

# 비가역 방사성추적자 파라미터 영상을 위한 다중선형분석법

서울대학교 의과대학 핵의학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 협동과정 방사선응용생명과학<sup>2</sup>  
서울대학교 의과대학 방사선과학교실<sup>3</sup>  
김수진<sup>1,2</sup> · 이재성<sup>1,2</sup> · 이원우<sup>1</sup> · 김유경<sup>1</sup> · 장성준<sup>1</sup> · 손규리<sup>3</sup> · 김효철<sup>3</sup> · 정진욱<sup>3</sup> · 이동수<sup>1</sup>

## Multiple Linear Analysis for Generating Parametric Images of Irreversible Radiotracer

Su Jin Kim, M.S.<sup>1,2</sup>, Jae Sung Lee, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Won Woo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Yu Kyeong Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Sung-June Jang, M.D.<sup>1</sup>, Kyu Ri Son, M.D.<sup>3</sup>, Hyo-Cheol Kim, M.D.<sup>3</sup>,  
Jin Wook Chung, M.D.<sup>3</sup>, and Dong Soo Lee, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea;  
<sup>2</sup>Interdisciplinary Program in Radiation Applied Life Science, Seoul National University, Seoul, Korea;  
<sup>3</sup>Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Biological parameters can be quantified using dynamic PET data with compartment modeling and Nonlinear Least Square (NLS) estimation. However, the generation of parametric images using the NLS is not appropriate because of the initial value problem and excessive computation time. In irreversible model, Patlak graphical analysis (PGA) has been commonly used as an alternative to the NLS method. In PGA, however, the start time ( $t^*$ , time where linear phase starts) has to be determined. In this study, we suggest a new Multiple Linear Analysis for irreversible radiotracer (MLAIR) to estimate fluoride bone influx rate (Ki). **Methods:** [<sup>18</sup>F]Fluoride dynamic PET scans was acquired for 60 min in three normal mini-pigs. The plasma input curve was derived using blood sampling from the femoral artery. Tissue time-activity curves were measured by drawing region of interests (ROIs) on the femur head, vertebra, and muscle. Parametric images of Ki were generated using MLAIR and PGA methods. **Result:** In ROI analysis, estimated Ki values using MLAIR and PGA method was slightly higher than those of NLS, but the results of MLAIR and PGA were equivalent. Patlak slopes (Ki) were changed with different  $t^*$  in low uptake region. Compared with PGA, the quality of parametric image was considerably improved using new method. **Conclusion:** The results showed that the MLAIR was efficient and robust method for the generation of Ki parametric image from [<sup>18</sup>F]Fluoride PET. It will be also a good alternative to PGA for the radiotracers with irreversible three compartment model. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(4):317-325)

**Key Words:** multiple linear analysis, parametric image, patlak graphical analysis, [<sup>18</sup>F]Fluoride PET

## 서 론

동적 PET 데이터는 구획모델(compartment model)과 비선형 최소 제곱(Nonlinear Least Squares; NLS)방법을 사용하여 분석함으로써 각종 생화학적 물질의 생체 대사율을 정량화 할 수 있다. 하지만 NLS방법은 변수의 초기 값이 적절하지 않을 경우 최소화하고자 하는 비용함수(cost function)가 지역적인 최소점(local minima)에 빠지거나 천천히 수렴하는 문제가 있다. 또한 NLS방법은 계산시간이 길므로 동역학 변수들을 각 화소마다 구해야 하는 파라미터 영상(parametric image) 구성에는 효과적이지 않다.<sup>1-4)</sup>

• Received: 2007. 1. 25. • Accepted: 2007. 5. 16  
• Address for reprints: Jae Sung Lee, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, 28 Yungun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: 82-2-2072-2938, Fax: 82-2-745-2938  
E-mail: jaes@snu.ac.kr  
\* 이 논문은 2005년도 교육인적자원부 한국학술진흥재단 선도연구자 지원사업(KRF-2005-041-E00321) 및 2005년도 서울시 산학연협력사업(첨단의료영상기술 개발 혁신클러스터)의 지원을 받아 수행된 연구임

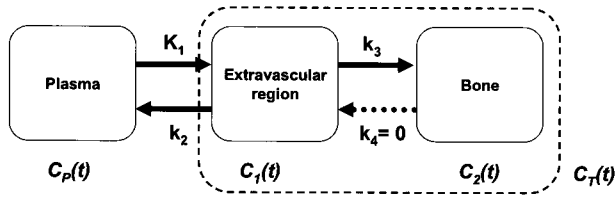


Fig. 1. Three-compartment model for <sup>18</sup>F-Fluoride is shown in this figure.  $C_P$  and  $C_T$  are radiotracer concentration in arterial blood and tissue.

이에 비해 선형 최소 제곱(Linear Least Squares: LLS) 방법은 구획모델의 비선형방정식을 선형화하여 값을 추정함으로써 연산이 간단하여 계산 량이 적으므로 파라미터 영상을 구성하는데 많이 사용되고 있다. 대표적인 방법으로 Patlak<sup>2,5-6)</sup>과 Logan<sup>7)</sup> 도표 분석(graphical analysis)방법이 있다. 이 중 3구역 비가역(irreversible) 모델(Fig. 1)에서 사용되는 Patlak 도표분석방법(PGA)은 일정 시간  $t^*$  후에 정규화(normalization)된 혈액 내 농도에 대해 조직 내 혈액의 농도 비가 선형적으로 증가하는 점을 가정하여 분석하는 방법이다(Fig. 2A). 단위시간당 조직에 축적되는 섭취상수( $K_i$ )는 Patlak 도표에서 기울기 값을 얻음으로서 구할 수 있게 된다. 하지만 PGA방법에서는 특정 시간  $t^*$  이후에 선형 방정식이 성립하므로, 느린 동역학 특성을 갖는 추적자에서 선형 구간의 데이터수가 적거나 시간-방사능 곡선에 잡음성분이 많아 적절한 시간  $t^*$ 를 선택하기 어려울 경우 정확한 기울기 추정이 어렵게 된다. 따라서 이 연구에서는 계산 량은 줄이면서 선형구간을 정할 필요 없이 시간-방사능곡선의 모든 데이터를 활용할 수 있는 다중선형분석법을 고안하였으며 제안된 방법의 효율성을 보이기 위해 동물에서 얻은 [<sup>18</sup>F]Fluoride<sup>8-10)</sup> PET 영상을 3구역 비가역모델을 이용하여 분석하고 섭취상수  $K_i$  파라메트릭 영상을 얻어 PGA방법 결과와 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 이론

1) 다중선형분석법(Multiple Linear Analysis for Irreversible Radiotracer, MLAIR)

Fig. 1과 같은 일반적인 비가역 3구획모델은 다음과 같은 미분방정식으로 표현할 수 있다.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3)C_1(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) \quad (2)$$

또한, 관심 영역(region of interest, ROI)의 방사능농도  $C_T$ 는 두 구획의 농도  $C_1, C_2$ 와 관심영역 내 혈액 양의 합으로 나타낼 수 있다. 즉,

$$C_T(t) = C_1(t) + C_2(t) + V_P C_P(t) \quad (3)$$

이다. 여기서  $V_P$ 는 조직 내 혈액의 분획이며  $C_P$ 는 혈액 내 농도이다. 식 (1),(2),(3)을 이용하여 관심 영역의 방사능 농도  $C_T$ 와 혈액 내 농도  $C_P$ 만으로 다음과 같은 식을 유도해 낼 수 있다. 여기서  $\epsilon_i$ 는 오차항이다.

$$\int_0^t C_T(\tau) d\tau = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^t \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau + \left[ \frac{K_1}{k_2 + k_3} + V_P \right] \int_0^t C_P(\tau) d\tau + \frac{V_P}{k_2 + k_3} C_P(t) - \frac{1}{k_2 + k_3} C_T(t) + \epsilon_1 \quad (4)$$

식 (4)에서 시간  $t$ 를 0에서 동적 영상 각 프레임(frame)의 측정시간  $t_i$ 까지 적분하면 다음 식들을 얻을 수 있다.  $t_i = (t_1, t_2, t_3, \dots, t_N)$

$$\begin{aligned} \int_0^{t_1} C_T(\tau) d\tau &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^{t_1} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau + \left[ \frac{K_1}{k_2 + k_3} + V_P \right] \int_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau + \frac{V_P}{k_2 + k_3} C_P(t_1) - \frac{1}{k_2 + k_3} C_T(t_1) + \epsilon_1 \\ \int_0^{t_2} C_T(\tau) d\tau &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^{t_2} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau + \left[ \frac{K_1}{k_2 + k_3} + V_P \right] \int_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau + \frac{V_P}{k_2 + k_3} C_P(t_2) - \frac{1}{k_2 + k_3} C_T(t_2) + \epsilon_2 \\ &\vdots \\ \int_0^{t_N} C_T(\tau) d\tau &= \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^{t_N} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau + \left[ \frac{K_1}{k_2 + k_3} + V_P \right] \int_0^{t_N} C_P(\tau) d\tau + \frac{V_P}{k_2 + k_3} C_P(t_N) - \frac{1}{k_2 + k_3} C_T(t_N) + \epsilon_N \end{aligned}$$

이를 행렬 형태로 재구성하면 식 (5)와 같이 간단한 다중 선형방정식으로 변형된다. 여기서 오차항  $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_N$ 은 상호 독립적이라 가정한다.

$$Y = A\beta + \epsilon \quad (5)$$

$$Y \equiv \begin{bmatrix} \int_0^{t_1} C_T(\tau) d\tau \\ \int_0^{t_2} C_T(\tau) d\tau \\ \vdots \\ \int_0^{t_N} C_T(\tau) d\tau \end{bmatrix},$$

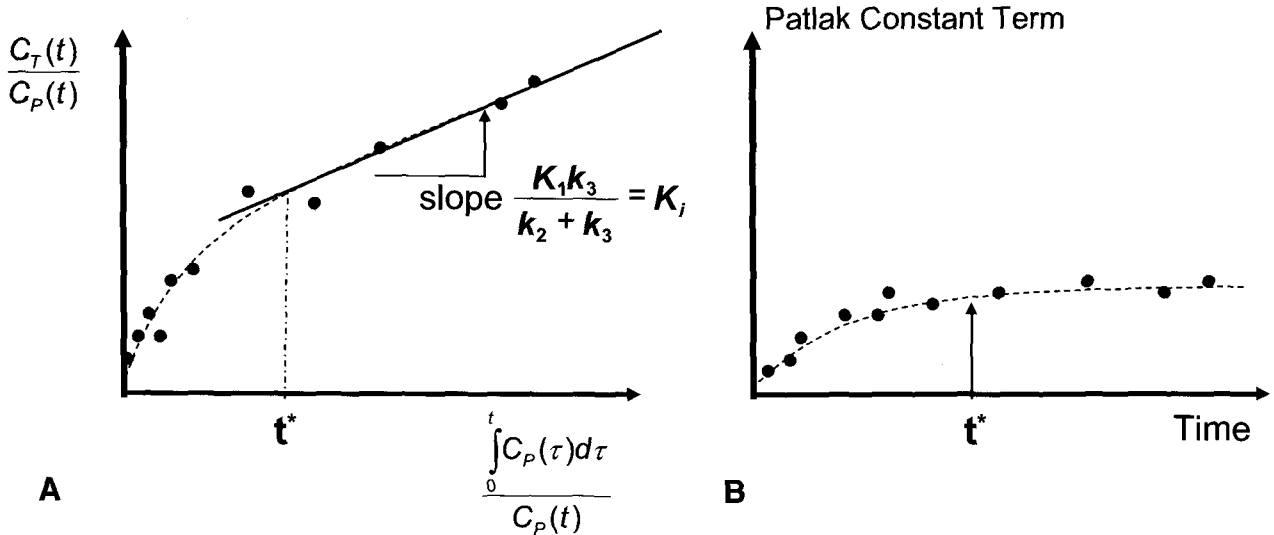


Fig. 2. The fluoride bone influx rate( $K_i$ ) can be obtained from the slope in (A) Patlak plot. The linear phase starts time( $t^*$ ) is determined when the (B) Patlak constant term  $\left(\frac{k_2}{k_2+k_3} \frac{C_1(t)}{C_P(t)}\right)$  is constant.

$$A \equiv \begin{bmatrix} \int_0^{t_1} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau & \int_0^{t_1} C_P(\tau) d\tau & C_P(t_1) & C_T(t_1) \\ \int_0^{t_2} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau & \int_0^{t_2} C_P(\tau) d\tau & C_P(t_2) & C_T(t_2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \int_0^{t_N} \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau & \int_0^{t_N} C_P(\tau) d\tau & C_P(t_N) & C_T(t_N) \end{bmatrix}$$

$$\beta \equiv \begin{bmatrix} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \\ \frac{K_1}{k_2 + k_3} + V_P \\ \frac{V_P}{k_2 + k_3} \\ -\frac{1}{k_2 + k_3} \end{bmatrix}, \quad \epsilon \equiv \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_N \end{bmatrix} \text{ 이다.}$$

$$\beta = (A^T A)^{-1} A^T Y \quad (6)$$

$\beta$ 값은 정규방정식(normal equation)을 이용해 식 (6)으로 구할 수 있다. 이때  $\beta$ 벡터의 첫 번째 변수 값으로부터  $K_i$ 의 값을 얻을 수 있게 된다.

#### Patlak 도표 분석 방법(Patlak Graphical Analysis)

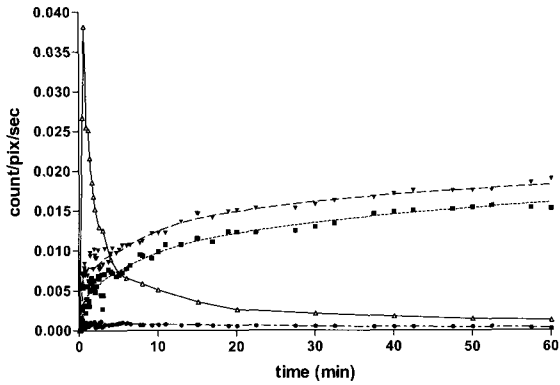
PGA 방법은 추적자가 비가역적으로 조직에 포획되는 경우 일정 시간 후에 정량화된 혈액 내 농도에 대해 조직 대 혈액의 농도 비가 선형적으로 증가하는 점에 착안하여 분석하는 방법이다. 단위시간당 조직에 축적되는 추적자 섭취상수는 Patlak 도표에서 기울기 값을 얻음으로서 구할 수 있게 된다. 즉,

$$\frac{C_T(t)}{C_P(t)} = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \frac{\int_0^t C_P(\tau) d\tau}{C_P(t)} + \frac{k_2}{k_2 + k_3} \frac{C_1(t)}{C_P(t)} + V_P$$

과 같은 비선형 방정식이 시간  $t^*$  이후  $\frac{C_1(t)}{C_P(t)}$  값이 일정한 값을 유지하게 되면  $Y=AX+B$  형태의 선형방정식이 성립된다. 이때 선형구간의 데이터를 선형회귀분석법으로 기울기를 추정함으로써  $K_i$  값을 구하게 된다(Fig. 2A). 즉,  $t^*$ 는 Patlak상수  $\frac{k_2}{k_2+k_3} \frac{C_1(t)}{C_P(t)} + V_P$  값이 일정하게 유지될 때 시간을 시작 시점으로 정한다(Fig. 2B). 따라서 PGA방법은 선형구간을 주관적으로 미리 정해야 하는 점과 모든 데이터를 사용하지 못한다는 점, 짐승성분에 민감하다는 점에서 추정된 값의 정확성과 정밀성에 한계를 가지고 있다.

## 2. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride PET 영상 획득

제안한 방법으로 PGA방법의 단점을 보완하면서 안정된  $K_i$ 의 값을 얻을 수 있는지 검증하기 위해 비가역 3구획모델의 대표적인 예인 [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride 미니돼지 데이터에 MLAIR 방법과 PGA방법을 이용하여 ROI분석과 파라미터 영상 구성 후 결과를 비교해보았다. 3마리의 미니돼지(수컷, 평균 38 kg, 1년생)를 대상으로 ECAT EXACT 47 PET 스캐너를 이용하여 PET 영상을 얻었다. 케타민(2 mL/10 kg, i.m.)과 자일라진(1 mL/10 kg, i.m.)을 이용하여 30분 간격으로 마취하였으며 실험동물은 진공 쿠션을 이용하여 반드시 누운 자세로 위치하도록 고정 시켰다. PET스캐너의 검출기는 검출기 블록들로 구성된 원형 검출기로 공간 분해능(spatial



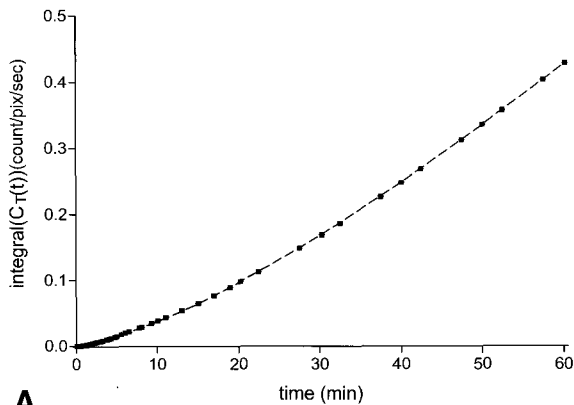
**Fig. 3.** The time-activity curves in plasma ( $\Delta$ ) was plotted with femur head ( $\blacktriangledown$ ), vertebra ( $\blacksquare$ ) and muscle ( $\bullet$ ) which were fitted using NLS with unconstrained three compartment model ( $k_4=0$ ).

resolution)은 중심에서 7.1 mm이고, 민감도(sensitivity)는 중심에서 708 count/sec/MBq<sup>14)</sup>이다. <sup>68</sup>Ge의 회전형 선원을 이용하여 20 분간 투과 스캔을 얻은 후 감쇠 보정하였으며 투과 스캔이 끝난 후 100 MBq의 [<sup>18</sup>F]Fluoride를 대퇴부 정맥에 주사하면서 대퇴골두를 중심으로 60분간 영상을 얻었다. [<sup>18</sup>F]Fluoride 주사 시작부터 60 분간 32 프레임(10초×5,

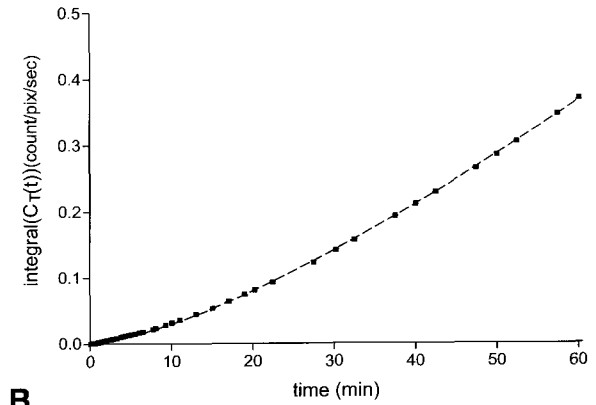
20초×5, 30초×5, 60초×2, 90초×2, 120초×5, 300초×8)의 동적 영상을 얻었으며, 획득한 데이터는 여과후 역투사방법으로 매트릭스 크기 128×128인 47개 횡축 영상으로 재구성하였다. 재구성된 영상의 픽셀크기는 2.57×2.57 mm이며 횡축 두께는 3.38 mm이다. 입력함수를 구하기 위해 스캔시작과 함께 대퇴동맥으로부터 60분간 평균 24개(2분간 평균 11초 간격, 30초×2, 60초×3, 120초×2, 300초×2, 600초×4)의 혈액샘플을 얻었다. 얻어진 혈액에서 원심분리를 이용하여 혈장성분만을 추출한 후 혈장 방사능을 감마카운터로 측정하였다. 감마카운터와 PET간의 감도차이 보정을 위해 매 실험 전에 원통형 팬텀실험을 이용하여 보정상수 값을 얻었다. 감마카운터로 계수한 농도는 보정상수 값을 이용하여 PET단위로 보정한 후 입력함수 값으로 사용하였다.

### 3. ROI 분석

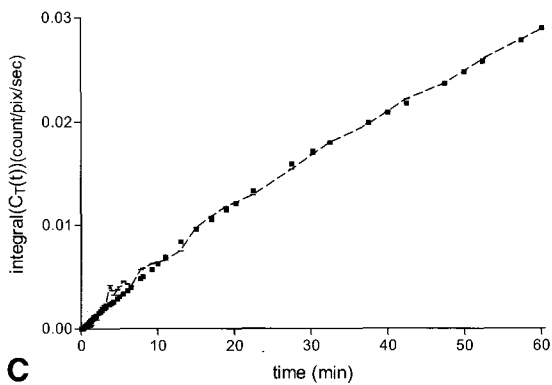
ROI분석은 일반적으로 많이 사용되고 있는 분석방법으로 관심 영역 내 값의 분포가 일정하다는 가정 하에 그린 영역 내 평균값을 취하여 시간-방사능 곡선을 얻은 후 다양한 분석방법을 이용하여 관심변수를 추정하는 방법이다. 이 연구에서 관심영역은 뼈의 섭취상수가 큰 대퇴골두(femur head,



**A**



**B**



**C**

**Fig. 4.** The time-activity curves in (A) femur head, (B) vertebra, muscle were fitted using MLAIR with three compartment( $k_4=0$ ) model.

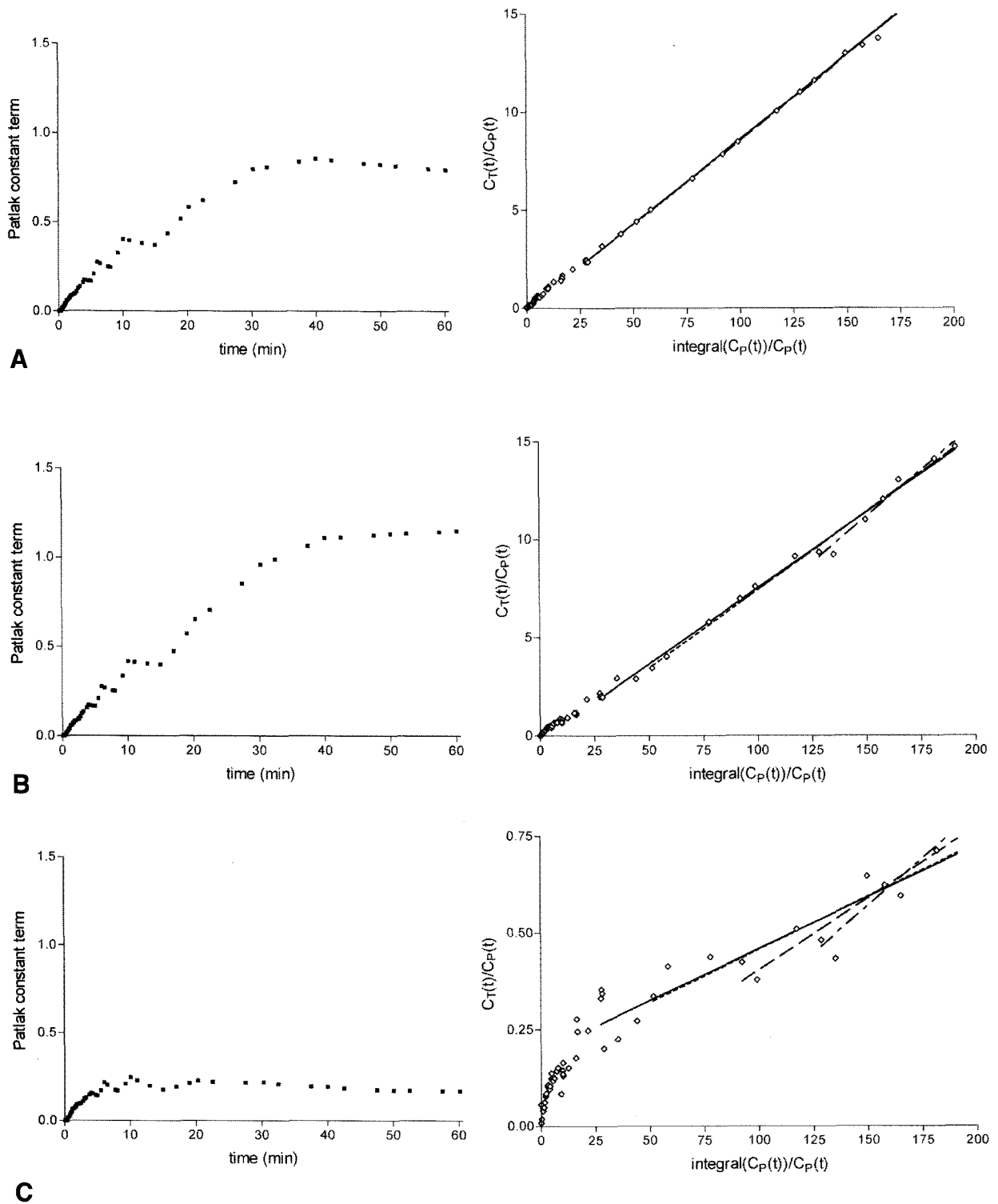
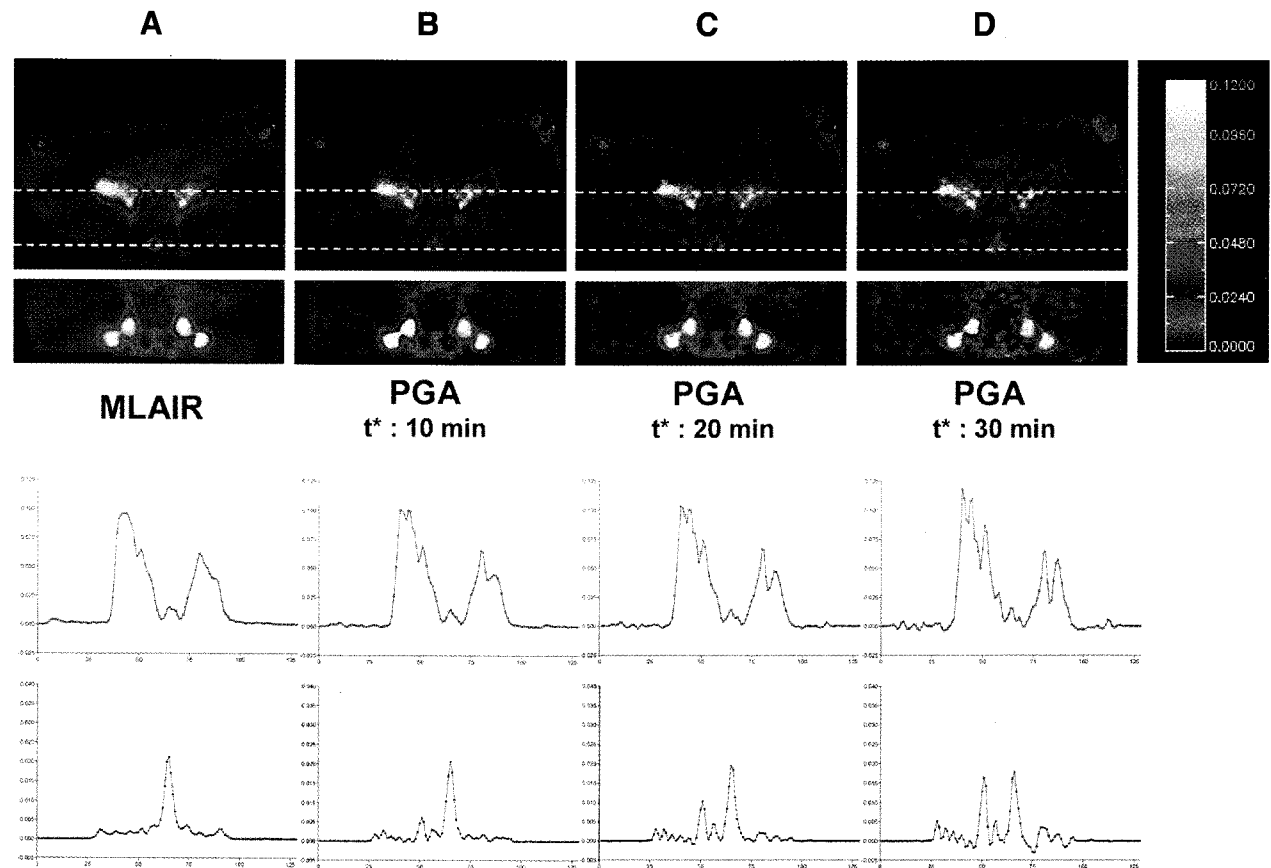


Fig. 5. Patlak constant term is plotted for 60 minutes on the left figure. Patlak plots in (A) femur head, (B) vertebra, (C) muscle with different  $t^*$  (10 min, solid line; 20 min, dot line; 30 min, broken line; 40 min, dash-dotted line) are shown on the right figure.

**Table 1.** Estimated  $K_i$  (mean±standard deviation) in femur head, vertebra, and muscle using different estimation methods

Ki	NLS	MLA	PGA10	PGA20	PGA30	PGA40
femur head	0.070 ±0.009	0.081 ±0.004	0.078 ±0.008	0.077 ±0.009	0.076 ±0.011	0.071 ±0.017
vertebra	0.057 ±0.007	0.070 ±0.004	0.068 ±0.009	0.069 ±0.010	0.070 ±0.009	0.081 ±0.015
muscle	0.002 ±0.003	0.005 ±0.001	0.003 ±0.002	0.004 ±0.002	0.005 ±0.001	0.008 ±0.003

NLS, nonlinear least square; MLAIR, multilinear analysis for irreversible model; PGA10, Patlak graphical analysis ( $t^*$ :10 min); PGA20, Patlak graphical analysis ( $t^*$ :20 min); PGA30, Patlak graphical analysis ( $t^*$ :30 min); PGA40, Patlak graphical analysis ( $t^*$ :40 min)



**Fig. 6.** Parametric images of  $K_i$  were generated from (18F)Fluoride PET data using (A) MLAIR, (B) PGA ( $t^*$ :10 min), (C) PGA ( $t^*$ :20 min), (D) PGA ( $t^*$ :30 min). A transverse and coronal view of parametric image are shown in upper figure. Profiles of the 2 lines in parametric images are shown in lower figure.

FH)와 척추 뼈(vertebrae)영역과 섭취상수가 낮은 근육(muscle)에 그렸으며 연속하는 3슬라이스에 원형으로 volume of interest (VOI)를 그려 평균값을 얻었다. NLS와 MLAIR방법, PGA방법을 이용해 분석하였으며 PGA방법은  $t^*$ 를 10분, 20분, 30분, 40분으로 변경하면서 기울기 값의 변화를 살펴보았다.

#### 4. 파라미터 영상 구성

각 화소별 시간에 따른 농도곡선을 추출하여 제한한 MLAIR방법과 PGA방법을 이용하여 파라미터 영상을 구성하였다. PGA방법 분석시  $t^*$ 선택에 따른 변화를 보기 위해  $t^*$ 값이 10분, 20분, 30분일 때의 파라미터 영상을 구성하여 비교하였다.

## 결 과

### 1. ROI 분석

혈액내, 대퇴골두, 척추 뼈에서의 시간-방사능 곡선은 Fig. 3과 같이 나타난다. 제안한 방법의 Y값에 해당하는 관심영역의 방사능 농도의 적분 값이 모든 영역에서 적절히 추정되었음을 Fig. 4를 통해 알 수 있다. Fig. 5은 시간에 따른 Patlak 상수 값과 대퇴골두(Fig. 5A), 척추 뼈(Fig. 5B), 근육(Fig. 5C)에서  $t^*$  값이 10분, 20분, 30분, 40분일 때의 Patlak 도표에서의 기울기를 나타내고 있다. 뼈척추 상수가 높은 영역인 대퇴골두와 척추 뼈에서는 30분후에야 일정한 상수 값을 가지는 것을 볼 수 있으며  $t^*$  값에 따른 기울기 변화가 크게 나타나지는 않았다. 척추상수가 낮은 영역에서는 대략 10분후부터 일정해지는 것을 알 수 있으나 잡음성분에 의한 영향이 크게 나타나 척추상수가 높은 영역에 비해  $t^*$  값에 따른 기울기의 변화가 크게 나타나는 것을 볼 수 있다.

NLS, MLAIR, PGA방법을 통해 얻은  $K_1$  값은 Table 1과 같으며 평균과 분산 값으로 표현하였다. MLAIR방법과 PGA방법으로 추정된  $K_1$  값은 모두 NLS으로 통해 얻은 값에 비해 다소 과대평가되는 결과를 보이고 있다. 하지만 MLAIR와 PGA 결과사이에는 차이가 없음을 알 수 있다.

### 2. 파라미터 영상구성

Fig. 6은 MLAIR방법(Fig. 6A)과  $t^*$  값이 10분(Fig. 6B), 20분(Fig. 6C), 30분(Fig. 6D)일 때 PGA방법을 통해 구한  $[^{18}\text{F}]$ Fluoride의  $K_1$  파라미터 영상의 횡단면과 관상면이다. MLAIR방법은 파라미터 영상의 신호 대 잡음비를 높여 영상의 질을 향상시키며 영상 균일도가 우수함을 결과 영상과 프로파일 곡선을 통해 알 수 있다. 프로파일 곡선에서 알 수 있듯이 제안한 방법은 척추상수 값이 높은 대퇴골두 영역과 근육 같은 척추상수가 낮은 영역 모두에서 균일한 값을 보여주고 있으나 PGA방법은  $t^*$  값이 커짐에 따라 동일 영역 내에서 값의 변화가 크며 배경에서 잡음성분에 의해 값이 크게 변함을 볼 수 있다.

## 고 찰

화소기반 분석방법은 추적자동력학 분석을 관심영역만으로 제한하는 것이 아니라 영상 내 모든 화소에 적용하여 동력학 변수의 분포를 한눈에 파악할 수 있다는 점에서 선호되고 있다. 화소기반 분석 시 주로 사용되고 있는 방법인 PGA 방법은 주어진 데이터에 대해서 모델을 가정하지 않으면서 선형적 방법으로 원하는 변수를 추정해 낼 수 있는 장점이

있으나 특정 시간 이후에 선형 방정식이 성립하므로 시간 선정에 따라 결과 값이 변하게 되며 독립변수에 잡음성분이 존재할 때 추정된 변수 값이 바이어스를 갖게 된다는 문제가 있다.<sup>15)</sup>

최근 이 점을 보완하기 위해 도표 분석방법에 총최소제곱법(Total Least Square; TLS)을 사용하여 선형회귀분석<sup>16)</sup>을 하거나 도표 분석방법의 수식을 재정렬하여 잡음성분을 포함하고 있는 조직의 농도변수를 독립변수에서 제거하는 다중선형분석법(Multilinear Analysis, MA1)<sup>17)</sup>과 정해진 구간이 아닌 모든 데이터를 이용하는 다중선형분석법(MA2)<sup>18)</sup>이 제안되었다. TLS방법은 독립변수로 사용된 조직의 농도 값에 평균값이 0이고 등분산성을 갖는 가우시안 잡음성분이 존재한다는 가정을 주어 독립변수에서의 잡음성분을 고려하였지만 독립변수와 종속변수의 잡음성분이 서로 독립이라는 가정이 실제 데이터 특성과 맞지 않아 여전히 정확한 값을 추정하는데 한계가 있을 것으로 보인다. 또한 MA1 방법은 선형구간에 따른 값의 변화와 과소추정의 단점이 여전히 문제로 제기되고 있는 반면 MA2 방법은 모든 구간의 데이터를 사용하여 값을 추정하므로 선형구간이 짧은 데이터에서도 다른 방법에 비해 정확하게 값을 추정할 수 있다는 장점이 있다.

이 연구에서 고안한 MLAIR 방법은 모든 구간의 데이터를 사용한다는 점에서 MA2와 유사하나 3구획 비가역 모델에서 관심변수인  $K_1$  값을 바로 추정할 수 있다는 점에서 MA2와 다르다. MLAIR방법을 미니패지의  $[^{18}\text{F}]$ Fluoride PET 데이터에 적용하여 그 결과를 비교 분석한 결과 ROI에서 NLS 방법으로 추정된 결과보다 다소 과대평가되는 결과를 보였지만 적절한 선형구간을 정한 PGA방법의 결과와 크게 차이를 보이지 않았다. 하지만 PGA방법은 척추골이 낮은 영역에서 잡음성분의 영향을 받아 적절하지 못한 값을 추정하거나 척추골이 높은 영역에서도 Table 1에서 볼 수 있듯이  $t^*$  값 선정에 따라 값의 변동이 나타나는 것을 알 수 있었다. 즉 표에 나타난 결과는 주관적으로 시간을 잘못 선택함에 따른 값의 변화를 보여줄 뿐 아니라 정확한 시작지점(femur head, 30분:vertebra, 40분:muscle, 10분)일 때의 PGA값과 MLAIR값이 차이가 없다는 것을 보여주고 있다. 파라미터 영상을 만들 때도 동일한  $t^*$  값을 이용하여 계산하는 면에서 영역별로 선형구간이 다르게 나타나는 특성은 PGA방법을 사용했을 때 영역별로 적절하지 못한 값이 추정될 가능성이 크다.

MLAIR은 식을 선형화하여 계산량은 줄이면서 모든 데이터를 사용하고 데이터의 적분 값을 독립변수, 종속변수에 두어 잡음성분에 강한 장점이 있다. Fig. 6에서 볼 수 있듯이

제안한 MLAIR방법을 통해 만들어진 파라미터 영상의 질이 PGA방법에 비해 크게 향상됐음을 알 수 있었다. Fig. 6(D)에서 볼 수 있듯이 실제 Patlak상수가 일정해지는  $t^*=30$ 분일 때 얻어진 파라미터 영상은 제안한 MLAIR방법으로 얻은 Fig 6(A)와 비교해볼 때 배경과 뼈 영역 모두에서 추정치의 변동이 상대적으로 큰 것을 알 수 있다. 이는  $t^*$ 시간이 커짐에 따라 변수 추정에 사용되는 데이터 수가 점점 줄어들게 되고 상대적으로 잡음성분에 따른 값의 변동이 커지게 되어 영상의 질이 점점 떨어지기 때문이다. 이 실험에서는 비록 개체수가 작은 예비적인 결과이지만 정성적인 결과로 봤을 때 MLAIR방법이 PGA방법의 장점은 유지하면서 단점을 보완해주는 알고리즘이라는 것을 알 수 있다.

결론적으로 제안한 MLAIR방법은 선형적인 방법을 통해 적은 계산 량으로  $K_i$ 값을 얻을 수 있다는 점에서 PGA와 동일한 장점을 가지나 선형구간을 정할 필요 없이 모든 데이터를 사용하고 잡음성분에 강하다는 점에서 PGA방법에 비해 우월한 특성을 가지고 있다. 따라서 이 방법은 비가역 3구획 모델에서  $K_i$  파라미터 영상을 얻고자 할 때 PGA방법을 대체할 새로운 영상 구성방법이 될 것이라 판단된다. 하지만 독립변수로 사용된 조직 내 농도 값과 적분된 조직 내 농도 값 등 변수들 간의 multi-colinearity 문제로 인한 바이어스를 줄이기 위한 연구, 몬테카를로 시뮬레이션을 통한 잡음성분에 따른 분석(error analysis)은 계속 연구되어야 할 것이다.

## 요 약

**목적:** 동적 PET 데이터는 구획모델과 Nonlinear Least Squares(NLS)방법을 사용하여 분석함으로써 각종 생화학적 물질의 생체 대사율 등을 정량화 할 수 있다. 하지만 NLS방법은 변수의 초기 값이 적절하지 않을 경우 지역적인 최소점에 빠지거나 계산시간이 길어 동역학 변수들을 각 화소마다 구해야 하는 파라미터 영상(parametric image) 구성에는 효과적이지 않다. Patlak 도표분석법(PGA)은 비선형 방정식을 선형화하여 값을 추정함으로써 간단하면서 적은 계산량으로 인해 파라미터 영상을 구성하는데 많이 사용되고 있으나 잡음성분과 선형구간 선정에 따라 값이 영향을 받는 단점이 있다. 따라서 이 연구에서는 3구획 비가역 모델에 적합한 다중선형분석법(MLAIR)을 고안하였으며 3구획 비가역 모델의 대표적 예인 [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride PET을 이용하여 미니돼지에서의 뼈 섭취율을 계산하여 PGA방법과 비교 분석해 보았다. **대상 및 방법:** 3마리의 미니돼지를 대상으로 100 MBq의 [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride를 대퇴부 정맥에 주사하면서 ECAT EXACT 47 PET 스캐너를 이용하여 60분간 PET 영상을

얻었다. 케타민과 자일라진을 이용하여 30분 간격으로 마취 하였으며 실험동물을 진공 쿠션을 이용하여 반드시 누운 자세로 위치하도록 고정 시켰다. 입력함수인 혈장 내 농도곡선은 대퇴동맥으로부터 스캔 시작과 함께 혈액 채취를 통해 얻었다. ROI분석을 위해 대퇴골두, 척추 뼈, 근육에 ROI를 그려 조직 내 시간-방사능 곡선을 얻었다.  $k_{41}$ 가 0인 3구획 비가역 모델로부터 MLAIR와 PGA방법을 사용하여 관심영역에서의 뼈 섭취율  $K_i$ 와 파라미터 영상을 구성하였다. PGA방법은 선형구간의 시작점인  $t^*$ 선택에 따른 영향을 보기 위해 분석구간을 변화시켜가며 분석하였다. **결과:** ROI 분석결과 추정된  $K_i$  값은 NLS방법에 비하여 MLAIR방법과 PGA방법 모두에서 과대 추정되었으나 두 분석방법 끼리는 비슷한 결과를 보였다. Patlak 기울기는  $t^*$ 선택에 따라 값이 변화하였으며 Patlak 상수는 Fluoride 섭취가 높은 대퇴골두나 척추 뼈에서 30분이 지나서야 일정한 값으로 나타났고 섭취가 낮은 근육에서는 10분만에 일정해졌다. 파라미터 영상에서는 제안한 MLAIR방법이 PGA방법에 비해 영상의 질을 향상 시킬 수 있었다. 또한 PGA방법을 이용하여 구성한 파라미터 영상은  $t^*$ 값이 커질수록 급격히 영상의 질이 저하됨을 볼 수 있다. 특히 Fluoride 섭취가 높은 영역에서 Patlak 상수가 일정해지는 시간인  $t^*$ 값이 30분일 때 파라미터 영상은 MLAIR와 크게 차이가 났다. **결론:** 결론적으로 제안한 MLAIR방법은 선형구간을 정할 필요 없이 모든 데이터를 사용하는 이점이 있으며 선형적인 방법을 통해  $K_i$ 값을 얻을 수 있어 계산시간을 단축 시켜 줄 뿐 아니라 잡음성분에 강해 파라미터 영상의 질을 크게 향상 시켜 줌으로 비가역 3구획모델에서의 PGA방법을 대체할 새로운 파라미터 영상 구성방법으로 적합할 것이다.

## References

1. Feng D, Huang S-C, Wang Z, and Ho D. An unbiased parametric imaging algorithm for nonuniformly sampled biomedical system parameter estimation. *IEEE Trans. Med Imaging* 1996;15:512-18.
2. Kimura Y, Hsu H, Toyama H, Senda M, and Alpert N. M. Improved signal-to-noise ratio in parametric images by cluster analysis *Neuroimage* 1999;9:554-61.
3. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, Yeo JS, Cheon GJ, Kim SK, et al. Generation of parametric image of regional myocardial blood flow using  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  dynamic PET and a linear least-squares method. *J Nucl Med* 2005;46:1687-95.
4. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, Cheon GJ, Kim SK, Yeo JS, et al. Parametric image of myocardial blood flow generated from dynamic  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  PET using factor analysis and cluster analysis. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:678-85.
5. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7.



6. Choi Y, Hawkins RA, Huang SC, Gambhir SS, Brunken RC, Phelps ME, et al. Parametric images of myocardial metabolic rate of glucose generated from dynamic cardiac PET and 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-d-glucose studies. *J Nucl Med* 1991;32:733-8.
7. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:740-7.
8. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med* 1992;33:633-42.
9. Cook GJ, Lodge MA, Blake GM, Marsden PK, Fogelman I. Differences in skeletal kinetics between vertebral and humeral bone measured by 18F-fluoride positron emission tomography in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000;15:763-9.
10. Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, Dequeker J, Bouillon R, Mortelmans L, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine-18-fluoride PET. *J Nucl Med* 1997;38:1970-6.
11. Brenner W, Vernon C, Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Conrad EU, et al. Comparison of different quantitative approaches to <sup>18</sup>F-fluoride PET scans. *J Nucl Med* 2004;45:1493-500.
12. Piert M, Zittel TT, Becker GA, Jahn M, Stahlschmidt A, Maier G, et al. Assessment of porcine bone metabolism by dynamic [<sup>18</sup>F]fluoride ion PET: correlation with bone histomorphometry. *J Nucl Med* 2001;42:1091-100.
13. Brenner W, Kampen WU, Müller H, Scholz-Ahrens KE, Soti Z, Schrezenmeir J, et al. F-18 fluoride PET in minipigs with defined disorders of bone metabolism. *J Nucl Med* 2002;43:S37.
14. Kim JS, Lee JS, Lee DS, Chung JK, Lee MC. Performance Evaluation of Siemens CTI ECAT EXACT 47 Scanner Using NEMA NU2-2001. *Korean J Nucl Med* 2004;38:259-67.
15. Slifstein M, Laruelle M. Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies. *J Nucl Med* 2000;41:2083-8.
16. Varga J, Szabo Z. Modified regression model for the Logan plot. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:240-4.
17. Carson RE. PET parameter estimation using linear integration methods: bias and variability consideration. In: Quantification of brain function: tracer kinetics and image analysis in brain PET Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1993. p499-507.
18. Evans AC. A double integral form of the three-compartment model, four rate-constant model for faster generation of parameter maps. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:S453.