

O-15 water를 이용한 심근-뇌 혈류량 측정

서울의대 핵의학교실

이재성 · 이동수

1. H₂¹⁵O의 추적자 동력학 모델링

Fick 원리에 의하면 추적자가 어떤 시스템 안에 들어갔을 때 질량보존의 법칙을 받는다. 따라서 추적자의 장기 내에서의 변화 비율이 추적자의 입력과 출력의 차이와 동일하다. Kety는 Fick의 원리를 세포막에 대해서 자유롭게 확산되는 추적자 동력학에 적용하여 장기의 혈류량을 측정하는데 적용하였다. Fick의 원리에 따르면, 다음 식과 같이 조직내 H₂¹⁵O의 농도의 변화 비율은 조직 내로 들어오는 H₂¹⁵O의 양과 조직에서 나가는 H₂¹⁵O의 차이와 동일하다.

$$\frac{dC_T}{dt} = f \cdot C_a(t) - f \cdot C_v(t) \quad \text{식 1}$$

위식과 그림에서 C_T(t)는 조직내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/g)이고, C_a(t)는 동맥내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/ml)이다. C_v(t)는 정맥내 H₂¹⁵O의 농도(μCi/ml)이고 f(ml/min/g)는 심근 조직당 혈류량이다.

만약 물이 조직내에서 자유롭게 확산된다면 분포는 바로 평형상태에 도달한다. 따라서, 정맥 농도와 조직 농도는 다음과 같은 관계를 갖는다.

$$C_v(t) = \frac{1}{p} \cdot C_T(t) \quad \text{식 2}$$

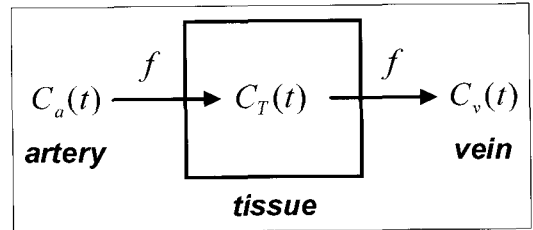


Fig. 1. H₂¹⁵O 동역학 분석을 위한 단일 구획 모델

위 식에서 p는 조직/혈액의 부분계수(ml/g)이고 이는 평형상태에서 조직과 혈관내의 물의 성분비를 나타낸다.

식 2를 식 1에 대입하여

$$\frac{dC_T}{dt} = f \cdot C_a(t) - f/p \cdot C_T(t) \quad \text{식 3}$$

C_T(t)에 대한 식 3의 미분방정식을 풀면 다음과 같다.

$$C_T(t) = f \cdot \int_0^t C_a(\tau) \cdot e^{-f/p(t-\tau)} d\tau \\ = f \cdot C_a(t) \otimes e^{-f/p t} \quad \text{식 4}$$

여기서 C_T(t=0)=0이라 가정하였으며, ⊗은 convolution integral이다.

뇌 혈류 모델의 경우 식 4를 적용할 수 있으나, 심근 혈류의 경우 심근 벽의 두께가 PET 해상력에 비해 얇고 촬영하는 동안 심장이 움직임에 따라 생기는 부분체적 효과(partial volume effect)와 좌심실 입력함수가 심근에 흘러 넘쳐서 보이는 방사능 흘러넘침(spillover)을 보정하기 위한 파라미터들(α : recovery coefficient 또는 perfusable tissue fraction, PTF, g/ml; V_a: arterial blood volume

Received Apr. 16, 2001; accepted Apr. 19, 2001

Corresponding Author: Dong Soo Lee M.D.

Department of Nuclear Medicine Seoul National University College of Medicine, 28 Youngun-dong Chongno-gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel: 02-760-2501, Fax: 02-766-9083

E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

fraction, ml/ml)이 아래와 같이 모델에 추가되어야 한다.

$$C_T(t) = \alpha \cdot f \cdot C_a(t) \otimes e^{-f/p \cdot t} + V_a \cdot C_a(t)$$

식 5

2. 입력함수 추출

추적자 동력학 모델에서 알 수 있듯이 H₂¹⁵O PET을 이용하여 국소 혈류를 구하기 위해서는 동맥혈 입력함수를 알아야 한다. 동맥혈이나 동맥화 된 정맥혈을 연속적으로 채취하여 사용할 수 있으나 이 방법은 침습적이고, 매년 PET 스캐너와 혈액 내 방사능 측정을 위한 감마카운터 사이의 cross-calibration을 해야하는 불편함이 있다. 이런 이유로 PET 영상에서 입력함수를 직접 추출하는 방법이 필요하다.

심근 PET의 경우 좌심실에 관심영역을 그려 입력함수를 얻는 것이 일반적인 방법이나 H₂¹⁵O 심근 PET의 경우 H₂¹⁵O가 자유확산하기 때문에 PET 영상에서 심실과 심근을 분리하기 어렵다. 따라서 좌심실에 관심영역을 그리기가 어려워 순수한 입력함수를 얻기가 힘들다. 뇌 PET의 경우는 경동맥이 워낙 지름이 작아서 대략적인 위치만을 파악할 수 있

을 뿐 관심영역을 그리는 것조차 어렵다. 또한 H₂¹⁵O PET 영상은 O-15의 짧은 반감기로 인해 충분한 계수를 얻기 어려우므로 영상의 신호 대 잡음비가 낮아, H₂¹⁵O 영상 특성을 고려한 입력함수 추출 방법을 사용하여야 한다.

2.1 인자분석(factor analysis)을 이용한 좌심실 입력함수 추출^{1,2)}

PET 영상이 이상적인 공간 분해능을 갖는다면 각 화소의 시간-방사능 곡선이 우심실, 좌심실 입력함수 및 심근 시간-방사능 곡선 또는 배경 잡음 중 하나에만 속하겠지만 실제로는 공간분해능 한계에 의한 방사능 흘러넘침 때문에 이들이 서로 중첩되어 있는 형태가 된다(Fig. 2). 인자분석의 목적은 이러한 각 화소들의 시간-방사능 곡선에서 역으로 생리적으로 의미를 갖는 순수한 우심실, 좌심실 입력함수 및 심근 시간-방사능 곡선을 추출하는 것이다.

인자분석을 구현하기 위한 방법에는 여러 가지 이론이 있지만 핵의학 영상처리에는 주성분분석법(principal component analysis)을 기반으로 한 알고리즘이 주로 사용되고 있다. H₂¹⁵O 심근 PET을 인자분석으로 처리하는 과정은

- 1) 심장 영역에서만 각 화소의 시간-방사능 곡선

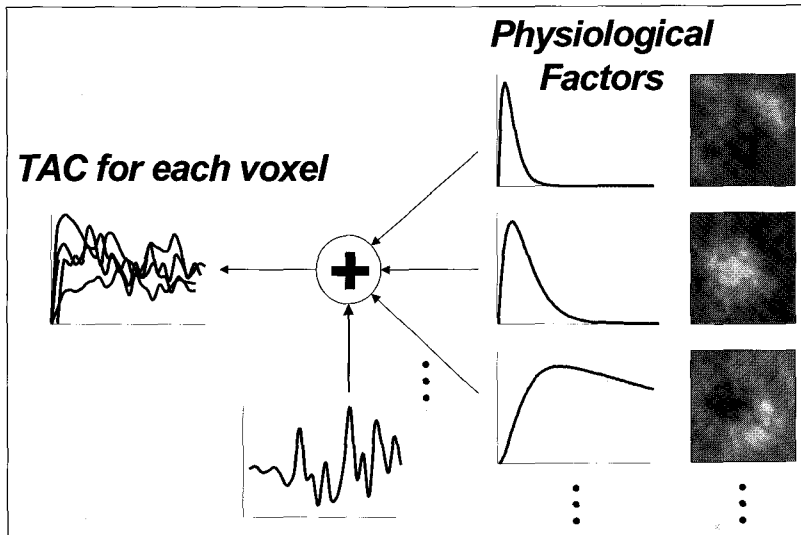


Fig. 2. 인자분석의 가정 및 개념

을 추출한 후 충분한 신호 대 잡음비를 갖도록 인접한 화소들의 평균 시간-방사능 곡선을 구한다.

- 2) 이 평균 시간-방사능 곡선들을 대표하는 주성분들을 주성분분석법으로 구한다. 이렇게 구한 주성분들은 각 시간-방사능 곡선들의 대부분을 설명할 수 있는 가장 대표적인 성분들이지만 곡선 일부에서 음수 값을 갖는 등 대부

분의 경우 실제 우리가 알고 있는 우심실, 좌심실 입력함수 및 심근 시간-방사능 곡선과는 다른 형태를 갖는다.

- 3) 실제 생리적인 의미를 갖는 인자들은 다시 이들 주성분들의 가중 선형합으로 구하는데 'Apex-seeking'이란 방법이 주로 쓰인다.
- 4) 각 인자들을 구한 후에는 이 인자들이 각 화소의 시간-방사능 곡선을 만드는데 기여한 정

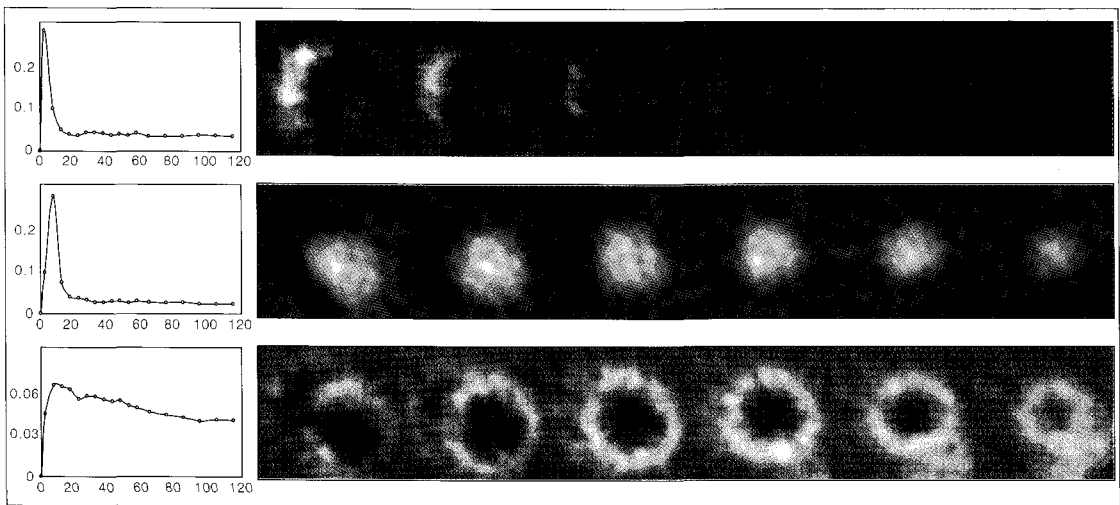


Fig. 3. 심근 PET에서 인자분석으로 추출한 우심실, 좌심실, 심근 시간-방사능 곡선과 각각에 해당하는 인자영상

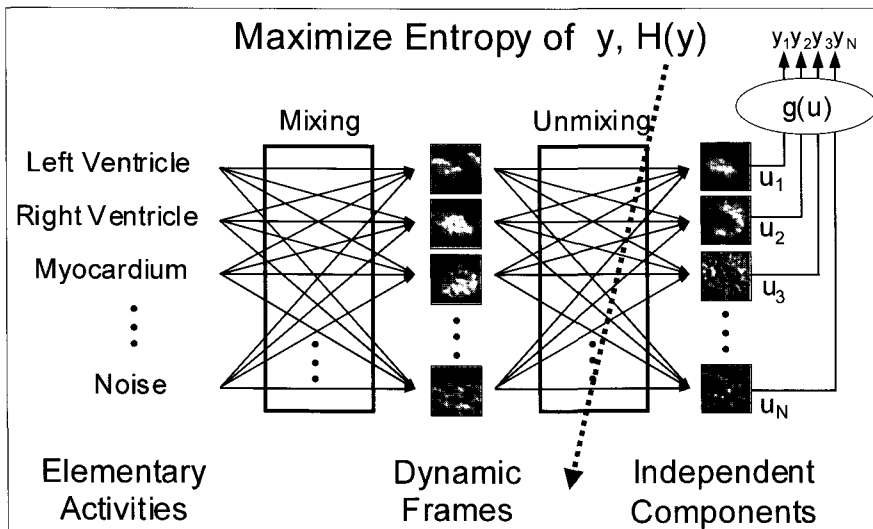


Fig. 4. 독립성분분석의 개념도

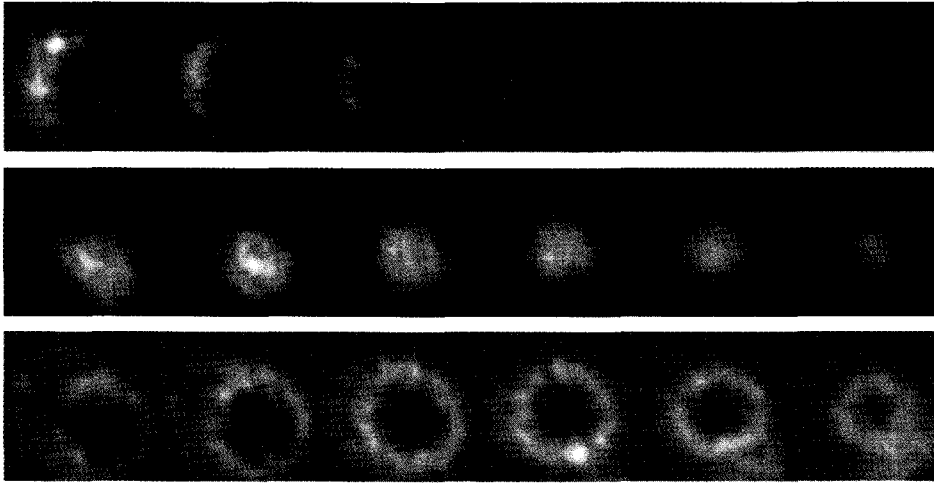


Fig. 5. 독립성분분석법으로 추출한 우심실(위), 좌심실, 심근(아래) 영상

도를 계산하여 인자영상을 구성한다.

Fig. 2는 개 $H_2^{15}O$ PET에 인자분석을 적용하여 얻은 인자들과 그에 해당하는 인자영상들인데 위에서부터 우심실, 좌심실, 심근에 해당한다.

2.2 독립성분분석법(independent component analysis)을 이용한 좌심실 입력함수 추출^{2,3)}

독립성분분석의 가정은 우리가 실제로 관찰할 수 있는 변수(동적 PET영상의 각 프레임)는 서로 독립적인(화률적으론 한 변수의 현재 및 과거 값이 다른 변수 값에 전혀 영향을 주지 않는) 성분들의 선형 가중합(linear weighted sum)이라는 것이다. $H_2^{15}O$ PET 영상은 좌심실, 우심실, 심근, 배경 잡음 등의 서로 공간적으로 독립인 성분들로 구성되어 있고 시간에 따라 이들 각 성분들이 PET 영상을 구성하는데 미치는 영향만이 달라진다는 것이다 (정맥을 따라서 $H_2^{15}O$ 를 주입하면 초기에는 우심실-좌심실의 방사능이 주는 영향이 크다가 점차 각 성분이 미치는 영향이 비슷해진다).

독립성분분석의 목적은 우리가 관찰한 동적 PET 영상에서부터 각 독립성분의 영상을 역으로 얻어내고자 하는 것이다. 이들이 서로 선형적인 관계를 가지므로 PET 영상에서 독립성분 영상을 얻어내는 과정 역시 선형 가중합으로 나타낼 수 있고 그 가

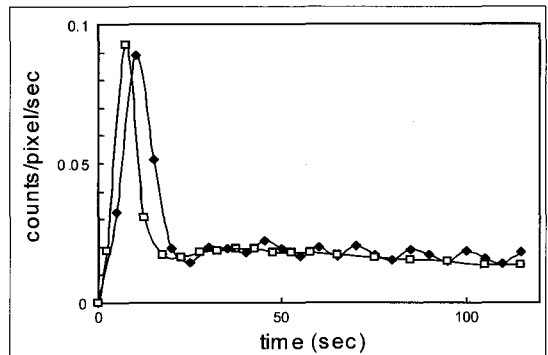


Fig. 6. 독립성분분석법으로 구한 좌심실 시간-방사능 곡선(□)과 동맥혈에서 침습적으로 추출한 입력함수(◆)

중치를 찾는 가정을 인공신경회로망으로 구현할 수 있다. 이 인공신경회로망의 출력력이 각 독립성분이 되는데 이들의 결합 엔트로피(joint entropy)가 최대가 될 때까지 가중치를 바꿔가면서 순차적으로 우리가 원하는 독립성분들을 찾는다. Fig. 5는 독립성분분석법으로 개 심근 $H_2^{15}O$ PET에서 추출한 우심실(위), 좌심실, 심근(아래) 영상이고, Fig. 6은 좌심실 영상에서 화소 값이 최대 화소 값의 50% 이상인 화소만을 관심영역으로 설정하여 추출한 좌심실 시간-방사능 곡선(입력함수)과 동맥혈에서 침습적으로 추출한 입력함수를 비교한 것으로 시간 지연을 제외하고는 서로 동일한 것을 알 수 있다.

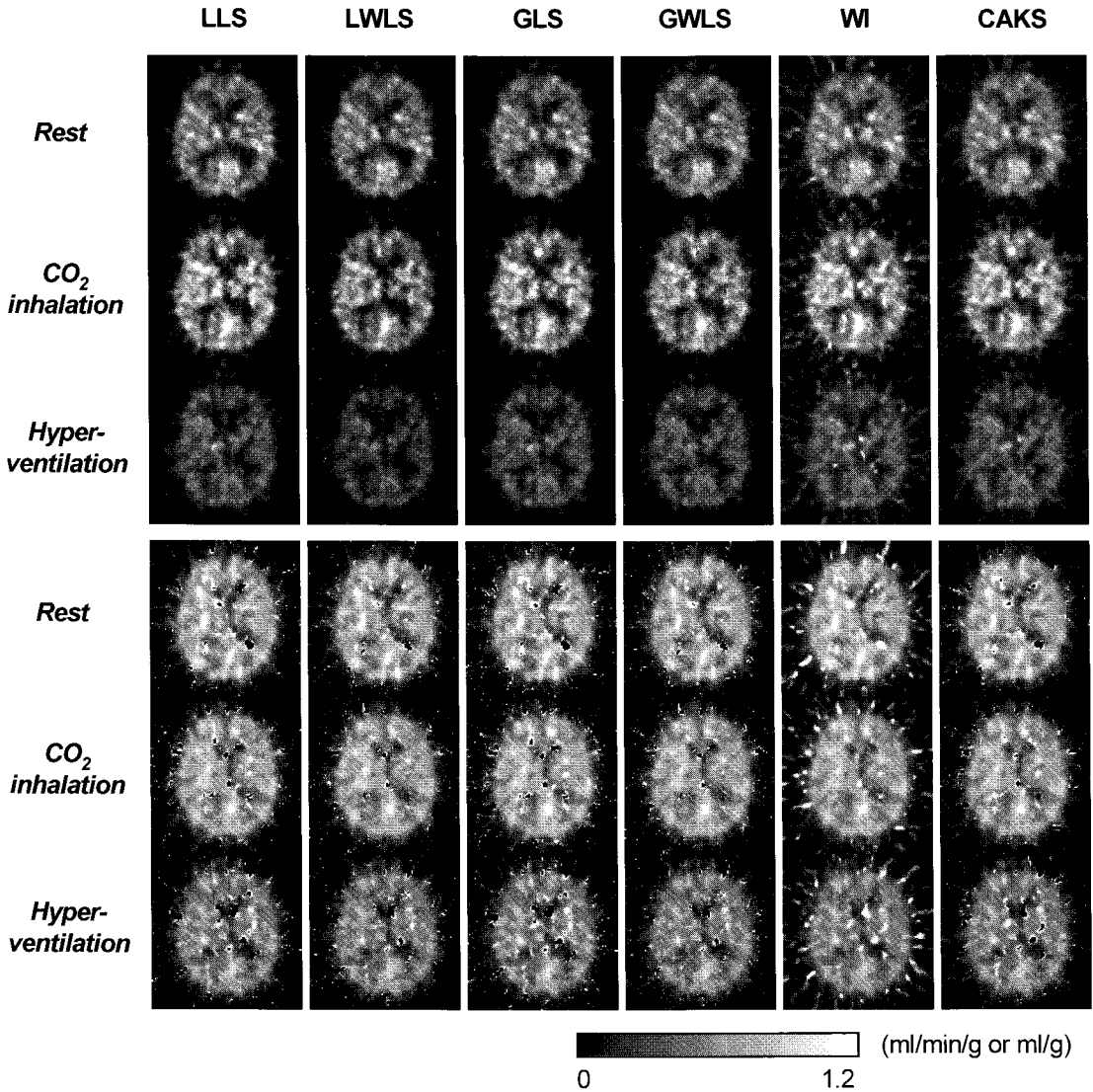


Fig. 7. 각 방법으로 구한 뇌혈류(위)와 partition coefficient(아래)의 파라미터 영상

3. 국소혈류 파라미터 영상

3.1 뇌혈류 파라미터 영상^{2,4)}

영역별 뇌혈류량을 포함한 Kety 모델의 변수들을 구하기 위하여 일반적으로 nonlinear least squares(NLS) 방법을 사용한다. 하지만 이 때 계산되는 변수들은 초기 값에 의존적이고 적절하지 않

은 초기 값이 주어질 때는 비용함수가 local minima에 빠지거나 천천히 수렴한다. 그러므로 에러의 최소값과 변수들의 존재 범위를 미리 설정해야한다. 또한 nonlinear least squares 방법은 계산하는데 시간이 오래 걸린다. 그러므로 이와 같은 변수들을 각 화소마다 구해야 하는데 파라미터 영상 구성에는 nonlinear least squares 방법이 효과적이지 않다.

이와 같은 nonlinear least squares 방법의 문제점을 해결하기 위한 다음과 같은 여러 가지 방법들이

제시되어 있다.

- 1) Linear least squares (LLS)
- 2) Linear weighted least squares (LWLS)
- 3) Linear generalized least squares (GLS)
- 4) Linear generalized weighted least squares (GWLS)
- 5) Weighted integration (WI)
- 6) Model-based clustering method (CAKS)

조직 시간-방사능 곡선과 입력함수는 식 4와 같이 비선형적인 관계를 갖지만 식 1의 미분 방정식을 바로 풀지 않고 양변을 t=0부터 각 sampling time까지 적분하면 아래 식과 같이 조직 시간-방사능 곡선은 입력함수 및 조직-시간방사능 곡선의 적분함수에 대한 선형합으로 나타내어지고, 이 때의 가중치가 우리가 원하는 값들이 되므로 이들을 각 화소마다 선형 회귀분석법으로 구하는 것이 LLS 방법이다.

$$\begin{aligned}
 C_T(t_1) &= K_1 \int_0^{t_1} C_a(\tau) d\tau - k_2 \int_0^{t_1} C_T(\tau) d\tau + \varepsilon_1 \\
 C_T(t_2) &= K_1 \int_0^{t_2} C_a(\tau) d\tau - k_2 \int_0^{t_2} C_T(\tau) d\tau + \varepsilon_2 \\
 &\vdots \\
 C_T(t_n) &= K_1 \int_0^{t_n} C_a(\tau) d\tau - k_2 \int_0^{t_n} C_T(\tau) d\tau + \varepsilon_n
 \end{aligned}$$

식 6

선형 회귀분석은 비선형 회귀분석과는 달리 수식적으로 각 변수들을 구할 수 있기 때문에 계산속도가 빠르고 비용함수가 local minima에 빠질 염려가 없다. LWLS, GLS, GWLS 등은 LLS 방법의 변형된 형태로 LWLS는 회귀분석에서 측정치의 상대적 정확성에 따른 가중치를 사용하는 방법이며, GLS, GWLS는 LLS 방법에서 식 6의 오차항이 상호 독립이라는 잘못된 가정(적분 구간이 겹쳐서 나중의 오차는 그 이전의 오차를 포함하기 때문에)을 하기 때문에 생기는 추정치의 bias를 없애 주기 위한 방법이다.

조직 시간-방사능곡선의 0th momentum과 1st momentum의 비를 구하면 이는 다음과 같이 k2만

의 함수가 된다.

$$\begin{aligned}
 R &= \frac{M_1}{M_0} = \frac{\int_0^T t \cdot C_T(t) dt}{\int_0^T C_T(t) dt} \\
 &= \frac{\int_0^T t \cdot C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt}{\int_0^T C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt} = f(k_2)
 \end{aligned}$$

식 7

측정한 입력함수를 이용하여 각 k2에 대한 R값을 구하여 k2-R look-up table을 구성하고, 각 화소의 조직 시간-방사능 곡선에 대한 R 값을 구하여 이 look-up table 참조해서 k2를 구하고, 이를 이용해서 식 8과 같이 K1 값을 구하는 것이 WI 방법이다.

$$K_1 = \frac{\int_0^T C_T(t) dt}{\int_0^T C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt}$$

식 8

또한, 비슷한 값의 R값을 갖는 화소들은 유사한 k2 값을 가지고, 따라서 그 시간-방사능 곡선이 비슷한 모형을 갖게 된다는 것을 의미한다. 비율 R에 따라 그룹 지어지는 유사한 k2값을 갖는 시간-방사능 곡선들을 평균하여 변수들을 추정하는 방법이 CAKS 방법이다.

3.2 심근혈류 파라미터 영상^{2,5,6)}

H₂¹⁵O PET을 이용한 국소 심근혈류의 파라미터 영상을 구성하기 위해서는 좌심실 입력 함수가 필요하며, 각 화소의 심근 시간-방사능 곡선은 낮은 계수율 때문에 잡음에 의한 영향이 많고 좌심실의 혈액 풀로부터의 흘러넘침 효과를 받으므로 이러한 점들을 고려한 국소 혈류 파라미터 영상 구성 방법이 필요하다. 또한 각 화소마다 비선형곡선 정합을 하게 되면 계산 시간이 매우 길어지므로 이를 해결할 수 있는 방법 또한 필요하다.

인자분석을 이용하여 좌심실 입력함수를 구하고, 동적 PET 영상에서 좌·우심실 혈액 풀의 영향을 제거하여, 심근 시간-방사능 곡선의 모델을 단순화시킨 후에 CAKS 방법을 이용하여 국소심근혈류의 파라미터 영상을 구성함으로써 영상 질을 향상시키

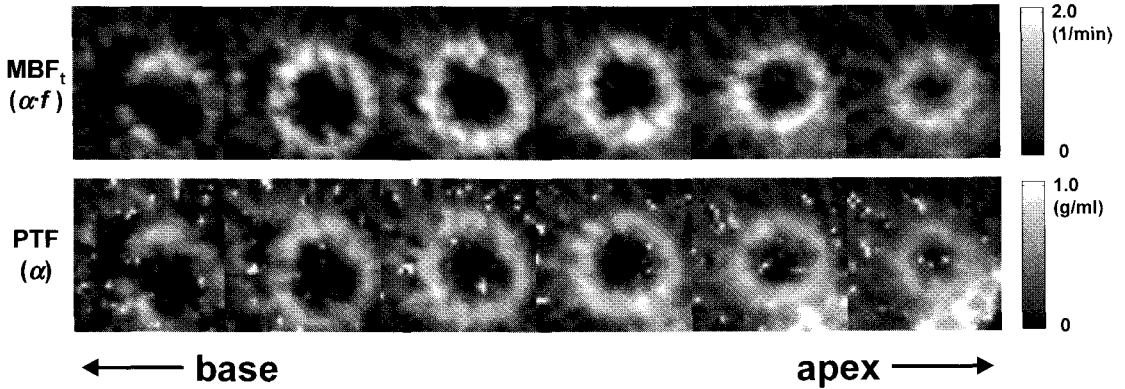


Fig. 8. 인자분석법과 CAKS 방법을 이용하여 구한 심근 혈류와 PTF의 파라미터 영상

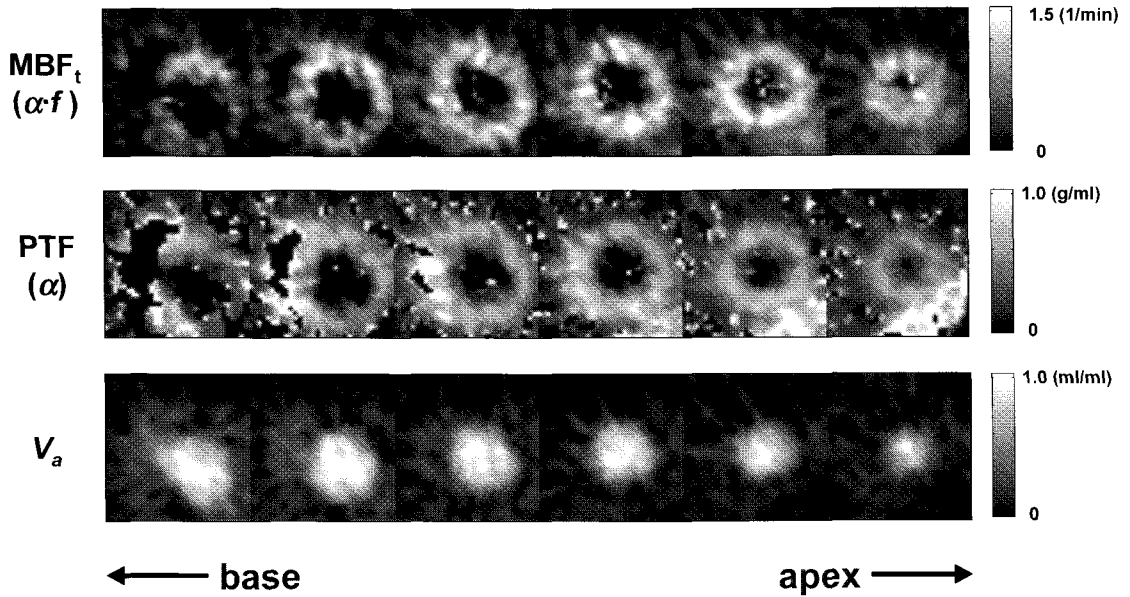


Fig. 9. LLS 방법으로 구한 심근혈류, PTF, Va 파라미터 영상

고, 계산 시간을 500배 이상 단축시킬 수 있다^{2,5)}.

Fig. 8은 이 방법을 이용하여 구한 심근 혈류와 PTF의 파라미터 영상이다. CAKS를 이용한 파라미터 영상은 영상 질은 물론 영상 대조도가 기존의 방법을 이용한 파라미터 영상이나 심근 인자 영상에 비해서 훨씬 좋다. 또한 기존 방법이 30분 이상 시간이 걸림에 비해 인자분석과 파라미터 추정을 포함해서 20초 미만의 계산 시간이 필요하다.

또한, 부분체적 효과와 방사능 흘러넘침 효과에

대한 변수를 포함한 조직 시간-방사능 곡선과 입력 함수의 관계도 다음과 같은 선형식으로 변형시킬 수 있다.

$$\begin{aligned}
 C_T(t_1) &= P_1 \cdot C_a(t_1) + P_2 \int_0^{t_1} C_a(\tau) d\tau + P_3 \int_0^{t_1} C_T(\tau) d\tau \\
 C_T(t_2) &= P_1 \cdot C_a(t_2) + P_2 \int_0^{t_2} C_a(\tau) d\tau + P_3 \int_0^{t_2} C_T(\tau) d\tau \\
 &\vdots \\
 C_T(t_n) &= P_1 \cdot C_a(t_n) + P_2 \int_0^{t_n} C_a(\tau) d\tau + P_3 \int_0^{t_n} C_T(\tau) d\tau
 \end{aligned}$$

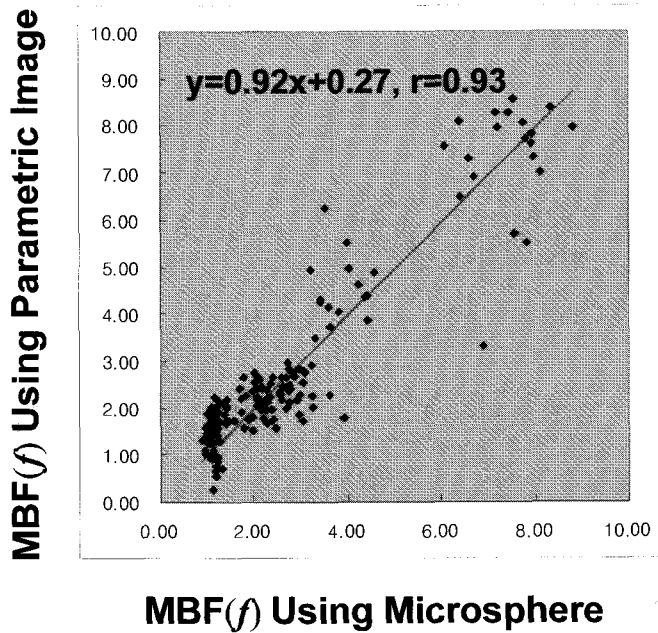


Fig. 10. LLS 심근혈류 파라미터 영상에서 구한 국소혈류 값과 방사성 미소구를 이용하여 침습적으로 구한 국소혈류 값의 관계

$$P_1 \equiv V_a, P_2 \equiv K_1 + k_2 \cdot V_a, P_3 \equiv -k_2$$

식 10

이 식에 LLS 방법을 적용하면 심근혈류, PTF, V_a 파라미터 영상을 Fig. 9처럼 구할 수 있다⁶⁾.

LLS 방법으로 구한 심근혈류 파라미터 영상에서 구한 국소혈류 값은 방사성 미소구(radiolabeled microsphere)를 이용하여 침습적으로 구한 국소혈류 값과 잘 일치한다(Fig. 10).

4. 참고문헌

- 1) Ahn JY, Lee DS, Lee JS, Kim S-K, Cheon GJ, Yeo JS, et al. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic $H_2^{15}O$ PET and factor analysis. *J Nucl Med.* 2001;42. (in press)
- 2) Lee JS. Parametric image of regional myocardial blood flow using dynamic $H_2^{15}O$ positron emis-

sion tomography. Ph.D. Dissertation. Seoul National University, February, 2001 (available at <http://nm.snu.ac.kr/jaes/>)

- 3) Lee JS, Lee DS, Ahn JY, Cheon GJ, Kim S-K, Yeo JS, et al. Blind separation of cardiac components and extraction of input function from $H_2^{15}O$ dynamic myocardial PET using independent component analysis. *J Nucl Med.* 2001;42. (in press)
- 4) Lee JS, Lee DS, Park KS, Chung J-K, Lee MC. Fast methods for generating regional cerebral blood flow parametric images with $H_2^{15}O$ and dynamic PET", *대한핵의학회지.* 2000;34:71p [Abstract]
- 5) Lee JS, Ahn JY, Lee DS, Kim SK, Park KS, Chung J-K, et al. Parametric image of rMBF using factor analysis and cluster analysis on $H_2^{15}O$ dynamic myocardial PET. *J Nucl Med.* 2000;41:98p [Abstract]
- 6) Lee JS, Ahn JY, Lee DS, Iida H, Kim KM, Yeo JS, et al. Generation of MBF parametric image from $H_2^{15}O$ dynamic myocardial PET using linear least squares method. *J Nucl Med.* 2001; 42 (in press) [Abstract]