

다중가우시안혼합모델을 이용한 소동물 심근경색 PET 영상의 정량적 평가 기술

한국원자력의학원 방사선의학연구소 *분자영상연구부, †방사선암연구부, ‡원자력병원 핵의학과

우상근* · 이용진* · 이원호* · 김민환* · 박지애* · 김진수* · 김종국*
강주현* · 지영훈[†] · 최창운[†] · 임상무[†] · 김경민*

전통적으로 심근 생존능을 식별하고 심근 관류를 정확히 평가하기 위한 도구로 핵의학영상이 이용되고 있으나 검색영역을 정의하기에는 어려움이 있다. 이에 본 연구에서는 극성지도의 분포를 분석하여 특성에 맞는 적응적 임계값을 이용하여 심근경색 모델을 정량적으로 평가하고자 하였다. 쥐 심근경색 모델은 왼쪽 관상동맥을 결찰시켜 제작하였다. 소동물 PET 영상은 37 MBq ¹⁸F-FDG를 쥐의 꼬리정맥에 주사한 후 60분 섭취 후 Siemens Inveon SPECT/PET 스캐너를 이용하여 20분 동안 ECG 신호와 함께 획득하였고, OSEM 2D 알고리즘을 이용하여 재구성하였다. PET 영상의 심근 극성지도는 Siemens QGS 소프트웨어에 적합한 형식으로 변환 후 자동으로 심근 벽을 설정하여 작성하였다. 심근경색영역의 기준데이터는 TTC 염색으로 설정하였으며 전체 좌심실대비 염색된 영역의 백분율로 획득하였다. 최적의 임계값 설정을 위해 절대치 설정 방법, Otsu 알고리즘, 다중가우시안혼합모델(Multi Gaussian mixture model, MGMM)을 이용하여 평가하였다. 절대치 설정 방법은 10~90%까지 10%단위로 미리 정의된 임계값을 이용하였고, Otsu 알고리즘은 영상 내에서 두 군집의 분산을 최대로 하는 임계값으로 설정하였다. MGMM 방법은 영상의 화소 강도를 분석하여 여러 개의 가우시안 분포함수(MGMM2, ... MGMM4)로 반복 수행하여 최적의 가우시안 분포를 구하여 적응적 임계값을 설정하였다. 극성지도 평가지표는 각각의 알고리즘에서 측정된 임계값을 이용하여 이진화하고 전체 극성지도와 검색영역의 백분율로 획득한 후, TTC 염색으로 획득된 기준데이터와의 차이를 비교하였다. 그 차이는 절대치 방법의 20%에서 7.04±3.44%, 30%에서 3.87±2.09%, 40%에서 2.15±2.07%이었다. Otsu 방법은 3.56±4.16%이었으며 MGMM 방법은 2.29±1.94%이었다. 소동물 PET 극성지도에서는 30% 임계값이 조직학적 데이터와 비교하여 가장 작은 차이를 보였다. 그러나 TTC 염색으로 측정된 크기가 10% 이하에서는 MGMM 방법이 절대치 방법보다 작은 차이를 보였다(MGMM: 0.006%, 절대치방법: 0.59%). 이 연구에서는 심근경색 모델 평가를 위하여 생체영상 극성지도에서 다중가우시안혼합모델을 이용하여 평가하고자 하였다. MGMM은 사용자의 선택 없이도 자동적으로 영상 특성을 고려하여 적응적 임계값을 찾아주는 방법으로 극성지도에서 심근경색을 평가하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

중심단어: ¹⁸F-FDG PET, 심근경색 쥐, 극성지도, 적응적 임계값, 다중가우시안혼합모델

서 론

심장질환 연구에는 소동물 모델을 이용한 비침습적 평가 방법인 해부학적 영상과 기능영상을 획득하여 심장질환을 평가하는 방법이 많이 이용되고 있다. 심장질환은 전통적

으로 핵의학영상기기인 단일광자방출단층촬영기(single photon emission computed tomography, SPECT)와 양전자방출 단층촬영기(positron emission tomography, PET)를 이용하여 평가되고 있다. SPECT는 ^{99m}Tc-MIBI와 같은 방사성의약품을 이용하여 초기 및 지연기 심근 관류를 영상화하고, PET는 15분 이내 휴식기와 부하기 영상이 가능한 Rb-82와 정상 심근의 포도당 섭취율을 평가하는 ¹⁸F-FDG를 이용하여 심근 생존능을 식별하고 심근 관류를 정확히 평가하기 위한 도구로 이용되고 있다.¹⁾ 최근에는 융합영상화 기술의 발전으로 핵의학영상과 해부학적 영상인 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)과 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 이용하여 심근관류와 심근경색영

본 연구는 교육과학기술부의 재원으로 시행하는 한국과학재단 원자력기술개발사업(KOSEF: 2010-0018717, 2010-005304)의 지원으로 이루어졌음.

이 논문은 2011년 2월 15일 접수하여 2011년 3월 2일 채택되었음.
책임저자 : 김경민, (139-706) 서울시 노원구 공릉동 215-4

한국원자력의학원 방사선의학연구소 분자영상연구부

Tel: 02)970-1387, Fax: 02)970-1341

E-mail: kmkim@koch.re.kr

Table 1. Summary of estimation method for myocardial infarction area delineation.

Protocol	Analysis method	Threshold
Kuwabara et al ⁸⁾	Absolute value	50%
Maruyama et al ⁹⁾	Absolute value	50%
Kudo et al ¹⁰⁾	Absolute value	50%
Giorgetti et al ¹¹⁾	Absolute value	80%
Slomka et al ¹⁵⁾	3.0 average deviation criterion	-
Stegger et al ⁷⁾	Automated midmyocardial contour area 3D	-
Thomas et al ¹²⁾	Absolute value	72%
Rosendahl et al ¹⁶⁾	Semi automatic method	-
Sherif et al ¹³⁾	Absolute value	50%
Lautamaki et al ¹⁴⁾	Absolute value	60%

역의 크기를 평가한다. 심근경색(myocardial infarction, MI) 영역의 크기를 평가하기 위해서는 가돌리늄(gadolinium)이 포함된 조영제를 이용하여 고해상도 지연기 조영증강 MRI 영상을 획득하거나 아이오디사놀(iodixanol)을 이용하여 지연기 조영증강 CT 영상을 획득하여 평가한다.²⁾

소동물 심근경색 평가를 위한 다기준 영상화 방법은 소동물 PET과 MRI 장비를 이용하여 정상 쥐의 심근과 심근 경색을 가진 쥐의 심근 특성을 분석한다. 소동물 PET 영상화는 ¹⁸F-FDG를 주사하고 이완기와 수축기로 나누어 영상을 획득한 후 좌심실 벽에 대한 극성지도(polar map)를 작성하여 결손된 정도를 평가한다.³⁾ Higuchi 등은 소동물 PET 영상의 극성지도에서 정상 쥐의 ¹⁸F-FDG 섭취분포가 대체적으로 균일하게 분포되고 있으나 심장 끝 부위에서는 섭취정도가 떨어져 보임을 보고하였다.⁴⁾ MRI 영상은 Gd-DTPA를 주사하고 10분 이상이 지났을 때 심장 주기를 모니터링하며 소동물 코일을 이용하여 영상을 획득한다.^{4,5)} 주사된 조영제는 경색영역에서 강한 신호로 나타나며 이 영역의 크기를 이용하여 심근경색 정도를 평가한다. 획득된 두 영상의 융합을 통하여 심근경색영역에 대한 심근관류와 크기를 평가할 수 있다. 그러나 서로 다른 기기에서 획득된 영상을 직접적으로 비교하여 평가하기에는 어려움이 따른다. 특히 심장과 같이 움직임을 가지는 부위에서는 영상의 질이 떨어지고 위치정보가 왜곡됨에 따라 정확히 평가하기 어렵다. 이러한 문제는 심장 끝부분과 같이 측정하고자 하는 부위가 작을수록 평가에 어려움이 있기 때문에 단일 영상을 이용한 평가의 한계를 이해하고 이를 극복할 수 있는 방법이 필요하다.

소동물 심근경색 모델의 영상 획득 및 평가를 위하여 Büther 등은 심장에 의한 움직임 보정을 위해 ECG를 이용

하여 심장신호를 획득하고 20분 동안 게이트 영상을 획득하여 영상의 번짐과 인공산물을 평가하였다.⁶⁾ Stegger 등은 비침습적으로 쥐의 경색크기를 측정하기 위하여 조직학적 데이터와 ¹⁸F-FDG PET 영상을 이용하여 경색 영역의 경계 길이를 심근 전체 경계의 길이로 나누어 평가하는 기술을 소개하였다.⁷⁾ 또한 영상 처리 기술을 이용한 심근 경색 크기를 측정하기 위한 방법으로 심근경색 영역에 대하여 조영된 해부학적 영상을 획득한 후 segment 소프트웨어를 이용하여 분석할 수 있는 방법이 소개되었다. 극성지도를 이용한 심근경색영역의 평가는 전통적으로 Table 1에서와 같이 50~80%로 미리 정해진 임계값을 이용하여 경색영역을 평가하거나⁸⁻¹⁵⁾ 반자동으로 심근영역을 평가하기 위하여 심근영역의 경계 부분을 자동으로 설정하고 시드점(seed point)을 설정하여 전체 극성지도 영역에 대한 비율을 계산하고자 하였다.¹⁶⁾ 임계값으로 미리 정의된 절대치를 이용하는 방법은 경색영역의 결손정도와 개체 간에서 차이를 보이며 반자동 방법 또한 결손 영역의 크기에 맞는 임계값을 설정하지 못한다. 이와 같이 심근경색영역을 수동으로 설정하여 평가시 발생하는 시간의 낭비와 부정확성을 해결하기 위하여 자동적으로 심근경색영역을 평가할 수 있는 분석방법이 필요하다. 이에 본 연구에서는 심근경색 영역의 크기를 평가하기 위하여 소동물 심장에 적합한 극성지도를 작성하고 극성지도에서 다중가우시안혼합모델(multi gaussian mixture model, MGMM)을 이용하여 사용자의 선택 없이 자동적으로 적응적 임계값을 설정하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 심근경색 쥐 모델

심근경색질환 모델은 생후 8주된 300 g 내외의 SD (sprague-dawley)계 수컷 흰쥐를 아이소플루란(isoflurane, Forane Solution, 중외제약)으로 마취시킨 후 인공호흡기(ventilator)를 달고 개흉하여 왼쪽 관상동맥을 영구 결찰하여 제작하였다. 심근경색 모델군은 7마리였으며 수술 3일 후 심근경색질환 평가를 위한 PET 영상화를 시행하였다. 전처리과정으로는 금식 없이 충분한 먹이를 주었으며 실험 전 따뜻한 환경을 유지하였다.¹⁷⁾

2. 소동물 PET 영상획득

심장 게이트 신호는 외부 트리거 장치인 BioVET (m2m Imag. Corp.)을 이용하여 심장 신호를 분석하고 트리거 신호를 PET 이벤트신호와 같이 기록하였다. PET 영상은 쥐

에 37 MBq/0.1 ml ¹⁸F-FDG 정맥주사 후 60분 후부터 20분 간 리스트모드(list-mode) 형식으로 획득하였다. 소동물 PET 스캐너는 Lutetium Oxyorthosilicate (LSO) 섬광결정을 가지고 있는 Inveon (siemens) 스캐너를 이용하여 350~650 keV 에너지 창으로 설정하여 3 span과 31 ring difference로 획득하였다. 획득된 리스트모드 데이터는 Fourier Rebinning (FRB) 방법으로 게이트 트리거신호를 이용하여 사이노그램으로 변환 후 4번의 반복횟수를 가지는 Ordered Subset Expectation Maximization 2D (OSEM 2D) 알고리즘으로 재구성하였다.

3. 소동물영상 극성지도 작성 및 좌심근 염색

소동물 PET 심장영상 평가를 위한 극성지도는 자동으로 심근영역을 설정할 수 있는 QGS 소프트웨어(cedars QGS 2008, Syngo, Siemens)를 이용하였다. 임상용 QGS 소프트웨어 입력영상은 소동물 PET 스캐너에서 획득된 영상의 화소 크기를 실제 환자 심장영상의 화소크기와 비슷하게 맞추기 위하여 계수 인자(scaling factor)를 곱하여 생성하였다. 리샘플링(resampling)된 영상은 3차원 방향에 대하여 종축(axial)방향의 영상을 단축(short-axis)방향으로 회전시키고 심장영역만을 잘라내었다. 심장영역 Inveon PET 파일형식은 DICOM 형식으로 다른 소프트웨어에서 읽을 수 있는 형식으로 변환하였다. 심장 PET 영상은 단축방향, 수평장축(horizontal long axis, HLA), 수직장축(vertical long axis, VLA)영상과 극성지도로 생성되었다. PET 영상 획득 후 동물을 희생시키고 심장을 적출하여 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC, Sigma) 용액을 이용하여 염색하여 기준이 되는 경색 유무 및 크기를 Fig. 4b의 실선(전체심근영역)과 점선(경색영역)으로 설정하고 백분율을 측정하였다.

4. 극성지도를 이용한 경색영역 측정

극성지도내 경색크기(infarct size)는 전체 극성지도 면적에 대한 임계값(threshold) 이하의 영역 즉, 심근경색영역의 백분율로 획득하였다. 임계값 설정 방법은 절대치 설정 방법, Otsu 알고리즘을 이용한 방법 그리고 다중가우시안혼합모델을 이용하였다. 절대치 설정 방법은 Table 1의 값을 참고하여 극성지도 화소밝기(pixel intensity)의 최대값을 기준으로 10~90%까지 10% 단위로 총 9개의 임계값을 설정하였다. Otsu 알고리즘은 영상 이진화에 널리 쓰이는 방법으로 화소밝기의 분포를 나타내는 히스토그램의 통계적 특성을 이용하여 임계값을 설정한다. 극성지도에서 임의의 임계값을 설정하고 정상심근영역과 경색영역간에 화소값

의 분포가 유사한 값을 찾는다. 즉, 영역내 화소값의 분산(within-class variance)이 작아서 두 영역의 분산을 최대로 하는 값을 임계값으로 설정한다.¹⁸⁾

가우시안 혼합 모델은 통계적 특성을 이용하여 패턴인식, 영상분할, 음성신호 분석 등에 널리 쓰이고 있는 방법이다. 심근경색이 있는 극성지도 영상에서 히스토그램의 분포는 낮은 화소값을 가지는 경색영역과 높은 화소값을 가지는 정상심근영역의 혼합으로 이루어져 있다. 따라서 전체 극성지도 영상 값의 분포를 통계적 정보인 확률 밀도 함수로 표현하면 식 (1)과 같이 심근경색영역과 정상심근영역의 가우시안 혼합 모델로 나타낼 수가 있다. 이때 π 는 가우시안 모델의 가중치를 나타내며 μ 는 가우시안 분포의 평균, σ^2 는 가우시안 분포의 분산을 나타낸다.¹⁹⁾

$$f(x|\psi) = \sum_{j=1}^N \pi_j f(x|\psi_j)$$

$$f(x|\psi_j) = f(x|\mu_j, \sigma_j^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_j} \exp\left(-\frac{(x - \mu_j)^2}{2\sigma_j^2}\right) \quad (1)$$

소동물 심근경색 극성지도의 히스토그램 분포에 적합한 가우시안 혼합 모델 파라미터(π, μ, σ^2)를 찾기 위하여 다음의 변형된 다중가우시안혼합모델을 이용하였다. 가우시안 혼합 모델의 파라미터 초기 값을 임의로 정한 후, 첫 번째 가우시안 함수 즉 심근경색영역은 식 (2)를 사용하고 정상심근 영역으로 판단되는 나머지 함수들은 식 (3)을 사용하여 화소 값들의 분포가 각 가우시안 혼합 모델에 속할 확률을 구한다. 획득된 결과는 식 (4)를 이용하여 각 가우시안의 평균과 분산, 가중치를 추정하여 새로운 파라미터 값을 얻는다. 로그 우도(log likelihood)가 최대로 수렴할 때까지 식 (2), (3)과 (4)를 반복한다. 이때 ω_j 는 j번째 가우시안 함수에 속할 확률을 나타내며 i는 데이터의 개수, k는 EM알고리즘의 반복 횟수를 나타낸다.

$$w_1^{i(k)} = \frac{\pi_1^{(k)} f(x_i|\mu_1^{(k)}, \sigma_1^{(k)})}{\sum_{l=1}^L \pi_l^{(k)} f(x_i|\mu_l^{(k)}, \sigma_l^{(k)})} \quad (2)$$

$$S_j = \frac{1}{2} \sum_{a=1}^j w_a^{i(k)}$$

$$w_j^{i(k)} = (1 - S_{j-1}) \frac{\pi_j^{(k)} f(x_i|\mu_j^{(k)}, \sigma_j^{(k)})}{\sum_{l=\mu_{j-1}}^L \pi_l^{(k)} f(x_i|\mu_l^{(k)}, \sigma_l^{(k)})} \quad (3)$$

심근경색 극성지도에 적합한 변형된 다중가우시안혼합

모델은 식 (2)에서 모든 데이터를 처음부터 끝까지 읽어 들여 k번 실행된 파라미터 값이 첫 번째 가우시안 함수에 속할 확률을 구하고 식 (3)에서 이전단계의 계산된 가우시안 함수의 평균값부터 읽어 전체 임계값 계산 성능을 향상시킨다. j개의 가우시안 함수에 속할 확률을 모두 계산한 후 식 (4)에서 k+1번째 결정될 파라미터 값인 가중치, 확률, 분산을 추정하여 획득한다.

$$\begin{aligned} \pi_j^{k+1} &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \omega_j^{i(k)} \\ \mu_j^{k+1} &= \frac{1}{N\pi_j^{(k+1)}} \sum_{i=1}^N \omega_j^{i(k)} x_i \\ (\sigma_j^2)^{k+1} &= \frac{1}{N\pi_j^{(k+1)}} \sum_{i=1}^N \omega_j^{i(k)} [x_i - \mu_j^{(k+1)}]^2 \end{aligned} \quad (4)$$

다중가우시안혼합모델의 파라미터가 최적화되면 각 가우시안 분포가 서로 겹치는 지점을 임계값으로 설정하여 극성지도를 심근경색영역과 정상심근영역으로 이진화할 수 있다. 본 연구에서는 혼합 모델의 가우시안 분포를 Table 2와 같이 GMM2, MGMM3, MGMM4로 다중가우시안분포를 설정하고 낮은 화소강도를 가지는 경색영역의 특성을 이용하여 첫 번째와 두 번째 가우시안 함수가 겹치는 지점을

Table 2. Effect of gaussian mixture method components.

Infarction Size	Difference percent (%) of histology and PET		
	GMM(2)	MGMM(3)	MGMM(4)
1.9%	9.75	9.46	1.96
3.6%	66.87	1.93	2.40
14.4%	2.71	7.84	3.46
31.6%	6.39	9.08	9.08

임계값으로 설정하였다. 각 방법들을 이용하여 획득한 임계값으로 소동물 PET 극성지도의 경색영역을 설정하고 조직학적으로 획득된 TTC 염색 영역을 기준크기로 하여 각각의 방법을 비교 평가하였다.

결 과

1. 쥐 심근 소동물 ¹⁸F-FDG PET 영상 및 극성지도

왼쪽 관상동맥이 결찰된 심근경색 쥐 모델의 ¹⁸F-FDG 섭취 양상을 확인하기 위하여 시행된 소동물 PET영상은 Fig. 1에서와 같이 획득하였다. 각 단면 영상에서 심근에서의 ¹⁸F-FDG 섭취정도가 다른 영역에 비해 높은 섭취율을 보였으며 심근경색영역으로 의심되는 좌심실 첨부영역에서 ¹⁸F-FDG 섭취정도가 떨어져 보임을 확인하였다. 정상심근과 심근경색심근의 섭취정도를 비교하기 위하여 단축, HLA 그리고 VLA 방향으로 소동물 심장을 변환시켜 보았을 때 심근경색모델의 심근이 정상심근에 비하여 심장첨부의 7 단면에서 ¹⁸F-FDG 섭취정도가 떨어져 보이는 것을 확인하였다(Fig. 2a, c). 3차원으로 구성된 심근영상을 평가하기 쉬운 2차원 평면상에 Cedars-Sinai 방법을 이용하여 20 구획으로 구성된 극성지도를 작성하였다(Fig. 2d). 정상심근의 극성지도는 비교적 균일한 분포를 나타내는 반면 심근경색 모델의 쥐 극성지도에서는 심근경색영역으로 의심되는 lateral 영역에서 섭취정도가 떨어져 보임을 확인하였다.

2. ¹⁸F-FDG PET 극성지도내 심근경색 영역 평가

PET 영상내 심근경색크기를 평가하기 위하여 작성된 극성지도를 이용하여 절대치 설정방법과 Otsu 알고리즘을 이용한 임계값 설정 방법 그리고 가우시안혼합모델을 이용하

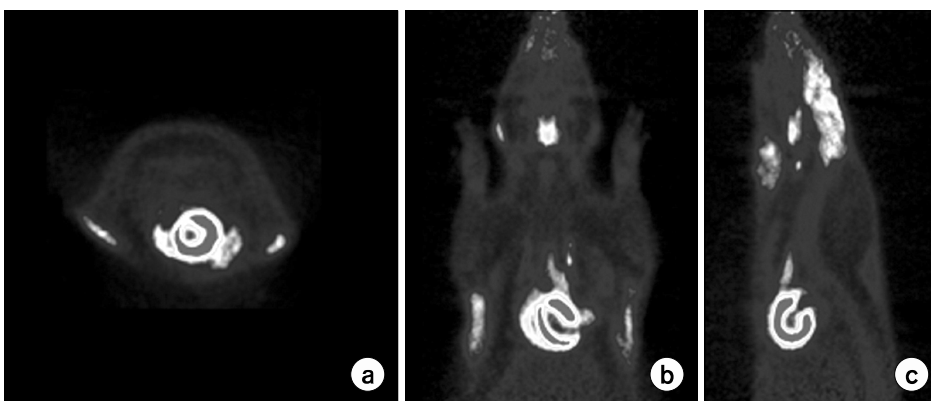


Fig. 1. Small animal ¹⁸F-FDG PET images of myocardial infarction rat model. (a) Transverse view, (b) coronal view, (c) sagittal view.

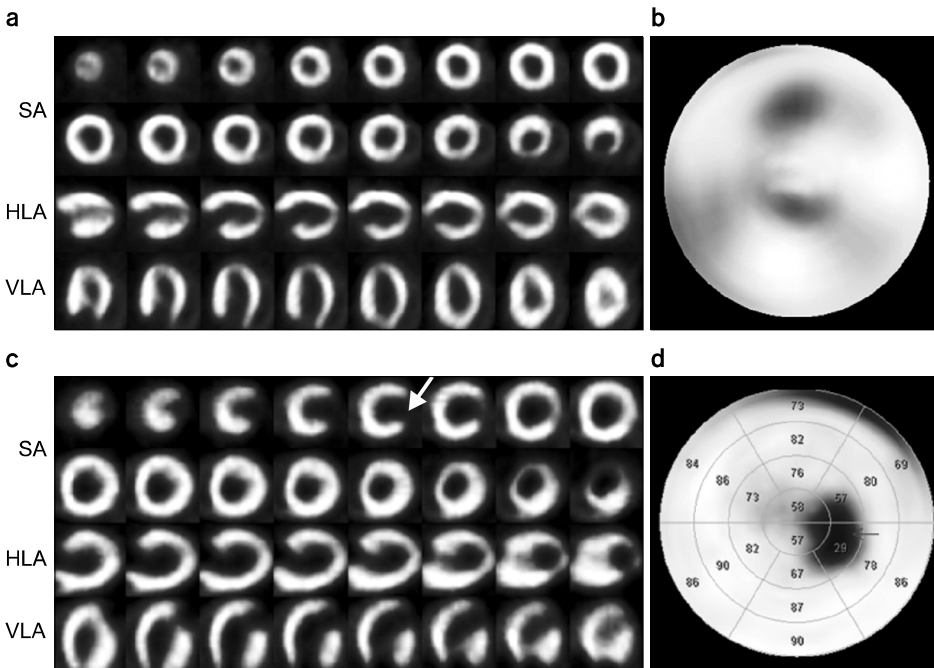


Fig. 2. Normal and myocardial infarction model ^{18}F -FDG PET images. (a) Normal rat short axis view (SA), horizontal long axis view (HLA), vertical long axis view (VLA), (b) normal rat polarmap using Cedars-Sinai method, (c) myocardial infarction model rat SA, HLA, VLA, (d) myocardial infarction model rat polarmap using 20 segmented Cedars-Sinai method.

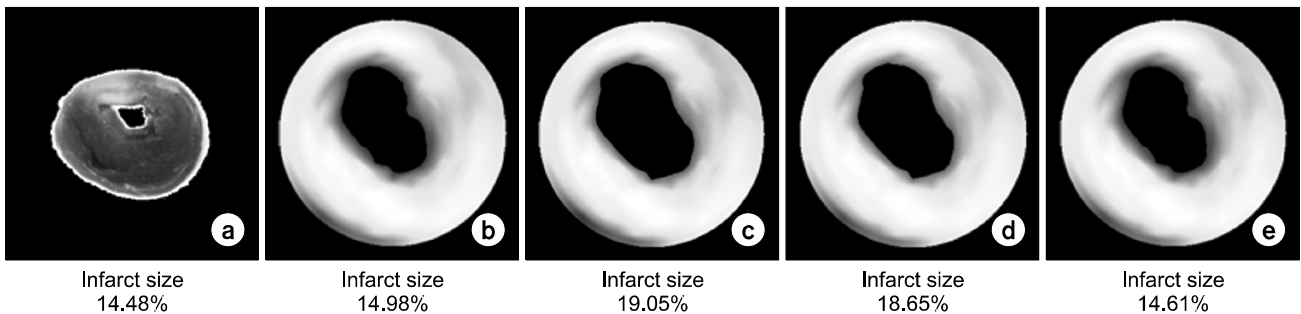


Fig. 3. Estimated infarction size using the polarmap. (a) Infarction size of histology section was 14.48%, (b) infarction size of 30% predefined method was 14.98%, (c) infarction size of 40% predefined method was 19.05%, (d) calculated threshold 38% of Otsu method was 18.65%, (e) calculated adaptive threshold 29% of GMM method was 14.61%.

여 임계값을 설정하였다. 심근경색 영역의 기준크기로 사용된 조직학적 TTC 염색 영역은 14.48%이었다(Fig. 3a). 미리 정의된 절대치 임계값은 30%에서 14.98% (Fig. 3b), 40%에서 19.05% (Fig. 3c)이었다. Otsu 알고리즘을 이용한 임계값은 38%로 측정되었으며 경색영역의 크기는 전체 극성지도에서 18.65%이었다(Fig. 3d). 가우시안혼합모델을 이용한 임계값은 29%로 측정되었으며 경색영역의 크기는 14.61%로 다른 방법과 비교하여 기준크기에 가장 비슷한 크기로 평가되었다(Fig. 3e).

다중가우시안혼합모델에서 혼합 모델의 수에 따른 평가 성능을 Table 2와 같이 획득하였다. 경색영역의 크기가

10% 이상의 모델($n=3$)에서는 2개의 가우시안 혼합모델 (GMM(2))이 조직학적 영역과 비교하여 오차가 가장 적었으며, 경색영역의 크기가 10% 이하의 모델($n=3$)에서는 가우시안 혼합 모델의 수를 증가시켰을 때(MGMM(3) or MGMM(4)) 조직학적 영역과의 오차가 감소되는 경향을 보였다.

3. 조직학적 영상과 극성지도 평가 비교

심근경색영역의 평가는 소동물 ^{18}F -FDG PET 영상(Fig. 4a)을 이용하여 획득된 극성지도(Fig. 4b)와 조직학적 영상(Fig. 4c)을 이용하여 TTC 염색된 전체 좌심근영역의 크기가

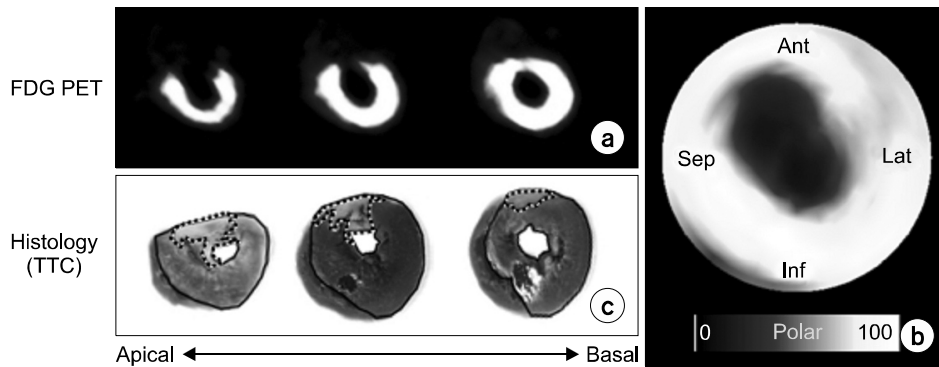


Fig. 4. Comparison of ^{18}F -FDG PET images, infarction size of histological sections and infarction size of polarmap. (a) ^{18}F -FDG PET short axis view, (b) ^{18}F -FDG PET image polarmap, (c) triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining measures tissue viability used to evaluate real infarct size. The reference infarct size was defined by infarction area percentage of the total left myocardium. Line was total left myocardium size and dotted line was infarction size.

를 실선과 같이 설정하여 계산하고 실제 심근경색영역의 크기를 점선과 같이 설정하여 획득한 후 극성지도에서의 크기와 조직학적영상에서의 크기(기준크기) 차를 계산하여 평가하였다. Fig. 5는 조직학적영상의 심근경색 크기와 PET 극성지도에서의 심근경색 크기의 상관관계를 평가하였다. PET 극성지도에서 절대치 40% 임계값을 이용하여 경색크기를 측정하였을 때 기준크기와의 상관계수는 0.96으로 높은 상관관계를 보였으며(Fig. 5a), Otsu 알고리즘의 상관계수는 0.87이었으며(Fig. 5b), 가우시안혼합모델은 0.93으로 경색영역의 크기에 따른 차이가 있었다.

절대치 방법은 임계값을 10~70%로 Table 3과 같이 다양하게 극성지도에 적용하여 평가하였을 때 Otsu 알고리즘에 비해 절대치 30% ($r=0.97$)에서 50% ($r=0.94$) 범위에서 높은 상관관계를 보였다. 다중가우시안모델(MGMM) 방법은 GMM 2보다 더 높은 상관계수 0.98로 측정되었으며 조직학적영상의 크기와 비교하여 가장 높은 상관관계를 보였다. 제작된 모델 개체간의 편차 즉, 심근경색영역의 크기에 따른 차이를 Fig. 6과 같이 비교하였다. TTC 염색으로 측정된 경색 크기와 극성지도에서 측정된 경색 크기 차이는 절대치 30%에서 $3.87 \pm 2.09\%$, 절대치 40%에서 $2.15 \pm 2.07\%$, 절대치 50%에서 $4.54 \pm 2.7\%$ 였다. Otsu 방법에서는 $3.56 \pm 4.16\%$ 이었으며, MGMM 방법에서는 $2.29 \pm 1.94\%$ 이었다. 임계값 40%와 MGMM방법에서 TTC 염색으로 측정된 기준크기와 가장 적은 차이를 보였다.

고 찰

왼쪽 관상동맥의 영구 결찰로 제작된 쥐 심근경색모델은

수술 24시간 후부터 영상화에 사용하였으며 37 MBq ^{18}F -FDG를 주사한 후 60분 섭취 후 20분 동안 리스트모드 데이터를 획득하였다. 획득된 20분 리스트모드 데이터는 동시에 획득된 심장트리거신호를 이용하여 게이트영상으로 재정렬 하였으며 게이트된 영상은 극성지도로 평가하기에 충분한 계수를 나타내었다. ^{18}F -FDG PET 영상을 이용한 소동물 심근경색모델의 심근 생존능 및 크기 평가를 위한 극성지도 제작은 자동으로 심근 벽을 추출하기 위하여 Siemens QGS 소프트웨어를 이용하였다. Segment 소프트웨어를 이용하여 소동물 극성지도 제작시 심근벽을 수동으로 설정해 주어야 하기 때문에 정확성이 떨어지고 극성지도 작성 시간이 많이 소요되는 단점이 있다. 환자 심근영역을 평가하기 위한 Cedars-Sinai QGS 소프트웨어는 4 mm 화소 크기의 심장영상을 이용하기 때문에 획득된 소동물 PET영상의 1.8 mm 화소를 환자영상에 맞추어 변환하였다. 단축, 수평장축 및 수직장축의 새로운 방향(Reorientation)과 화소 크기를 가지는 소동물 심근 PET영상은 자동으로 심근벽이 추출되어 아주 짧은 시간(1~2초)에 심근영상 분석을 위한 20분할 극성지도로 생성되었다. 작성된 극성지도는 소동물 심근영상을 잘 표현하였으며 Higuchi 등의 경우와 같이 정상심근 영상에서 심장첨부 부분이 다소 감소되어 보이는 경향을 보였으나 심근경색과 같이 낮은 계수를 나타내지는 않았다. 심근경색의 기준데이터는 TTC 염색으로 구분된 영역에 대하여 Fig. 4와 같이 프리 소프트웨어 ImageJ를 이용하여 설정하고 전체 좌심실 대비 경색영역으로 판단되는 영역의 백분율로 획득하였다.

극성지도 내 경색영역을 평가하기 위한 수동 분할 방법은 시간이 많이 소요되고 일정한 측정결과를 얻지 못하므

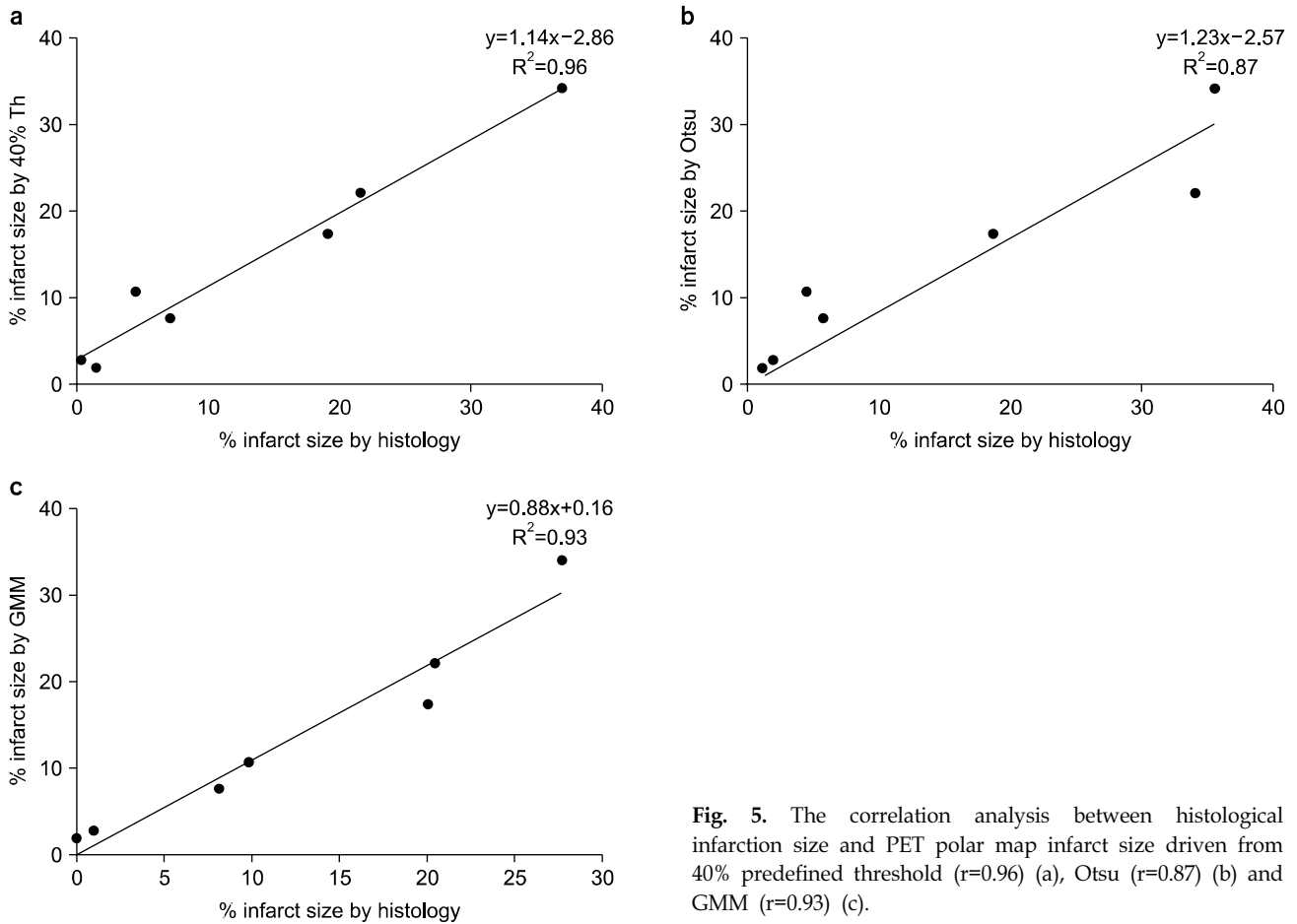


Fig. 5. The correlation analysis between histological infarction size and PET polar map infarct size driven from 40% predefined threshold ($r=0.96$) (a), Otsu ($r=0.87$) (b) and GMM ($r=0.93$) (c).

Table 3. The comparison of correlation coefficient predefined absolute threshold, Otsu and MGMM method.

	Absolute threshold							Otsu	MGMM
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%		
Correlation Coefficient (r)	0.56	0.86	0.97	0.96	0.94	0.86	0.49	0.87	0.98

로 심근경색영역의 자동 분석 방법이 필요하다. 절대치 임계값 적용방법은 Table 3과 Fig. 6에서와 같이 낮은 임계값 (10%)이나 Giorgettiti 등과 Thomas 등과 같이 환자에서 사용되는 높은 임계값 (>70%)을 소동물 극성지도에 사용하면 조직학적 평가 결과에 비해 큰 차이를 보인다. 환자 심근 극성지도에서는 Table 1에서와 같이 50~80% 임계값을 이용하여 평가하지만 소동물 극성지도에서는 Table 3의 결과와 같이 절대치 임계값을 30~40%로 낮추어 평가하는 것이 조직학적 데이터와 비슷한 결과를 획득할 수 있다. 심근경색 영역의 평가시 시간 감소와 정량적 정확성을 향상

시키기 위한 자동 분할 방법으로 사용된 Otsu 알고리즘은 일반 영상에서의 이진화에는 많이 사용되고 있으나 Fig. 5에서와 같이 조직영상과 0.87의 상관계수를 나타내며 Fig. 6에서와 같이 조직영상과의 차가 절대치 임계값에 비하여 5% 이상 차이를 보였다.

이 연구에서 제시된 소동물 극성지도의 분포를 분석하여 특성에 맞는 적응적 임계값을 자동으로 설정할 수 있는 다중가우시안혼합모델(MGMM) 평가 방법은 다른 평가 방법과 비교하여 시간적 손실을 많이 줄일 수 있으며 정확한 평가를 할 수 있다. 소동물 관상동맥을 결찰하여 제작된 심

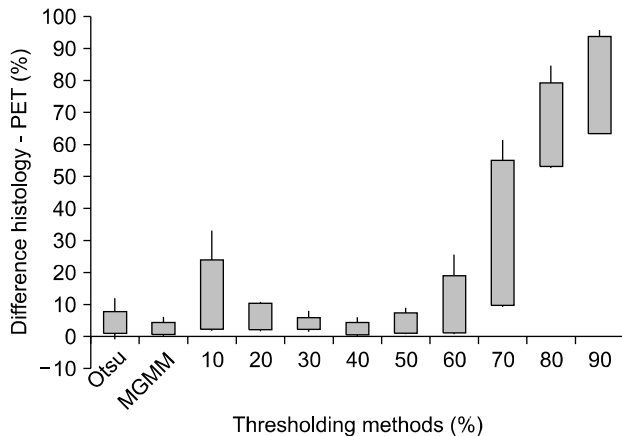


Fig. 6. The differences of percent distribution of absolute value, Otsu, MGMM method between TTC staining infarction region and PET polar map infarction region.

근경색 모델에서 심근경색영역이 전체 극성지도에서 낮은 비율인 10%이하로 구성된 분포에서는 조직학적 영상과 비교하여 가장 적은 차이(0.59%)를 보이는 절대치 30%와 40% 임계값보다 다중가우시안모델을 이용한 평가 방법이 더욱 더 적은 차이(0.006%)를 보였다(Table 2). 이 결과는 심근경색영역이 작을수록 즉, 전체 화소강도 분포에서 낮은 화소강도 영역에 위치하고 있을 때에는 낮은 화소강도 영역에서 더 세분화하여 분석해야함을 의미한다. 다양한 심근경색 크기에 대하여 가우시안모델(GMM2)에서는 $1.83 \pm 2.26\%$, 3개의 가우시안분포(MGMM(3))를 이용하였을 때 $8.86 \pm 1.47\%$, 4개의 가우시안분포(MGMM(4))를 이용하였을 때 $1.76 \pm 1.36\%$ 차를 보였다. 이와 같이 여러 개의 가우시안 분포함수로 반복 수행하여 최적의 가우시안 분포 개수를 설정하는 것이 다중가우시안모델을 이용한 방법에서 중요하며 가우시안모델을 이용한 심근경색영역의 평가 결과에 따른 가우시안 분포 개수 설정 알고리즘이 추가로 연구되어야 할 것이다. 다중가우시안모델의 평가 성능향상을 위한 5개 이상의 가우시안분포함수는 계산 시간이 10분 이상 소요되며 그 결과 또한 큰 차이를 보이지 않았다.

결 론

이 연구에서는 심근경색 모델 평가를 위하여 생체영상 극성지도에서 다중가우시안혼합모델(MGMM)을 적용하여 평가하였다. 제시된 MGMM 방법은 각 극성지도에 적합한 적응적 임계값을 자동적으로 측정하여 심근경색크기를 평가함으로써 심근경색영역 평가 시간의 단축과 평가결과의

정확성을 향상시켰다. 절대치 임계값을 이용하여 소동물 심근경색 영역 평가 시에는 환자 심근영상분석과 다른 30~40% 임계값을 사용하는 것이 평가 성능을 향상시킨다. MGMM 방법은 조직학적 영상과 비교하여 가장 높은 상관 계수와 가장 적은 차이를 보여 동물의 희생 없이 생체내 심근경색영역의 크기를 평가하는데 유용한 도구로 이용될 것이다. 또한 고민감도 PET 영상과 고해상도 MRI 영상의 통합된 심근 분석기술이 연구되면 정확한 해부학적 위치와 분자 표적의 정량적 정확성이 향상되어 신생혈관생성과 줄기세포 치료효과 평가와 같은 심장 질환 연구 발전에 기여할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC: Clinical myocardial perfusion PET/CT. J Nucl Med 48:783-793 (2007)
2. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, et al: Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-Section CT in comparison to MR imaging. Radiology 247:49-56 (2008)
3. Koszegi Z, Balkay L, Galuska L, Varga J, Hegedus I, Fulop T: Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results. Comput Med Imaging Graph 31:577-586 (2007)
4. Higuchi T, Nekolla SG, Jankaukas A, et al: Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI. J Nucl Med 48:288-294 (2007)
5. Kudo T, Fukuchi K, Annala AJ, et al: Noninvasive measurement of myocardial activity concentrations and perfusion defect sizes in rats with a new small-animal positron emission tomograph. Circulation. 106:118-123 (2002)
6. Büther F, Dawood M, Stegger L, et al: List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. J Nucl Med 50:674-681 (2009)
7. Stegger L, Hoffmeier AN, Schäfers KP, et al: Accurate noninvasive measurement of infarct size in mice with high-resolution PET. J Nucl Med 47:1837-1844 (2006)
8. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, et al: Functional evaluation of myocardial viability by 99mTc tetrofosmin gated SPECT—a quantitative comparison with 18F fluorodeoxyglucose positron emission CT (18F FDG PET). Ann Nucl Med 13:135-140 (1999)
9. Maruyama A, Hasegawa S, Paul AK, et al: Myocardial viability assessment with gated SPECT Tc-99m tetrofosmin % wall thickening: comparison with F-18 FDG-PET. Ann Nucl Med 16:25-32 (2002)
10. Kudo T, Fukuchi K, Annala AJ, et al: Noninvasive measurement of myocardial activity concentrations and perfusion defect sizes in rats with a new small-animal positron emission tomograph. Circulation 106:118-123 (2002)
11. Giorgetti A, Marzullo P, Sambuceti G, et al: Base-

- line/post-nitrate Tc-99m tetrofosmin mismatch for the assessment of myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison with baseline Tc-99m tetrofosmin scintigraphy/FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol* 11:142-151 (2004)
12. **Thomas D, Bal H, Arkles J, et al:** Noninvasive assessment of myocardial viability in a small animal model: comparison of mri, spect, and pet. *Magn Reson Med* 59:252-259 (2008)
 13. **Sherif HM, Saraste A, Weidl E, et al:** Evaluation of a novel ^{18}F -labeled positron-emission tomography perfusion tracer for the assessment of myocardial infarct size in rats. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:77-84 (2009)
 14. **Lautamaki R, Schuleri KH, Sasano T, et al:** Integration of infarct size, tissue perfusion, and metabolism by hybrid cardiac positron emission tomography/computed tomography: evaluation in a porcine model of myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2:299-305 (2009)
 15. **Slomka PJ, Fieno D, Thomson L, et al:** Automatic detection and size quantification of infarcts by myocardial perfusion SPECT: clinical validation by delayed-enhancement MRI. *J Nucl Med* 46:728-735 (2005)
 16. **Rosendahl L, Blomstrand P, Heiberg E, et al:** Computer-assisted calculation of myocardial infarct size shortens the evaluation time of contrast-enhanced cardiac MRI. *Clin Physiol Funct Imaging* 28:1-7 (2008)
 17. **Woo SK, Lee TS, Kim KM, et al:** Anesthesia condition for ^{18}F -FDG imaging of lung metastasis tumors using small animal PET. *Nucl Med Biol* 35:143-150 (2008)
 18. **Otsu N:** A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Sys Man Cyber* 9:62-66 (1979)
 19. **Huang ZK, Chau KW:** A new image thresholding method based on Gaussian mixture model. *Appl Math Comput* 205:899-907 (2008)

Quantitative Assessment Technology of Small Animal Myocardial Infarction PET Image Using Gaussian Mixture Model

Sang-Keun Woo*, Yong Jin Lee*, Wonho Lee*, Min Hwan Kim*, Ji Ae Park*, Jin Su Kim*, Jong Guk Kim*, Joo Hyun Kang*, Young Hoon Ji[†], Chang Woon Choi[‡], Sang Moo Lim[‡], Kyeong Min Kim*

*Molecular Imaging Research Center, [†]Division of Radiation Cancer Research, [‡]Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

Nuclear medicine images (SPECT, PET) were widely used tool for assessment of myocardial viability and perfusion. However it had difficult to define accurate myocardial infarct region. The purpose of this study was to investigate methodological approach for automatic measurement of rat myocardial infarct size using polar map with adaptive threshold. Rat myocardial infarction model was induced by ligation of the left circumflex artery. PET images were obtained after intravenous injection of 37 MBq ¹⁸F-FDG. After 60 min uptake, each animal was scanned for 20 min with ECG gating. PET data were reconstructed using ordered subset expectation maximization (OSEM) 2D. To automatically make the myocardial contour and generate polar map, we used QGS software (Cedars-Sinai Medical Center). The reference infarct size was defined by infarction area percentage of the total left myocardium using TTC staining. We used three threshold methods (predefined threshold, Otsu and Multi Gaussian mixture model; MGMM). Predefined threshold method was commonly used in other studies. We applied threshold value from 10% to 90% in step of 10%. Otsu algorithm calculated threshold with the maximum between class variance. MGMM method estimated the distribution of image intensity using multiple Gaussian mixture models (MGMM2, ... MGMM5) and calculated adaptive threshold. The infarct size in polar map was calculated as the percentage of lower threshold area in polar map from the total polar map area. The measured infarct size using different threshold methods was evaluated by comparison with reference infarct size. The mean difference between with polar map defect size by predefined thresholds (20%, 30%, and 40%) and reference infarct size were 7.04±3.44%, 3.87±2.09% and 2.15±2.07%, respectively. Otsu verse reference infarct size was 3.56±4.16%. MGMM methods verse reference infarct size was 2.29±1.94%. The predefined threshold (30%) showed the smallest mean difference with reference infarct size. However, MGMM was more accurate than predefined threshold in under 10% reference infarct size case (MGMM: 0.006%, predefined threshold: 0.59%). In this study, we was to evaluate myocardial infarct size in polar map using multiple Gaussian mixture model. MGMM method was provide adaptive threshold in each subject and will be a useful for automatic measurement of infarct size.

Key Words: ¹⁸F-FDG PET, Myocardial infarction rat, Polar map, Adaptive threshold, Gaussian mixture model