

Original Article 주성분분석을 이용한 C[11]-PIB imaging 영상분석

가천대학교 뇌과학연구원¹, 송호대학교 방사선과³, 가천대학교 방사선학과²
김남범¹ · 신귀순³ · 안성민²

Principal component analysis in C[11]-PIB imaging

Nambeom Kim¹, Gwi Soon Shin³ and Sung Min Ahn²

¹ Neuroscience Research Institute, Gachon University, Incheon, Korea

² Department of Radiological Science, College of Health Science, Gachon University, Incheon, Korea

³ Department of Radiology, Songho college, Gangwon-do, Korea

Purpose Principal component analysis (PCA) is a method often used in the neuroimaging analysis as a multivariate analysis technique for describing the structure of high dimensional correlation as the structure of lower dimensional space. PCA is a statistical procedure that uses an orthogonal transformation to convert a set of observations of correlated variables into a set of values of linearly independent variables called principal components. In this study, in order to investigate the usefulness of PCA in the brain PET image analysis, we tried to analyze C[11]-PIB PET image as a representative case.

Materials and Methods Nineteen subjects were included in this study (normal = 9, AD/MCI = 10). For C[11]-PIB, PET scan were acquired for 20 min starting 40 min after intravenous injection of 9.6 MBq/kg C[11]-PIB. All emission recordings were acquired with the Biograph 6 Hi-Rez (Siemens-CTI, Knoxville, TN) in three-dimensional acquisition mode. Transmission map for attenuation-correction was acquired using the CT emission scans (130 kVp, 240 mA). Standardized uptake values (SUVs) of C[11]-PIB calculated from PET/CT. In normal subjects, 3T MRI T1-weighted images were obtained to create a C[11]-PIB template. Spatial normalization and smoothing were conducted as a pre-processing for PCA using SPM8 and PCA was conducted using Matlab2012b.

Results Through the PCA, we obtained linearly uncorrelated independent principal component images. Principal component images obtained through the PCA can simplify the variation of whole C[11]-PIB images into several principal components including the variation of neocortex and white matter and the variation of deep brain structure such as pons.

Conclusion PCA is useful to analyze and extract the main pattern of C[11]-PIB image. PCA, as a method of multivariate analysis, might be useful for pattern recognition of neuroimages such as FDG-PET or fMRI as well as C[11]-PIB image.

Key Words Principal component analysis, C[11]-PIB, Alzheimer's disease

서 론

지난 20년간 핵의학 뇌영상은 다양한 PET 영상용 추적자

의 개발에 힘입어 뇌의 기능영상 및 여러가지 뇌질환 연구에 중요한 영상법으로 발전해 오고 있다. 이러한 핵의학 뇌영상의 발전에 따라서 새로운 핵의학 뇌영상분석법들이 개발되어 사용되고 있다. 전통적으로 사용되어온 ROI (region of interest) 분석이나 복셀기반단변량분석법(voxel-based univariate analysis method)은 뇌영역 안에 모든 복셀을 독립적인 자료로 가정하고 분석을 실시하는 방법이다^{1,2)}. 이러한 독립성을 가정한 방법은 뇌 영역간의 복잡한 상호작용을 고려할 때 적절하지 않다. 실제로 우리의 뇌는 인접한 영역뿐만 아니라

• Received: 2015. 4. 3 Accepted: 2015. 4. 30
• Corresponding author: **Sung Min Ahn**
Department of Radiological Science, College of Health Science,
Gachon University, Incheon, Korea
191 Hambangme-ro, Yeonsu-gu, Incheon
Tel +82-32-820-4180, Fax +82-32-820-4449
E-mail: sman@gachon.ac.kr

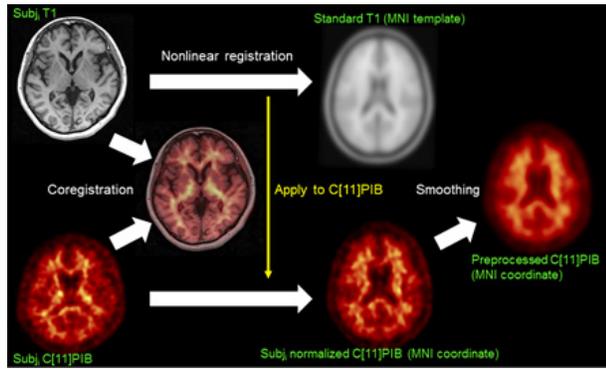


Fig. 1. C[11]-PIB template 제작을 위한 영상프로세싱 과정. 정상인 피험자의 T1-weighted MRI 영상을 기준으로 C[11]-PIB를 normalized mutual information을 최소화하는 방법으로 coregistration을 시행하였다. Ceregistration을 이용하여 C[11]-PIB 영상과 T1 MRI 영상을 공간 정합한 후, T1 MRI 영상을 SPM8에서 제공하는 T1 template (MNI coordinate)에 영상정규화 하고 여기서 얻어진 영상정규화변환 matrix를 C[11]-PIB에 적용하여 C[11]-PIB를 MNI coordinate에 영상정규화 하였다. 영상정규화과정에서 보정되지 않고 남아있는 개인별 차이를 없애고 신호대잡음비를 올리기 위해서 FWHM가 8 mm인 Gaussian filter로 편평화하였다. 이렇게 얻어진 9개의 정규화된 C[11]-PIB를 평균하여 C[11]-PIB template을 제작하였다.

멀리 떨어져 있는 영역간에도 높은 연결성을 가지고 있다³⁾. 뇌의 병리학적인 진행과정에서도 뇌의 특정 부분이 독립적으로 영향을 받는 다기 보다는 서로 관련되어진 영역 전체에 영향을 받는다⁴⁾. 따라서 최근에는 뇌의 전체를 관심영역으로 하여 각 영역간의 상관성의 구조를 표현하거나 패턴을 분석하는 다변량분석방법들의 적용이 계속해서 증가하고 있다⁵⁾. 다변량분석기법으로서 주성분(Principal component analysis) 분석방법은 각 영역 또는 복셀 간의 고차원의 복잡한 공분산의 구조를 원래 자료의 공분산 구조를 가장 잘 설명하는 몇 개의 서로 직교하는 주성분(principal component)으로 차원을 단순화하여 해석을 하는 분석방법이다. 이 연구에서는 다변량분석기법으로서 주성분 분석방법을 설명하고 이를 AD (Alzheimer’s disease) 환자에서 얻은 C[11]-PIB 영상에 적용함으로써 주성분분석이 C[11]-PIB 영상 분석에 유용함을 보이고자 하였다.

대상 및 방법

2.1 영상획득 및 재구성

평균나이가 같은 9명의 정상인(평균나이 = 70±5세)과 10명의 알츠하이머/경도인지장애환자(평균나이 = 73±10, $P > 0.05$) 들에서 C[11]-PIB 영상을 얻었다. C[11]-PIB 영상 프로토콜은 9.6 MBq/kg C[11]-PIB를 정맥주사 한 후 40분 후에

20분 동안 3D acquisition mode로 방출영상을 얻었다. PET-CT 장비로는 Biograph 6 Hi-Rez (Siemens-CTI, Knoxville, TN)를 이용하여 영상을 획득하였다. Attenuation map은 X-ray CT scan을 이용하여 재구성하였다(130kVp, 240mA). 얻어진 영상은 decay correction, scatter correction, attenuation correction을 시행하였고 OSEM 방식으로 재구성하였다. 재구성된 영상은 FWHM인 5.5mm Gaussian filter로 편평화하였다. 이렇게 재구성된 영상을 이용하여 최종적으로 주성분 분석을 위한 SUVr 영상을 얻었다. 주성분분석을 위한 template 만들기 위해서 정상인에서 3T MRI (Siemens, Magnetom Verio, Erlangen, Germany)를 이용하여 T1-weighted, 3D gradient-echo pulse sequence (MPRAGE; TR/TE/TI = 1770 ms/2.93 ms/900 ms) 영상을 얻었다.

2.2 영상처리

개인간 뇌구조의 크기와 위치가 서로 다르기 때문에 그룹 분석이 어려우므로 C[11]-PIB 영상의 개인간 차이를 보정하고 그룹분석을 하기 위해서는 C[11]-PIB template을 먼저 만들어야 한다. 이를 위해서 MRI T1 영상과 C[11]-PIB 영상을 모두 획득한 정상인 9명에서 각 개인별 T1 MRI 영상을 기준으로 C[11]-PIB를 normalized mutual information을 최소화하는 방법으로 coregistration을 시행하였다. 이렇게 하면 C[11]-PIB 영상과 T1 MRI 영상이 서로 같은 위치와 영상파라미터를 가지게 된다. T1 MRI 영상을 SPM8에서 제공하는 T1 template (MNI coordinate)에 영상정규화 하고 여기서 얻어진 영상정규화변환 matrix를 C[11]-PIB에 적용하여 정규화된 C[11]-PIB 각각 얻었고 영상정규화 과정에서 보정되지 않고 남아있는 차이를 없애기 위해서 FWHM가 8mm인 Gaussian filter로 편평화하였다. 이렇게 얻어진 9개의 정규화된 C[11]-PIB를 평균하여 C[11]-PIB template을 제작하였다. 제작된 C[11]-PIB template에 알츠하이머/경도인지장애 환자 10명의 C[11]-PIB 영상을 공간정규화하였다(Fig. 1).

C[11]-PIB template에 공간정규화된 알츠하이머/경도인지장애환자 10명의 C[11]-PIB 영상을 대상으로 주성분분석을 실시하였다. 주성분분석은 전체 C[11]-PIB 영상이 가지는 분산을 가장 잘 설명하는 몇 개의 주성분으로 차원을 축소하는 방법이다. 각각의 주성분은 C[11]-PIB영상의 공분산을 구조를 나타낸다. 각 주성분은 각각은 서로 직교(orthogonal)하며 전체 C[11]-PIB영상의 공분산을 설명하는 설명력이 큰 순서대로 정렬하였다. C[11]-PIB template에 공간정규화된 알츠하이머/경도인지장애환자 10명의 C[11]-PIB 영상에 평균

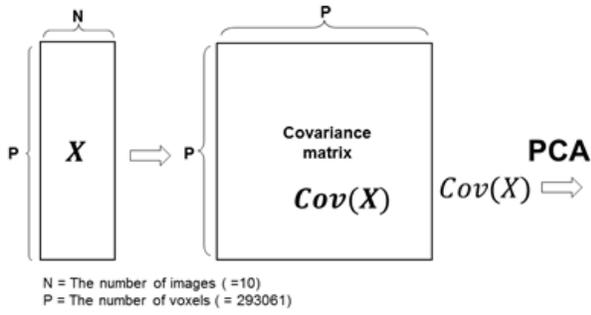


Fig. 2. 알츠하이머/경도인지장애환자의 C[11]-PIB영상을 이용한 주성분분석과정. 미리 제작된 C[11]-PIB template에 영상정규화된 알츠하이머/경도인지장애환자 10명의 C[11]-PIB 영상매트릭스 X(N x P)에 C[11]-PIB 영상매트릭스 X 각 열의 평균을 감산하여 중심화 (mean centering) 하였다. 중심화된 영상매트릭스 X의 공분산행렬을 이용하여 주성분분석을 실시하였다. 연산의 편리성을 위해서 Singular value decomposition (SVD)를 이용하여 주성분을 찾았다. N은 영상의 수를 나타내고 P는 영상의 픽셀수를 나타낸다.

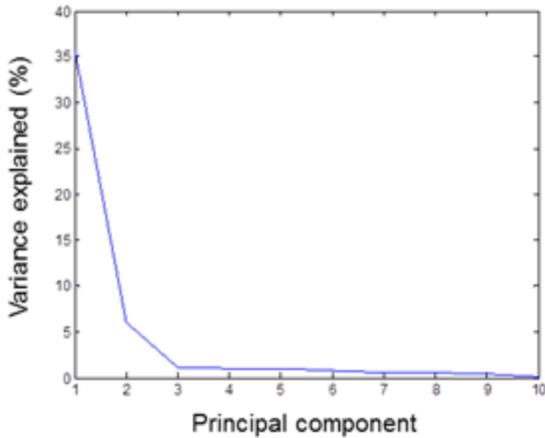


Fig. 3. 각 주성분이 가지는 분산에 대한 설명비율. C[11]-PIB PET 영상이 가지는 전체 10개의 주성분 중에 첫 번째 주성분은 전체 분산의 71%를 설명하였고 두 번째 주성분은 12%를 설명하였다. 두 개의 주성분영상으로 전체영상이 가지는 분산의 80% 이상을 설명할 수 있었다.

을 감산하여 중심화(mean centering) 한 $n \times p$ 차원을 갖는 영상(X)로 주성분분석을 실시하였다. 연산의 편리성을 위해서 Singular value decomposition (SVD)를 이용하여 주성분을 찾았다. n은 영상의 수를 나타내고 p는 영상의 픽셀수를 나타낸다(Fig. 2). 주성분분석을 위한 C[11]-PIB영상의 전처리 과정으로서 공간정규화 및 공간편평화는 SPM8을 이용하여 실시하였고 주성분분석은 Matlab2012b를 이용하여 분석하다.

2.3 주성분분석

주성분분석을 위해서 주성분분석을 시행하고자 하는 자

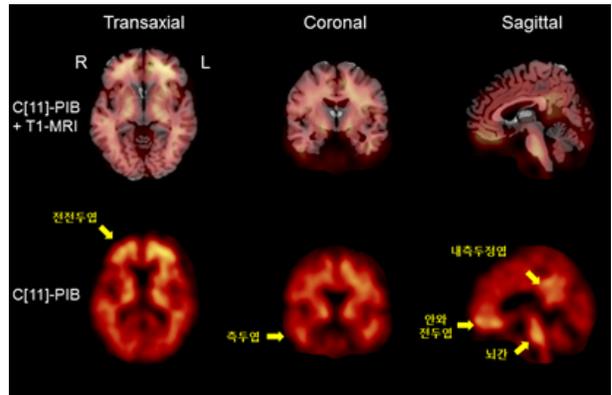


Fig. 4. C[11]-PIB 주성분분석에서 얻어진 첫 번째 주성분. 첫 번째 주성분은 전전두엽(prefrontal cortex), 측두엽(temporoparietal cortex), 측두엽(temporal cortex), 내측두정엽(posterior medial cortex), 안와두정엽(orbitofrontal cortex) 그리고 뇌간(brainstem)등을 포함하고 있었다.

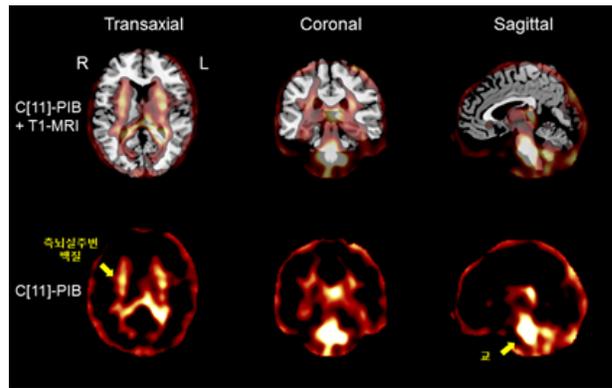


Fig. 5. C[11]-PIB 주성분분석에서 얻어진 두 번째 주성분. 두 번째 주성분은 측뇌실주변의 백질 그리고 교(Pons) 등을 포함하고 있었다.

료 x' 을 x' 의 기대값으로 빼어주어 중심화한다.

$$X' - E(X') = X \tag{1}$$

표준화된 Matrix X에 식 (2) 같은 제약조건을 만족하는 벡터 $\vec{\omega}$ 를 구하기 위해서

$$\vec{\omega} = \text{argmax} \|\vec{\omega}^T X\|^2, \|\vec{\omega}\|^2 = 1 \tag{2}$$

Lagrangian multiplier를 이용하면 (3) 같은 식이 만들어진다.

$$L(\vec{\omega}) = \vec{\omega}^T X X^T \vec{\omega} - \lambda(\vec{\omega}^T \vec{\omega} - 1) \tag{3}$$

식 (3)의 해를 구하기 위해서 식(4)와 같이 $L(\vec{\omega})$ 을 $\vec{\omega}$ 에 대해서 편미분하여 풀면

$$\frac{\partial L(\vec{\omega})}{\partial \vec{\omega}} = 0 \quad (4)$$

결론적으로 식 (5)와 같이 Matrix X의 공분산행렬의 주성분을 찾는 문제가 된다.

$$XX^T \vec{\omega} = Cov(X) \vec{\omega} = \lambda \vec{\omega} \quad (5)$$

결 과

주성분분석을 통해서 서로 독립적인 C[11]-PIB영상의 주성분영상(Eigenimage) 들을 얻을 수 있었다. 주성분분석을 통해서 얻어진 주성분영상은 10개의 C[11]-PIB PET 영상이 가지는 패턴을 몇 개의 주성분으로 단순화 할 수 있었으며 2개의 주성분영상으로 전체영상 분산의 80% 이상을 설명할 수 있었다(Fig. 3). 첫 번째 주성분은 전전두엽(prefrontal cortex), 내측두정엽(posterior medial cortex), 측두엽(temporal cortex) 그리고 뇌간(brainstem)등을 포함하고 있었다(Fig. 4). 그리고 두 번째 주성분은 측뇌실 주변의 백질 그리고 교(Pons) 등을 나타내는 영상 등으로 단순화되었다(Fig. 5).

고 찰

주성분분석은 고차원의 복잡한 정보구조를 더 낮은 차원의 새로운 변수들로 변환하는 다변량분석기법이다. 주성분분석을 이용하면 Brain PET 영상과 같은 경우에 중요한 정보들을 함축하여 낮은 차원으로 축소하고 비교적 중요하지 않은 정보들은 제거함으로써 영상의 패턴의 분석을 쉽게 할 수 있다. 주성분분석의 변환은 일반적으로 영상의 공분산행렬의 전체 주성분들 중에 자료의 공분산을 가장 크게 설명하는 몇 개의 주성분으로 차원을 축소한다. 전체의 자료를 몇 개의 주성분으로 요약할 지는 주성분분석의 시행목적과 관계가 있겠지만 일반적으로 전체분산의 상대적인 설명력으로서 결정을 한다.

주성분분석은 다양한 핵의학뇌영상의 분석에서 사용될 수 있다. 예를 들면 FDG를 이용한 AD환자의 포도당대사의 패턴분석이나 정상인의 Aging 패턴분석에도 유용하게 사용될 수 있다. FDG를 이용한 AD환자포도당대사 영상에서 실시한 주성분분석은 AD 환자의 뇌포도당대사 변화를 내측측두엽, 후측대상피질 과 변연계를 포함 하는 몇 개의 주성분으로 나타낼 수 있었으며 이러한 영역은 일화기억의 기능을 수행하는 영역들과 잘 일치했다⁴⁾. FDG 뇌영상을 이용한 정

상인의 Aging 등의 분석에서는 전두엽 특히 내측과 배외측 전전두엽과 두정엽과 후대상피질의 포도당대사가 나이와 높은 상관관계가 있다는 결과를 보고하였고 이러한 영역들은 나이가 증가하면서대사가 감소한다는 결과이다⁶⁾. 우리가 실시한 C[11]-PIB PET 주성분분석에서는 2개의 주성분으로 자료전체 변동의 80% 정도의 설명할 수 있었다. 그중 가장 큰 설명력을 가지는 주성분은 주로 전전두엽과 안와전두엽, 후내측대상피질 및 측두엽을 포함하고 있었다. 이러한 결과는 AD환자의 중증도와 이 영역들의 C[11]-PIB 증가가 서로 높은 상관관계가 있음을 나타내는 것이다. 주성분분석을 이용하면 이러한 결과는 SPM등을 이용한 복셀단위 분석결과 매우 잘 일치하고 있음을 보여준다⁷⁾. 두 번째로 큰 설명력을 가지는 주성분은 주로 측뇌실 주변의 백질과 뇌량등을 포함하고 있었다. 이 결과는 C[11]-PIB가 백질에 비특이적으로 결합하는 결과를 보여주고 있다. 이 번 연구에서 사용한 AD/MCI환자의 수 10명으로 일반적인 결론을 내리기에 부족한 수이다. 향후 더 많은 환자의 C[11]-PIB 영상을 가지고 분석을 실시할 필요가 있다. 또한 각 환자의 임상적 지표 예를 들면, MMSE 같은 인지기능지표를 바탕으로 주성분 점수와의 상관성을 확인한다면 좀 더 의미있는 결론을 내릴 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

주성분분석은 C[11]-PIB brain 영상을 단순화하여 영상의 패턴을 해석하는데 매우 유용하였다. 이러한 주성분분석은 C[11]-PIB영상 분석뿐만 아니라 뇌의 포도당 대사를 측정하는 FDG PET 영상 또는 다양한 뇌기능 핵의학영상등의 다변량분석방법으로서 그 적용범위가 클 것으로 기대된다.

요 약

주성분분석(Principal component analysis, PCA)은 고차원 변수들 사이의 복잡한 상관성 구조를 더 낮은 차원으로 단순화하여 상관성의 구조를 쉽게 설명하기 위한 다변량분석기법으로 뇌영상 분석에서 자주 사용되는 방법이다. 주성분분석의 기본개념은 서로 직교하는 변수들의 선형결합을 통해서 원래의 뇌영상 자료가 가지고 있는 전체정보를 최대한 설명할 수 있는 서로 독립적인 새로운 변수들을 유도하는 것이다. 뇌영상분석에서 주성분분석의 효율성과 유용성을 알아보기 위해서 C[11]-PIB 영상을 이용하여 분석하였다.

대상 및 방법으로는 평균나이가 같은 9명의 정상인, 10명

의 알츠하이머/경도인지장애환자들의 C[11]-PIB 영상을 이용하였다. PET-CT 장비로는 Biograph 6 Hi-Rez (Siemens-CTI, Knoxville, TN)를 영상을 획득하였고 9.6 MBq/kg C[11]-PIB를 정맥주사 한 후 40분 후에 20분 동안 3D acquisition mode로 방출영상을 얻었다. Attenuation map은 X-ray CT scan을 이용하여 재구성하였다(130 kVp, 240 mA). PIB template을 만들기 위해서 정상인에서 3T MRI T1-weighted 영상을 동시에 얻었다. 주성분분석을 위한 전처리과정으로서 공간 정규화 및 공간편평화를 SPM8을 이용하여 실시하였고 주성분분석은 Matlab2012b를 이용하여 분석하다.

결과는 주성분분석을 통해서 서로 독립적인 주성분영상을 얻을 수 있었다. 주성분분석을 통해서 얻어진 주성분영상은 C[11]-PIB brain PET 영상의 패턴을 몇 개의 주성분으로 단순화할 수 있었으며 주로는 neocortex를 변동 나타내는 영상, white matter의 변동을 나타내는 영상 그리고 pons 등 deep brain의 변동을 나타내는 영상 등으로 단순화되었다.

결론으로는 주성분분석은 C[11]-PIB brain 영상을 단순화하여 영상의 패턴을 해석하는데 매우 유용하였다. 이러한 주성분분석은 C[11]-PIB 영상 분석뿐만 아니라 뇌의 포도당 대사를 측정하는 FDG-PET 또는 뇌기능영상등의 다변량분석 방법으로서 그 적용범위가 클 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Astrakas, L. G. & Argyropoulou, M. I. Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatr. Radiol.* 2010;40:1857-1867.
2. Worsley, K. J. *et al.* A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum. Brain Mapp.* 1996;4:58-73.
3. Sepulcre, J. *et al.* The organization of local and distant functional connectivity in the human brain. *PLoS Comput. Biol.* 2010;6:e1000808.
4. Salmon, E. *et al.* On the multivariate nature of brain metabolic impairment in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2009;30:186-197.
5. Habeck, C., Stern, Y. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multivariate data analysis for neuroimaging data: overview and application to Alzheimer's disease. *Cell Biochem. Biophys.* 2010;58:53-67.
6. Zuendorf, G., Kerrouche, N., Herholz, K. & Baron, J.-C. Efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional imaging data sets as applied to FDG-PET and normal aging. *Hum. Brain Mapp.* 2003;18:13-21.
7. Shin, J. *et al.* Voxel-based analysis of Alzheimer's disease PET imaging using a triplet of radiotracers: PIB, FDDNP, and FDG. *NeuroImage* 2010; 52:488-496.