

뇌 PET 영상 정량화 및 파라미터영상 구성을 위한 선형분석기법

서울대학교 의과대학 핵의학교실 및 방사선응용생명과학협동과정, 의학연구원 방사선의학연구소
김수진 · 이재성

Linearized Methods for Quantitative Analysis and Parametric Mapping of Brain PET

Su Jin Kim, M.S., Jae Sung Lee, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine and Interdisciplinary Program in Radiation Applied Life Science, College of Medicine and Institute of Radiation Medicine, Medical Research Center, Seoul National University

Quantitative analysis of dynamic brain PET data using a tracer kinetic modeling has played important roles in the investigation of functional and molecular basis of various brain diseases. Parametric imaging of the kinetic parameters (voxel-wise representation of the estimated parameters) has several advantages over the conventional approaches using region of interest (ROI). Therefore, several strategies have been suggested to generate the parametric images with a minimal bias and variability in the parameter estimation. In this paper, we will review the several approaches for parametric imaging with linearized methods which include graphical analysis and multilinear regression analysis. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):78-84)

Key Words : linearized method, linear regression, multilinear regression, parametric image, PET, graphical analysis, kinetic modeling

서 론

PET을 이용한 뇌 연구에서 추적자동력학(tracer kinetics)을 이용한 생체 내 신경수용체 및 전달체의 분포량과 결합능 등의 정량화는 각종 뇌질환의 병태생리 연구 및 중추신경계에 작용하는 각종 약물의 기전 규명에 많은 도움을 주고 있다. 이러한 뇌 PET 영상의 추적자동력학 분석에서는 영상에 다수의 관심영역(region of interest, ROI)을 그리고 각 ROI에 대한 평균 시간-방사능 곡선(time-activity curve)을 얻은 후 동력학 모델을 적용하여 관심 파라미터를 얻는 방법이 일반적이다. 하지만 ROI를 직접 그려야 하는 번거로

움과 ROI의 크기, 위치에 따른 추정치의 변동, ROI 내의 조직 불균일성(tissue heterogeneity) 등과 같은 문제점들로 인하여 근래에 들어서는 ROI 분석보다는 각 화소(pixel or voxel)에서 파라미터를 추정하고 이를 다시 영상 형태로 만드는 화소기반 분석법의 적용이 점차 증가하고 있다.¹⁻⁴⁾ 이러한 파라미터 영상은 뇌 전체에 걸친 파라미터 값의 분포를 한눈에 보여줄 뿐 아니라, SPM(statistical parametric mapping) 분석과 같은 화소단위의 통계분석(voxel-based statistical analysis)에 활용될 수 있는 장점을 가지고 있다.

파라미터 영상 구성을 위한 알고리즘은 PET 영상의 총 화소 수만큼 파라미터를 반복 추정해야 하므로 실제 적용 시 계산량이 적어야 하며, 화소별 시간-방사능 곡선의 잡음(noise) 수준이 높으므로 잡음에 강한(robust) 특성을 가져야 한다. 일반적으로 ROI분석에서 사용되는 비선형최소자승법(Nonlinear Least Squares Method, NLS)⁵⁾은 이상적인 환경에서는 파라미터 추정에 가장 적합한 알고리즘이나 잡음 특성이 나빠지며 계산시간이 길어 반복적인 계산을 요구하는 파라미터 영상 구성에는 적합하지 않다. 따라서 비선형적인 해를 갖는 동력학 방정식을 선형화하여 비교적 간단하고 빠른 수학적 계산으로 반복 연산 없이 파라미터를 추정

• Received: 2007. 4. 16. • Accepted: 2007. 4. 19.

• Address for reprints: Jae Sung Lee, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, #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 2006년도 서울시 산학연협력사업(첨단의료영상기술 개발 혁신클러스터)의 지원을 받아 수행된 연구임.

할 수 있는 선형화기법이 선호된다.

대표적인 선형화기법으로는 Patlak^{6,7)}과 Logan^{8,9)} 도표 분석(graphical analysis)방법이 있으며 이를 응용한 다중선형화기법¹⁰⁻¹²⁾, 구획모델 비선형 방정식으로부터 응용된 다중선형화기법^{13,14)}들이 있다. 이 논문에서는 동적 뇌 PET 영상에서부터 동력학 변수들의 파라미터 영상을 얻기 위하여 사용되고 있는 다양한 선형화기법들을 소개하고자 한다.

단순선형회귀분석법 (Simple Linear Regression Method)

단순선형회귀분석법¹⁵⁾이란 아래 식 1과 같이 종속변수 y 가 단일독립변수 x 에 대하여 선형적인 관계를 갖는다는 가정 하에 측정된 값과 모델을 이용하여 구한 값이 가장 근접해질 때의 파라미터 β_0, β_1 를 추정하는 방법을 의미한다. 여기서 단순(simple)이란 것은 독립변수가 하나인 것을 의미하며 ε 는 모델오차이다.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon \quad \text{식 1}$$

최소자승법 (Ordinary Least Squares Estimation, OLS)

가정된 모델에서 측정된 값에 가까운 값을 얻어내기 위해서는 추정알고리즘을 사용하게 되는데 일반적으로 최소자승법이 많이 이용된다. OLS 방법에서 기본가정은 독립변수 x 는 무시할만한 측정오차를 가지는 비확률적 변수이고, 모델 오차 ε 는 평균이 0이고, σ^2 의 일정한 분산을 가지는 랜덤변수이며, 각 관찰시점의 모델 오차가 상호 독립적이라는 점이다. 즉 추정 시 측정된 값과의 오차는 발생한 시점에 관계없이 동일한 확률분포를 갖는다.

추정알고리즘에서 최소화하고자 하는 값을 비용함수(cost function)라 하는데 OLS에서는 측정된 값과 식 2에 따라 추정된 값과의 차이를 제곱한 값(residual sum of square, RSS)을 비용함수로 사용한다.

$$\hat{y} = b_0 + b_1 x \quad \text{식 2}$$

아래 식 3에서 알 수 있듯이 RSS는 파라미터 b_0, b_1 (b_0, b_1 은 각각 β_0, β_1 에 대한 추정치)에 대해서 아래로 볼록한 이차함수이므로 RSS를 파라미터 b_0, b_1 로 각각 미분해서 0이 될 때 RSS 값이 최소가 되며 이때의 b_0, b_1 값이 β_0, β_1 의 최적화된 추정치 $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ 이 된다. 결국 식 4를 이용하여 $\hat{\beta}_0,$

$\hat{\beta}_1$ 을 간단히 구할 수 있게 된다. 여기서 \bar{x}, \bar{y} 는 샘플평균을 의미하며 n 은 프레임 수를 나타낸다.

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad \text{식 3}$$

$$\frac{\partial}{\partial b_0} \left[\sum_{i=1}^n (y_i - b_0 - b_1 x_i)^2 \right] = 0,$$

$$\frac{\partial}{\partial b_1} \left[\sum_{i=1}^n (y_i - b_0 - b_1 x_i)^2 \right] = 0$$

$$\hat{\beta}_1 = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}, \quad \hat{\beta}_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} \quad \text{식 4}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i, \quad S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})y_i,$$

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

도표분석법(Graphical Analysis Method)

최소자승법을 이용한 단순선형회귀분석방법의 대표적인 예로 Patlak과 Logan 도표분석법이 있다. Patlak 도표분석법은 Fig 1(A)와 같은 3구획모델에서 추적자가 비가역적으로 조직에 포획되는 경우($k_4=0$) 일정 시간 후에 정규화된 혈장 내 농도와 조직 대 혈장의 농도 비가 선형적인 관계를

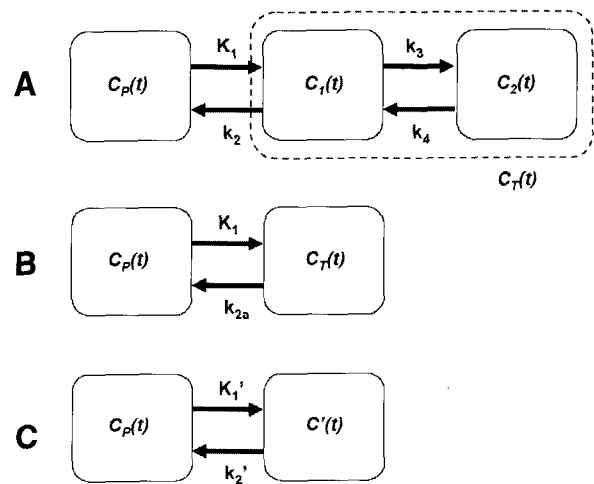


Fig. 1. Compartment models (A) three-compartment model, (B) two-compartment model and (C) two-compartment model in reference tissue. $C_p, C_T,$ and C_T' are radiotracer concentration in arterial plasma, ROI tissue and reference tissue.

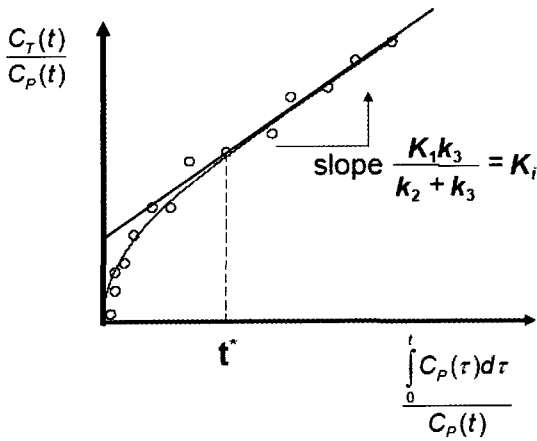


Fig. 2. The net influx rate (K_i) can be obtained from the slope of Patlak plot.

갖는다는 점에 착안하여 분석하는 방법이다^{6,7)}.

$$\frac{C_T(t)}{C_p(t)} = \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + \frac{k_2}{k_2 + k_3} \frac{C_1(t)}{C_p(t)} + V_p \quad \text{식 5}$$

즉, 식 5와 같은 다중선형 방정식이 시간 t^* 이후 $C_1(t)/C_p(t)$ 값이 일정한 값을 유지하게 되면 $y = \beta_0 + \beta_1 x + \epsilon$ 형태의 단순선형방정식이 성립된다. 이때 x 는 $\int_0^t C_p(\tau) d\tau / C_p(t)$ 가 되며 y 는 $C_T(t)/C_p(t)$ 이 된다. 단위시간당 조직에 축적되는 추적자 순섭취상수(net influx rate, K_i)는 기울기 β_1 의 추정치인 $\hat{\beta}_1$ 을 얻음으로서 구할 수 있게 된다(Fig. 2).

Logan 도표분석법은 3구획모델에서 추적자가 가역적으로 조직에 포획되는 경우($k_4 \neq 0$) 일정 시간 후에 식 6에서 $C_2(t)/C_T(t)$ 가 상수가 되어

정규화된 조직 내 농도와 적분된 혈장의 농도와 조직 내 농도 비가 선형적 관계를 갖는 점에 착안하여 분석하는 방법이다^{8,9)}.

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4}\right) \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_T(t)} - \left(\frac{1}{k_2} + \frac{k_3}{k_2 k_4}\right) - \frac{1}{k_4} \frac{C_2(t)}{C_T(t)} \quad \text{식 6}$$

신경수용체 영상의 경우 리간드와 수용체의 결합능(binding potential: BP)이 주요 측정 변수이며 3구획 모델이 적용될 경우(이때 C_1 은 리간드가 조직 내에서 수용체와 결합되지 않은 형태(free)로 있거나 비특이적 결합(nonspecific binding)을 하고 있는 상태, C_2 는 특이적 결합(specific binding)을 하고 있는 상태를 의미) 기울기 $K_1/k_2(1+k_3/k_4)$ 는 방사성리간드의 총 분포체적(total distribution volume: $DV_{tot} = DV_1 + DV_2$)을 의미한다. 또한 특이적 결합 부위가

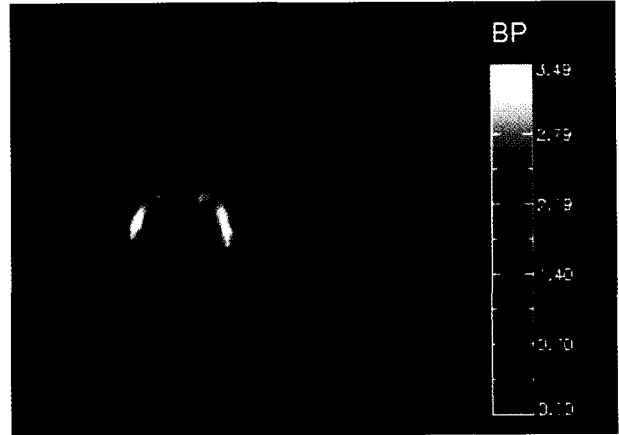


Fig. 3. Parametric images of K_i generated from $[^{11}\text{C}]\text{MeNTI}$ PET data using (A) MIAIR, (B) Patlak ($t^*: 10$ min).

없는 비특이적 영역(Fig. 1(C))이 존재하는 경우 이 기울기(K_i/k_2)가 첫 번째 구역의 분포체적($DV_1 = K_i/k_2$)과 같다고 가정하면 특이 결합 영역에서의 결합능을 아래와 같이 구하는데 활용될 수 있다. Fig. 3은 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ PET 데이터에서 이 방법을 사용하여 구성한 결합능 파라미터 영상이다.

$$BP = \frac{DV_2}{DV_1} = \frac{DV_{tot} - DV_1}{DV_1} = \frac{K_1/k_2(1+k_3/k_4) - K_1/k_2}{K_1/k_2} = \frac{k_3}{k_4}$$

도표분석방법은 계산량이 적고 모델을 가정하지 않아도 되는 장점이 있어 화소 기반 분석 시 주로 사용되고 있으나 선형구간을 미리 정해야 하며 모든 데이터를 사용하지 못하고 선형구간의 데이터만 사용해야 하므로 잡음에 민감하다는 단점이 있다. 게다가 Logan 도표분석법의 경우 독립변수가 잡음이 심한 조직농도 C_T 를 포함하고 있어 최소자승법의 기본가정에 위배되며, 잡음성분이 증가함에 따라 DV_{tot} 이 과소 추정되므로 잡음이 심한 데이터에서는 적합하지 않은 방법이다.¹⁶⁻¹⁸⁾

일반다중선형회귀분석법(Multiple Linear Regression Method)

다중선형회귀분석법은 단순선형회귀분석법에서 독립변수가 둘 이상일 경우를 말하며 아래 식 7과 같이 선형모델을 가정할 수 있다.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m + \epsilon \quad \text{식 7}$$

다중선형분석법을 이용하여 파라미터 영상을 구하는 방법으로는 크게 도표분석법에 기반을 두는 방법과 구획모델

의 비선형방정식을 기반으로 선형화하는 방법이 있다.

Multilinear Analysis for Logan Graphical Analysis

이 방법은 Logan 도표분석법을 변형한 후 다중선형회귀 분석법을 사용하여 DV_{tot} 를 구하는 방법으로 잡음이 있는 변수 C_T 가 종속변수가 되는 장점이 있다.¹¹⁾ Logan 식(식 6)에서 잡음이 존재하는 조직농도값 C_T 를 양변에 곱하고(식 8) C_T 가 종속변수가 되도록 식을 유도하면 식 9와 같은 $y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \varepsilon$ 형태의 다중선형모델을 얻을 수 있다. 동적 영상 데이터를 영상획득 시작 시간부터 각 프레임의 측정시간 t_i 까지 적분하면 식 9는 행렬 형태로 간단히 표현될 수 있다(식 10). 이때 t_i 는 선형구간 내에 있는 프레임의 측정시간이어야 한다. 여기서 t_s 는 선형구간 시작 시점을 의미하며 b 는 Logan 상수를 의미한다. $t_i = (t_s, \dots, t_N)$

$$\int_0^t C_T(\tau) d\tau = DV_{tot} \int_0^t C_P(\tau) d\tau + b C_T(t) \quad ,$$

$$b = -\left(\frac{1}{k_2} + \frac{k_3}{k_2 k_4}\right) - \frac{1}{k_4} \frac{C_2(t)}{C_T(t)} \quad \text{식 8}$$

$$C_T(t) = -\frac{DV_{tot}}{b} \int_0^t C_P(\tau) d\tau + \frac{1}{b} \int_0^t C_T(\tau) d\tau \quad \text{식 9}$$

$$y \equiv \begin{bmatrix} C_T(t_s) \\ C_T(t_{s+1}) \\ \vdots \\ C_T(t_N) \end{bmatrix},$$

$$A \equiv \begin{bmatrix} \int_0^{t_{s+1}} C_P(\tau) d\tau & \int_0^{t_{s+1}} C_T(\tau) d\tau \\ \int_0^{t_{s+2}} C_P(\tau) d\tau & \int_0^{t_{s+2}} C_T(\tau) d\tau \\ \vdots & \vdots \\ \int_0^{t_N} C_P(\tau) d\tau & \int_0^{t_N} C_T(\tau) d\tau \end{bmatrix} \beta \equiv \begin{bmatrix} -\frac{DV_{tot}}{b} \\ \frac{1}{b} \end{bmatrix}, \quad \varepsilon \equiv \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \end{bmatrix}$$

$$y = A\beta + \varepsilon \quad \text{식 10}$$

$$RSS = (y - A\beta)^T (y - A\beta) \quad \text{식 11}$$

$$\hat{\beta} = (A^T A)^{-1} A^T y \quad \text{식 12}$$

OLS 방법으로 RSS값이 최소일때의 추정파라미터 벡터 $\hat{\beta}$ 는 식 12와 같이 유도되며 벡터 $\hat{\beta}$ 의 두 원소를 나누어

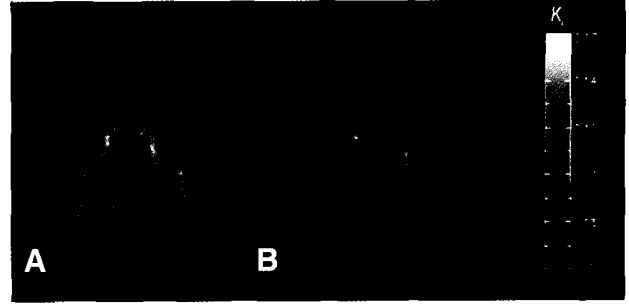


Fig. 4. Parametric images of BP generated from $(^{11}\text{C})\text{RAC}$ PET data using Logan graphical analysis.

$DV_{tot} (= -\hat{\beta}_1 / \hat{\beta}_2)$ 를 얻을 수 있다.

Multilinear Analysis for Irreversible 3 Compartment Model

관심영역이 비가역 3구획모델인 경우 추적자 순섭취상수를 구하기 위한 다중선형회귀분석법으로 Multiple Linear Analysis for Irreversible Radiotracer (MLAIR)방법이 있다¹⁹⁾. MLAIR은 추정 변수 간에 수학적 연산 없이 추정벡터 성분에서 바로 K_i 값을 얻을 수 있도록 수식을 유도하였으며 정확한 K_i 추정을 위하여 조직 내 혈액분획(V_p)을 고려한 파라미터를 추가하였다(식 13).

$$\int_0^t C_T(\tau) d\tau = \gamma_1 \int_0^t \int_0^\tau C_P(s) ds d\tau + \gamma_2 \int_0^t C_P(\tau) d\tau + \gamma_3 C_P(t) + \gamma_4 C_T(t) + \varepsilon \quad \text{식 13}$$

위 식에서 $\gamma_1 = K_i$, $\gamma_2 = K_i / (k_2 + k_3) + V_p$, $\gamma_3 = V_p / (k_2 + k_3)$, $\gamma_4 = -1 / (k_2 + k_3)$ 이다. 추정파라미터 벡터 $\hat{\beta}$ 는 Logan 기반 다중선형회귀분석법과 동일하게 식 12를 이용하여 구할 수 있다. MLAIR방법은 선형적인 방법을 통해 적은 계산량으로 K_i 값을 얻을 수 있다는 점에서 Patlak 도표분석법과 동일한 장점을 가지나 선형구간을 정할 필요 없이 모든 데이터를 사용하고 잡음성분에 강하다는 점에서 Patlak 도표분석법에 비해 우월한 특성을 가지고 있다.

Fig. 4A는 δ -opioid 수용체에 결합하는 방사성리간드인 $[^{11}\text{C}]\text{MeNTI}$ PET에 대하여 MLAIR방법을 사용하여 만든 K_i 의 파라미터 영상이다. Patlak 도표분석법을 사용하여 만든 영상(Fig. 4B)에 비해 영상의 질이 크게 향상되었으며 영상 균일도가 우수함을 알 수 있다.

Multilinear Analysis for Reversible 3 Compartment Model

가역 3구획모델에서도 동일하게 선형방정식을 사용하여

관심변수를 추정할 수 있다. Fig. 1A과 같은 일반적인 3구획 모델은 다음과 같은 미분방정식으로 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t) \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t) \\ C_T(t) &= C_1(t) + C_2(t) \quad \text{식 14} \end{aligned}$$

변수추정의 복잡성을 줄이기 위해 조직 내 혈액의 분획은 고려하지 않으면 조직 내 농도 C_T 는 두 구획 농도의 합으로만 나타낸다(식 14). 위의 세 관계식을 이용하여 영상과 혈액 샘플을 통해 얻을 수 있는 C_T 와 C_P 항만으로 식을 유도하면 식 15와 같은 다중선형방정식으로 나타낼 수 있다.¹¹⁾

$$C_T(t) = \gamma_1 \int_0^t \int_0^s C_P(\tau) d\tau ds + \gamma_2 \int_0^t \int_0^s C_T(\tau) d\tau ds + \gamma_3 \int_0^t C_T(\tau) d\tau + \gamma_4 \int_0^t C_P(\tau) d\tau \quad \text{식 15}$$

$$y \equiv \begin{bmatrix} C_T(t_1) \\ C_T(t_2) \\ \vdots \\ C_T(t_N) \end{bmatrix},$$

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

$$\beta \equiv \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \gamma_3 \\ \gamma_4 \end{bmatrix}, \quad \varepsilon \equiv \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \end{bmatrix}$$

이때 $\gamma_1 = K_1(k_3 + k_4)$, $\gamma_2 = -k_2 k_4$, $\gamma_3 = -(k_2 + k_3 + k_4)$, $\gamma_4 = K_1$ 이며 이들로부터 $K_1 \sim k_4$ 는 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$\begin{aligned} K_1 &= \gamma_4, \quad k_2 = -\left(\gamma_3 + \frac{\gamma_1}{\gamma_4}\right), \\ k_3 &= \frac{\gamma_1^2 + \gamma_1 \gamma_3 \gamma_4 - \gamma_2 \gamma_4}{\gamma_4(\gamma_1 + \gamma_3 \gamma_4)}, \quad k_4 = \frac{\gamma_2 \gamma_4}{\gamma_3 \gamma_4 + \gamma_1} \end{aligned}$$

따라서 DV_{tot} 과 특이적 결합(specific binding)영역의 분

포체적($K_1 k_3/k_2 k_4$, DV_1)은 추정된 변수로부터 다음과 같은 식으로 추정할 수 있다. 2구획 모델도 동일한 방법으로 구현 가능하다.

$$DV_{tot} = -\frac{\gamma_1}{\gamma_2}, \quad DV_1 = \frac{-\gamma_1(\gamma_1 + \gamma_3 \gamma_4) + \gamma_2 \gamma_4}{\gamma_2(\gamma_1 + \gamma_3 \gamma_4)}$$

비특이 시간-방사능 곡선을 이용한 다중선형회귀분석법

혈장 내 방사능 곡선을 입력함수로 사용한 동역학 모델링은 파라미터의 정확한 값을 추정하게 해주지만 침습적이며 채취한 혈액에서 혈장성분을 분리하고 그 중 대사되지 않은 물질의 시간-방사능 농도 곡선을 얻어야 하므로 실험과정이 복잡해지게 된다. 특히 뇌 연구에서는 경동맥(radial artery)에서 혈액을 채취하기 어렵기 때문에 요골동맥(radial artery)에서 혈액을 얻게 되는데 이때 채취한 시간과 혈액이 뇌에 섭취되는 시간 차이 또한 파라미터 추정에 영향을 주므로 여러모로 특별한 주의가 요구된다. 따라서 뇌 PET 동역학모델링에서는 혈장 내 입력함수대신 추적자가 비특이적 결합 하는 참고영역(reference region)의 시간-방사능 곡선을 사용하여 결합능을 추정하는 방법이 선호된다.²⁰⁾

Fig. 1C는 참고영역에 대한 2구획모델을 나타내고 있다. 만약 비특이적 결합영역의 분포체적($K_1/k_2 = DV_1$)과 참고영역의 분포체적($K_1'/k_2' = DV_1'$)이 같다는 가정이 성립하게 되면 특이결합영역의 3구획모델 미분방정식에서 혈장 내 농도 $C_P(t)$ 항을 소거하여 참고영역 내 농도 $C_T'(t)$ 와 $C_T(t)$ 만으로 이루어진 선형 또는 비선형 방정식을 얻을 수 있으며 이로부터 DV_{tot} , BP 등을 구할 수 있다. 대표적인 방법으로 Non-Invasive Logan Method²¹⁻²²⁾와 Simplified Reference Tissue Model (SRTM)²³⁾이 있으며 두 방법 모두 다중선형 모델을 적용하여 분석가능하다.

Multilinear Reference Tissue Model (MRTM) for Logan Graphical Analysis

Non-Invasive Logan Method를 응용한 다중선형회귀분석법으로는 MRTMo (original MRTM), MRTM, MRTM2 세 가지 방법이 있다.¹²⁾ MRTMo는 식 16과 같이 Non-Invasive Logan 식을 그대로 사용하였다.

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = b + \frac{DV_{tot}}{DV'_{tot}} \frac{\int_0^t C'_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} + \frac{DV_{tot}}{DV'_{tot} k_2} \frac{C'_T(t)}{C_T(t)} \quad \text{식 16}$$

$$BP = DV_R - 1 = \frac{DV_{tot}}{DV'_{tot}} - 1$$

하지만 독립변수에 포함된 C_T 값에 의한 바이어스 문제는 도표분석법에서와 동일하게 나타난다. 이 문제를 보완하고자 제안된 MRTM에서는 조직 내 농도값 C_T 을 양변에 곱하고 C_T 를 종속변수로 재정렬하여 식을 유도하였다(식 17).

$$C_T(t) = -\frac{DV_{tot}}{DV'_{tot} b} \int_0^t C'_T(\tau) d\tau + \frac{1}{b} \int_0^t C_T(\tau) d\tau - \frac{DV_{tot}}{DV'_{tot} k_2 b} C'_T(t) \quad \text{식 17}$$

참고영역에서 k_2 값을 고정하여 잡음에 강하게 만든 SRTM2 방식을 동일하게 MRTM에도 적용할 수 있다. 즉 MRTM에서 얻어진 k_2 는 영상의 화소 수만큼 값이 추정되거나 참고영역내에서 k_2 값이 일정하다는 가정 하에 MRTM2에서는 우선 MRTM방법으로 각 화소의 k_2 값들을 추정하고 그 평균이나 중간값으로 k_2 값을 고정한 후 식 18과 같이 k_2 가 포함된 $C'_T(t)$ 항을 같은 계수를 가지는 항과 합쳐 하나의 독립변수로 설정했다. 따라서 추정해야 하는 변수의 수가 줄어 잡음이 많은 데이터에서도 보다 안정적으로 값을 추정할 수 있다.

$$C_T(t) = -\frac{DV_{tot}}{DV'_{tot} b} \left(\int_0^t C_T(\tau) d\tau + \frac{1}{k_2} C'_T(t) \right) + \frac{1}{b} \int_0^t C_T(\tau) d\tau \quad \text{식 18}$$

Multilinear Reference Tissue Model for SRTM

3구획모델에서 비특이적 결합영역과 특이적 결합영역 사이의 농도평형이 빠르게 일어나 PET영상으로 두 영역을 구별하기 추적자의 경우 Fig. 1B와 같이 2구획모델로 가정할 수 있게 되며 이 모델과 참고영역에 대한 모델 방정식은 다음과 같이 쓸 수 있다(k_{2a} 는 apparent washout).

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = K_1 C_P(t) - k_{2a} C_T(t)$$

$$\frac{dC'_T(t)}{dt} = K'_1 C_P(t) - k'_2 C'_T(t)$$

$$k_{2a} = \frac{k_2}{1 + BP}, \quad R_1 = \frac{K_1}{K'_1} = \frac{k_2}{k'_2}$$

이때 $DV_1 = DV'_{tot}$ 이라는 가정이 성립하면 식 19와 같이 3

개(R_1, k_2, BP)의 변수만으로 조직 내 농도 변화를 모델링할 수 있게 되는데 이 방법을 Simplified Reference Tissue Method (SRTM)²³⁾이라 한다.

$$C_T(t) = R_1 C'_T(t) + \left[k_2 - \frac{R_1 k_2}{(1 + BP)} \right] C'_T(t) \otimes \exp\left(-\frac{k_2 t}{(1 + BP)}\right) \quad \text{식 19}$$

SRTM2 방법²⁴⁾은 SRTM 방법에서 구한 k_2 를 일정하게 고정하여 추정하고자 하는 변수의 수를 줄여 잡음이 큰 데이터에서도 안정적으로 파라미터를 추정할 수 있게 만든 방법이다. 앞에서 설명한 MRTM2 방법은 SRTM2 방법을 Non-Invasive Logan 식에 적용한 것이다. 또한 SRTM2 방법을 다중선형화회귀분석법으로 사용하기 위해서 미분방정식으로부터 식 20을 유도할 수 있다.¹⁴⁾

$$C_T(t) = R_1 C'_T(t) + k_2 \int_0^t C'_T(\tau) d\tau - k_{2a} \int_0^t C(\tau) d\tau \quad \text{식 20}$$

독립변수 3개로 이루어진 다중선형모델로부터 파라미터 R_1, k_2, k_{2a} 를 추정할 수 있으며 식 21은 $BP (= DV_R - 1)$ 를 추정한 변수로부터 바로 얻기 위해 유도된 다중선형모델이다.

$$\int_0^t C_T(\tau) d\tau = DV_R \int_0^t C'_T(\tau) d\tau + \frac{DV_R R_1}{k_2} C'_T(t) - \frac{DV_R}{k_2} C_T(t)$$

식 21

$$DV_R = \frac{DV_{tot}}{DV'_{tot}}$$

두 식 모두 BP 파라미터 영상을 만들 수 있게 해주지만 식 21을 이용한 방법이 식 20에 비해 영상의 질과 균일도가 뛰어나다. Linear Regression Spatial Constraint (LRSC) 방법은 여기에 바이어스를 줄이기 위해 추정 변수 값의 범위와 잡음성분에 대한 weight항을 추가한 방법이다.¹⁴⁾

맺음말

선형화기법은 구현이 간단하고 빠르며 노이즈에 강한 특성이 있어 영상의 정량화 및 파라미터 영상 구성에 적합한 방법이다. 많이 사용되고 있는 Patlak, Logan 도표분석방법은 다중선형화기법에 의해 한계점이 많이 보완되었으며 그중 MRTM2 방법과 LRSC방법은 비선형방법을 이용하여 얻은 추정 값과 좋은 상관관계를 보여주고 있다. 앞으로 뇌 연구에서 선형화기법은 파라미터 영상의 신호 대 잡음비를

향상시켜 주어 화소기반 뇌 PET/SPECT 영상분석 및 통계 분석에 많은 도움을 줄 것이라 생각한다.

References

1. Csele'nyi Z, Olsson H, Halldin C, Gulya's B, Farde L. A comparison of recent parametric neuroreceptor mapping approaches based on measurements with the high affinity PET radioligands [¹¹C]FLB 457 and [¹¹C]WAY 100635. *Neuroimage* 2006;32:1690-708.
2. Siessmeier T, Zhou Y, Buchholz HG, Landvogt C, Vernaleken I, Piel M, et al. Parametric mapping of binding in human brain of D₂ receptor ligands of different affinities. *J Nucl Med* 2005;46:964-72.
3. Yasuno F, Sanabria SM, Burns D, Hargeaves RJ, Ghose S, Ichise M, et al. PET imaging of Neurokinin-1 Receptors with [¹⁸F]SPA-RQ in human subjects: assessment of reference tissue models and their test-retest reproducibility. *Synapse* 2007;61:242-51.
4. Kim JS, Ichise M, Sangare J, Innis RB. PET imaging of serotonin transporters with [¹¹C]DASB: test-retest reproducibility using a multilinear reference tissue parametric imaging method. *J Nucl Med* 2006;47:208-14.
5. Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J* 1987;1:365-74.
6. Gjedde A, Diemer NH. Autoradiographic determination of regional brain glucose content. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:303-10.
7. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7.
8. 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.
9. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:834-40.
10. Varga J, Szabo Z. Modified regression model for the Logan plot. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;24:0-4.
11. Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE. Strategy to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1271-81.
12. Ichise M, Liow JS, Lu JQ, Takano A, Model K, Toyama H, et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in Human Brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1096-112.
13. Zhou Y, Haung SC, Bergsneider M. Linear ridge regression with spatial constraint for generation of parametric images in dynamic positron emission tomography studies. *IEEE Tran Nucl Sci* 2001; 48:125-30.
14. Zhou Y, Endres CJ, Brasic JR, Huang SC, Wong DF. Linear regression with spatial constraint to generate parametric images of ligand-receptor dynamic PET studies with a simplified reference tissue model. *Neuroimage* 2003;18:975-89.
15. Myers RH. Classical and modern regression with application. 2nd ed. California:Duxbury;1990. p. 9-20.
16. Carson RE. PET parameter estimation using linear intergration methods: bias and variability consideration. In: quantification of brain function: tracer kinetics and image analysis in brain PET. Amsterdam: Elsevier Science Publishers;1993. p. 499-507.
17. Slifstein M, Laruelle M. Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies. *J Nucl Med* 2000;1:2083-8.
18. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Ding YS, Wang GJ, Alexoff DL. A strategy for removing the bias in the graphical analysis method. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;307-20.
19. Kim SJ, Lee JS, Lee WW, Kim YK, Jang SJ, Son KR, et al. Multiple linear analysis for generating parametric images of irreversible radiotracer. *Nucl Med Mol Imaging* [in revision]
20. Lammertsma AA, Bench CJ, Hume SP, Osman S, Gunn K, Brooks DJ, et al. Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:42-52.
21. Ichise M, James R, Ballinger, Golan H, Vines D, Luong A, et al. Noninvasive quantification of dopamine D₂ receptor with Iodine-123-IBF SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:513-20.
22. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET Data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:834-40.
23. Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 1996;4:153-8.
24. Wu Y, Carson RE. Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1440-52.