

## 실험 개에서 Rb-82 심근 Dynamic PET 영상을 이용한 국소 심근 혈류 예측의 기본 모델 연구

서울대학교병원 핵의학과, 진단방사선과\*, 내과\*\*

곽철은 · 이동수 · 강건욱 · 황은경 · 정재민  
장기현\* · 정준기 · 이명철 · 서정돈\*\* · 고창순

= Abstract =

### A Study on the Estimation of Regional Myocardial Blood Flow in Experimental Canine Model with Coronary Thrombosis using Rb-82 Dynamic Myocardial Positron Emission Tomography

Cheoleun Kwark, Ph.D., Dong Soo Lee, M.D., Keon Wook Kang, M.D., Eun Kyung Hwang, B.S.  
Jae Min Jeong, Ph.D., Kee Hyun Chang, M.D.\*, June-Key Chung, M.D.  
Myung Chul Lee, M.D., Joungdon Seo, M.D.\*\* and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, Diagnostic Radiology\* and Internal Medicine\*\*,  
Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

This study investigates a simple mathematical model for the quantitative estimation of regional myocardial blood flow in experimental canine coronary artery thrombosis using Rb-82 dynamic myocardial positron emission tomography. The coronary thrombosis was induced using the new catheter technique by narrowing the lumen of coronary vessel gradually, which finally led to partial obstruction of coronary artery. Ten Rb-82 dynamic myocardial PET scans were performed sequentially for each experiment using our 5, 10 and 20 second acquisition protocol, respectively, and three regions of interest were drawn on the transaxial slices, one on left ventricular chamber for input function and the other two on normal and decreased perfusion segments for the flow estimation in those regions. Single compartment model has been applied to the measured sets of regional PET data, and the rate constants of influx to myocardial tissue were calculated for regional myocardial flow estimates with the three parameter fits of raw data by the Levenberg-Marquardt method. The results showed that, (1) single compartment model suggested by Kety-Schmidt could be used for the simple estimation of regional myocardial blood flow, (2) the calculated regional myocardial blood flow estimates were dependent on the selection of input function, which reflected partial volume effect and left ventricular wall motion, and (3) mathematically fitted input and tissue time activity curves were more suitable than the direct application of the measured data in terms of convergence.

**Key Words:** Rb-82 dynamic myocardial PET, Regional myocardial blood flow, Single compartment model, Convergence

## 서 론

허혈성 심장질환의 정량적 평가 및 진단을 위하여 Tc-99m 표지 Sestamibi나 Tl-201을 이용한 심근 단 일광자방출 전산화단층촬영(single photon emission computed tomography ; SPECT)등이 보편적으로 사용되어 왔으나, 양전자 단층촬영(positron emission tomography ; PET)의 출현으로 심근혈류에 의한 혈류의 측정은 물론 포도당대사등 심근의 생화학적, 기능적 평가가 동시에 가능해졌다. 이외에도 국소 심근혈류(regional myocardial blood flow ; rMBF)를 측정하는 여러 방법이 보고되었으나<sup>1-5)</sup>, 비관혈적인 심근혈류 측정방법으로서의 표준이 미확립되어 있어 PET을 이용한 다양한 접근방법이 연구되어 왔다. 심근혈류 측정을 위한 PET 추적자로는 사이클로트론에서 생산되는 O-15 표지 물( $H_2^{15}O$ )과 N-13 표지 암모니아( $^{13}NH_3$ )등이 사용되어 왔으며, 발생기에서 생산되는 Rb-82를 이용한 심근혈류 측정방법도 보고된 바 있다.

심근혈류 측정을 위하여 사용되어 온 PET 추적자 중 가장 널리 연구되어진 추적자는 O-15 표지 물과 N-13 표지 암모니아인데, 현재까지 보고된 혈류측정 모델은 비교적 단순한 선형모델(linear model)이므로 관심영역 설정시의 부분체적효과(partial volume effect)나 좌심실 심근벽운동(left ventricular wall motion)에 의한 방사능 흘러넘침(spill-over)등의 시스템적인 오차요인이 많아, 추적자보다는 역동적분방법(dynamic integration method), 적분투사방법(integrated projection method), 가중적분법(weighted integration technique) 등 모델의 해석 및 최적분석 방법을 위한 연구가 계속되어 왔다<sup>6-8)</sup>. 이러한 연구방법들은 모델의 입력함수(input function)로서 작용하는 동맥내 방사능의 측정이나 심근조직에서의 방사능 분포등 현실적으로 정확히 측정하거나 예측하기가 어려운 변수들을 구획모델(compartment model)등으로 가장 적절히 묘사하므로써 심근혈류 측정의 정확도 및 정밀도를 높이고자 하였으나, 연구자들이 실험에 사용한 PET 시스템의 기기적 특성에 따라 변화할 수 밖에 없는 요소를 안고 있어 단순한 모델인 Kety-Schmidt의 선형모델이 현재까지도 연구되어 지고 있

다.

따라서 본 연구에서는 실험 개를 이용한 관상동맥 혈전증 모델과 Rb-82 dynamic PET 영상을 이용한 심근혈류 측정방법을 고안하여 기초연구를 수행하였다. 심근혈류 예측 모델로는 Kety-Schmidt의 선형모델을 사용하였으며, 이중적분방법(double integration method)을 이용하여 심근혈류에 등가한 심근내 방사능 유입계수(influx or rate constant)를 분석하여 보았다.

## 대상 및 방법

동물실험용 잡견에 도관법을 이용하여 관상동맥 구경의 점진적 협착에 의한 혈전증을 유도하고 Rb-82 dynamic PET 스캔을 시행하였다.  $^{82}Sr-^{82}Rb$  발생기(EBCO Inc., Vancouver, Canada)에서 생산된 총 10-20mCi(370-740MBq)의 Rb-82를 80초간 정맥내 연속주사(constant infusion)하였으며, ECAT EXACT 47(Siemens-CTI, Knoxville, U.S.A.) PET 스캐너로 주사후 40초부터 5, 10 및 20초 간격으로 각각 10 frame씩 총 30 frame, 128x128 매트릭스 크기의 dynamic PET 영상을 얻었다. 차단주파수 0.4인 Hanning 여과기를 이용하여 매 frame당 47개의 횡단면상을 구성하고 30 frame의 횡단면상을 합하여 정적영상을 구성하였다.

정적영상에서 좌심실중앙에 직경이 좌심실크기의 70%에 해당하는 원형 관심영역을 설정, 30 frame에 대한 시간-방사능 곡선을 구하여 입력함수로 사용하였으며, 정적영상에서 관류결손이 보이는 영역과 정상인 영역에 심근두께의 70%인 직경으로 각각 원형 관심영역을 그려 심근 시간-방사능 곡선을 구하였다.

심근 혈류 측정에 사용된 Kety-Schmidt의 선형모델은 다음과 같다.

$$\frac{dC_c(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_c(t) \dots\dots\dots(1)$$

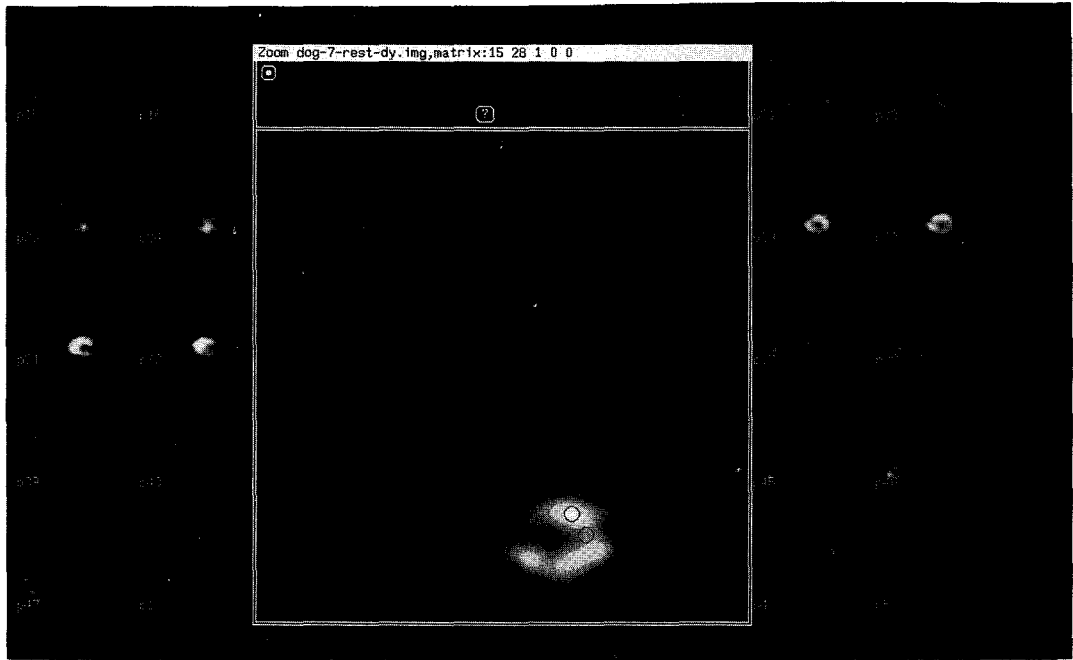
$C_a(t)$  : 좌심실에서의 붕괴보정된 시간-방사능 곡선

$C_c(t)$  : 심근에서의 붕괴보정된 시간-방사능 곡선

$K_1$  : 유입계수(혈류)

$k_2$  : 유출계수(혈류/분포체적)

이 식에서 유입계수는 심근으로의 혈류유입량을 반영하며 유출계수는 혈류유입량을 방사능의 분포체적



**Fig. 1.** Rb-82 dynamic myocardial PET images in experimental dog and three circular regions of interest for input function in left ventricle and for normal/defect regions.



**Fig. 2.** Statically composed image of Fig. 1 for the selection of three regions of interest.

(volume of distribution ; Vd)으로 나눈 값이다. 식 (1)의 양변을 각각 시간에 대하여 2회 적분한 후  $k_2 = K_1/Vd$ 를 대입하여 다음의 식 (2)를 얻고,

$$\int_0^T C_1(t)dt = K_1 \int_0^T dt \int_0^t C_a(u) du - \int_0^T dt \int_0^t C_1(u) du \quad (2)$$

$K_1$ 에 대하여 정리하면 다음과 같다.

$$K_1 = \frac{\int_0^T C_1(t) dt}{\int_0^T dt \int_0^t C_a(u) du - \frac{1}{Vd} \int_0^T dt \int_0^t C_1(u) du} \quad (3)$$

좌심실 농도계수  $C_a(t)$ , 심근 농도계수  $C_1(t)$ 는 위에서 구한 시간-방사능 곡선을 이용하였고 본포체적은 1로 가정하였다.

### 결 과

분석에 사용된 Rb-82 dynamic PET 영상과 관심영역을 설정하기 위하여 frame간 합성된 정적영상을 Fig. 1과 2에 보였다. 혈류모델의 입력함수로서 좌심실에 좌심실 크기의 70%에 해당하는 원형 관심영역을 그려 시간-방사능 곡선을 구하였으며, 심근 관심영역은 심근두께의 70%인 원형 관심영역을 정상심근영역과 관류가 감소된 심근에 그려 시간-방사능 곡선을 구하였다. 좌심실에서 측정된 입력함수와 정상 심근 및 관류결손 심근영역에서의 시간-방사능 곡선은 각각 Fig. 3, 4, 및 Fig. 5와 같고 Levenberg-Marquardt 방법에 의하여 곡선분석된 결과를 이용하여 위의 혈류모델을 분석하였다. 동일한 영상에서 관심영역의 설정을 반복시행한 후 최소 지수함수 회귀오차를 보이는 다중 지수함수의 차수를 구하였고 이로부터 Fig. 1의 영상에서 계산된 심근혈류는 정상심근에서 1.16 ml/min/gr, 관류결손부위에서 0.03 ml/min/gr이었다.

### 고 찰

국소 심근 혈류 측정에 의한 허혈성 심장 질환의 정량적 평가 연구는 SPECT와 더불어 PET이 임상적으로 이용되면서 다양한 모델적 접근방법으로 활발히 진

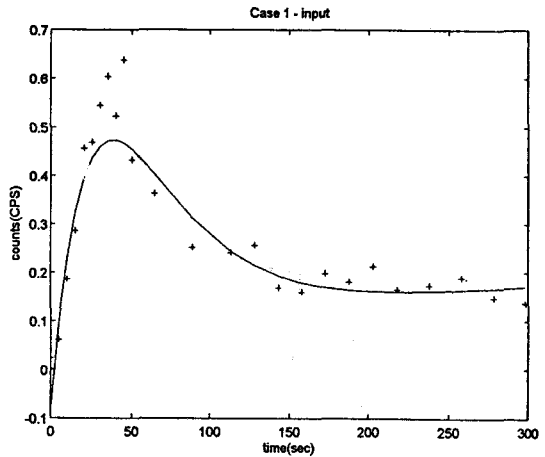


Fig. 3. Measured data(+) and fitted curve(-) by Levenberg-Marquardt method for left ventricular input function.

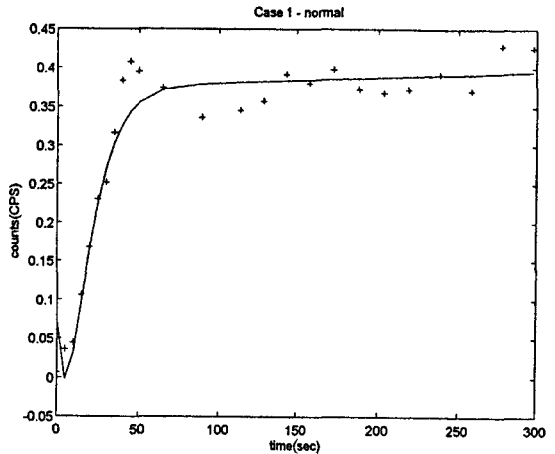


Fig. 4. Measured data(+) and fitted curve(-) by Levenberg-Marquardt method for normal myocardial region.

행되어 왔다. Tc-99m 표지화합물 또는 Tl-201 SPECT에 의한 정성적, 정량적 심근혈류 평가는 짧은 시간간격으로 표지화합물의 역동학을 촬영할 수 있는 dynamic SPECT가 사용된다면 모델접근의 견지에서 가능한 방법이지만 현재까지 보고된 정량적 평가 연구는 PET에 비하여 상대적으로 적다. 저자들은 최근 도입된 PET을 이용하여 Rb-82 dynamic PET 영상과 Kety-Schmidt의 선형모델을 이용한 비관혈적 국소 심근혈류 측정방법을 시행하여 보았다. 혈류 측정을 위한 많은 연구에서 지적되었듯이 평가모델의 변수인

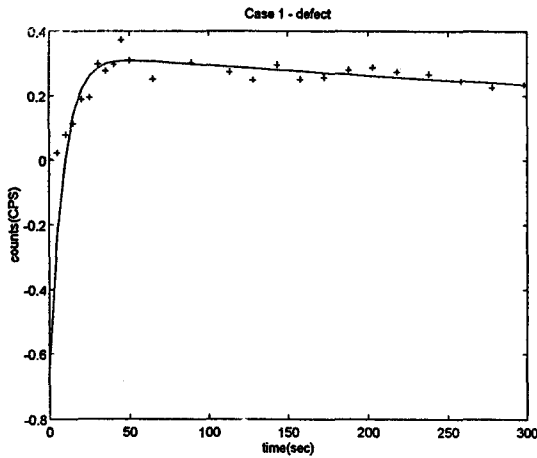


Fig. 5. Measured data(+) and fitted curve(-) by Levenberg-Marquardt method for region of perfusion defect.

입력함수는 심근 관심영역 설정에서의 부분체적효과와 심근벽운동에 의한 오차와 함께 혈류측정모델의 정확도와 재현성(reproducibility)에 커다란 오차요인으로서 작용한다<sup>9,10</sup>). 입력함수로서 직접 동맥에서 일정한 시간간격으로 채취된 혈액을 계수하여 실제 입력함수인 시간-방사능곡선을 구하는 방법이 초기에 사용된 바 있으나, 짧은 시간동안에 수차례의 혈액을 채취하여 계수해야 하는 등 방법적인 번거로움과 이로 인한 추가적인 측정오차때문에 영상에서 직접 입력함수를 구하고자 하는 노력이 있어 왔다<sup>11</sup>).

영상에서 입력함수를 구하는 방법 역시 좌심실에서 입력함수를 얻는 방법이 적절하지만 관심영역 설정시의 부분체적효과와 심근벽운동때문에 야기되는 방사능 홀러넵침이 입력함수에 포함되어, 가능한 한 크게 관심영역을 설정하여 실제 입력함수에 접근하는 시간-방사능 곡선을 구해야 하는 방법적인 문제에 제한이 되어 왔다. 따라서 이러한 오차요인을 줄이고자 하는 연구가 진행되고 있는데, 부분체적효과는 PET 기기의 해상도등에 의존하는 것으로서 아직까지 확립된 최적방법은 없으나, 심근벽운동에 의한 오차는 입력함수를 좌심방에서 구하고 좌심방-좌심실간의 시간지연을 보정하여 적용하는 방법이 시도되고 있다. 그러나 dynamic PET 영상을 이용하는 경우 각 frame당 계수가 정적영상에 비하여 적어지기 때문에 좌심방에서 입력함수를 구하기가 용이하지 않은 난점이 있으며, 좌

심방과 좌심실간의 시간지연을 구하는데도 convolution 방법등의 추가적인 데이터 처리가 필요하다. 본 연구에서 저자들은 Rb-82의 짧은 반감기와 심근 PET 영상의 낮은 계수율때문에 좌심실에서 입력함수를 구하는 방법을 사용하였으며, 관심영역의 크기를 좌심실크기의 70%로 하여 심근벽운동효과를 줄이고자 하였다.

Dynamic PET 영상은 단시간에 여러 frame의 방대한 데이터를 저장해야 하기때문에 한정된 컴퓨터 메모리로는 모든 frame을 저장할 수 없으며, frame당 촬영시간을 너무 작게 하면 계수율이 낮아 관심영역을 설정할 수 없기 때문에 본 연구에서는 5, 10 및 20초의 불연속 시간간격으로 데이터를 얻은 후 선형보간(linear interpolation)을 적용하여 5초의 시간해상도를 갖는 데이터를 사용하였다.

방사능의 섭취와 제거 모델에서는 지수함수에 의한 보간방법이 선형보간법에 비하여 우월하나, Rb-82와 같이 반감기가 짧고 제거시간이 빠른 경우에는 충분한 시간이 지난 후에는 선형적 보간방법을 적용할 수가 있겠다. 또한 측정데이터를 혈류모델에 적용하는 경우 dynamic PET 영상의 각 frame내 계수는 항상 균일하지는 않다. 따라서 측정 관심영역 데이터를 그대로 적용하는 경우 혈류측정모델이 수렴하지 않는 점을 보완하기 위하여 Levenberg-Marquardt 방법에 의하여 측정데이터를 다중 지수함수로 곡선정합하므로서 비교적 안정된 혈류예측이 가능하였다.

PET을 이용한 혈류측정 모델은 Patlak등이 제안한 바 있는 선형회귀방법이 보편적으로 사용되어 왔으나, 본 연구에서는 Kety-Schmidt 방법에 이중적분법을 적용하여 혈류를 측정하는 방법을 모색하였다. 이중적분법은 선형회귀방법에 비하여 혈류와 심근섭취간의 선형적 가정을 배제하기 때문에 보다 용이하고 정확한 방법이 될 수 있으며 이에 관한 비교 연구가 수행되어야 할 것이다.

## 요 약

Rb-82 dynamic PET과 이중적분법에 의한 국소 심근 혈류측정 연구를 시행하고자 실험 개를 이용한 심근 혈전증 모델에서 좌심실 입력함수에 의한 정상 및 관류결손 심근에서의 혈류를 측정하였다. 이중적분

법이 선형회귀모델에 의한 혈류측정방법에 비하여 실현이 간단하고 심근내 혈류가 선형적인 가정을 배제할 수 있어 더욱 정확한 방법이 될 수 있음을 확인하였다.

## REFERENCES

- 1) Herrero P, Markham J, Shelton ME, et al: *Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with Rubidium-82 and positron emission tomography. Circulation 82(4):1377-1386, 1990*
- 2) Herrero P, Markham J, and Bergman SR: *Quantitation of myocardial blood flow with H215O and positron emission tomography-Assessment and error analysis of a mathematical approach. J Comp Assist Tomo 13(5):862-873, 1989*
- 3) Lammertsma AA, Silva RD, Araujo L, et al: *Measurement of regional myocardial blood flow using C15O2 and positron emission tomography-comparison of tracer models. Clin Phys Physio Meas 13(1):1-20, 1992*
- 4) Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, et al: *Direct comparison of N-13 ammonia and O-15 water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microsphere. Circulation 87(2):512-525, 1993*
- 5) Schelbert HR: *Cardiac PET-Microcirculation and substrate transport in normal and diseased human myocardium. Ann Nucl Med 8(2):91-100, 1994*
- 6) Lammertsma AA, Frackowiack RSJ, Hoffman JM, et al: *The C15O2 build-up technique to measure regional cerebral blood flow and volume of distribution of water. J Cereb Blood Flow Metab 9:461-470, 1989*
- 7) Lammertsma AA, Cunningham VJ, Deiber MP, et al: *Combination of dynamic and integral methods for generating reproducible functional CBF images. J Cereb Blood Flow Metab 10:675-686, 1990*
- 8) Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, et al: *Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and 15O water. J Cereb Blood Flow Metab 3:141-153, 1983*
- 9) Hoffman EJ, Huang SC, and Phelps: *Quantitation in positron emission tomography-Effect of object size. J Comp Assist Tomo 3(3):301-308, 1979*
- 10) Raylman RR, Caraher JM, and Hutchins GD: *Sampling requirements for dynamic cardiac PET studies using image-derived input functions. J Nucl Med 34(3):440-447, 1993*
- 11) Herholz K and Patlak CS: *The influence of tissue heterogeneity on results of fitting nonlinear model equations to regional tracer uptake curves-With an application to compartment models used in positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 7:214-229, 1987*