

《原 著》

ポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験のための統合全自動化されたデータ解析法の開発とその応用

蓑島 聡^{*,**} Robert A. KOEPPE^{**} David E. KUHLE^{**} 有水 昇^{*}

要旨 ^{15}O 水を用いたポジトロン断層装置による神経賦活試験のための統合されたデータ解析法を開発した。この統合された方法は、被検者内頭位移動補正法、脳正中矢状断検出法、交連間線検出法、線形および非線形脳解剖標準化法、画素ごとの統計学的検討、画像表示法を含み、解析はすべて3次元空間でなされ、また全自動化されている。それぞれの方法について、脳ファントム、画像シミュレーション、および被検者より得たデータを用いてその精度と信頼性が高いことを確認した。さらにこの解析法を用いて、正常被検者より得た振動覚、視覚刺激試験を解析した結果、一次感覚野の有意な血流増加に加え、二次感覚野および小脳等での血流増加を検出することができた。提案する統合全自動化された方法が、ポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験を普及させ、またより高次の脳機能解明を促進することが期待される。

(核医学 31: 891-908, 1994)

I. はじめに

種々の刺激あるいは仕事を被検者に負荷した状態で、ポジトロン断層装置を用いて局所脳血流の変化を捉え、その刺激に対する反応あるいは仕事に関与する脳機能の局在を決定しようという試みは、近年、脳機能画像検査のきわめて重要な分野として普及しつつある。このポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験では、放射性薬剤使用に起因する画像中の統計雑音より、時に全脳平均値の数%というごく僅かな血流増加を検出する精度が要求されるため、画像の信号雑音比を改善し、感度のよい信号検出を行う画像データ処理の必要

性が強調される。また人間での非侵襲的な検査が可能であるため、動物実験では困難な高次脳機能局在の検討が可能である一方で、その結果を他の方法で検証することが必ずしも容易ではないため、信頼度の高いデータ解析法の使用がきわめて重要となる。初期に提案された Fox らによる画像解析法に対し¹⁻³⁾、Friston らはそれらをさらに発展させた一連の方法を提案し同検査法の普及を促進したが⁴⁻⁷⁾、その一部で主観的あるいは経験的判断に基づく処理、あるいは統計学的処理での偽陽性出現の可能性など問題点が指摘され⁸⁾、データ解析方法論に関しては依然として議論が絶えない。また多被検者より得られる大容量の画像データに対して様々な仮説の基に解析を行う必然性より、再現性の高い方法でデータを解析することが要求される。本研究では、ポジトロン断層装置神経賦活試験において解析誤差要因となり得る種々の因子を有効的に除去する方法を考案し、さらにその処理法を全自動化して統計学的処理と統合することで、感度、精度の高いデータ解析法を開発することを目的とした。本論文では、提案する解析法

* 千葉大学医学部放射線科

** Division of Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, The University of Michigan

受付: 5年11月2日

最終稿受付: 6年4月22日

別刷請求先: Satoshi Minoshima, M.D., Cyclotron/PET Facility, The University of Michigan, 3480 Kresge III, Ann Arbor, MI 48109-0552, USA

と精度, 実際例への応用を, ファントム, シミュレーション, および正常被検者における振動覚, 視覚, 痛覚刺激試験データを用いて示す。

II. データ解析法

ポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験におけるデータ処理の目的は, 刺激により賦活された脳神経細胞の興奮に伴う局所脳血流の増加を検出することにある。通常の賦活検査では, 刺激時および非刺激時 (あるいは刺激の「対照」となる刺激時) に脳血流断層画像を同一被検者より収集し, 刺激時画像から非刺激時画像を減算することによって刺激に特異的な局所脳血流増加が検出される。脳血流画像収集には, ^{15}O 標識水あるいはそれに準ずる短半減期核種標識放射性薬剤が頻用され, 同一被検者において複数回の刺激・非刺激下の画像収集を反復し, これらを加算平均する「被検者内加算平均 (intrasubject averaging)」が用いられる。この被検者内加算平均は, 統計雑音を軽減するのみならず, 反復画像収集時の被検者の刺激に対する反応の生理学的変動も軽減する。さらに, 同一条件下で多被検者より画像を反復収集し, 被検者内加算平均で減算画像を作成したうえで, それぞれ減算画像を同一の基準空間内 (定位脳座標系⁹⁾) に再配置し, 多被検者画像内の各脳解剖部位を一致させた上で加算平均し雑音軽減を図る。この「被検者間加算平均 (intersubject averaging)」と呼ばれる方法を用いることによって, 統計雑音を大幅に軽減できるほか, 多被検者における刺激に対する反応の多様性を平均化でき, 刺激に対する普遍的な局所脳細胞の反応を検出することが可能となる (Fig. 1)。最終的に被検者内・被検者間加算平均を経て処理された画像に対して統計学的検討を施し, 刺激に反応した局所脳血流増加部位を決定する。これら一連の処理において, 本研究では特に以下の誤差・雑音要因の軽減を目的とした。

1) 頭位移動補正法

一被検者で複数の画像を反復収集する際, 全検査時間 (通常 1 時間以上) を通じて被検者の数ミ

リメートル程度の頭位の動きは制御困難である。減算画像を作成した場合, このような僅かな頭位の変化は半円状の減算誤差を生じ, 有意な信号変化との区別を困難にする (Fig. 2)。そこで画像収集後, 被検者加算平均および減算処理を施す前に, 一画像を基準として, 同一被検者から収集したその他すべての画像を基準画像に位置合わせすることにより頭位の移動を補正する。この方法では, 脳を剛体と仮定し, x 座標 (脳の左右), y 座標 (前後), z 座標 (上下あるいは背腹) の 3 つの座標軸に沿う移動と, x 座標 (yz 平面), y 座標 (xz 平面), z 座標 (xy 平面) の 3 つの座標軸を中心にした回転の, 計 6 個の変数を逐次近似的に変化させて (Powell 法¹⁰⁾), 基準画像と問題の画像が最もよく一致する変換を決定する。2 画像の一致する関数としては, 新たに考案した非線形関数を用いる。すなわち空間内で一致する 2 つの画素値の差の絶対値が, それら 2 つの画素値の平均の 10% 以内である場合には 1 としそれ以外では 0 とし, 基準画像上の全脳放射能平均値の 30% 以上の領域 (背景を含まない脳内放射能分布部位に主に一致する) でそれらの合計を計算する。この関数値が大きいほど 2 画像の放射能分布が一致することを意味する。

2) 定位脳座標系変換 (正中矢状断検出法, 交連間線検出法)

被検者間加算平均法の鍵となる定位脳座標系は交連間線 (intercommissural AC-PC line) を基準として決定される。この交連間線は脳の正中矢状断上で前・後交連を結ぶ線として定義されるため, まず脳正中矢状断を画像上で決定し, その上で交連間線を決定する。

大脳半球間は幅を持ち, また必ずしも正確な直線構造ではないため, 脳正中矢状断の主観的決定は必ずしも一義的となり得ない可能性が指摘されている¹¹⁾。脳構造のおよその左右対称性を仮定した場合, 正中矢状断はそれによって区別される左右の構造が最も対称な鏡像関係を示す部位として定義され得る。したがって, 画像マトリックスの正中に脳正中矢状断を一致させることを考えた場

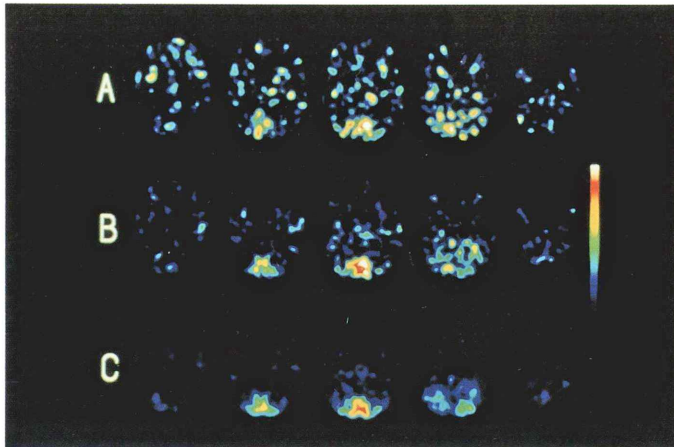


Fig. 1 Effects of intra-subject and inter-subject averaging. A: subtraction image set created from a single pair of visual stimulation and control $[^{15}\text{O}]$ water cerebral blood flow image sets. B: intra-subject averaging over three pairs of subtraction image sets from the same subject. C: inter-subject averaging across three different subjects, each with an intra-subject averaged subtraction image set over three pairs. All image sets were in the bicommissural stereotactic coordinate system. Intra- and inter-subject averaging techniques clearly reduce image noise and enhance areas of consistent cerebral blood flow changes across subjects.

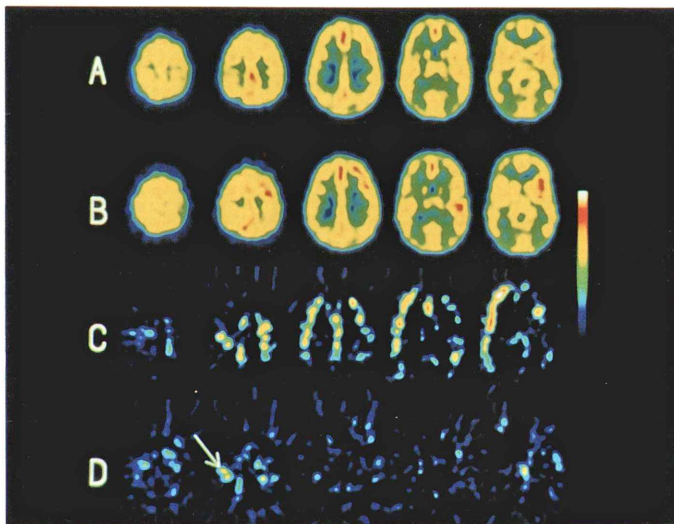


Fig. 2 Head motion correction using intra-subject image co-registration technique. A: $[^{15}\text{O}]$ water cerebral blood flow (CBF) image set obtained in the resting condition. B: corresponding image set obtained with vibratory stimulation in the left hand. C: subtraction image set (B-A) created without head motion correction. D: subtraction image set created with head motion correction. Without correction, regional CBF changes are hardly appreciated due to subtraction artifacts. Using the proposed head motion correction, regional CBF increase in the somatosensory cortex is demonstrated clearly (arrow). In this case, head motion correction was estimated to require approximately one-pixel translations in x, y, and z axes, and less than one-degree rotation around the x-axis.

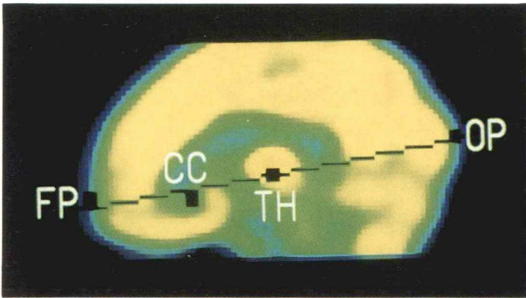


Fig. 3 The intercommissural (AC-PC) line estimated from four landmarks detected automatically on an intra-subject averaged [¹⁵O]water cerebral blood flow image set. FP: the frontal pole; CC: the inferior aspect of the anterior corpus callosum; TH: subthalamic point; OP: the occipital pole. The back line represents the estimated location of the intercommissural line.

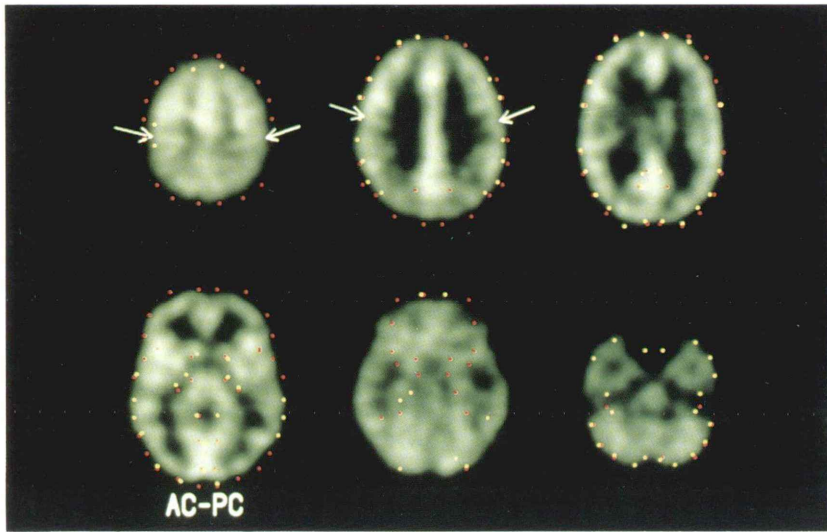


Fig. 4 Location of the central sulcus and landmarks for non-linear warping on an intra-subject averaged [¹⁵O]water cerebral blood flow image. The image set was re-oriented in the stereotactic system (AC-PC denotes the plane level containing the intercommissural line). The location of the central sulcus is estimated at the location of the sensorimotor cortex (arrows). Red points represent locations of the pre-defined landmarks. Yellow points represent estimated location of the individual landmarks. Because only selected planes are presented, not all of the landmarks are demonstrated.

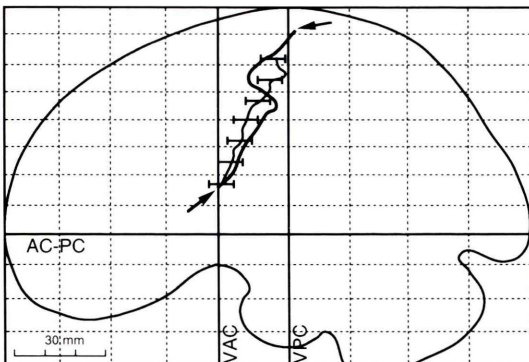


Fig. 5 Location of the central sulcus based on the intercommissural line estimation on PET. The thick line with arrows represents location of the central sulcus in the Talairach atlas⁹⁾. The thin line with error bars (one standard deviation antero-posteriorly) represent averaged location of the central sulcus across eighteen subjects. AC-PC: the intercommissural line, VAC and VPC: vertical lines passing through the anterior and posterior commissures, respectively.

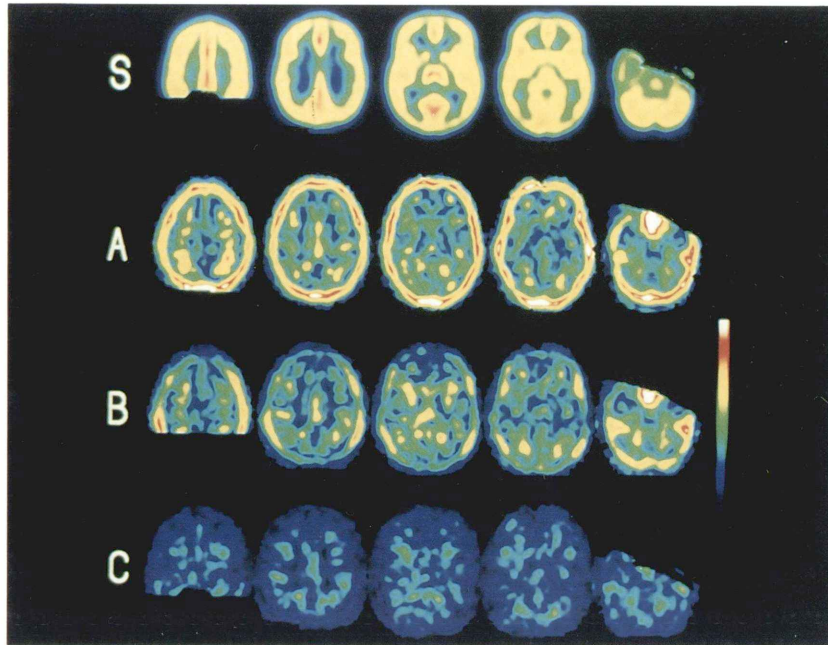
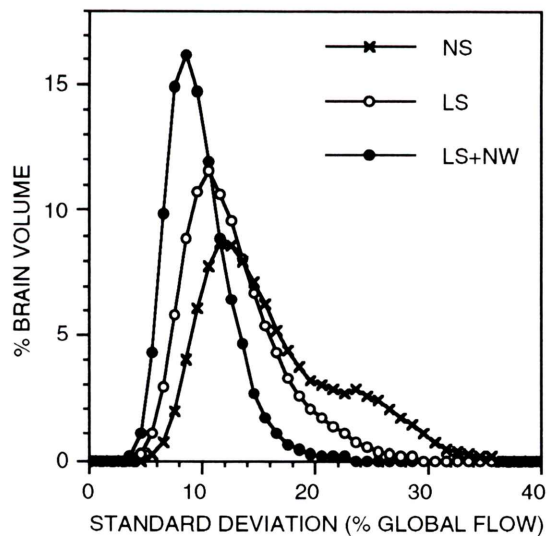


Fig. 6 Effects of anatomical standardization: pixel-by-pixel standard deviation image sets, A: no anatomical standardization (stereotactic re-alignment alone), B: linear scaling alone, and C: linear scaling followed by non-linear warping. S: averaged anatomical reference image set (linear scaling and non-linear warping, presented with a different intensity scale). High pixel values represent high anatomical variability, particularly in the gray matter, across the eighteen subjects.

Fig. 7 Effects of anatomical standardization: histogram (frequency polygon). NS: no anatomical standardization, LS: linear scaling, NW: non-linear warping. % brain volume was calculated as the number of pixels at each standard deviation divided by the number of pixels within all gray matter areas.



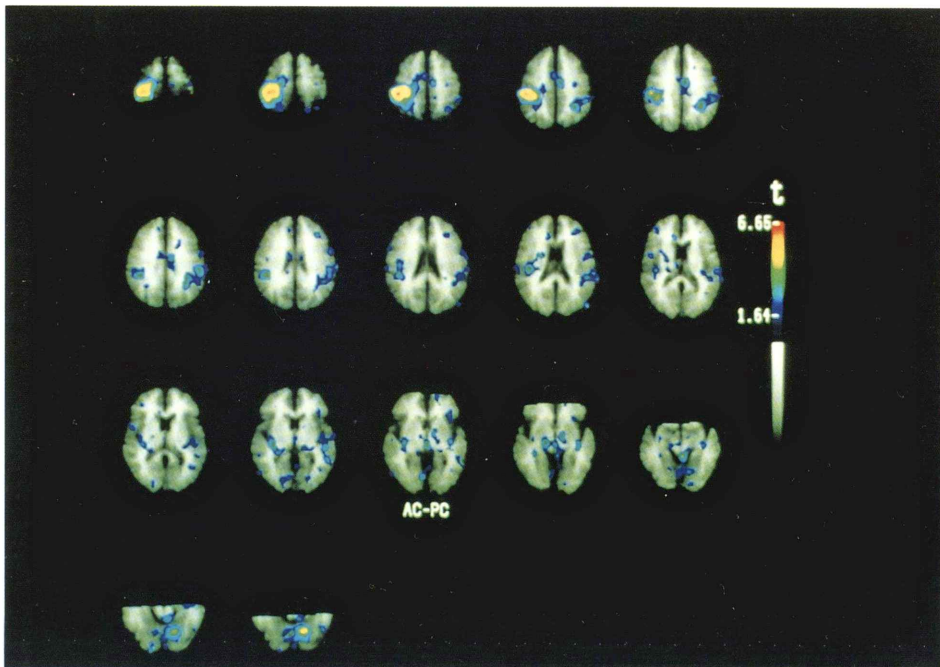


Fig. 8 Vibratory stimulation: t statistic map. PET pixels with their t values higher than the threshold of $p=0.05$ (one-tail) were superimposed on the composite MRI.

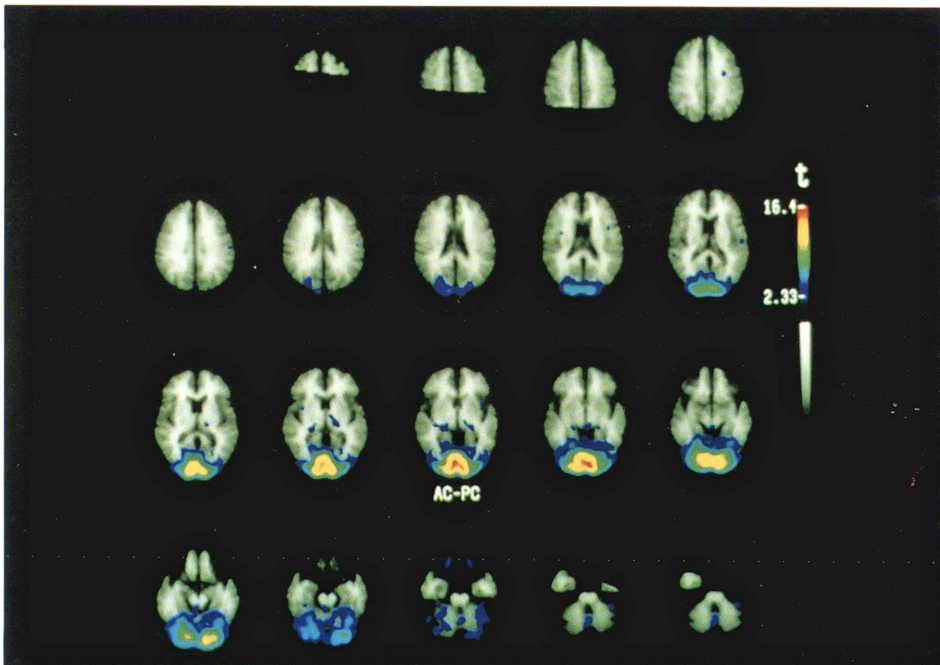


Fig. 9 Visual stimulation: t statistic map. PET pixels with their t values higher than the threshold of $p=0.01$ (one-tail) were superimposed on the composite MRI.

合、頭位移動補正法と同様に逐次近似的に画像を3次元空間で回転移動(x座標移動, y, z座標回転)させながら、画像マトリックスの正中に対して対称部位にあたる左右の脳放射能分布の相似性を最大にすることにより、脳正中矢状断が画像マトリックスの正中に一致して決定される。左右の脳放射能分布の相似性の決定には、以前に使用したstochastic sign change^{12,13)}より変更し、前述の非線形関数を用いる。

交連間線の決定は、ポジトロン画像上同定可能な脳内の基準点からその位置を推定する方法を用いる¹⁴⁾。交連間線は、正常脳では常に1) 脳の最前部、2) 脳梁の直下、前帯状回の直上、3) 視床直下、4) 脳の最後部の4点あるいはその付近を通過することに注目し、これら4点をポジトロン画像の脳矢状断上で決定し、直線を当てはめることで交連間線を決定する。この方法を比較的統計雑音の高いH₂¹⁵O画像に応用するため以下の変法を用いた。すなわち一被検者より収集した多数の刺激・非刺激下の画像を、頭位移動補正法で位置合わせした後、すべて加算平均し単一の画像を作成し、この画像上で交連間線決定を行うことにより、雑音の影響の少ない、精度・信頼性の高い交連間線推定が可能となる(Fig. 3)。

3) 脳解剖標準化法(線形変換法, 非線形変換法)

検出された交連間線に基づいて定位脳座標系に再配置された各被検者脳には、依然としてその大きさに個人差が存在する。また大きさの個人差を補正した後も、脳解剖局所には一定範囲内の個人差が存在する。これらを除くあるいは軽減する方法として、前者には線形変換法(linear scaling)、後者には非線形変換法(non-linear warping, plastic transformation)の応用が考えられる。

線形変換法による脳の大きさの個人差を除去する方法は、Talairachらによって提案された「proportional grid system」によってその妥当性が裏づけられており^{9,15)}、各個人の脳画像を基準となる一定の大きさに縮小あるいは拡大変形することにより、脳の大きさの個人差を取り除き、各脳構

造を一定の座標に局在することができる。ポジトロン断層画像上では、脳の左右方向には異なる比率を、前後方向には単一の比率を用い、さらにポジトロン断層装置の限られたz座標方向の撮像視野の関係上、上下方向にも単一の比率を用いるため、合計4つの比率を用いて変形を行う¹⁶⁾。

線形変換法に引き続く非線形変換法では、主に脳解剖局所の個人差を軽減することが目的である。特に賦活試験では神経細胞が存在する局所灰白質の位置が個人差により多少ずれることにより、被検者間加算平均時に有意な信号が低く見られ検出感度を低下させる。そこで提案する方法では、局所の灰白質の位置を被検者間でできる限り一致させることで有意な信号の損失を最小限とする¹⁶⁾。この方法では、まず定位脳座標系アトラス上で、白質に中心点、灰白質表面近くに対応する表面对応点(約450点)を、主要な神経線維束の方向に従って3次元座標系であらかじめ決定する。次に、それぞれの中心点と表面对応点に対して、まず対象となる個人のポジトロン断層像上(定位脳座標変換・線形変換後)で、その間を結ぶ線上の放射能分布曲線を検出する。さらに同じ中心点と表面对応点を結ぶ線上で、定位脳座標系ポジトロン断層像アトラスより標準となる放射能曲線を測定する。ポジトロン断層像アトラスは正常被検者より高分解能ポジトロン断層装置を用いて得られた脳糖代謝画像より作成した。個人の画像より得られた放射能曲線を、中心点から表面对応点に向かって逐次近似的に線形拡大縮小しながら標準放射能曲線との間で相関係数を計算し、この相関係数が最大となる拡大縮小率より逆に、あらかじめ決定された表面对応点に対応する個人の画像上の表面对応点を決定する(Fig. 4)。最終的にあらかじめ決定された約450点の表面对応点それぞれに対して、個人の画像上の対応する表面对応点を上記の方法で決定した上で、個人の画像上の表面对応点をそのあらかじめ決定された表面对応点の位置に空間的に一致させることで、個人の画像を定位脳座標系アトラスにほぼ一致するように変形することができる。被検者間加算平均時には、最

終的に残存する解剖学的個人差 (特に提案する方法で除去しきれない灰白質内の個人差) を補う目的で 3 次元 ガウスフィルタ (半値幅 4.5~9.0 mm 前後) を用いる。

4) 統計学的検討

多被検者の減算画像 (すでに被検者内加算平均されたもの) を被検者間加算平均することにより画素ごとの平均と分散値が算出され, この画像に統計学的検討を施すことによって有意な血流増加部位が決定される。統計学的検討は脳「容積」を対象として, 1)画素ごとの統計値の計算, 2)統計値に対する閾値の決定の 2 つの段階が必要となる。

まず統計値としては対応のある t 検定値を用いる (すでに刺激画像と非刺激画像が被検者内で対として減算されている)。この t 値は画素ごとに計算を行うが, その際画素の平均値をその画素の分散値を用いて t 値を求める代わりに, 画素の平均値に対し全脳の平均分散値を用いて t 値を算出する。この変更により t 値算出時の自由度が著しく増加する一方で, 多被検者加算後の画素値の分布は中心極限定理により正規分布に近いので, それを平均分散値で除して求めた t 画素値は標準正規分布を示すと仮定できる利点がある⁸⁾。

刺激による有意な血流増加部位を t 値画像で決定するには, 脳内で有意な血流増加がないという仮説の基に, 検索の対象となる脳内の最大 t 画素値が, ある一定の確率で閾値を超えるように (例えば 5% の偽陽性を生じるように) t 閾値を調節する。この際注目する脳内の画素数は通常数万に及ぶため, それぞれの画素に対して標準正規分布に基づく確率水準で比較を繰り返すと, 明らかに第一種過誤による多大な偽陽性部位を検出してしまふ結果となる。しかしながらフィルタ逆投影法で再構成したポジトロン断層像上の隣接画素はお互いに独立しておらず, これに対して単純な画素数に基づく Bonferroni 補正を行うと, 逆に極端な補正となり多大な偽陰性を招く。そのため多比較補正を加味した閾値の設定は, 脳内の独立な有効画素数を画像解像度から推定して行う必要が生じる。上述したように最終的な t 値画像は平滑で

均一な正規確率場と仮定できるが, その場合確率場内の最大値 T_{\max} が閾値 t を超える確率 $P(T_{\max} > t)$ は以下の式で示される^{8,17)}。

$$P(T_{\max} > t) = V(\text{FWHM})^{-3}(4 \ln 2)^{3/2}(2\pi)^{-2}(t^2 - 1)e^{-1/2t^2} \quad (1)$$

V は注目する脳内の容積 (あるいは画素数), FWHM は正規確率場の平滑率をガウス関数で示した場合の半値幅を示す。この FWHM は正規確率場と仮定した t 値画像の偏導関数とし以下のように決定される⁶⁾。

$$\text{FWHM} = (4 \ln 2/S_0^2)^{1/2} \quad (2)$$

S_0^2 は t 値画像の 1 次偏導関数の分散値を示し, 3 次元 t 値画像で隣接画素値の差を各座標軸によって加算平均することによって近似できる。上 2 式より,

$$P(T_{\max} > t) = V(S_0^2)^{3/2}(2\pi)^{-2}(t^2 - 1)e^{-1/2t^2} \quad (3)$$

が導かれ, 対象とする脳容積 V , 実測された t 値画像の 1 次偏導関数分散値 S_0^2 において確率水準 $P(T_{\max} > t)$ を満たす閾値 t が算出される。 t 値画像上の血流増加部位のピークがこの閾値 t を超える場合に, その増加部位は統計学的に有意な増加部位と判断される。神経賦活試験では局所血流増加部位の検出を目的とするため, 閾値 t を設定する際は正の側の片側検定を用いる。また, 神経細胞の興奮に対応する血流増加は灰白質で起こるといふ仮定の基に, 加算平均画像上で全脳平均値の 80% 以上の画素 (全脳平均血流量を 50 ml/min/100 g とした場合に 40 ml/min/100 g 以上) を検討と対象とする。

5) 解析結果表示

有意な血流増加部位の表示法として, まず t 値画像上の血流増加部位のピーク (3 次元画像マトリックス内で隣接する 26 画素値以上の画素) を検出し, その座標を定位脳座標系を用いて, その血流増加量, 統計学的検討値とともに表示する。さ

らに統計学的 t 閾値を示すことで、有意なピークを容易に判断することができる。さらに視覚的な解剖学的局在を容易にするため、一定の統計学的閾値以上の血流増加部位を、正常例 4 人の加算平均により作成した定位脳座標系核磁気共鳴画像上に重ね合わせる。

III. 対象、検証方法および応用

提案するデータ解析法の精度検討および解析法応用のため、ポジトロン断層装置および $H_2^{15}O$ を用いた神経賦活試験を正常被検者において施行した。また解析法精度検討のため、一部で脳ファントムおよびシミュレーション画像を用いた。

賦活試験には、振動覚、視覚、痛覚の 3 種類の刺激を用いた。振動覚刺激は 5 人 (24 ± 3 歳、平均 \pm 標準偏差)、視覚刺激は 5 人 (25 ± 3 歳)、痛覚刺激は 18 人 (24 ± 6 歳) の正常被検者、合計 28 人を対象とした。被検者は薄暗く遮光し雑音を抑えた検査室で、ポジトロン断層装置内に安静仰臥位を保った。

いずれの刺激試験においても、「刺激」とそれに対比する「対照」となる 2 種類の刺激が用いられた。振動覚刺激では、刺激はバイプレタを用いて被検者の左手に与えられた。その対照としては、バイプレタを停止した状態で被検者に左手に同様に接触させた。視覚刺激では、被検者眼前に置かれたコンピュータ画面上に反転するチェックボードを表示することによって刺激が与えられた¹⁸⁾。対照としては画面上に十字カーソルを表示した。痛覚刺激では 2 種類の刺激が用いられた。熱痛み刺激では、被検者前腕に接触子を用いて摂氏 50 度の刺激を与えた。その対照としては摂氏 40 度の刺激を同様な方法で用いた。冷痛み刺激では、被検者左手を冷水中に置くことによって刺激が与えられた。対照としては温水を用いた。

各被検者において、複数回の「刺激」と「対照」が用いられ、それぞれの状態において $H_2^{15}O$ による脳血流画像がポジトロン断層装置を用いて収集された。振動覚刺激においては、刺激および対照時における撮像を交互に計 2 回ずつ、視覚刺

激においては計 4 回ずつ、痛覚刺激においては計 3 回ずつ行った。いずれの撮像においても、「刺激」あるいは「対照」となる刺激は、 $H_2^{15}O$ 静注 15 秒から 20 秒前より開始され撮像終了まで継続された。 $H_2^{15}O$ 静注にはボラス静注法を用い、振動覚、痛覚刺激には一回 66 mCi (2,442 MBq) を、視覚刺激には 50 mCi (1,850 MBq) を用いた。静注した放射能が脳に到達することをポジトロン断層装置内の計数率の変化から確認し、その 5 秒後より 60 秒間の撮像を開始した。引き続き撮像は前回撮像時の放射能減衰を待つため、14 分間隔で施行された。

ポジトロン断層装置には Siemens 社製 931/08-12 (CTI Inc. Knoxville, TN, USA) を用いた。この装置は 6.75 mm 間隔で 15 断層像を同時収集する性能を有した。画像は Parzen フィルタ遮断周波数 0.45 cycles/projection にて再構成した。吸収補正には賦活試験開始前に ^{68}Ga リング線源で収集した透過型画像を用いた。再構成画像上の解像度は、断層像内では半値幅で約 8 mm、断層像に垂直方向で約 8 mm であった。

1) 頭位移動補正法

頭位移動補正法精度の評価には、脳ファントム¹⁹⁾を用いた検討および被検者データの視覚的評価による検討を行った。脳ファントム内に ^{18}F を含む水溶液を満たし、総カウントが実際の画像に近い値となるように画像収集時間を調節し、上述した装置を用いて画像を収集した。画像を収集する際、基準とする位置、x 座標軸に沿って 5 mm、10 mm 移動させた位置、y 座標軸に沿って 5 mm、10 mm 移動させた位置、z 座標軸に沿って 5 mm、10 mm 移動させた位置、x 座標軸廻りに 2 度、4 度回転させた位置、y 座標軸廻りに 1.9 度、3.8 度回転させた位置、そして z 座標軸廻りに 2.5 度、5 度回転させた位置において、それぞれ 4 回ずつ画像を撮像した(実際 y, z 軸回転はガントリーの回転により、x 軸回転は画像再構成時サイノグラムの回転による)。さらに基準とする位置において 1 画像の撮像を追加し、提案する方法を用いて、それぞれの移動、回転後の位

置で撮像した 4 画像をその 1 画像に対して位置合わせを行い、その結果を平均し精度を検討した。誤差はその絶対値の平均、標準偏差を用いて示した。

さらに被検者データに対して提案する方法を適応し、その精度を以下の方法で評価した。すなわち 28 被検者それぞれにおいて、最初の 1 画像を基準として残りの画像を提案した方法で移動補正した (計 140 回)。移動補正後の画像とその基準とした画像間で減算画像を作成した後、その減算画像を平滑化し、移動補正不十分の場合に灰白質辺縁に出現する三日月状の減算誤差の有無を視覚的に判断した。この方法では画像の一画素の数分の一の誤差が検出され得る²⁰⁾。

2) 正中矢状断検出法

正中矢状断検出法精度の評価にはシミュレーション画像および視覚的評価を用いた。シミュレーション画像は、視覚刺激を行った 5 被検者の被検者内加算画像において、視覚的に決定した基準正中矢状断を画像マトリックスの正中に一致させた後右半球を除去し、左半球を正中に対称に対側に複写することによって、左右半球が対称でその正中矢状断が画像マトリックス正中に一致する画像を作成した¹²⁾。この画像を y 座標軸廻りに 0, 1, 2, 4, 8 度, z 座標軸廻りに 0, 1, 2, 4, 8, 16 度の任意の組合せで回転し (計 30 組)、さらに x 座標軸に沿って 5 画素移動した。この方法を用いて 5 被検者の画像より作成した計 150 の画像に対して、提案する方法で正中矢状断を決定し、その結果を実際の回転・移動の値と比較して精度を評価した。

視覚的評価法では、28 の被検者より頭位移動を補正した被検者内加算画像を作成し、まず視覚的にその正中矢状断を決定した。その際できる限り客観的に正中矢状断を決定するため、まず被検者内加算画像の各断面面上において、両半球の正中線上に複数の基準点を視覚的に決定した。この基準点を各断面面上で決定した後、すべての点からの距離が最小となるような平面の位置を決定し、これを正中矢状断とした。同時に提案する方法で自動的に正中矢状断の位置を求め、前者の結果を

基準として比較検討した。

さらに 28 の被検者内加算画像上に、疑似的な局所放射能増加部位を設定し、提案する方法の精度が局所放射能の変化に対して安定であることを確認した。つまり乱数を用いて決定した脳局所 10 か所に、半径 9 mm で本来の画素値の 130% の球状の放射能増加部位を複数設定した後、提案する方法で正中矢状断の位置を求め、この結果を前述の視覚的評価結果を基準として、疑似的な局所放射能増加部位を設定する以前の値と比較検討した。

3) 交連間線検出法

交連間線検出法の精度は、脳正中矢状断を画像マトリックス正中に一致させた 18 の被検者内加算画像を用い (痛覚刺激)、提案する方法で自動的に検出した交連間線を、Friston らの視覚的基準点検出に基づく方法⁴⁾ で得た結果と比較検討した。主観的誤差を最小とするため視覚的方法是同一画像に 2 回応用してその結果を平均した。2 者の方法で推定された交連間線の中心点 (交連間線上の脳前・後縁の中心) の水平 (y 座標)、垂直 (z 座標) 方向の誤差、および交連間線の交わる角度を、視覚的方法を基準として評価した。水平方向の誤差は、脳前後方向の長さに対する割合、垂直方向の誤差は、交連線からの脳の高さに対する割合として示し、それぞれ正の値は、中心点が後方、上方に変位していることを意味した。角度の誤差については、2 つの方法で推定された直線が、前方で交差する場合を正の値とした。

提案する方法で交連間線を検出後、被検者内加算画像を定位脳座標系に再配置した後、線形変換法で脳の大きさの個人差を除去した。被検者内加算画像は、合計 400 mCi (14.8 GBq) 近い $H_2^{15}O$ を 1 被検者に投与した場合に等しい画質を有するので、画像上で主要な脳解剖の同定が比較的容易であった。そこで中心溝をはさむ前・後中心回の最外側点を、画像上明らかに同定され得る範囲で決定し (Fig. 4)、その位置を脳側面方向に投射し、定位脳座標系における中心溝の標準的位置と比較検討した。その際、両半球のデータは区別せず、検出した中心溝の前後 (y 座標) 方向の位置を定

位脳座標系でz座標軸沿い6.75mmごとに平均し、その標準偏差とともに図示した。

4) 脳解剖標準化法

線形変換法および非線形変換法により、局所脳解剖特に灰白質の位置の被検者間個人差が改善される様子を、加算分散画像およびそのヒストグラムを用いて検討した。痛覚試験データを用い、被検者内加算画像を18被検者より作成したのち、以下の方法で3種類の画像を各被検者内加算画像より作成した。1) 交連間線推定により画像を定位脳座標系に再配置したもの、脳解剖標準化は行わない、2) 定位脳座標配置後、線形変換にて脳の大きさの個人差を除去したもの、3) 線形変換後、さらに非線形変換法にて局所灰白質位置の個人差を調節したもの、を作成した。その後、それぞれの画像を18の被検者間で加算し、3種類の画像について画素ごとの分散値を求めた。高い放射能を有する灰白質の位置が被検者間で一致していない場合、その部位の分散値は大きくなるのが期待される。そこで、定位脳座標変換、線形変換、非線形変換が、それら局所分散値をいかに軽減するかを、その分散値画像上で視覚的に評価した。さらに半定量的評価として、脳内に含まれる画素の分散値の分布を、それぞれの種類の分散値画像より計算し、それをfrequency polygonとして表示し比較検討した。

5) 統計学的検討

提案する統計学的検討では、t値画像を作成する際全脳の平均分散値を使用する。これに対し画素ごとの分散を利用してt値を計算し、これをz値に換算する方法が提案されている⁶⁾。そこで、振動覚、視覚刺激試験のデータを両者の方法で処理し比較検討した。まず各画像を頭位移動補正、定位脳座標系変換、脳解剖標準化した後、被検者内の「刺激」-「刺激」および「非刺激」-「非刺激」画像をそれぞれ被検者内加算平均し、さらにそれぞれを被検者間加算平均により画素ごとの平均値と分散を求めた。この処理では同条件下で得られた画像を減算するため、血流増加部位は期待されない。このデータより、1) 全脳に含まれる

画素の分散値を平均して、この平均分散値でt値を画素ごとに計算する、2) それぞれの画素の分散値を用いてt値を画素ごとに計算しさらにこのt値をz値に変換する(probability integral transformation)、の2通りで統計値画像を作成した。まずこの2つの画像上での画素値の分布を比較した。つぎにそれぞれの画像上において偏導関数より画像の平滑率を半値幅として比較した(式(2)参照)。さらに前述した統計学的閾値を算出する式を用いて、片側5%の確率水準で閾値を設定し、この閾値を超える「偽陽性」部位の有無を確認した。

6) 応用：振動覚刺激・視覚刺激

提案する方法を用いて、それぞれ5人の被検者より得た振動覚、視覚刺激試験の結果を検討した。頭位移動補正、定位脳座標系変換、脳解剖標準化後、「刺激」-「非刺激」画像を被検者内加算平均し、さらに被検者間加算平均してt値画像を作成した。またその画像の平滑率より前述した式を用い片側5%の確率水準でt閾値を設定し、有意な血流増加部位を決定した。

IV. 結 果

1) 頭位移動補正法

提案する頭位移動補正法は、ファントム評価および実際例の視覚的評価両者において著しく高い精度を示した。ファントム評価においては、x, y, z座標軸沿いの移動補正誤差は、多くの場合1画素の大きさの数分の1の大きさであり(アルゴリズム内での1画素はxyz座標が均一で2.25mm)、それぞれの座標廻りの回転補正誤差は、数分の1度の大きさであった(Table 1)。視覚的評価においては、位置合わせを試みた140組の画像のうち、位置合わせを行わずに減算画像を作成し視覚評価を行った場合、71組(約50%)で頭位不一致による三日月状の減算誤差を認めた。これに対して提案する方法で頭位移動補正を行った後に減算画像を作成した場合、僅かに2組の画像で視覚的な減算誤差を認めたに過ぎなかった。また頭位補正法により新たに減算誤差が出現した例は、1例も認

Table 1 Accuracy in co-registration of two PET phantom image sets

Displacement	xt	yt	zt	xr	yr	zr
no displacement	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
x translation	0.1±0.0	0.0±0.1	0.0±0.0	0.1±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1
y translation	0.2±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1	0.3±0.2	0.2±0.1
z translation	0.2±0.1	0.4±0.3	0.1±0.1	0.2±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1
x rotation	0.1±0.1	0.1±0.1	0.5±0.1	0.3±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1
y rotation	0.2±0.1	0.0±0.1	0.4±0.4	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0±0.2
z rotation	0.1±0.1	0.2±0.1	0.0±0.0	0.2±0.1	0.2±0.2	0.1±0.0

Mean±Standard Deviation

xt, yt, zt: translation errors (pixel) along x, y, and z axes, respectively

xr, yr, zr: rotation errors (degree) around x, y, and z axes, respectively

められなかった。

2) 正中矢状断検出法

脳正中矢状断検出法の精度は、シミュレーション画像および視覚的評価法のいずれにおいても高い精度および安定性を示した。両半球が対称なシミュレーション画像 150 画像の合計平均誤差は、y 座標軸回転誤差 (冠状断面内) が 0.14 ± 0.27 度 (平均±標準偏差)、z 座標軸回転誤差 (横断面内) が 0.05 ± 0.16 度、x 座標軸移動誤差 (正中断左右位置) が 0.09 ± 0.14 画素 (1 画素 2.25 mm) であった。観察された最大の誤差は、それぞれ 0.61 度、0.38 度、0.30 画素といずれも小さい値であった。次に実際の症例より得られた 28 画像における正中矢状断検出法の精度は、y, z 座標軸回転不一致および x 座標軸移動不一致がそれぞれ 0.60 ± 0.41 度、 0.32 ± 0.38 度、 0.18 ± 0.27 画素であり、観察された最大の不一致は、それぞれ 0.96 度、0.78 度、0.52 画素といずれも 1 度、1 画素以内の不一致にとどまった。さらに同一の画像を用い、局所的な放射能増加を模倣した後に同様に比較を行った結果では、y, z 座標軸回転不一致および x 座標軸移動不一致がそれぞれ 0.65 ± 0.45 度、 0.28 ± 0.36 度、 0.19 ± 0.26 画素といずれも局所放射能変化前との値と大差を示さず、提案する方法が局所放射能変化に対して安定であることを示した。

3) 交連間線検出法

提案する方法によって自動的に決定された交連間線と、異なる基準点より視覚的に決定された交連間線⁴⁾は、良好な一致を示した。視覚的に決定

された交連間線を基準とした場合、両者の角度の差は -1.1 ± 2.4 度、中心点の不一致は、y 座標軸 (前後) 方向に脳前後長の $0.3 \pm 1.5\%$ 、z 座標軸 (垂直) 方向に脳の高さの $-0.6 \pm 2.3\%$ であった。

被検者内加算平均された画像より求めた中心溝の位置を側面像に投射した結果、その部位は基準とした Talairach らのアトラス上⁹⁾における中心溝の位置とほぼ良好な一致を示した (Fig. 5)、提案する方法が安定した精度で中心溝を定位脳座標系に展開できることが示された。ただしポジトロン画像上ではその解像度、スライス厚の制限等により中心溝の細部の構造は決定できなかったために、アトラスに示される微細な屈曲等は再現されていない。

4) 線形・非線形変換法

線形さらに非線形変換法を用いた脳解剖標準化法は、明らかに局所脳灰白質の不一致を減少させた。脳解剖標準化法を用いず、定位脳座標系に画像を再配置したのみで多被検者間の加算平均を行った場合は、灰白質部位の不一致によって生じる高い分散値が、脳表面、脳室面に厚い辺縁となって観察された (Fig. 6A)。これに対し、一般に広く用いられている線形変換法を用いて脳解剖を標準化した後加算平均を行うと、脳表面の不一致は軽減したが、依然として脳室面および錐体骨上縁等に不一致が残存した。また線形脳解剖標準化後も脳局所の分散値は依然として不均一で、局所的に高い分散値が残存した (Fig. 6B)。これに対し、さらに提案する非線形変換法を行うことによって、

Table 2 Comparison of statistical assessment pixel distribution, smoothness, threshold, and false positive rate

Variance	Subtraction	SD	FWHM	Threshold	FP
pooled (t)	ctrl-ctrl*	1.05	13.5	4.44	0
	stim-stim*	1.06	13.9	4.42	0
	ctrl-ctrl†	1.06	14.6	4.35	0
	stim-stim†	0.97	14.0	4.39	0
pixel (Z)	ctrl-ctrl*	1.05	11.3	4.58	1
	stim-stim*	1.03	11.7	4.55	1
	ctrl-ctrl†	1.03	10.3	4.61	1
	stim-stim†	1.01	9.42	4.68	2

Variance: variance used to calculate t (Z) statistic map

Subtraction: 'ctrl' and 'stim' represent control and sensory stimulations, respectively

*visual stimulation study, † vibratory stimulation study

SD: pixel distribution expressed as a standard deviation

FWHM: smoothness expressed as full-width-at-half-maximum (mm)

Threshold: t (Z) threshold at p=0.05 (one tail)

FP: the number of false positive foci in the brain

脳表面、脳室面のいずれにおいても高い分散値は著しく減少し、さらに脳局所の分散値がより均一となった (Fig. 6C). これらの画素ごとの分散値を frequency polygon で見た場合 (Fig. 7), 脳解剖標準化を行わない場合には、灰白質部位の不一致による高い分散値を有する画素が多数存在することにより 2 相性の分布を示した. 線形変換法はこの高い分散値を有する画素を減少させるが、依然として全体的な画素分散値は非対称に高い値に分布している. しかし提案する非線形変換法を用いることによって、画素の分散値は全体的に減少しより均一となることが明らかに示された.

5) 統計学的検討

2つの異なる方法で作成された統計値画像は異なる性質を示した (Table 2). 全脳平均分散値を使用して作成した t 値画像の脳内画素値の標準偏差、および画素ごとの分散値を用いて画素ごとに t 値を計算し Z 値に確率積算変換して作成した Z 値画像の脳内画素値の標準偏差はいずれも 1.0 前後を示した. しかし画素値の分布は t 値画像に比較して変動が大きく、計算された Z 値画像の平滑率は 10 mm 前後と、t 値画像の 14 mm 前後の値に比して小さい値となった. これを反映して、片側危険率 5% で計算した t(Z) 閾値は、t 値画像上では 4.4 前後であるのに対し、Z 値画像上では 4.6 前

後と高い値を示した. この閾値を超えるピークを脳内で検索した場合、全脳平均分散値より作成した t 値画像上では偽陽性を 1 か所も認めなかったのに対し、画素ごとの分散値を用いて作成した Z 値画像ではいずれの減算画像でも 1 か所から 2 か所の偽陽性部位を検出した. これらの偽陽性は、振動覚刺激の「非刺激」—「非刺激」画像では右下頭頂小葉に、「刺激」—「刺激」画像では左中心傍小葉および左中前頭回に、視覚刺激の「非刺激」—「非刺激」画像では右島、「刺激」—「刺激」画像では左帯状回と、いずれも振動覚、視覚系とは関係の少ないあるいは説明し難い部位に認められた.

6) 振動覚刺激・視覚刺激試験

振動覚刺激試験では、多比較補正を施した片側 5% の危険率で、3 か所の有意な局所血流増加部位が検出された. 最大およびそれに続く血流増加部位はいずれも右半球の一次知覚野に位置し、その定位脳座標 (x, y, z) (x: 左半球が正, y: 前交連より前方が正, z: 交連間線より上方が正) は、(-36, -27, 53) および (-44, -24, 45) であり、それぞれの血流増加は全脳平均値に対する上昇率として 11.2% および 11.1%, t 値はそれぞれ 6.7 および 6.6 であった. ただしこれらの血流上昇率および t 値は被検者間加算平均時に施す 3 次元ガウスフィルタの平滑率によって大きく異なり、ま

たそれに伴いピークの位置も僅かに変化した。やや平滑率の高いフィルタを施した際、平均分散値および血流上昇率は共に低下したが、有意な血流増加部位はやはり3か所検出され、その最大のt値は8.6を上回った。第3番目の部位は左側小脳でその血流増加は8.4%、t値は5.0であった。さらに多比較補正なしの片側5%の危険率でt閾値を設定しそれ以上の値を持つ画像を核磁気共鳴画像上に表示すると(Fig. 8)、上記の血流増加部位のほか、右頭頂葉弁蓋部および島葉付近にも血流増加傾向があり、これらの変化はいずれも両側性の傾向を示した。右頭頂葉弁蓋部の血流増加ピーク部位は、定位脳座標系で(-39, -17, 18)で6.5%の血流増加、t値3.9を示した。

視覚刺激試験では、多比較補正を施した片側5%の危険率で、3か所の有意な局所血流増加部位を認めた。最大およびそれに続く血流増加部位はそれぞれ左右の一次視覚野に存在し、定位脳座標(6, -87, -2)および(-6, -88, 0)、血流増加33%および32%、t値16.4および16.1であった。平滑率の高いフィルタを用いた場合には、この2つのピークが半球間で1点となりt値は低下した。第3番目の部位は左半球の2次視覚野に認められた。さらに多比較補正なしの片側1%の危険率でt閾値を設定しそれ以上の値を持つ画像を核磁気共鳴画像上に表示すると(Fig. 9)、上記の血流増加部位のほか、交連間線を含む高さの断層面を中心に、視床の後腹側に両側性の血流増加傾向を認めた。この血流増加のピークは、それぞれ定位脳座標(-20, -26, 0)(21, -26, 0)、血流増加7.7%、6.8%、t値3.9、3.4であり、その部位はほぼ外側膝状体に一致した。

V. 考 察

ポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験を精度、再現性よく解析する目的で開発された提案する方法は、それぞれの誤差要因を効率よく減少させ、信頼性の高いデータ解析を可能にすることがファントム、シミュレーションおよび実際の被検者からのデータを用いて検証された。

提案する解析法での第一段階は、一被検者から複数の脳血流画像を収集する際の頭位の移動を補正することである。この頭位の移動を皆無とすることは定位脳手術用フレーム等侵襲的な方法を用いない限り困難であり、また実践的ではない。提案する頭位補正法の精度は、一画素(2.25 mm)以下、一度以内ときわめて高く、特に頭位のわずかな動きにより誤差が生じてしまう減算処理には必要不可欠な補正法である。同様な方法がいくつか提案されており、いずれもデータ収集後の頭位補正の妥当性を述べている²¹⁻²³⁾。本法の特徴は、提案する非線形評価関数が画像内の非類似部位に感受性が低く、類似した画像間(ここでは脳血流画像間)の頭位補正において精度が高いばかりではなく、局所に非類似性を含む画像間においても頭位を一致させることが可能である^{24,25)}。つまり異なる日に同一被検者から撮像された脳糖代謝画像と神経受容体画像を同一方向に位置合わせすることなどが可能であり、神経賦活試験のデータ解析のみならず、様々な脳機能画像解析に応用が可能である。

定位脳座標系変換において、脳正中矢状断が正確に決定されない場合、引き続き交連間線の推定精度が明らかに低下することを経験しており、その決定には提案する方法のごとく精度再現性の高い方法を用いることが重要であると思われた。ポジトロン断層像における交連間線の決定法は、側面頭蓋骨X線写真²⁾あるいは核磁気共鳴画像²⁶⁾を利用する方法、ポジトロン断層画像上で、視覚的⁴⁾あるいは自動的¹⁴⁾に決定した指標点から推定する方法が提案されている。ポジトロン断層像から交連間線を決定する方法は、臨床応用が容易で、神経受容体画像等にも応用されており^{27,28)}、ポジトロン断層画像を定位脳座標系という共通の座標系で解析するための重要な手段を提供する。

被検者間加算平均は交連間線に基づく定位脳座標系において行われるが、この座標系での各脳構造局在の精度および普遍性は、Talairachらによって固定脳にて確認され、さらに核磁気共鳴装置によって健常人脳においても確認されている^{29,30)}。

しかしながら、一般に広く用いられている線形変換法のみでは脳解剖個人差を除去することは不可能であり、非線形変換法の応用が研究された。断層2次元平面において経験的な閾値に従って画素を再配置する方法⁷⁾は、3次元構造物である脳解剖を断層面内のみで変形する方法には限界があり、核磁気共鳴画像上で数十か所の限られた数の指標点を視覚的に決定し、脳解剖を3次元的に非線形変換する方法³¹⁾は、高度な視覚的評価が必要とされる上、数十か所の指標点のみでは実際局所灰白質部位の個人差を補正できない。視覚評価により核磁気共鳴画像を直接変形する方法³²⁾があるが必ずしも実用的な結果が示されていない。本法では、定位脳座標系における灰白質部位の被検者間不一致が、有意な局所血流増加信号を低下させる最大の原因の一つであることに基づき、その不一致を最小限とするよう脳解剖を3次元的に非線形変換する方法を開発使用した。脳解剖標準化の効果は、定位脳座標系における局所脳解剖局在精度を向上させることも重要であるが、局所解剖の不一致を最小限としさらにその不一致の程度を脳内で均一にすることで、引き続き統計学的検討の精度を向上させ、脳局所での統計学的検討の感度を均一とする意義も大きい。

脳内の有意な血流増加部位を決定する統計学的方法として、平均分散値を用いてt画像を作成する方法、画素分散値を用いてZ画像を作成する方法を比較したところ、限られた自由度(被検者数-1)のt値より計算変換された画素分散値に基づくZ画像は、その分布が特にZ値の高い領域で不安定であり、正規確率場を仮定した閾値を設定すると偽陽性部位を生じた。これに対して平均分散値を用いた方法では方法で述べたとおりt値画像がほぼ標準正規分布と仮定でき偽陽性部位は検出されなかった。全脳の平均分散値を用いる方法の欠点は、生理学的また画像再構成法的に局所分散値が一定であるという仮定を要する点であり、その妥当性は十分に検討される必要がある。また局所分散値を用いないため、画像の登録減算誤差に対してこの方法は敏感であり、本法で提案する

ような正確な被検者内頭位補正法の使用がきわめて重要となる。作成された統計画像に対する有意なt閾値設定においては、Worsleyらが指摘するように⁸⁾、Fristonの提案する方法⁶⁾は実際正規確率場に対して閾値を低く設定してしまうため偽陽性を生じる危険がある。実際Fristonの2次元における定義を3次元に拡張し本研究で用いたデータに適応したところ、同一条件減算画像4組において、1か所の偽陽性を検出した(未発表データ)。

振動覚刺激では、一次知覚野、小脳に有意な血流増加を認め、頭頂葉弁蓋部、島葉に血流増加傾向を認めた。これらの結果は、以前に報告された同様な刺激による結果と一致する³³⁻³⁵⁾。その血流増加部位を定位脳座標系と比較する場合、使用するアトラス(Talairachら1967年⁹⁾、1988年¹⁵⁾)によってその前後座標系の違いに注意する必要があるが、そのずれを補正した場合、本研究で検出した一次知覚野の血流増加部位とFoxらの報告³³⁾、頭頂葉弁蓋部の血流増加部位とBurtonらの報告³⁴⁾は驚くべき一致をみる。これは共通した定位脳座標系を用いることによって、施設間での比較検討が客観的かつ正確になることを強く裏づける。視覚刺激においては、一次視覚野の血流増加が加算平均平滑後も33%と、振動覚刺激で見られた11%程度の増加に比してはるかに大きく、近年注目される核磁気共鳴装置を用いた賦活試験においても、容易にその血流変化が検出され得ることを示唆した。本研究では両側外側膝状体に血流増加傾向を認めた点が興味深い。両側とも定位脳座標系でアトラス上の標準位置にきわめて近く、t値として3.4~3.9の変化を示し、もしあらかじめ仮説としてこの部位に関心領域を設定した場合には有意となり得る血流増加であった。解剖学的構築が比較的確な脳機能を検討する場合は、あらかじめそれらの部位を仮説として選択することが、その機能のより特異的な側面を検討する上で感度の高い方法となる。なお核磁気共鳴画像上に示された血流増加領域は、危険率5%あるいは1%の多比較補正されていない閾値に基づいており、あらかじめその解析結果とは独立に注目部位

が仮説として選択されていない場合、それらすべてが有意な血流増加とは言えないことに注意する必要がある。振動覚、視覚刺激という比較的良好に検討された方法を用いて、提案する統合全自動化された方法が精度高く血流増加を検出することを示したが、これらの結果は、さらにごく僅かな血流変化をきたすに過ぎない高次脳機能³⁶⁻³⁸⁾を解析するための、解析精度に関する基礎的なデータを提供する。

VI. 結 語

本研究ではポジトロン断層装置を用いた神経賦活試験に対して統合全自動化されたデータ解析法を開発しその精度を確認した。本法によりポジトロン断層装置を用いた脳機能解明の促進が望まれる。

謝辞：本研究に対するご助言をいただいた千葉大学第二解剖学主任教授永野俊雄博士，精神神経科主任教授佐藤甫夫博士，放射線科助教授宇野公一博士，および千葉県立がんセンター核医学科主任油井信春博士に感謝いたします。

本研究の一部（データ収集，プログラム開発）は米国ミシガン大学内科核医学科にて行われ，その際 National Institutes of Health (ROI-NS2489) および Department of Energy (DE-FG02-87-ER60561) より一部研究援助を受けた。

文 献

- 1) Fox PT, Raichle ME: Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated with positron emission tomography. *J Neurophysiol* **51**: 1109-1121, 1984
- 2) Fox PT, Perlmutter JS, Raichle ME: A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 141-153, 1985
- 3) 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* **8**: 642-653, 1988
- 4) Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV, Frackowiak RSJ: Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* **9**: 690-695, 1989
- 5) 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* **10**: 458-466, 1990
- 6) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 690-699, 1991
- 7) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* **15**: 634-639, 1991
- 8) Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P: A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 900-918, 1992
- 9) Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, New York: Thieme, 1988
- 10) Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT: Numerical recipes in C. New York, Cambridge University Press, 1988
- 11) Junck L, Moen JG, Hutchins GD, Brown MB, Kuhl DE: Correlation methods for centering, rotation, and alignment of functional brain images. *J Nucl Med* **31**: 1220-1276, 1990
- 12) Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA: An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med* **33**: 1579-1585, 1992
- 13) Venot A, Lebrucqec JF, Roucayrol JC: A new class of similarity measures for robust image registration. *Comput Vis Graph Image Process* **28**: 176-184, 1984
- 14) Minoshima S, Koeppe RA, Mintun MA, Berger KL, Taylor SF, Frey KA, et al: Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med* **34**: 322-329, 1993
- 15) Talairach J, Szikla G, Tournoux P, Prosalenti A, Bordas-Ferrier M, Covello L, Jacob M, Mempel E: Atlas d'anatomie stereotaxique du telencephale, Paris: Masson & Cie, 1967
- 16) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE: Anatomical standardization: linear scaling and non-linear warping of functional brain images. *J Nucl Med* (in press)
- 17) Adler RJ, Hasofer AM: Level crossings for random fields. *Ann Probabil* **4**: 1-12, 1976
- 18) Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DV: Mapping human

- visual cortex with positron emission tomography. *Nature* **323**: 806–809, 1986
- 19) Hoffman EJ, Cutler PD, Digby WM, Mazziotta JC: 3-D phantom to simulate cerebral blood flow and metabolic images for PET. *IEEE Trans Nuc Sci NS-37*: 616–620, 1990
 - 20) Phillips RL, London ED, Links JM, Cascella NG: Program for PET image alignment: effects on calculated differences in cerebral metabolic rates for glucose. *J Nucl Med* **31**: 2052–2057, 1990
 - 21) Mintun MA, Lee KS: Mathematical realignment of paired PET images to enable pixel-by-pixel subtraction. *J Nucl Med* **31** (suppl): 816, 1990
 - 22) Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC: Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* **16**: 620–633, 1992
 - 23) Eberl S, Kanno I, Iida H, Miura S, Shouji Y, Hutton B: Effect of subject motion correction in serial CBF measurements using $H_2^{15}O$ and PET. *J Cereb Blood Flow Metab* **13** (Suppl 1): S712, 1993
 - 24) Koeppe RA, Minoshima S, Fessler JA: Co-registration methods for three-dimensional functional brain images: performance evaluation and application. *J Nucl Med* **34** (suppl): 70P, 1993
 - 25) Hara M, Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE: Is regional cerebral blood flow coupled with glucose metabolism in Alzheimer's disease? *J Nucl Med* **34** (suppl): 116P, 1993
 - 26) Evans AC, Beil C, Marrett S, Thompsom CJ, Hakim A: Anatomical-functional correlation using and adjustable MRI-based region of interest atlas with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 513–530, 1988
 - 27) Minoshima S, Frey KA, Henry TR, Koeppe RA, Sackellares JC, Kuhl DE: Regional alteration of benzodiazepine receptor distribution in refractory temporal lobe epilepsy revealed by group averaging techniques. *J Nucl Med* **34** (suppl): 22P, 1993
 - 28) Minoshima M, Frey KA, Koeppe RA, Kuhl DE: Summation analysis of PET receptor images: assessment of age differences in [^{11}C]Flumazenil distribution in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* **13** (Suppl 1): S411, 1993
 - 29) Steinmetz H, Fust G, Freund HJ: Cerebral cortical localization: application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* **13**: 10–19, 1989
 - 30) Steinmetz H, Fust G, Freund HJ: Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR* **11**: 1123–1130, 1990
 - 31) Evans AC, Dai W, Collins L, Neelin P, Marrett S: Warping of a computerized 3-D atlas to match brain image volumes for quantitative neuroanatomical and functional analysis. *Proceedings of S.P.I.E.: Medical Imaging V* **1445**: 236–246, 1991
 - 32) Greitz T, Bohm C, Holte S, Eriksson L: A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications. *J Comput Assist Tomogr* **15**: 26–38, 1991
 - 33) Fox PT, Burton H, Raichle ME: Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography. *J Neurosurg* **67**: 34–43, 1987
 - 34) Burton H, Videen TO, Raichle ME: Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. *Somatosens Mot Res* **10**: 297–308, 1993
 - 35) Tempel LW, Perlmutter JS: Vibration-induced regional cerebral blood flow responses in normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 554–561, 1992
 - 36) Taylor SF, Kornblum S, Minoshima S, Oliver LM, Koeppe RA: Changes in medial cortical blood flow with a stimulus-response compatibility task. *Neuropsychologia* **32**: 249–255, 1994
 - 37) Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA: Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* **71**: 802–807, 1994
 - 38) Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA: Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* **363**: 623–625, 1993

Summary

Integrated and Automated Data Analysis for Neuronal Activation Studies Using Positron Emission Tomography: Methodology and Applications

Satoshi MINOSHIMA^{*,**}, Robert A. KOEPPE^{**},
David E. KUHL^{**} and Noboru ARIMIZU^{*}

**Department of Radiology, Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan*

***Division of Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine,
The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, U.S.A.*

A data analysis method was developed for neuronal activation studies using [¹⁵O]water positron emission tomography (PET). The method consists of several procedures including intra-subject head motion correction (co-registration), detection of the mid-sagittal plane of the brain, detection of the intercommissural (AC-PC) line, linear scaling and non-linear warping for anatomical standardization, pixel-by-pixel statistical analysis, and data display. All steps are performed in three dimensions and are fully automated. Each step was validated using a brain phantom, computer simulations, and data from human subjects,

demonstrating accuracy and reliability of the procedure. The method was applied to human neuronal activation studies using vibratory and visual stimulations. The method detected significant blood flow increases in the primary sensory cortices as well as in other regions such as the secondary sensory cortex and cerebellum. The proposed method should enhance application of PET neuronal activation studies to the investigation of higher-order human brain functions.

Key words: Emission computed tomography, Brain mapping, Neuronal activation, Cerebral blood flow, Image processing.