ligand-receptor dynamic PET studies with a simplified reference tissue model. *Neuroimage* 2003;18:975-89.
 7. Picard Y, Thompson CJ. Motion correction of PET images using multiple acquisition frames. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16:137-44.
 8. Bloomfield PM, Spinks TJ, Reed J, Schnorr L, Westrip AM, Livieratos L, et al. The design and implementation of a motion correction scheme for neurological PET. *Phys Med Biol* 2003;48:959-78.
 9. Buhler P, Just U, Will E, Kotzerke J, van den Hoff J. An accurate method for correction of head movement in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;23:1176-85.
 10. Kim SE, Cho SS, Choe YS, Lee SY, Kang E, Kim BT. Temporal changes of striatal dopamine release during and after a video game with a monetary reward: a PET study with [¹¹C]raclopride continuous infusion. *Soc Nucl Med* 2004 [Abstract].
 11. Evans AC, Collins DL, Neelin P, Marrett TS. Correlative analysis of three-dimensional brain images. In: Taylor RH, Lavallee S, Burdea GC, Mösges R, editors. *Computer-integrated surgery: technology and clinical application*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 1996. p. 77-97.
 12. Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:20-6.
 13. Levin DN, Hu X, Tan KK, Galhotra S, Pelizzari CA, Chen GTY, et al. The brain: integrated three-dimensional display of MR and PET images. *Radiology* 1989;172:783-9.
 14. Alpert NM, Bradshaw JF, Kennedy DN, Correia JA. The principal axis transformation: a method for image registration. *J Nucl Med* 1990;31:1717-22.
 15. Dhawan AP, Arata LK, Levy AV, Mantil J. Iterative principal axes registration method for analysis of MR-PET brain images. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;11:1079-87.
 16. Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated alignment. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:536-46.
 17. Huttenlocher DP, Klanderman GA, Ruchlidge WJ. Comparing images using the Hausdorff distance. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1993;15:850-63.
 18. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 1995;2:165-89.
 19. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210.
 20. Carson RE, Breier A, de Bartolomeis A, Saunders RC, Su TP, Schmall B, et al. Quantification of amphetamine-induced changes in [¹¹C]raclopride binding with continuous infusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:437-47.
 21. Carson RE. PET physiological measurements using constant infusion. *Nucl Med Biol* 2000;27:657-60.
 22. Kuwabara H, Rousset O, Lee JS, Maini A, Wong DF. Effects of head movement correction on detection of amphetamine-induced DA release. *Soc Nucl Med* 2003 [Abstract].
 23. Parsey RV, Mann JJ. Applications of positron emission tomography in psychiatry. *Semin Nucl Med* 2003;33:129-35.