

$H_2^{15}O$ PET을 이용한 뇌혈류 파라메트릭 영상 구성을 위한 알고리즘 비교

서울대학교 의과대학 핵의학교실¹, 의공학교실²

이재성^{1,2}, 이동수¹, 박광석^{1,2}, 정준기¹, 이명철¹

Comparison of Algorithms for Generating Parametric Image of Cerebral Blood Flow Using $H_2^{15}O$ Positron Emission Tomography

Jae Sung Lee, Ph.D.^{1,2}, Dong Soo Lee, M.D., Ph.D.¹, Kwang Suk Park, Ph.D.^{1,2},
June-Key Chung, M.D., Ph.D.¹, Myung Chul Lee, M.D., Ph.D.¹

Departments of Nuclear Medicine¹, and Biomedical Engineering², Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: To obtain regional blood flow and tissue-blood partition coefficient with time-activity curves from $H_2^{15}O$ PET, fitting of some parameters in the Kety model is conventionally accomplished by nonlinear least squares (NLS) analysis. However, NLS requires considerable computation time then is impractical for pixel-by-pixel analysis to generate parametric images of these parameters. In this study, we investigated several fast parameter estimation methods for the parametric image generation and compared their statistical reliability and computational efficiency. **Materials and Methods:** These methods included linear least squares (LLS), linear weighted least squares (LWLS), linear generalized least squares (GLS), linear generalized weighted least squares (GWLS), weighted integration (WI), and model-based clustering method (CAKS). $H_2^{15}O$ dynamic brain PET with Poisson noise component was simulated using numerical Zubal brain phantom. Error and bias in the estimation of rCBF and partition coefficient, and computation time in various noise environments was estimated and compared. In addition, parametric images from $H_2^{15}O$ dynamic brain PET data performed on 16 healthy volunteers under various physiological conditions was compared to examine the utility of these methods for real human data. **Results:** These fast algorithms produced parametric images with similar image quality and statistical reliability. When CAKS and LLS methods were used combinedly, computation time was significantly reduced and less than 30 seconds for $128 \times 128 \times 46$ images on Pentium III processor. **Conclusion:** Parametric images of rCBF and partition coefficient with good statistical properties can be generated with short computation time which is acceptable in clinical situation.

Key Words: $H_2^{15}O$ PET, Cerebral blood flow, Parametric image, Tracer kinetic modeling

Received September 3, 2003; accepted October 11, 2003

Corresponding author: Kwang Suk Park, Ph.D.

Department of Biomedical Engineering, Seoul National University College of Medicine, 28 Yungun-Dong, Chongno-Ku, Seoul 110-799, Korea

TEL: 82-2-760-3135, FAX: 82-2-745-7870, E-mail: kspark@snuvh.snu.ac.kr

이 연구는 서울대학교 대형공동 연구 (04-2000-053-0), 과학기술부 원자력중장기 계획사업 및 BK21 연구비 보조로 수행되었음. The authors thank Dr. Hideiro Iida at the National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka for his kind offer of human $H_2^{15}O$ PET data.

서 론

대상 및 방법

동적 양전자단층촬영(positron emission tomography: PET)과 추적자 동력학(tracer kinetics)을 이용하여 생리학적 대사과정을 정량화할 수 있다. 즉, 동적 뇌 PET 영상을 얻고, PET 영상에서 구한 조직 내 시간-방사능 곡선과 동맥혈의 시간-방사능곡선(입력함수)과의 관계를 나타내는 추적자 동력학의 수학적 모델을 이용하여 국소 뇌혈류를 정량적으로 구할 수 있다. ¹⁵O을 표지한 방사성 물(H₂¹⁵O)은 PET을 이용한 뇌혈류 측정에 가장 널리 쓰이고 있는 추적자다.

H₂¹⁵O PET의 정량화를 위하여 Kety가 개발한 1-조직 구획모델(one-tissue compartment model)이 주로 쓰이고 있으며, 뇌혈류를 포함한 Kety 모델의 변수들을 구하기 위하여 일반적으로 nonlinear least squares (NLS) 방법을 사용한다.^{1,2)} 하지만 이 때 얻어지는 결과 값들은 설정해 준 초기 값에 의존하므로 적절하지 않은 초기 값이 주어지는 경우 비용함수(cost function)가 지역적인 최소점(local minima)에 빠지거나 천천히 수렴한다. 그러므로 여러의 최소 값과 가능한 변수들의 범위를 미리 설정해 주어야 한다. 또한 NLS방법은 계산시간이 길므로 이와 같은 변수들을 각 화소마다 구해야 하는 파라메트릭 영상(parametric image) 구성에는 NLS 방법이 효과적이지 않다.³⁾

이와 같은 NLS 방법의 문제점을 극복하기 위한 여러 가지 방법들이 제시되었다. Linear least squares (LLS), linear weighted least squares (LWLS), linear generalized least squares (GLS), linear generalized weighted least squares (GWLS), weighted integration (WI), 그리고 model-based clustering method (CAKS) 등이다.⁴⁻¹⁰⁾ 이 연구에서는 파라메트릭 영상을 구성하기 위한 각각의 알고리즘을 구현하고, 이 방법들의 통계적 신뢰도와 계산의 효율성을 비교하였다.

1. H₂¹⁵O의 추적자 동력학 모델링

Fick 원리에 의하면 추적자가 어떤 시스템 안에 들어갔을 때 추적자의 분포는 질량보존의 법칙을 따른다. 즉, 관심영역 내의 추적자 농도변화 비율은 들어오고 나간 추적자 농도의 차이와 동일하다. Kety는 Fick의 원리를 세포막을 통하여 자유롭게 확산되는 추적자의 동력학 분석에 적용하였으며 국소 혈류량을 측정하는데 이용하였다.^{1,2)} Fick의 원리에 따르면, 다음 식과 같이 조직 내 H₂¹⁵O 농도의 변화 비율($dC_T(t)/dt$)은 조직 내로 들어오는 H₂¹⁵O의 양과 조직에서 나가는 H₂¹⁵O의 차이와 동일하다.

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

식 1에서 C_T(t)는 조직 내 H₂¹⁵O의 농도(Bq/g), C_a(t)는 동맥 내 H₂¹⁵O의 농도(Bq/ml), C_v(t)는 정맥 내 H₂¹⁵O의 농도(Bq/ml), f는 단위조직당 혈류량(ml/min/g)이다.

물은 조직 내에서 자유롭게 확산하므로 조직과 정맥 내 분포는 바로 평형상태에 도달한다. 따라서 정맥 농도와 조직 농도는 다음과 같은 관계를 갖는다.

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

위 식에서 p는 조직/혈액 분배계수(ml/g)이고 이는 평형상태에서 조직과 혈관내의 물의 질량비를 나타낸다.

식2를 식1에 대입하여 다음과 같은 식을 얻을 수 있다.

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

C_T(t)에 대한 식3의 미분방정식을 풀면 다음과 같다.

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

식 4

여기서 $C_T(t=0)=0$ 이라 가정하였으며, \otimes 은 convolution integral의 연산자이다.

2. 뇌혈류 파라메트릭 영상 알고리즘

Nonlinear Least Squares, NLS

다음과 같이 K_1, k_2 를 정의하면

$$K_1 = f, \quad k_2 = f/p \quad \text{식 5}$$

식 3은 다음과 같다.

$$\frac{dC_T}{dt} = K_1 \cdot C_a(t) - k_2 \cdot C_T(t) \quad \text{식 6}$$

위 식의 해는

$$C(t) = K_1 \cdot C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} \quad \text{식 7}$$

Least squares 방법은 적합한 비용함수를 정의하고 이 비용함수를 최소화시키는 변수를 찾는 것으로 식 8과 같이 측정된 조직의 시간 방사능 곡선과 현재 추정된 변수에 의해서 추정된 시간방사능곡선의 차이자승의 총합을 비용함수(cost function)로 정의한다.³⁾ NLS 방법에서는 주로 Gaussian-Newton이나 Levenberg-Marquardt 알고리즘을 사용하여 이 차이자승의 합이 최소가 될 때까지 반복적으로 변수 값을 추정하여 구한다.^{11,12)}

$$\sum_{i=0}^n w_i [C_T(t_i) - K_1 \cdot C_a(t) \otimes e^{-K_2 t}]^2$$

식 8

여기서 w_i 는 i 번째 측정값에 대한 가중치로 측정의 상대적 정확성을 반영하여야 한다. 위 식은 오차의 분산 구조를 고려한 일반화된 공식으로, 이처럼 가중치를 고려한 경우 이를 nonlinear weighted least squares 방법이라 부른다. 만약 w_i 의 값을 동일한 값으로 둔다면 이 방법은 ordinary NLS 방법이 된다.

측정치들의 평균이 0이고 각 측정치의 관계가 서로 독립적일 때 최적의 가중치는 다음과 같다³⁾.

$$w_i = \text{Var}(e_i)^{-1} \quad \text{식 9}$$

위식에서 Var 은 분산을 의미한다.

Linear Least Squares, LLS

식 6을 시간 0에서 동적 영상 각 프레임(frame)의 측정시간 t_i 까지 적분하면 다음 식들을 얻을 수 있다 ($t_i = t_1, t_2, \dots, t_n$).

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

식 10

여기서 $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n$ 은 오차 항이고 상호 독립적이라 가정한다.

위 식을 행렬 형식으로 재구성하면

$$y = X\theta + \varepsilon \quad \text{식 11}$$

여기서

$$y \equiv \begin{bmatrix} C_T(t_1) \\ C_T(t_2) \\ \vdots \\ C_T(t_n) \end{bmatrix}, \quad \text{식 12}$$

$$X \equiv \begin{bmatrix} \int_0^{t_1} C_a(\tau) d\tau & \int_0^{t_1} C_T(\tau) d\tau \\ \int_0^{t_2} C_a(\tau) d\tau & \int_0^{t_2} C_T(\tau) d\tau \\ \vdots & \vdots \\ \int_0^{t_n} C_a(\tau) d\tau & \int_0^{t_n} C_T(\tau) d\tau \end{bmatrix}, \quad \text{식 13}$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} \equiv \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}, \quad \text{식 14}$$

$$\boldsymbol{\theta} \equiv \begin{bmatrix} K_1 \\ -k_2 \end{bmatrix} \quad \text{식 15}$$

만약 오차항이 서로 독립이라면 θ 값의 계산은 다음 식으로 가능하다.

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LLS} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y} \quad \text{식 16}$$

각 측정치의 분산이 상수가 아니라고 가정하면, θ 의 계산은

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LWLS} = (\mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{y} \quad \text{식 17}$$

여기서 \mathbf{W} 는 w_i 로 구성된 $n \times n$ 의 대각행렬이다.

이 방법은 linear weighted least squares (LWLS)라 부른다. 가중치 공식은 Feng 등의 실험에 의해서 얻어진 다음과 같은 값을 통상적으로 사용한다.⁵⁾

$$w_i = 1 / (1 + y(t_i) / \max\{y(t_i)\}) \quad \text{식 18}$$

Linear Generalized Least Squares, GLS

LLS 방법에서 오차 항이 상호 독립이라고 가정하였지만 \mathbf{X} 행렬의 각 항이 입력함수와 조직-시간 방사능 곡선의 적분이며 나중 항이 이전 항의 적분 구간을 포함하므로 나중 항의 오차는 그 이전의 오차를 포함하기 때문에 위 가정은 옳지 않다. 이처럼 오차 항이 서로 독립적이지 않기 때문에 LLS 방법으로 변수를 계산하면 추정된 변수 값은 바이어스(bias)를 갖게 된다. GLS 방법은 이러한 바이어스 문제를 해결해준다.^{4,5)}

식 6을 라플라스(Laplace) 변환하면

$$s \cdot c_T(s) = K_1 \cdot c_a(s) - k_2 \cdot c_T(s) \quad \text{식 19}$$

여기서 $C_T(s)$ 와 $C_a(s)$ 는 $C_T(t)$ 와 $C_a(t)$ 의 라플라스 변환 값이다. $C_T(s)$ 에 대하여 정리하고 노이즈(noise)를 고려하면,

$$c_T(s) = \frac{K_1}{s+k_2} c_a(s) + e(s) \quad \text{식 20}$$

여기서 $e(s)$ 는 노이즈 $e(t)$ 의 라플라스 변환 값이다. 양변에 다음 항을 곱하면

$$(s+k_2)/(s+\hat{k}_2). \quad \text{식 21}$$

여기서 \hat{k}_2 이전 단계에서 계산된 k_2 값이다.

$$\left(1 - \frac{\hat{k}_2}{s+\hat{k}_2}\right) c_T(s) = K_1 \frac{1}{s+\hat{k}_2} c_a(s) - k_2 \frac{1}{s+\hat{k}_2} c_T(s) + \frac{s+k_2}{s+\hat{k}_2} e(s) \quad \text{식 22}$$

위 식을 역변환을 하면

$$C_T(t) - \hat{k}_2 \cdot C_T(t) \otimes e^{-\hat{k}_2 t} = K_1 \cdot C_a(t) \otimes e^{-\hat{k}_2 t} - k_2 \cdot C_T(t) \otimes e^{-\hat{k}_2 t} + \varepsilon'(t) \quad \text{식 23}$$

$$\varepsilon'(t) = L^{-1} \left\{ \frac{s+k_2}{s+\hat{k}_2} e(s) \right\} \quad \text{식 24}$$

식 23을 시간 0에서 t_i 까지 적분하고 이 식을 행렬로 표현하면 다음과 같다.

$$\mathbf{r} = \mathbf{Z}\boldsymbol{\theta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad \text{식 25}$$

$$\mathbf{r} \equiv \begin{bmatrix} C_T(t_1) - \hat{k}_2 \cdot C_T(t_1) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_1} \\ C_T(t_2) - \hat{k}_2 \cdot C_T(t_2) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_2} \\ \vdots \\ C_T(t_n) - \hat{k}_2 \cdot C_T(t_n) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_n} \end{bmatrix} \quad \text{식 26}$$

$$\mathbf{Z} \equiv \begin{bmatrix} C_a(t_1) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_1} & C_T(t_1) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_1} \\ C_a(t_2) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_2} & C_T(t_2) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_2} \\ \vdots & \vdots \\ C_a(t_n) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_n} & C_T(t_n) \otimes e^{-\hat{k}_2 t_n} \end{bmatrix} \quad \text{식 27}$$

GLS 방법에 의한 추정치는 식 28과 같다. 식 24에서 $\hat{k}_2 = k_2$ 일 때 오차항은 백색노이즈(white noise)가 되므로 GLS 방법에 의한 추정치는 바이어스가 없다.⁵⁾

$$\hat{\theta}_{GLS} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \mathbf{r} \quad \text{식 28}$$

LLS방법으로 구한 k_2 값을 \hat{k}_2 에 대입하여 k_2 추정하고 이를 다시 \hat{k}_2 에 대입해서 구하는 것을 반복해서 바이어스가 없는 추정치를 구하는데 부가적인 계산 시간과 개선되는 정도를 고려해서 H₂¹⁵O PET의 경우에는 보통 한두번 반복을 한다.

Linear Generalized Weighted Least Squares, GWLS

LWLS 방법과 유사하게 GWLS 방법에서는 다음과 같이 추정치를 얻는다.

$$\hat{\theta}_{GWLS} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{WZ})^{-1} \mathbf{Z}^T \mathbf{W} \mathbf{r} \quad \text{식 29}$$

여기서 \mathbf{r} 과 \mathbf{Z} 는 식 26, 27과 같다.

Weighted Integration, WI

조직 시간-방사능곡선의 0번째와 첫 번째 모멘텀(momentum)을 구하면 각각 다음과 같다.

$$K_1 = f, \quad k_2 = f/p \quad \text{식 30}$$

$$M_1 = \int_0^T t \cdot C_T(t) dt = K_1 \cdot \int_0^T t \cdot C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt \quad \text{식 31}$$

이 모멘텀들의 비(R)는 다음과 같다.

$$R = \frac{M_1}{M_0} = \frac{\int_0^T t \cdot C_T(t) dt}{\int_0^T C_T(t) dt} = \frac{\int_0^T t \cdot C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt}{\int_0^T C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt} = f(k_2) \quad \text{식 31}$$

위식에서 K_1 항은 소거되기 때문에 비율 R 은 k_2 만의 함수다. 실제로 비율 R 은 k_2 의 생리학적인 범위 안에서 k_2 에 대한 단조감소함수다.^{6,10)}

측정한 입력함수를 이용하여 각 k_2 에 대한 R 값을 구하여 k_2 - R 참조표(look-up table)를 구성하고, 각 화소의 조직 시간-방사능 곡선에 대한 R 값을 구하여 이 참조표를 이용하여 k_2 값을 구하며 K_1 값은 다음과 같이 구할 수 있다.^{6,13,14)}

$$K_1 = \frac{\int_0^T C_T(t) dt}{\int_0^T C_a(t) \otimes e^{-k_2 t} dt} \quad \text{식 33}$$

Model-based Clustering Method (CAKS)

앞에서 기술한 바와 같이 비율 R 은 k_2 의 단조감소함수다. 이는 비슷한 값의 R 값을 갖는 화소들은 유사한 k_2 값을 가지고, 따라서 그 시간-방사능 곡선이 비슷한 모형을 갖게 된다는 것을 의미한다. 클러스터분석법(cluster analysis)의 아이디어는 비율 R 에 따라 그룹 지어지는 유사한 k_2 값을 갖는 시간-방사능 곡선들을 평균하여 변수들을 추정하는 방법이다.¹⁰⁾

각 클러스터에 대한 평균 시간-방사능 곡선은 다음과 같은 식으로 표현되어진다.

$$\overline{C_T^{(i)}}(t) = \overline{K_1^{(i)}} \cdot C_a(t) \otimes e^{-k_2^{(i)} t} \quad \text{식 34}$$

$\overline{K_1^{(i)}}$ 는 i 번째 클러스터의 평균 K_1 값이다.

개개 화소에 대한 K_1 은 다음 식에 따라서 클러스터와 각 화소사이의 0번째 모멘텀의 비율에 그 클러

스터의 평균 K_1 값을 곱하여 얻는다.

$$K_1^{(ij)} = \overline{K_1^{(i)}} \frac{M_0^{(ij)}}{M_0^{(i)}} \quad \text{식 35}$$

클러스터분석법을 이용하여 구한 파라메트릭 영상은 각 화소의 변수들이 평균 조직 시간-방사능으로부터 얻어지므로 영상의 질이 좋고 정확도가 높을 것으로 기대된다. 또한 클러스터 수만큼만 평균 K_1 과 k_2 를 계산하고 개개 화소의 K_1 은 단순한 산술식으로 구하므로 계산 속도가 향상된다.¹⁰⁾

3. 컴퓨터 모의실험(Computer simulation)

각 알고리즘의 계산 효율과 통계적 신뢰도를 알아보기 위하여 Zubal 뇌모형(brain phantom)을 사용한 모의실험을 하였다.¹⁵⁾ Zubal 뇌모형은 MR 영상을 전문가가 영역분할을 하여 MR 영상 각 화소에 해부학적 명칭을 부여한 파일로 컴퓨터 모의실험 등을 위한 표준 뇌모형으로 이용되고 있다. 모의실험을 위하여 Zubal 뇌모형에 정의된 각 해부학적 영역에 뇌혈류(f)와 분배계수(p) 값을 Table 1과 같이 부여하였다. 이는 16명의 정상인에서 H₂¹⁵O PET을 이용하여 측정된 각 영역별 뇌혈류와 분배계수의 평균값이다. 이들의 원래 파라메트릭 영상은 Fig. 1과 같다. 모의실험을 위하여 원래 256×256×124의 매트릭스와 1.1×1.1×1.4 mm의 픽셀크기를 갖는 Zubal 뇌모형을 일반적인 뇌 PET 영상과 유사한 크

기를 갖도록 128×128×62(2.2×2.2×2.8 mm)로 재구성하였으며, 0 이외의 화소 값을 갖지 않는 처음 5개와 마지막 10개의 슬라이스를 제거하여 최종적으로 128×128×47 매트릭스 크기를 갖는 영상을 모의실험에 이용하였다.

각 화소의 K_1 과 k_2 는 식 5를 이용하여 계산하였고 조직 시간-방사능곡선은 식 7에 따라서 구하였다. 실제 PET 실험에서 구한 Fig. 2와 같은 입력함수를 사용하였으며(x축: 시간(초), y축: 계수(임의단위)), 조직 시간-방사능곡선의 측정시간은 실제 동적 H₂¹⁵O PET 프로토콜과 동일하게 하였다(12×5sec, 6×10sec).

노이즈 정도(noise level)에 따른 각 파라메트릭 영상법의 정확성 및 통계적 신뢰성을 알아보기 위하여 각 화소의 조직-방사능 곡선에 다양한 정도의 포아송노이즈(Poisson noise)를 더한 후 파라메트릭 영상을 구하였다. 각 프레임에 대한 포아송노이즈의 분산 값은 다음과 같이 구하였다.

$$\sigma^2(t_i) = \alpha \cdot \overline{C_T}(t_i) / \delta t_i \quad \text{식 36}$$

α 는 비례상수이고 δt_i 는 i 번째 프레임의 스캔 시간이다.¹⁶⁾ 일곱 개의 다른 노이즈 정도에 대하여 동적 PET 영상을 모사(simulation)하였으며($a=0, 1, 2, 4, 8, 16, 32$), 이들에 대한 뇌혈류와 분배계수의 파라메트릭 영상을 위에서 설명한 각각의 방법들(NLS,

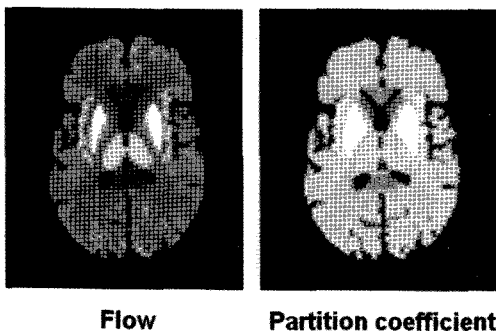


Figure 1. True parametric image of cerebral blood flow (f) and partition coefficient (p) used in simulation using numerical brain phantom.

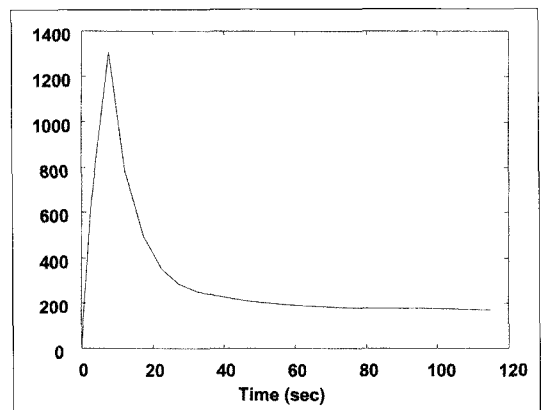


Figure 2. Arterial input function used in simulation.

Table 1. Cerebral Blood Flow (*f*) and Partition Coefficient (*p*) Values used in the Simulation for Each Anatomical Region

Brain area	<i>f</i> (ml/min/100g)	<i>p</i> (ml/100g)
Skin	12	24
Cerebellum	58	78
White matter	46	71
Medulla oblongata	54	71
Fat1	15	20
Frontal lobes	55	69
Pons	54	71
Occipital lobes	60	74
Hippocampus	55	78
Fat2	15	20
Uncus	52	70
Caudate nucleus	42	57
Insula cortex	61	75
Putamen	70	81
Optic nerve	46	71
Internal capsule	46	71
Thalamus	62	72
Corpus collosum	35	62
Special region in frontal lobes	55	69
Temporal lobes	53	72
Parietal lobes	54	71
Amygdala	54	78
Globus pallidus	54	79
Prefrontal lobes	55	69

LLS, LWLS, GLS, GWLS, WI, CAKS)을 이용하여 구성하였다. 실제의 파라메트릭 영상과 각 방법을 사용하여 얻은 파라메트릭 영상사이의 오차 평균(각 화소에 대한 파라미터 값 차이의 절대 값의 평균)을 계산하였다. GLS와 GWLS을 위하여 한번의 반복계산을 수행하였으며, 클러스터분석법에서 200 픽셀의 시간-방사능곡선을 하나의 클러스터로 만들었으며, 각 클러스터의 평균 K_1 과 k_2 는 LLS 방법으로 구하였다.

4. 정상인 데이터 적용

Research Institute for Brain and Blood Vessels (Akita, Japan)에서 dual-PET 기기를 이용하여 정상인 16명에 대하여 얻은 실제 자료에 대하여 이 방법들을 적용해 보았다¹⁷⁾. 4분간의 정적 $C^{15}O$ 영상과 10분간의 방출영상 후에 동적 $H_2^{15}O$ 영상(6×5sec, 6×15 sec, 8×30sec)은 두 대의 PET을 이용하여 각각 뇌와 심장 영상을 얻었다. 좌심실 시간-방사능곡선을 입력함수로 이용하였으며 이는 부분체적효과(partial volume effect)와 방사능 흘러내림(spillover)

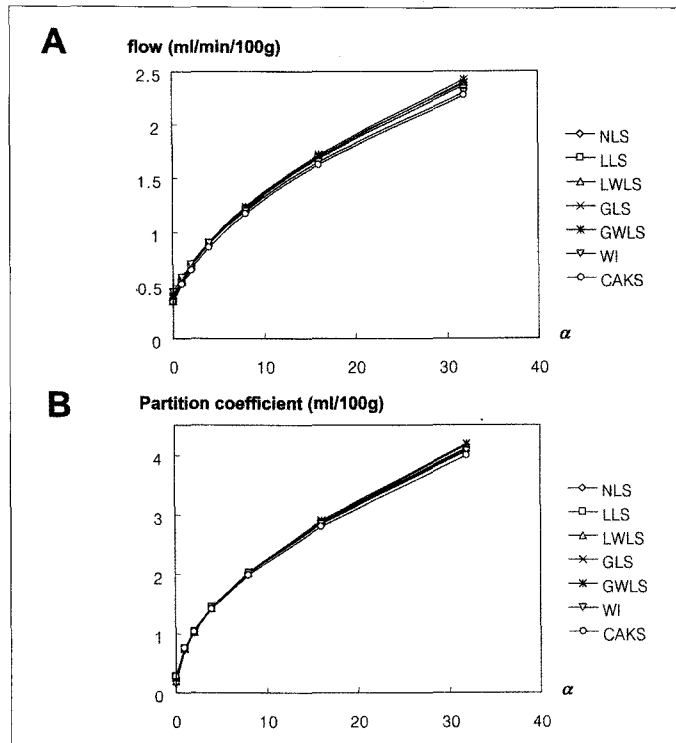


Figure 3. Parametric images of cerebral blood flow and partition coefficient generated from simulation data with noise level $\alpha=32$.

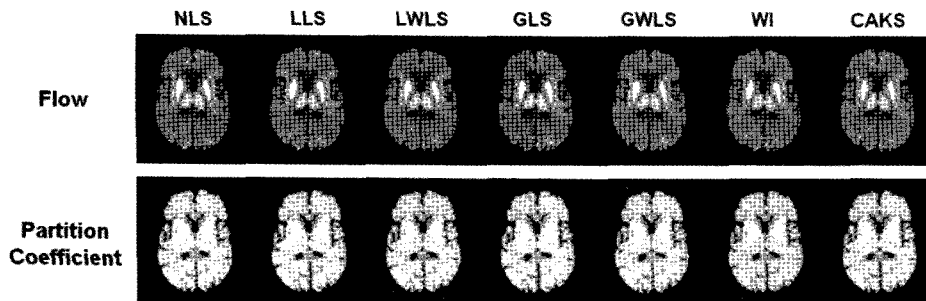


Figure 4. Mean error between true and estimated parametric images according to the noise level (A) cerebral blood flow (B) partition coefficient.

에 대해서 보정되었다.¹⁸⁾

결 과

1. 컴퓨터 모의실험

추정된 파라메트릭 영상(Fig. 3)과 실제 파라메트릭 영상(Fig. 1)사이의 평균 오차(오차 절대 값의 평

균)를 뇌혈류가 20 ml/min/100g이상이고 분배계수가 25 ml/100g 이상인 화소에 대하여 구하였다. Fig. 4는 노이즈 정도에 따른 추정된 영상과 실제 영상 사이의 평균 오차를 나타낸 것으로 노이즈 정도가 심해질수록 모든 방법에서 추정오차가 증가하는 것을 알 수 있다. 뇌혈류와 분배계수에 대한 평균 오차는 방법에 따라 크게 다르지 않았으나 클러

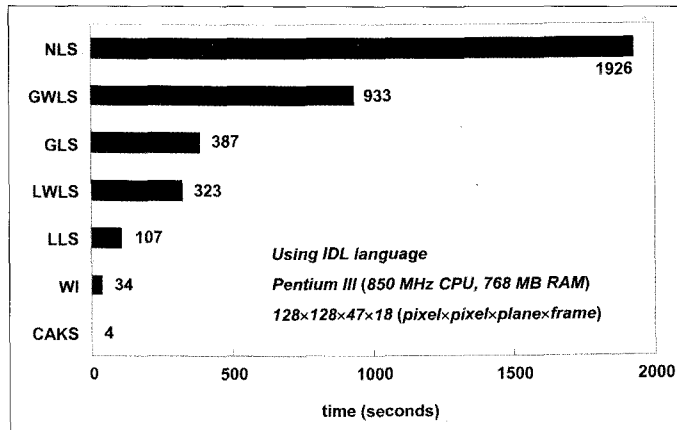


Figure 5. Calculation time for generating parametric images from simulated dynamic PET data (image matrix size: 128×128×47×18).

스터분석법이 그 중에 가장 적은 오차 값을 보였다. 가장 높은 노이즈 정도에서($a=32$) 뇌혈류 추정에 있어 적은 오차를 보인 순서대로 나열하면 CAKS (2.28 ml/min/100g), WI (2.30), LLS (2.37), NLS (2.38), GLS (2.39), LWLS (2.40), GWLS (2.42) 순이다. $a=32$ 에 대한 뇌혈류와 분배계수의 파라메트릭 영상은 Fig. 3과 같다(위: 뇌혈류, 아래: 분배계수). 영상의 정성적 질은 시각적으로 판단하였을 때 차이를 구별하기 어려웠다.

뇌혈류와 분배계수 추정에 바이어스가 있는가를 알아보기 위하여 뇌혈류가 20 ml/min/100g 이상이고 분배계수가 25 ml/100g 이상인 화소에 대하여 실제 파라메트릭 영상과 추정된 파라메트릭 영상의 화소 값들 사이의 선형회귀분석을 시행하였다. 선형회귀분석결과(기울기, y-절편, 결정계수(R^2))를 표2에 정리하였다. 뇌혈류와 분배계수 모두 실제 값과 추정치들 사이에 거의 1의 기울기를 보였으며, y-절편은 ± 1 (ml/min/100g 또는 ml/100g) 이내로 각 화소에 주어진 뇌혈류 값의 범위가 20 ~ 70 ml/min/100g, 분배계수의 범위가 25~80 ml/100g임을 고려할 때 거의 0에 가까움을 알 수 있어 모든 방법이 뇌혈류 및 분배계수 추정에 있어 바이어스가 무시할 만함을 알 수 있었다.

계산 시간은 Fig. 5와 같이 클러스터분석법이 가장 짧았다. 850 MHz 펜티엄III CPU와 768 MB 메

모리를 갖는 개인용 컴퓨터에서 IDL 프로그램 언어 (Research System Inc. Boulder, CO, USA)를 사용하여 각각의 알고리즘을 구현하였을 때 클러스터분석법은 4초 만에 파라메트릭 영상을 만들어 냈다.

2. 정상인 데이터 적용

정상인 16명에 대하여 얻은 실제 자료에 대해서 각각의 파라메트릭 영상 구성법을 적용해 보았을 때 역시 모의실험 결과와 같이 각 영상들의 질은 알고리즘에 따라 크게 다르지 않았다(Fig. 6과 7). WI와 CAKS 방법을 이용하였을 때 배경 부분에 잡음과 같은 인공산물(artifact)이 일부 생겼으나 이는 관심영역 밖이므로 무시할 수 있을 것이다. Fig. 6은 기저상태, CO₂ 흡입 후, 과환기(hyperventilation) 후에 얻은 동적 PET 영상에 대한 뇌혈류 파라메트릭 영상들로 뇌혈류의 파라메트릭 영상은 CO₂의 흡입 후의 증가된 뇌혈류와 과환기에 의해서 감소된 뇌혈류 분포를 잘 나타내고 있다. Fig. 7에서 보여진 분배계수의 파라메트릭 영상들은 CO₂ 흡입에 의하여 뇌혈류는 증가하나 분배계수는 기저상태와 동일한 수준의 값을 갖으며, 과환기에 의해서는 분배계수가 감소하는 현상을 잘 보여주고 있다.

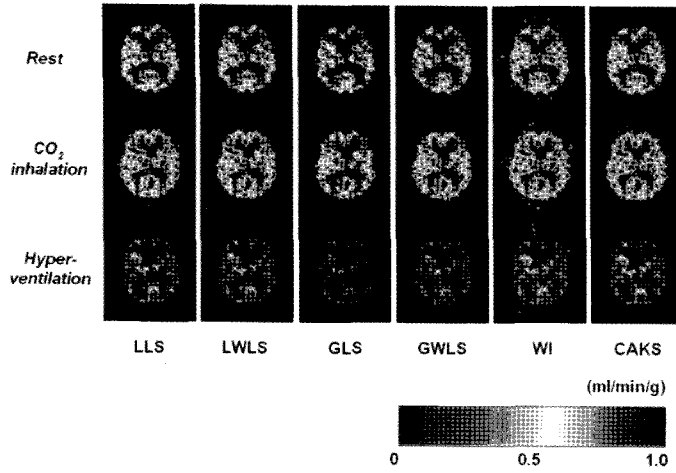


Figure 6. Parametric images of cerebral blood flow generated from human PET data.

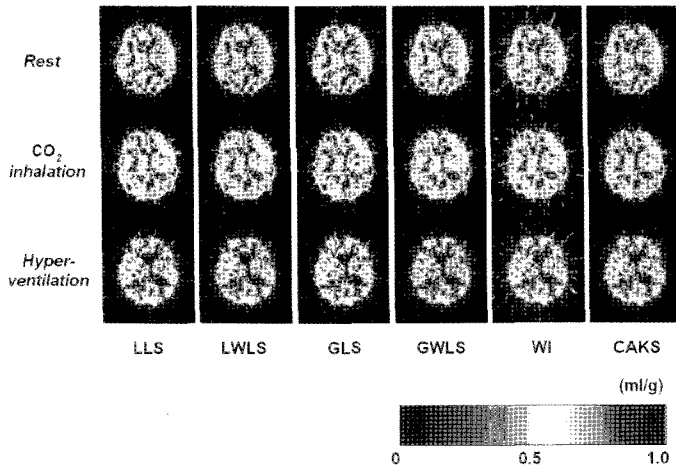


Figure 7. Parametric images of partition coefficient generated from human PET data.

고 찰

뇌 H₂¹⁵O PET 영상은 뇌혈류 분포에 대한 정보를 제공하여 뇌의 기능적 구조를 연구하는 뇌활성화연구(brain activation study)의 표준적인 방법으로 널리 쓰이고 있다. 이를 위해서는 주로 H₂¹⁵O를 주사한 후 일정시간동안의 평균 계수를 측정하는 정적 PET영상을 사용하는 것이 표준적인 방법으로 PET 영상의 화소 값이 뇌혈류와 선형적으로 비례한

다는 가정 하에 사용하나 정량적인 정보는 주지 못한다. 반면, 동적 H₂¹⁵O 영상을 얻고 동맥혈의 시간-방사능 곡선을 입력함수로 하는 추적자 동력학을 이용하면 뇌혈류(ml/min/g) 및 조직/혈액 분배계수(ml/g)의 절대 값을 얻을 수 있어 뇌혈류를 정량적으로 분석할 수 있다.^{1,2)} 이러한 추적자 동력학 분석을 화소단위로 수행하여 각 화소에서 생리적 파라미터들을 얻어 이를 다시 단층영상 형태로 구성한 파라메트릭 영상은 생리적 파라미터의 해부학적 분

포에 관한 정보를 제공하며, 관심영역(region of interest)을 그려서 특정 관심영역의 평균 파라미터를 구할 때 생길 수 있는 단점들(추정된 파라미터 값의 바이어스, 불균일성 문제)을 배제할 수 있는 장점이 있어 임상적 또는 뇌의 기능과 병리를 연구하는데 있어 중요한 도구라 할 수 있다.^{4,5,10)}

수십~수천 개의 화소로 이루어진 관심영역에서 얻어진 평균 조직 시간-방사능 곡선에 대한 파라미터 추정은 주로 NLS 방법을 이용하여 이루어진다. 이는 충분한 계수로 인하여 조직 시간-방사능 곡선에 거의 노이즈가 없고, 제한된 개수의 시간-방사능 곡선에 대한 분석만이 요구되므로 NLS 방법이 가지는 단점들(초기 값 설정, 계산 시간)이 크게 문제되지 않는다. 하지만, 영상의 모든 화소(또는 뇌 영역 내의 모든 화소)에 대하여 반복적으로 파라미터 추정을 수행해서 얻어지는 파라메트릭 영상을 구성하는 경우에는 매우 빠르고 초기 값에 영향을 받지 않는 알고리즘을 적용할 필요가 있으며, 이 논문에서 구현하고 비교해 본 LLS, LWLS, GLS, GWLS, WI, CAKS 방법 등이 현재까지 알려지고 쓰이고 있다.⁴⁻¹⁰⁾

GLS와 GWLS 방법은 LLS와 LWLS 방법에서 생길 수 있는 추정치의 바이어스 문제를 해결한다고 제안되어 있다.^{4,5)} 하지만 이 연구의 컴퓨터 모의실험 및 실제 데이터 적용 결과에서 알 수 있듯이 통계적 신뢰성면에서의 이득은 거의 없는 것으로 보인다. 이는 $H_2^{15}O$ PET 데이터가 단지 2개의 파라미터만을 갖는 1-조직 구획모델로 단순하게 기술되기 때문에 파라미터 추정이 노이즈에 의해 덜 영향을 받기 때문이라 추측된다. 또한 LLS와 LWLS에서 얻어진 추정치를 초기 값으로 해서 반복 계산을 통해 파라미터를 구해야 하므로 계산 시간이 길어지는 문제가 있어 GLS와 GWLS 사용이 오히려 바람직하지 않다고 보여진다.

클러스터분석법(CAKS)은 가장 최근에 제안된 방법으로 k_2 -R 참조표(look-up table)를 이용하는 가중적분법(weighted integration)에서 유사한 R값을 갖는 시간-방사능 곡선들이 유사한 k_2 값을 가짐에 착안해서 R 값에 따라 시간-방사능 곡선을 정렬하고 이들을 몇 개의 클러스터로 묶어서 대표 k_2 값과 평균

K_1 값을 추정하는 방법이다.¹⁰⁾ 이는 1-조직 구획모델의 조직 시간-방사능 곡선의 크기는 K_1 에 비례하고 모양은 k_2 에 의해서 결정되기 때문에 가능한 것으로 여러 화소의 시간-방사능 곡선을 평균해서 이용함으로써 관심영역방법처럼 파라미터 추정에 있어 신뢰성이 높고 계산 시간을 단축할 수 있는 장점이 있는 것으로 제안되었다. 또한 관심영역방법 또는 동적 PET 영상을 저역통과필터(low pass filter)로 편평화(smoothing)하는 경우처럼 공간적으로 인접한 화소들의 시간-방사능 곡선을 평균하는 것이 아니어서 파라메트릭 영상의 공간해상도(spatial resolution)가 유지된다는 장점을 가지고 있다. 즉, 공간 영역이 아니라 파라미터 영역(parameter space)에서의 편평화가 이루어진다고 할 수 있겠다. 그러나 이 연구의 컴퓨터 모의실험 및 실제 데이터 적용 결과 다른 방법들에 비하여 뇌혈류와 분배계수 추정에서 가장 적은 평균 오차를 보이긴 하였으나 그 차이가 매우 미미하였다. 반면 계산 속도의 향상은 매우 월등하여 NLS 방법의 약 1/500, LLS 방법의 약 1/25의 계산시간을 보였다. 또한 시간-방사능 곡선을 평균하기 때문에 생길 가능성이 있는 추정치의 바이어스도 다른 방법들과 마찬가지로 거의 무시할 만 하였다.

결론적으로, 뇌 $H_2^{15}O$ PET과 1-조직 구획모델을 이용, 뇌혈류의 파라메트릭 영상 구성을 위한 빠른 파라미터 추정 알고리즘들 중에 보다 개선되어 제안된 LWS, GLS, GLWS, CAKS 방법들이 단순하고 빠른 LLS, WI 방법들에 비하여 통계적 신뢰성을 크게 향상시키지는 못하나 CAKS 방법은 계산 시간을 유의하게 단축시키므로 가장 적합한 파라메트릭 영상 구성방법이라 할 수 있을 것이다.

이 논문에서 이용한 파라미터 추정방법들은 2개의 파라미터를 갖는 1-조직 구획모델뿐 아니라 그 이상의 구획을 갖는 복잡한 모델에도 확대 적용될 수 있다.^{19,20)} 이 경우 추정해야 하는 파라미터들이 많아지므로 1-조직 구획모델보다 파라미터 추정이 시간-방사능 곡선의 노이즈에 영향을 더 받는다. 따라서 이러한 경우 이 논문의 결과 및 결론을 외삽(extrapolation)해서 적용할 수는 없을 것이다. 특히 동적 FDG PET 분석을 위한 3 구획모델에 CAKS

방법을 적용하였을 때 파라미터 추정의 통계적 신뢰성 및 파라메트릭 영상의 질 향상은 매우 명확한 것으로 보인다.²⁰⁾ 다만 동일한 모델을 사용하는 추적자들(예, ¹¹C-flumazenil)의 PET 영상으로부터 구한 파라메트릭 영상의 경우 이 논문의 결론이 적용 가능할 것이다.²¹⁾

동적 PET 영상을 모사하기 위한 가장 이상적인 방법은 방사성 동위원소에서 양전자가 방출되는 과정에서 PET 영상이 얻어지는 모든 과정을 몬테카를로(Monte Carlo) 방법으로 모사해서 싸이노그램(sinogram)을 얻고 이를 실제와 동일한 방법으로 재구성(reconstruction)한 동적 PET 단층상을 얻는 것이다. SIMSET, PETSIM 등의 공개된 프로그램들이 이를 위해 제안되어 있으나 많은 부분에서 실제와 다른 가정들이 쓰이고 있으며, 실제 PET 검출기 설계를 완벽하게 이해하여 재현하기 쉽지 않고, 프로그램 사용법이 간단하지 않아 매우 제한적으로 이용되고 있는 실정이다.^{22,23)} 따라서 이 논문에서는 보다 용이하게 노이즈가 섞인 동적 PET 영상을 모사하기 위하여 Zubal 뇌모형의 각 해부학적 영역에 뇌혈류와 분배계수를 부여하고 이에 따른 조직 시간-방사능곡선을 계산하여 동적 PET 영상을 얻은 후 각 프레임 각 화소에 포아송노이즈를 더해주는 방법을 이용하였다. 하지만 몬테카를로 방법을 이용한 PET 모사와 이를 이용한 영상처리 알고리즘 평가를 위한 연구는 계속되어야 할 과제다.

요 약

목적: H₂¹⁵O PET의 정량화를 위하여 1-조직 구획모델이 쓰이며, 뇌혈류와 조직/혈액 분배계수를 구하기 위하여 nonlinear least squares (NLS) 방법이 사용되나 계산 시간이 긴 등의 문제로 파라미터를 각 화소마다 구해야 하는 파라메트릭 영상 구성에는 적합하지 않다. 이 연구에서는 이와 같은 NLS 문제점을 극복하여 파라메트릭 영상을 빠르게 구성하기 위하여 제안된 파라미터 추정 알고리즘들을 구현하고, 이 방법들의 통계적 신뢰도와 계산의 효율성을 비교하였다.

대상 및 방법: 이 연구에서 이용한 방법들은 linear

least squares (LLS), linear weighted least squares (LWLS), linear generalized least squares (GLS), linear generalized weighted least squares (GWLS), weighted integration (WI), 그리고 model-based clustering method (CAKS)이다. 노이즈 정도에 따른 각 파라메트릭 영상법의 정확성 및 통계적 신뢰성을 알아보기 위하여 Zubal 뇌모형(brain phantom)으로부터 동적 PET 영상을 모사하고 포아송노이즈를 더한 후 각 파라메트릭 영상 구성 방법을 적용하였다. 또한 정상인 16명에 대하여 얻은 실제 자료에 대하여 이 방법들을 적용하고 결과를 비교하였다. **결과:** 뇌혈류와 분배계수에 대한 평균 오차는 방법에 따라 크게 다르지 않았으며 모든 방법이 뇌혈류 및 분배계수 추정에 있어 무시할 만한 바이어스를 보였다. 파라메트릭 영상의 정성적 특성 또한 유사하였으나 CAKS 방법의 계산 속도가 월등하여 NLS 방법의 약 1/500, LLS 방법의 약 1/25의 계산시간을 보였다. **결론:** 뇌혈류 파라메트릭 영상 구성을 위한 빠른 파라미터 추정 알고리즘들 중에 보다 개선되어 제안된 LWS, GLS, GLWS, CAKS 방법들이 단순하고 빠른 LLS, WI 방법들에 비하여 통계적 신뢰성을 크게 향상시키지는 못하나 CAKS 방법은 계산 시간을 유의하게 단축시키므로 가장 적합한 파라메트릭 영상 구성방법이라 할 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Kety SS. The theory and application of the exchange inert gas at the lung and tissues. *Pharmacol Rev.* 1951;3: 1-41.
- 2) Kety SS. Measurement of local blood flow by the exchange of an inert, diffusible substance. *Methods Med Res.* 1960;8: 228-236.
- 3) Phelps ME, Mazziotta J, Schelbert H. *Positron emission tomography and autoradiography: principle and application for the brain and heart.* NY: Raven Press;1986.
- 4) Feng D, Huang S-C, Wang Z, Ho D. An unbiased parametric imaging algorithm for nonuniformly sampled biomedical system parameter estimation. *IEEE Trans Med Imaging.* 1996;15: 512-518.

- 5) Feng D, Wang Z, Huang S-C. A study on statistically reliable and computationally efficient algorithms for generating local cerebral blood flow parametric images with positron emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1993;12: 182-188.
- 6) Alpert NM, Eriksson L, Chang JY, et al. Strategy for the measurement of regional cerebral blood flow using short-lived tracers and emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4: 28-34.
- 7) Carson RE, Huang SC, Green MV. Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1986;6: 245-258.
- 8) Yokoi T, Kanno I, Iida H, Miura S, Uemura K. A new approach of weighted integration technique based on accumulated images using dynamic PET and $H_2^{15}O$. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11: 492-501.
- 9) Iida H, Bloomfield PM, Miura S, et al. Effect of real-time weighted integration system for rapid calculation of functional images in clinical positron emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging*. 1995;14: 116-121.
- 10) Kimura Y, Hsu H, Toyama H, et al. Improved signal-to-noise ratio in parametric images by cluster analysis. *Neuroimage*. 1999;9: 554-561.
- 11) Bard Y. *Nonlinear parameter estimation*. NY: Academic Press;1974.
- 12) Marquardt DW. An algorithm for least squares estimations of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math*. 1963;11: 431-441.
- 13) Huang SC, Carson RE, Phelps ME. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: a general input technique. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2: 99-108.
- 14) Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, et al. Quantitative measurements of local cerebral blood flow in humans by positron emission tomography and $O-15$ water. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983;3: 141-153.
- 15) Zubal IG, Harrell CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB. Computerized 3-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys*. 1994;21: 299-302.
- 16) Feng D, Ho D, Chen K. An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using positron emission tomography dynamic data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1995;14: 697-710.
- 17) Iida H, Miura S, Shoji Y, et al. Noninvasive quantitation of cerebral blood flow using oxygen-15-water and a dual-PET system. *J Nucl Med*. 1998;39: 1789-1798.
- 18) Iida H, Rhodes CG, de Silva R, et al. Use of the left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1992;33: 1669-1677.
- 19) Feng D, Ho D, Lau KK, Siu WC. GLLS for optimally sampled continuous dynamic system modeling: theory and algorithm. *Comput Methods Programs Biomed*. 1999;59: 31-43.
- 20) Kimura Y, Senda M, Alpert NM. Fast formation of statistically reliable FDG parametric images based on clustering and principal components. *Phys Med Biol*. 2002;47: 455-468.
- 21) Koeppe RA, Holthoff VA, Frey KA, Kilbourn MR, Kuhl DE. Compartmental analysis of $[11C]$ flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11: 735-744.
- 22) Kaplan MS, Harrison RL, Vannoy SD. Coherent scatter implementation for SimSET. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1998;45: 3064-3068.
- 23) Thompson CJ, Moreno-Cantu J, Picard Y. PETSIM: Monte Carlo Simulation of all Sensitivity and Resolution Parameters of Positron Imaging Systems. *Phys Med Biol*. 1992;37: 731-749.