

N-13 암모니아 PET 동적영상과 요소분석을 이용한 심근 혈류량 정량화 방법 개발

김 준영*, 최 용, 임 기천, 최 연성, 이 경한, 김 상은, 김 영진*, 김 병태
삼성서울병원 핵의학과, 한양대학교 물리학과*

Quantification of myocardial blood flow using dynamic N-13 ammonia PET and factor analysis

J. Y. Kim, Y. Choi, K. C. Im, Y. S. Choe, K. H. Lee, S. E. Kim, Y. J. Kim, B-T. Kim
Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital
Department of Physics, Hanyang University

ABSTRACT

Myocardial blood flow (MBF) in human can be noninvasively quantified using dynamic N-13 ammonia PET and two-compartment tracer kinetic model. In this study, factor analysis was used to extract the "pure" blood-pool time-activity curves (TACs) and to generate factor images. Five human N-13 ammonia PET dynamic studies were obtained. Three factors and their corresponding factor images were extracted from each study. The accuracy of MBF estimated by the factor analysis (FA/FA MBF) was examined by comparing to the values estimated using the conventional ROI method (ROI/ROI MBF). MBF obtained by the factor analysis linearly correlated with MBF obtained by the ROI method (slope=0.98, r=0.91). Input functions obtained by the two methods agreed well. In conclusion, MBF can be measured accurately and noninvasively with dynamic N-13 ammonia PET imaging and factor analysis. This method is simple and accurate and can measure MBF without blood sampling, ROI drawing nor spillover correction.

I. 서론

정확한 심근 혈류량(myocardial blood flow, MBF)은 관상동맥질환의 진단과 치료후 경과를 예측하는데 매우 중요한 정보이다. 심근 혈류량은 N-13 암모니아와 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 동적영상을 이용하여 비침습적으로 정량화할 수 있다. 추적자 역학 분석을 이용한 심근 혈류량 측정에는 혈액풀 입력함수(시간-방사능 곡선)와 심근 조직함수를 필요로 한다[1-3]. 혈액풀 입력함수는 혈액 채취 방법이나 관심영역(region of interest, ROI) 설정 방법으로 구할 수 있다. 혈액 채취 방법은 침습적인 방법으로 정확한 입력함수를 제공하지만 불편하다는 단점이 있고, 관심영역 설정 방법은 비침습적인 방법으로 편리하지만 정확도와 재현성에 문제가 있다. 또한 인접한 조직으로부터

스필오버(spillover) 방사능이 혈액풀 시간-방사능 곡선의 모양을 왜곡시켜 심근 혈류량 정량화에 오차를 발생시키게 된다[4-5]. 그러므로 혈액 채취, 관심영역 설정, 스필오버의 문제점을 개선하고, 2구획 모델을 이용하여 측정하는 파라미터를 정확하고 간단하게 구하기 위해서는 순수한 혈액풀 입력함수의 추출이 필요하다.

요소분석(factor analysis)은 다변량 통계 분석 방법중의 하나로서, 자료의 분산(variance) 분석을 기초로 하여 동적영상을 각 성분 영상들과 그들과 대응하는 시간-방사능 곡선으로 분해하는 방법이다. 이 방법은 양의 구속조건을 갖고 사각회전(oblique rotation)하는 주대각성분분석(principle component analysis)에 기초를 두고 있다. 요소분석을 이용하여 동적영상을 분해할 때, 동적영상의 각 픽셀(dixel, 각 픽셀의 방사능을 시간 함수로 정의)은 "순수한" 생리학적인 시간-방사능 곡선들의 선형결합으로 이루어져 있다고 가정한다.

이 연구에서는 요소분석 방법을 이용하여 N-13 암모니아 PET 동적영상에 포함된 각 조직 요소영상 생성 가능성, 순수한 혈액풀 입력함수와 심근 조직함수의 추출 가능성 등을 시험하고, 추출된 혈액풀 입력함수가 관심영역 설정 방법으로 구한 혈액풀 입력함수와 잘 일치하는지를 검사하였다. 또한 추출된 입력함수와 조직함수를 이용하여 심근 혈류량을 측정하고, 관심영역 설정 방법으로 구한 심근 혈류량과 비교 분석하여 요소분석 방법의 효율성과 정확성을 고찰하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구 대상

다섯 명의 관상동맥 환자를 대상으로 N-13 암모니아 PET 동적영상을 얻었다. 나이는 53.2 ± 12.4 세(평균 \pm 표준편차), 체중은 64.6 ± 5.5 kg이었다. 각 환자에게서 얻은 심장 동적영상은 안정상태와 디피리다몰(dipyridamole)을 주사해 심근 충혈을 유도한 부하상태에서 얻었다.

2. PET 영상획득과 재구성

PET 스캐닝은 GE Advance™ PET 스캐너(GE

Medical System, Milwaukee, WI, U.S.A)를 이용하여 안정상태와 부하상태에서 시행하였다. 이 PET 스캐너는 검출기 블록들로 이루어진 18개의 원형 검출기로 구성되어 있으며, 55.0 cm의 횡측시야와 35개의 단층면으로 구성된 15.3 cm의 종측시야를 갖고 있다 [6]. 감쇠보정을 위해 2개의 Ge-68 회전 핀 선원(각 10 mCi)을 사용하여 20분간의 투과스캔을 획득한 후, N-13 암모니아 20 mCi를 30초간 정맥주사 하였다. 부하상태의 경우에는 디피리다몰을 분당 0.142 mg/kg의 비율로 4분간 주사한 후, 4분 후에 N-13 암모니아 20 mCi를 30초간 정맥주사 하였다.

N-13 암모니아 주사와 동시에 영상획득을 시작하여, 23분 동안 16프레임(10초-12프레임, 20초-3프레임, 20분-1프레임)의 PET 동적영상을 얻었다. 연속해서 얻는 16프레임의 횡단면영상을 임계주파수가 8.0 mm인 Hanning 여과기를 이용하여 여과후역투사(filtered backprojection) 방법에 의해 재구성하여, 각 프레임당 두께가 4.25 mm인 35개 횡단면영상을 얻었다. 재구성된 영상의 횡측 분해능은 약 10 mm FWHM 이었다.

3. PET 영상 분석

N-13 암모니아 PET 동적영상과 부분용적효과를 보정하는 2구획 모델을 이용하여 심근 혈류량을 정량화할 때, 심근 조직 관심영역 위치는 요소분석을 이용하여 얻은 심근 요소영상에 나타난 위치와 동일하게 정하였다.

각 환자 영상에서 20개의 관심영역(10개: 안정상태, 10개: 부하상태)을 좌심근에 설정하여 각각의 시간-방사능 곡선을 얻었다. 좌심실 혈액플 시간-방사능 곡선을 구하기 위해 중심실의 혈액플 영상에 타원형 모양의 관심영역(면적: $0.53 \pm 0.03 \text{ cm}^2$)을 설정하였다. 비교적 작은 관심영역의 방사능 농도 값에서 발생할 수 있는 노이즈를 감소시키기 위해 2개의 영상면에 혈액플 관심영역을 설정하여 얻은 방사능 농도 값을 평균하여 혈액플 시간-방사능 곡선으로 사용하였다.

이렇게 그려진 심근조직과 좌심실의 관심영역을 같은 횡단면영상에 대한 총 23분간의 시간에 따른 동적영상(16개 프레임영상)에 복사하여, 심근조직 방사능 농도를 나타내는 조직함수와 좌심실 혈액플 방사능 농도를 나타내는 혈액플 입력함수를 구하였다. N-13의 물리적 반감기에 따른 방사능 농도의 감소는 붕괴상수 0.0693 min^{-1} 을 이용하여 보정하였다. 처음 2분간의 데이터가 심근혈류량을 구하는데 이용되었다.

4. 부분용적효과를 보정한 2구획 모델

주사된 N-13 암모니아는 혈액에서 NH_4^+ 나 NH_3 형태로 존재하며 능동적 운반이나 확산에 의해 모세혈관 막과 세포막을 통과하여 세포조직에 섭취된다. 섭취된 NH_4^+ 나 NH_3 은 glutamate-glutamine 반응에 의해 N-13 glutamine 형태로 대사되어 세포조직내에 포획된다[7]. 이러한 심근의 N-13 암모니아 섭취와 잔류 메커니즘을 기초로 하여, 심근혈류량을 비침습적으로 정량화 하는 부분용적효과를 보정한 2구획 모델을 사용하였다[6].

추적자를 주사한 후 시간 t에, 심근 관심영역으로부터 얻은 N-13 방사능($Q_i(t)$)은 다음과 같이 주어진다.

다.

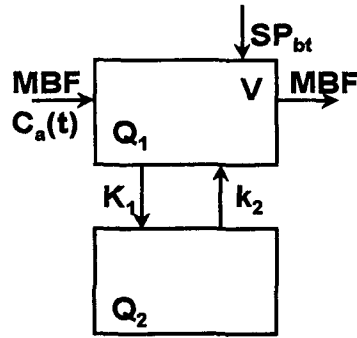


그림 1. 심근내에서 암모니아 추적자 역학을 나타내는 2구획 모델

$$Q_i(t) = SP_{bt} \cdot C_a(t) + (1.0 - SP_{bt})(Q_1(t) + Q_2(t)) \quad (1)$$

그림 1은 심근내에서 암모니아 추적자 역학을 나타내는 2구획 모델을 도식화한 것이다. MBF는 심근 혈류량이며, Q_1 과 Q_2 는 각각 자유공간과 포획공간에서 N-13 암모니아 방사능 농도이고, C_a 는 동맥혈의 방사능 농도이며, V는 심근에서 N-13 암모니아가 분포된 체적을 나타낸다. K_1 과 k_2 는 순방향과 역방향의 속도상수이고, SP_{bt} 는 좌심실 혈액플에서 심근으로의 방사능 스피오버분획이다.

5. 요소분석

요소분석을 이용하여 동적영상을 분석할 때, 생리학적 구조물들의 수는 제한되어 있으며, 그 구조물들은 특정한 역학(kinetic)이나 함수(function)로 나타낼 수 있다고 가정한다. 생리학적 구조들이 나타내는 신호는 스캐너의 분해능이 제한되어 있기 때문에 서로 중첩되어 나타난다. 그러므로 각 픽셀에서 측정된 신호는 특별한 역학이나 함수의 무게합(weighted sum)이다. 기본 가정은 다음과 같다.

$$Y(p, t) = \sum_{k=1}^K (I_k(p) \cdot C_k(t)) \quad (2)$$

$t = t_1, t_2, \dots, t_n$

여기서 $Y(p, t)$ 는 시간 t에 p 번째 픽셀에 기록된 신호이며, K는 특정한 조직의 수, $C_k(t)$ 는 k번째 역학이나 함수이고, $I_k(p)$ 는 대응되는 조직의 공간 분포를 나타낸다. 요소분석의 목적은 동적영상을 구성하는 픽셀을 이용하여 K 함수(요소)와 그들과 관계되는 공간 분포(요소영상, $I_k(p)$)를 구하는 것이다.

현재 실행되는 방법은 Barber [8]와 Di Paola [9]에 의해 개발된 것이다. 이 방법은 각 픽셀로부터 규격화된 시간-방사능 곡선을 이용하여 생리학적 요소와 요소영상을 생성한다. n 차원의 벡터로 취급되는 각 픽셀은 "순수한" 생리학적 시간-방사능 곡선들의 선형결합으로 이루어져있다고 가정한다. 주대각성분 분석은 새로운 기준 벡터 공간을 만들며, 모든 요소와 요소영상이 양수가 될 때까지 반복 회전한다(즉, 픽셀들은 항상 양의 생리학적 시간-방사능 곡선만을 갖는다). 요약해보면 이 알고리즘은 다음과 같은 4가지 단계를 거친다 - 제 1 단계: 자료 전처리(data preprocessing)로서 영상 데이터를 3차원 행렬화하고,

노이즈에 대한 영향을 감소시키고자 영상을 64 픽셀로 구성, 제 2 단계: 주대각성분분석 단계로서 요소의 수를 정하며 픽셀과 요소간의 상관관계를 나타내는 공분산행렬 계산, 제 3 단계: 양의 구속조건을 갖는 사각 회전 단계로서 모든 요소부하량들이 양의 구속조건을 만족할 때까지 요소를 회전, 제 4 단계: 요소영상 계산 단계로서 우심실 혈액풀, 좌심실 혈액풀, 좌심근에 대한 요소영상을 생성하고, 각각의 요소영상에서 시간-방사능 곡선을 추출. 이 과정에서 새로운 2가지 수정안이 더 첨부되었다. 첫번째 수정안은 규격화된 픽셀 벡터를 스캔 시간 간격으로 무게합을 줌으로써 알고리즘의 정확성을 높였다. 두번째 수정안으로는 구속된 최적화 루틴을 이용하여 요소와 요소영상들에서 음의 값을 최소화하는 사각 요소의 축들을 계산하였다.

그림 2에서 원래의 동적영상($N1 \times N1 \times n$)은 관심영역에 있는 픽셀들을 분석에 포함시키기 위하여 마스크화(masked) 되어진다. 신호대 잡음비(signal-to-noise)를 개선하고, 계산시간을 줄이기 위하여 마스크된 동적영상($N2 \times N2 \times n$)을 8×8 영상으로 압축하여, 64개의 픽셀로 변환하였다. 그러면 64개 픽셀을 요소분석 방법으로 분석하여 요소를 추출해낸다. 요소를 얻은 다음, 요소영상들은 원 동적영상의 모든 픽셀에 요소를 투사하여 구할수 있으며, 다음과 같이 행렬 표기로 나타낼수 있다.

$$[Y] = [C][I] \quad (3)$$

여기서 $[Y]$ 는 원 픽셀, $[C]$ 는 요소 시간-방사능 곡선의 행렬, $[I]$ 는 요소영상을 만드는 각 요소와 관계된 계수들이다.

여기서 구한 요소들은 규격화된 단위를 사용하기 때문에 실제 혈액 시간-방사능 곡선의 크기에 맞추기 위해서는 보정상수의 계산이 필요하다. 보정상수를 구하기 위해서는 혈액풀 요소영상에서 혈액풀의 중심 근처에 있는 가장 큰 계수를 사용하였다. PET 영상의 노이즈 효과를 최소화하기 위해서, 계수의 히스토그램으로부터 이 계수들의 최대치의 90% 이상의 평균값을 보정상수로 사용하였다. 보정상수가 계산되면, 이것을 규격화된 혈액풀 요소에 곱하여 스케일이 보정된 혈액 시간-방사능 곡선을 계산하였다.

III. 결 과

그림 3은 심장의 N-13 암모니아 PET 동적영상으로 추적자 주입후 일정 간격으로 획득한 15프레임 단층영상을 나타낸다. 주입된 N-13 암모니아가 우심실에서 좌심실로 이동하여 심근에 섭취되는 양상을 관찰할 수 있었다.

그림 4는 요소분석을 이용하여 얻은 각 조직의 요소영상들이다. (a)는 우심실 혈액풀 요소영상, (b)는 좌심실 혈액풀 요소영상, (c)는 좌심근 요소영상이다.

그림 5는 부하상태 환자의 심장 N-13 암모니아 PET 동적영상에서 요소분석과 관심영역 설정 방법으로 얻은 입력함수와 조직함수를 부분용적효과를 보정한 2구획 모델에 합치한 곡선을 나타낸다. (a)는 요소분석으로 구한 입력함수와 조직함수를 모델에 합치한 곡선, (b)는 관심영역 설정 방법으로 구한 입력함수와 조직함수를 모델에 합치한 곡선이다. 각 그래프 오른쪽 상단에 나타난 parameter 1, 2, 3과 4는

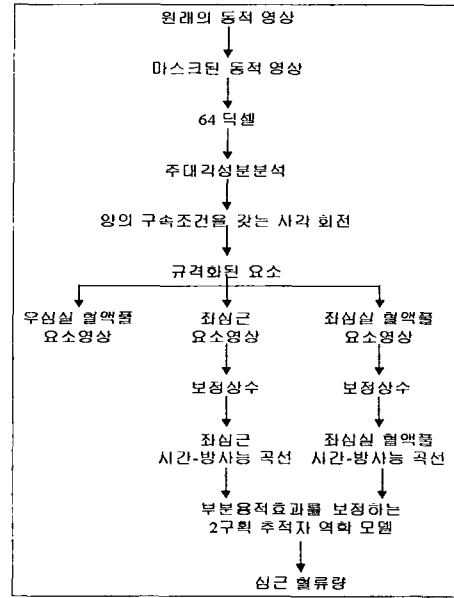


그림 2. 요소분석을 이용한 심근 혈류량 정량화 방법 알고리즘.

각각 모델 합치로 구해진 심근 혈류량(MBF), 분포체적(V), k_2 , 스피로오버분획을 나타낸다.

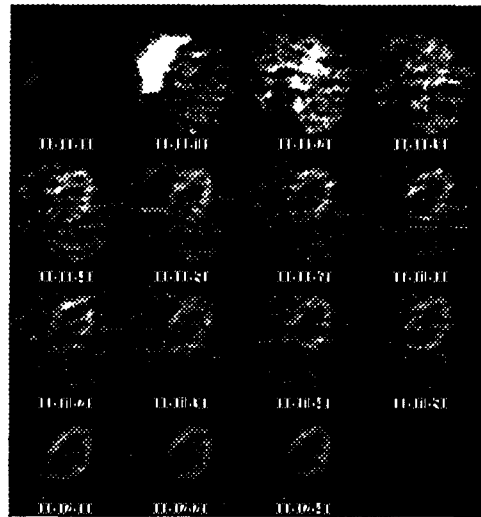


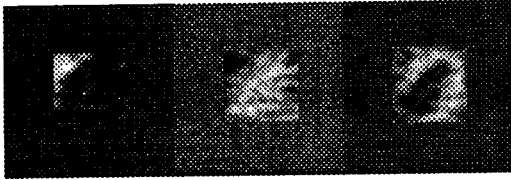
그림 3. 한 환자의 부하상태에서 얻은 심장의 N-13 암모니아 PET 동적영상. 각 영상의 숫자는 스캔 시작 시간을 나타낸다

그림 6은 요소분석으로 얻은 입력함수와 조직함수로 구한 심근 혈류량 (FA/FA MBF)과 관심영역 설정 방법으로 얻은 입력함수와 조직함수로 구한 심근 혈류량 (ROI/ROI MBF)을 선형 회귀분석한 곡선이다. FA/FA MBF와 ROI/ROI MBF 회귀곡선을 나타내며, 기울기는 0.98 이었고, 상관계수는 0.91 이었다.

IV. 결 론

N-13 암모니아 PET 동적영상의 요소를 나타내는 요소영상을 성공적으로 얻었으며, 요소분석과 관심영

역 설정 방법으로 얻은 혈액풀 입력함수가 서로 잘 일치되었다. 또한 세가지 방법으로 구한 심근 혈류량 (FA/FA MBF, ROI/ROI MBF, FA/ROI MBF)들이 서로 잘 일치되었으며, 좋은 상관계수를 나타내었다. 결론적으로 요소분석을 이용하여 심근 혈류량을 혈액 채취, 관심영역 설정, 스피오버 보정없이 비침습적으로 간단하고 정확하게 정량화할 수 있었다.



(a)우심실 혈액풀 요소영상 (b)좌심실 혈액풀 요소영상 (c) 좌심근 요소영상
그림 4. 요소분석을 이용하여 얻은 각 조직의 요소영상

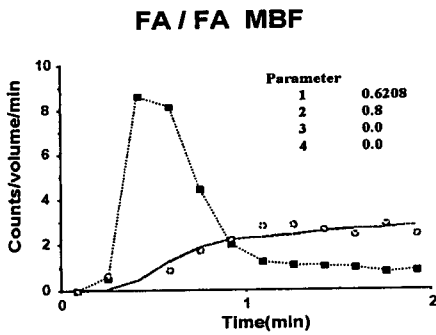


그림 5. (a) 요소분석으로 구한 입력함수와 조직함수를 모델에 합치한 곡선

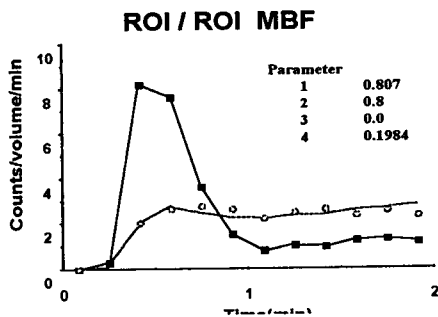


그림 5. (b) 관심영역 설정 방법으로 구한 입력함수와 조직함수를 모델에 합치한 곡선

이 연구의 일부는 1997년도 보건의료기술개발 사업의 지원과 삼성전자 부설 삼성생명과학연구소 연구비(C-97-023)의 보조로 이루어 졌음.

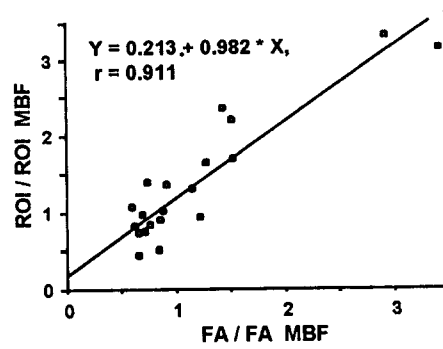


그림 6. FA/FA MBF와 ROI/ROI MBF의 선형 회귀 곡선.

V. 참고문헌

1. Y. Choi, S.C. Huang, R.A. Hawkins, et al., "A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13-ammonia and dynamic PET", J. Nucl. Med., vol.34, pp 488-497, 1993
2. G.D. Hutchins, M. Schwaiger, K.C. Rosenspire, et al., "Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging", J. Am. Coll. Cardiol., vol.15, pp 1032-1042, 1990
3. W.G. Kuhle, G. Poreta, S.C. Huang, et al., "Quantification of regional myocardial blood flow using N-13 ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging", Circulation, vol.86, pp 1004-1017, 1992
4. H.M. Wu, C.K. Hoh, Y. Choi, et al., "Factor analysis for extraction of blood time-activity curves in dynamic FDG-PET studies", J. Nucl. Med., vol.36, pp 1714-1722, 1995
5. H.M. Wu, C.K. Hoh, D.B. Buxton, et al., "Quantification of myocardial blood flow using dynamic nitrogen-13-ammonia PET studies and factor analysis of dynamic structures", J. Nucl. Med., vol.36, pp 2087-2093, 1995
6. 김 준영, 최 용, 이 경한 등, "N-13 암모니아와 양전자방출단층촬영 동적영상을 이용하여 심근혈류량을 정량화하는 새로운 방법 개발에 관한 연구", 대한핵의학회지, vol.31, pp 73-82, 1997
7. H.R. Schelbert, M.E. Phelps, S.C. Huang, et al., "N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow", Circulation, vol.63, pp 1259-1272, 1981
8. D.C. Barber, "The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies", Phys. Med. Biol., vol.25, pp 283-292, 1980
9. R. Di Paola, J.P. Bazin, F. Aubry, et al. "Handling of dynamic sequences in nuclear medicine", IEEE Trans. Nucl. Sci., vol.NS29, pp 1310-1321, 1982