

심근관류영상을 위한 심근부하 방법 및 검사 프로토콜

충남대학교 의과대학 핵의학교실
김성민

Stress Testing and Imaging Protocols for Myocardial Perfusion Studies

Seong Min Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Since ^{201}Tl was introduced as a myocardial perfusion imaging agent in the early 1970s, scintigraphic evaluation of myocardial perfusion for the diagnosis of coronary artery disease is a valuable noninvasive diagnostic imaging modality. Stress radionuclide myocardial perfusion imaging is widely accepted to have high diagnostic and prognostic use in the assessment of patients with known or suspected coronary artery disease. With wise use of this noninvasive imaging technique, more patients are referred for stress perfusion imaging. Until now various protocols for stress testing and myocardial imaging were developed and used in worldwide. This article presented various protocols of stress testing and myocardial imaging for clinical use. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(3):179-195)

Key Words: Myocardial perfusion, stress testing, exercise, pharmacologic stress, myocardial perfusion scintigraphy, imaging protocol, thallium 201, Tc-99m tracers

서 론

심근관류 평가를 위해 1970년대에 ^{201}Tl 이 심장영상에 사용되기 시작된 이래 심근관류신티그라피는 심장의 관동맥 질환(coronary artery disease; CAD)이 진단되었거나 의심되는 환자의 평가에 있어 중요한 역할을 하고 있다. 또한 1980년 중반 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tracer 들의 개발로 부하심근관류영상검사(stress myocardial perfusion image; MPI)는 CAD이 있거나 의심되는 환자의 평가에 있어 높은 진단적 그리고 예후 예측 능력을 보여 CAD 환자의 진단, 치료효과 및 예후 판정, 추적관찰에 기본 검사로 인정받고 있으며, 이에 따라 많은 환자들이 이러한 부하 MPI 같은 비침습적 영상검사를 더 많이 시행하게 되었다.¹⁻³⁾

지금까지 다양한 부하검사 방법 및 MPI 영상 protocol 들이 개발되어 널리 사용되고 있다. 이에 MPI 검사에서 사용되는 다양한 심근부하 방법과 검사 프로토콜을 정리하여

필요한 검사법을 적용하는데 도움을 주고자 한다.

부하 검사(Stress testing)

부하검사법 중 가장 생리적인 검사법인 운동부하법이 주로 사용되나, 고령, 신체적 장애 그리고 환자가 가지고 있는 다양한 질병 및 병증으로 인한 신체적 한계 때문에 심장부하를 줄 정도의 필요한 운동을 충분히 하지 못하는 경우가 늘어나면서 약물부하검사가 급격하게 늘고 있다. 미국의 경우 이미 2002년도에 MPI 검사 환자 중 40%이상에서 약물부하검사를 시행하고 있고, 일부에서는 60%를 넘는 경우도 있다. 국내에서는 많은 병원에서 약물부하검사를 시행하고 있으며, 그 비율이 미국보다 높다. 이에 MPI 검사에서 사용되는 다양한 심근부하 방법을 정리하였다.

심장혈관의 자기조절과 심근혈류예비능(autoregulation and coronary flow reserve) 심근관류영상은 안정시 심근관류 뿐만 아니라 부하시 심근관류예비능의 이상을 평가할 수 있으나, 현재 많이 사용되고 있는 감마카메라용 방사성의약품들을 이용하는 경우 절대 정량화에 적합하지 않으므로 심근관류 및 심근관류예비능 평가에는 관류의 상대적 차이를 평가한다.

정상의 경우 심근관류를 결정하는 제일 중요한 인자는 심근의 산소소모도이다.^{4,5)} 심근의 산소추출율은 대개 일정

- Received: 2009. 6. 15. • Revised: 2009. 6. 22.
- Accepted: 2009. 6. 24.
- Address for reprints: Seong-Min Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Chungnam National University Hospital, 33 Munhwaro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: 82-42-280-7509, Fax: 82-42-221-0355/280-7202
E-mail: smineekim@empal.com

Table 1. Characteristics of Stress Ischemic Endpoints

Perfusion	Wall motion
Initial event in the ischemic cascade	Follows induced perfusion abnormality
Does not require ischemia	Requires ischemia
Specific indicator of ischemia or ischemic potential	Nonspecific indicator of ischemia
Not significantly affected by loading conditions	Affected by loading conditions
Not significantly affected by resting wall motion abnormalities	Affected by resting wall motion abnormalities
Not generally affected by conduction abnormalities	Affected by conduction abnormalities

*From Botvinick EH. Med Clin N Amer 1995 and J Nucl Med Technol 2009^{14,15)}

한데 심근에 필요한 일정한 양의 산소를 공급하기 위하여 자율신경계 및 혈관내피세포에서 분비하는 다양한 물질에 의해 심장혈관의 내경을 조절함으로써 다양한 혈관 압력에 따라 심근혈류를 유지한다.^{5,6)} 하지만 심장혈관 협착이 있는 경우에는 협착 원위부 혈관에서는 관류 압력이 감소하기 때문에 원위부 혈관의 저항을 감소시켜 혈관의 관류 압력을 유지하며 이것을 혈류 자동조절능이라고 한다. 이러한 안정시 관류압은 심장 관동맥혈관의 내경감소가 정상 85-90% 에 이를 때까지 유지되는데 그 이상이 되면 안정시에도 필요한 관동맥관류를 유지할 수 없게 된다.^{7,8)}

신체 운동시에는 심근부하 때문에 심근의 산소소모가 증가하게 되는데 자율조절기능에 따라 심근의 산소소모량을 충족할 정도로 관류가 증가하게 되며, 안정시의 3-4배 가량 까지 증가한다. 하지만 관동맥의 협착이 있는 경우 협착 원위부 혈관은 협착 정도에 따라 안정시 관류 증가를 위해 혈류예비능을 이미 정점에 도달하였기 때문에 더 이상의 혈류 증가는 없게 되므로 상대적으로 협착 원위부 혈관 영역에서는 혈류가 감소하게 된다. 이러한 경우 심근의 산소소모에 필요한 만큼의 혈류를 공급하지 못하게 되어 심근허혈이 발생하게 된다.

부하검사에 사용되는 약제인 dobutamine의 경우도 신체 운동시처럼 심근부하와 심근의 산소소모를 증가시키므로 이와 유사한 효과를 나타내며 심근허혈을 유발한다. 하지만 혈관확장제(adenosine, dipyridamole, etc.)들의 경우 협착 혈관의 원위부 혈관에 비해 정상 혈관의 확장이 매우 증가하기 때문에 관류 차이를 보이고, 관류의 차이에 따른 심근 세포내에 방사성의약품의 농도 차이를 보이게 되므로 영상 진단이 가능하게 한다. 혈관확장제를 투여 하는 경우 심근 부하와 심근의 산소소모를 증가시키지 않기 때문에 심근허혈은 대개는 발생하지 않는다.

Coronary steal 혈관확장제는 대부분의 경우 단순한 혈류 이질성(heterogeneity of blood flow)만을 유발하지만 일부에서는 협착 혈관의 원위부에 공급되는 혈류가 정상 혈관으로 빠져 나가는 coronary steal 현상이 발생하게 된

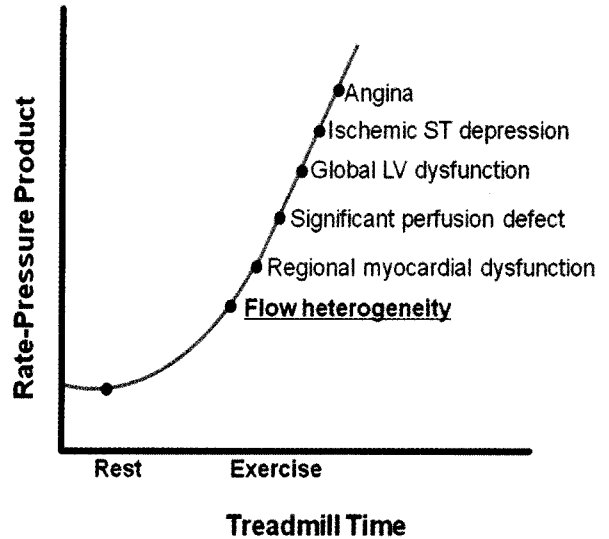


Figure 1. This schematic presentation is ischemic cascade from flow heterogeneity to angina depending on coronary flow (From Beller GA¹⁵⁾).

다.⁹⁻¹¹⁾ 이러한 coronary steal은 측부 순환(collateral circulation)에 의존하는 병소의 경우와 심내막하부(subendocardium)에서 심외막하부(subepicardium)로 혈류가 빠져나가는 경우에 발생할 수 있다.¹²⁾ 이러한 coronary steal 현상으로 인해 전형적인 증상과 ECG 변화를 동반하는 심근허혈이 발생할 수 있으며, 이런 경우 심각한 다혈관 질환을 의심해야 한다.

부하검사의 종류 부하검사에는 크게 운동부하검사(exercise stress testing)와 약물부하검사(pharmacologic stress testing)가 있으며, 약물 부하검사는 혈관확장제(vasodilators)와 합성부교감신경흥분제(synthetic catecholamines)를 사용하는 경우로 나뉜다. 최근에는 혈관확장제 투여와 약한 강도의 운동부하검사를 동시에 시행하는 결합부하검사(combined stress testing)가 이용되기도 한다.

부하검사의 목적 CAD가 있는 환자에서 모든 형태의 부하검사의 목적은 심근의 충혈반응의 정도와 적정성을 평가

Table 2. Methods to Test the CoroNary Flow Reserve (CFR)

Direct tests of CFR (vasodilator stress agents)	Indirect tests of CFR (exercise/dobutamine)
Seek to provoke flow heterogeneity Best suited for perfusion endpoint	Seek to provoke ischemia (perfusion or wall motion abnormality) Fits either perfusion or function ischemic endpoint (must be used with wall motion endpoint)
Less likely influenced by antianginal drugs Strongest, most reproducible, tests of CFR	Vary in ability to augment flow demands and test CFR Permit serial function analysis

*From Botvinick EH. Med Clin N Amer 1995 and J Nucl Med Technol 2009^{14,15)}

하고 관동맥관류 증가 정도(관동맥 혈류예비능 the coronary flow reserve: CFR)를 평가하는데 있다. 부하검사는 관동맥의 혈류 요구와 공급 사이의 불균형으로 인해 발생하는 심근허혈 표시자 또는 종료점과 그와 관련한 증상이나 징후를 유발하거나 찾아낸다. 이러한 증상들은 유발된 심근허혈의 정도와 기간에 따라 연속적으로 발생하는데 이것을 ischemic cascade 라고 한다(Fig. 1).¹³⁾ 이러한 ischemic cascade는 관류 이상에서부터 시작하여 부분적인 심근부전, 확실한 관류 결손, 전체적인 심근부전, 심전도의 ST segment depression 그리고 흉통까지 순차적으로 발생한다.²⁾ 여기서 MPI에서 주로 사용하는 부하 관류 종점(stress perfusion endpoint)인 심근관류의 비균질성 증가는 심초음파나 MRI에서 이용하는 기능 허혈 종점(the functional ischemic endpoint)인 심근벽 운동이상과 비교하여 조기에 출현함으로 진단에 장점이 있다(Table 1).¹⁴⁻¹⁶⁾

부하검사의 선택 부하검사 중 운동부하와 dobutamine은 관류 또는 기능적 종점을 평가하나, 혈관확장제는 관류 정점을 평가하고 대개 심근허혈은 유발되지 않는다. 또한, 운동 부하와 dobutamine은 관류 요구량 증가에 따른 이차적인 심장 관동맥의 관류 증가를 유발하므로 관동맥 혈류예비능(CFR)을 간접적으로 평가하는 반면, 혈관확장제는 직접적으로 심장 관동맥의 관류 증가를 유발하므로 β-차단제 같은 약물의 영향이 적다(Table 2).^{14,16)}

부하검사를 통해 관동맥 혈류예비능(CFR)을 평가하는데 운동 부하와 혈관확장제 모두 사용되고 있으며, 특히 운동능력이 저하된 환자들에서 운동부하 대신 혈관확장제를 이용한 약물부하를 실시하고 있다. 그러나 운동부하와 혈관확장제를 이용한 약물부하 검사를 비교한 결과 진단적 성능이나 예후 평가능에서 큰 차이가 없으나, 운동부하를 한 경우에서 민감도가 더 높으며 MPI에서 관류 결손이 더 크다고 알려져 있다.^{4-6,12,15)} 이는 CAD 환자에서는 심장관동맥 혈관확장에 관여하는 관동맥내피세포의 기능이 현저히 감소되어 있으므로 직접적으로 혈관을 확장시키는 혈관확

장제에 비해 혈관내피세포의 작용에 의해 혈관 확장 및 혈류 증가를 보이는 운동부하 검사에서 이러한 결과를 보인 것으로 알려져 있다. 그러므로 부하검사의 선택은 기본적으로 여러 가지 부하검사 중 적절한 운동을 할 수 있는 모든 환자에서는 운동부하검사가 우선적으로 고려된다. 하지만 고령, 신체적 장애 그리고 환자가 가지고 있는 다양한 질병 및 병증으로 인한 신체적 한계 때문에 필요한 운동을 충분히 하지 못하는 경우, 운동부하 결과에 영향을 줄 수 있는 약제를 중단하지 못하는 경우 그리고 수술전 위험도 평가 등에는 혈관확장제를 사용하는 것이 바람직하다.

1. 운동부하 검사(Exercise stress testing)

운동 부하검사는 심혈류의 기능적, 혈액동학적 수용능력과 증상을 평가하는데 가장 생리적인 검사로 부하검사를 시행하는 환자 중 적절한 운동[운동중 심박수가 연령보정 최대기대심박수(age-adjusted maximal predicted heart rate)의 85% 이상]이 가능한 모든 환자에서 1차적으로 선택된다. 운동부하 후 MPI 영상에서 약물부하에 비해 간과 장관의 추적자가 더 빨리 배출되므로 영상의 질이 더 우수하다는 장점이 있다. 그리고 안정시 비정상 ECG (ST-segment deviation)을 보인 환자에서 진단의 민감도와 특이도를 향상시킬 뿐만 아니라, 운동부하 ECG에서 관찰되는 ST-segment depression을 보이는 경우 검사전 위험도가 낮거나 중간인 환자에서 40%에 이르는 위양성 환자를 구별하는데 큰 도움이 된다.^{17,18)} ECG와 비교하였을 때 MPI 영상은 충분한 운동부하가 되지 않았을 때도 관류 결손을 보이며, 병소의 위치 및 범위와 심한 정도를 알려 줄 뿐만 아니라 장단기 심장사건을 예측하는데도 우수하다.¹⁸⁻²⁰⁾ 운동부하 검사의 적응증과 금기증은 Table 3과 Table 4에 정리하였다.²¹⁾

다양한 운동부하 검사법이 이용되고 있으며 이 중 한가지를 필요에 따라 사용한다. 중요한 점은 검사 방법이나 프로토콜에 상관없이 운동 부하는 충분한 운동 효과를 유발하고 적절한 진단을 위해서는 6-12분 이상의 지속적이고

Table 3. Indications for an Exercise Stress Test

1. Detection of obstructive coronary artery disease (CAD) in the following:
 - (a) Patients with an intermediate pretest probability of CAD based on age, gender, and symptoms.
 - (b) Patients with high-risk factors for CAD (e.g., diabetes mellitus, peripheral or cerebral vascular disease).
2. Risk stratification of post-myocardial infarction patients before discharge (submaximal test at 4-6 days) and early (symptom-limited at 14-21 days) or late (symptom-limited at 3-6 weeks) after discharge.
3. Risk stratification of patients with chronic stable CAD into a low-risk category that can be managed medically or into a high-risk category that should be considered for coronary revascularization.
4. Risk stratification of low-risk acute coronary syndrome patients (without active ischemia and/or heart failure 6-12 hours after presentation) and of intermediate-risk acute coronary syndrome patients 1-3 days after presentation (without active ischemia and/or heart failure symptoms).
5. Risk stratification before noncardiac surgery in patients with known CAD or those with high-risk factors for CAD.
6. To evaluate the efficacy of therapeutic interventions (anti-ischemic drug therapy or coronary revascularization) and in tracking subsequent risk based on serial changes in myocardial perfusion in patients with known CAD.

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

Table 4. Contraindications for Exercise Stress Testing

Absolute contraindication

1. High-risk unstable angina. (However, patients with chest pain syndromes at presentation, who are otherwise stable and pain-free, can undergo exercise stress testing.)
2. Decompensated or inadequately controlled congestive heart failure.
3. Uncontrolled hypertension (blood pressure >200/110 mm Hg).
4. Uncontrolled cardiac arrhythmias (causing symptoms or hemodynamic compromise).
5. Severe symptomatic aortic stenosis.
6. Acute pulmonary embolism.
7. Acute myocarditis or pericarditis.
8. Acute aortic dissection.
9. Severe pulmonary hypertension.
10. Acute myocardial infarction (<4 days).
11. Acutely ill for any reason.

Relative contraindication

1. Known left main coronary artery stenosis.
2. Moderate aortic stenosis.
3. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy or other forms of outflow tract obstruction.
4. Significant tachyarrhythmias or bradyarrhythmias.
5. High-degree atrioventricular (AV) block.
6. Electrolyte abnormalities.
7. Mental or physical impairment leading to inability to exercise adequately.
8. If combined with imaging, patients with complete left bundle branch block (LBBB), permanent pacemakers, and ventricular pre-excitation (Wolff-Parkinson -White syndrome) should preferentially undergo pharmacologic vasodilator stress test (not dobutamine stress test).

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

적극적인 운동이 필요하다는 점이다.

1) Treadmill exercise

운동부하 검사 중 가장 많이 사용되는 방법으로 Treadmill의 속도 및 지면경사의 상승 속도에 따라 검사법이 다양하다. 이 중 Bruce 방법은 3분 간격으로 점차 속도와 바닥 경사를 올리는 방법으로 주로 운동능력이 정상인 건강한 사람들에게 사용되며, 변형 Bruce 법은 운동 능력이 떨어지는 노년층을 위해 2단계의 준비 단계가 있다. Naughton 이나 Weber 방법은 1-2분 단위로 1-MET를 올려주는 방법으로 운동능력이 현저히 제한된 환자에 적합하다. Treadmill 운동 부하 검사 중 대표적인 4가지 방법의 프로토콜을 Table

5에 정리하였다.

2) Upright bicycle exercise

유럽에서 많이 이용되고 있으며, dynamic first-pass imaging 이나 운동부하 radionuclide angiography를 시행할 때에도 사용된다. 그러나 근육 피로로 인해 충분한 운동부하 검사가 되지 않는 경우가 종종 발생한다.

운동부하 검사의 제한점 운동부하 검사는 충분한 심박동수와 혈압 상승이 없는 환자들에서는 진단 성능이 감소한다. 대개 이런 환자들은 호흡기, 말초혈관계 또는 근골격계 이상, 운동부하 검사에 적극적이지 않은 경우 등 심장

Table 5. Details of the Four Most Commonly Used Exercise Protocols (Treadmill)

Protocol	Stage	Speed(MPH)	Grade(%)	Duration	METs
Bruce	R&R	1.2	0	-	1.9
	1	1.7	10	3:00	4.6
	2	2.5	12	3:00	7.0
	3	3.4	14	3:00	10.1
	4	4.2	16	3:00	12.9
	5	5	18	3:00	15.0
	6	5.5	20	3:00	16.9
Naughton	R&R	1.0	0	—	1.8
	1	1.0	0	2:00	1.8
	2	2.0	0	2:00	2.5
	3	2.0	3.5	2:00	3.4
	4	2.0	7	2:00	4.4
	5	2.0	10.5	2:00	5.3
	6	2.0	14	2:00	6.3
Cornell	R&R	1.7	0	—	2.3
	1	1.7	0	2:00	2.3
	2	1.7	5	2:00	3.5
	3	1.7	10	2:00	4.6
	4	2.1	11	2:00	5.8
	5	2.5	12	2:00	7.0
	6	3.0	13	2:00	8.6
	7	3.4	14	2:00	10.1
	8	3.8	15	2:00	11.6
	9	4.2	16	2:00	12.9
	10	4.6	17	2:00	14.0
Modified Bruce	R&R	1.2	0	—	1.9
	1	1.7	0	3:00	2.3
	2	1.7	5	3:00	3.5
	3	1.7	10	3:00	4.6
	4	2.5	12	3:00	7.0
	5	3.4	14	3:00	10.1
	6	4.2	16	3:00	12.9
	7	5.0	18	3:00	15.0
	8	5.5	20	3:00	16.9
	9	6.0	22	3:00	19.1

문제 이외의 이유로 운동부하가 충분하게 이루어지지 않은 경우에 발생하며, 이런 경우에는 약물부하 검사를 이용하여 MPI를 시행해야 한다.²¹⁾

검사 방법 검사전 최소 8시간은 금식 및 금연을 해야 하며, 운동하기 편안한 복장을 갖추도록 한다. 고혈압약이나 협심증약은 검사의 민감도를 떨어뜨리므로 임상적으로 가능하다면 점차 감량하여 12-48시간 동안 중단하는 것이 좋다.

검사 전 방사성의약품 주사를 위한 정맥도관을 연결하고 환자에게서 필요한 정보를 확보한다. 운동부하 검사 중에는 심박수, 혈압 그리고 ECG를 각 단계별로 그리고 증상이 나타날 경우 기록하고, 부하 검사가 끝난 후 5-10분간 그리고 증상이 없어질 때까지 지속적인 monitoring이 필요하다. 검사를 조기에 중단해야 하는 경우는 Table 6에 정리하였다.²¹⁾

운동부하의 최정점에 이르렀을 때 방사성의약품을 정맥도관에 주사하고 식염수를 추가 주입한다. 그리고 최소 1-2

Table 6. Indications for Early Termination of Exercise

1. Moderate-to-severe angina pectoris.
2. Marked dyspnea or fatigue.
3. Ataxia, dizziness, or near-syncope.
4. Signs of poor perfusion (cyanosis and pallor).
5. Patient's request to terminate the test.
6. Excessive ST-segment depression (>2 mm).
7. ST elevation (>1 mm) in leads without diagnostic Q waves (except for leads V1 or aVR).
8. Sustained supraventricular or ventricular tachycardia.
9. Development of LBBB or intraventricular conduction delay that cannot be distinguished from ventricular tachycardia.
10. Drop in systolic blood pressure of >10 mm Hg from baseline, despite an increase in workload, when accompanied by other evidence of ischemia.
11. Hypertensive response (systolic blood pressure >250 mm Hg and/or diastolic pressure >115 mmHg).
12. Technical difficulties in monitoring the electrocardiogram or systolic blood pressure.

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

Table 7. Confounders of Exercise ECG Interpretation

Resting ST-segment depression <1 mm
Left bundle branch block
Right bundle branch block
(precludes interpretation of ST-segment changes in leads V1-3)
Left ventricular hypertrophy
Digoxin
Beta blockers or calcium channel blocker (inadequate hear rate response to exercise)
Other medications (nitrates, antihypertensive agents, anti-arrhythmic agents)
Preexcitation (Wolf-Parkinson-White syndrome)
Ventricular paced rhythm

*From Satran A Nuclear Cardiology: Practical Applications²³⁾

분 정도 운동을 더 지속하도록 해야 하며, 환자의 상태에 따라서 필요하다면 운동 단계를 낮추어 필요한 운동 시간을 더 지속하도록 하는 것이 중요하다.

ECG 판독 운동 중 정상적으로 다양한 ECG 변화를 보일 수 있으며, 이는 PR, QRS, QT interval shortening과 J point or junctional depression with rapid upsloping ST-segment 등이 대표적이다. 또한 자세 변화에 의한 ST-T abnormality 증가 그리고 hyperventilation에 의한 비특이적 ST-segment 변화 등이 있을 수 있으며, 그 외 위양성 ST-segment depression (STD)을 보이는 다양한 경우가 있다(Table 7).

심근허혈 병소가 있는 경우 horizontal STD이 전형적인 소견이다. 그 외 J point로부터 60-80 msec 이후에 관찰되는 horizontal or downsloping STD $\geq 1\text{mm}$ 그리고 upsloping STD $\geq 1.5\text{ mm}$ 또한 양성소견이다(Fig. 2).^{22,23)} 심근경색의 과거력이 없는 환자에서 downsloping STD는 inferior leads에서 관찰되는 경우 위양성이 많으므로 precordial leads, 특히 V5 lead에서 보이는 경우가 더 믿을 만한 소견이다.

2. 약물부하 검사(Pharmacologic stress testing)

약물부하 MPI는 CAD이 있거나 의심되는 환자의 평가에 있어 중요한 기본 검사로 인정받고 있으며, 미국에서는 최근 시행한 MPI 중 약 50% 정도가 혈관확장제 약물부하를 시행하고 있는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 부하검사 중 약물부하 검사가 상당부분을 차지하고 있으며, 이 중 혈관확장제, 특히 adenosine 부하 검사가 대부분을 차지하고 있다. 약물부하 검사 중 adenosine의 경우 대부분 실제 심근허혈을 유발하지 않아 안전하고, 약물 반감기가 짧기 때문에 부작용 증상이 발생하더라도 별다른 처치 없이 약물 중단만으로 증상이 곧 소멸하므로 검사 종료 후 환자 관

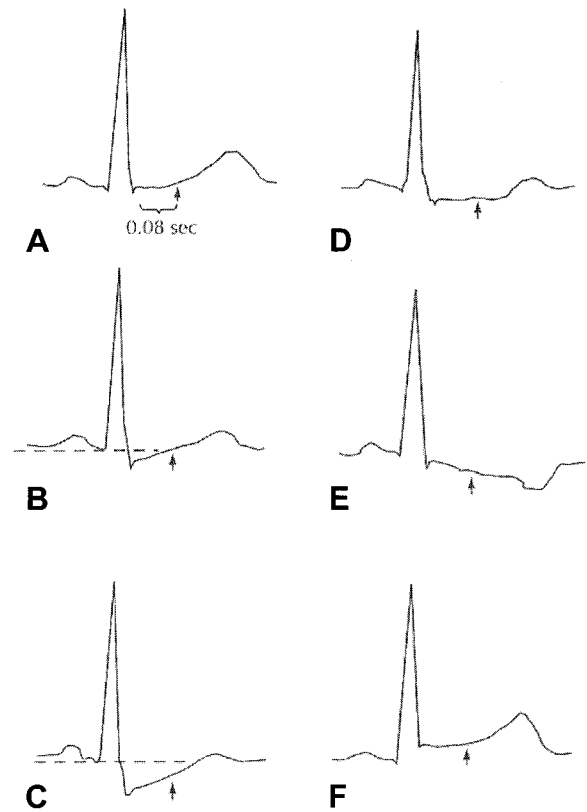


Figure 2. Potential ST-segment changes during exercise. A. Normal. B. Upsloping ST-segment depression that returns to baseline within 0.08 sec (arrow). C. Persistent upsloping ST-segment depression. D. Horizontal ST-segment depression. E. Down sloping ST-segment depression. F. ST-segment elevation. (From Tavel and Satran A^{17,23)}

찰시간이 매우 줄어들어 검사자 입장에서는 매우 편리하다. 약물부하 검사는 여러 가지 이유로 적절한 운동을 하지 못하는 환자들 뿐만 아니라 최근에는 혈관확장제 약물부하와 동시에 저강도 운동부하를 동시에 시행하는 방법이 사용되고 있어 그 적응의 범위가 매우 넓고 안전할 뿐만 아니라 사용의 편리함으로 인해 그 이용이 점점 증가하는 추세이다.

약물 부하검사의 종류 약물부하 검사는 사용하는 약물의 약리 작용에 따라 혈관확장제와 합성부교감신경흥분제인 심근수축제를 사용하는 경우로 나뉜다. 심근수축제로는 운동부하와 유사한 효과를 나타내는 dobutamine이 주로 사용되며, 혈관확장제는 비선택적 제제인 dipyridamole과 adenosine 그리고 최근에 개발된 선택적 제제인 regadenoson과 bionodeneson 등이 있다. 현재 약물부하 검사에 사용되는 대표적인 3가지 약물의 특징을 Table 8에 정리하였다.¹⁶⁾

Table 8. Physical, Chemical and Clinical Characteristics of Current Pharmacologic Stress Agents

Characteristic	Agent		
	Dipyridamole	Adenosine	Dobutamine
Source	Synthetic	Natural	Synthetic
FDA approved for stress testing	Yes	Yes	No
Mechanism	Tests CFR	Tests CFR	True ischemic stress
Action on CFR	Indirect	Direct	Indirect
Preparation	Simple	Simple	Complicated (requires trained nurse)
Dosage	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Infusion	Timed pump (may be hand titrated)	Timed/isolated intravenous source	Pump titration (requires trained nurse)
Agent duration (half-life)	Prolonged (~90 min)	Very short (12 s)	Short (2/4 min)
Intravenous line fails during infusion	Problematic	Redo	Problematic
Variable infusion rate	Tolerable	Intolerable	Intolerable
Stress-test duration	~10-12 min	~4-8 min	~20-30 min
Supervision and quality control	Modest	High	High
Patient tolerance	High	High	Moderate
Complications/ side effects	Bronchospasm/heart block	Bronchospasm/heart block	Ischemia/arrhythmia hypotension
Symptom duration	Usually brief	Brief	May be prolonged
Safety	Like exercise test	Like exercise test	Less than exercise test (only apply to selected patients)
Safety with baseline dipyridamole	Preserved	Reduced	Preserved
Antidote	Aminophylline	Discontinue	β-blocker
Speed of reversal	Minutes	Seconds	Minutes
Diagnostic indicator	Perfusion	Perfusion	Perfusion/wall motion
Prognostic value	High	High	Modest
Sensitivity with caffeine	Reduced	Reduced	Unchanged
Sensitivity with β-blocker	Reduced?	Reduced?	Reduced
Prognosis with β-blocker	Enhanced?	Enhanced?	reduced

*From Botvinick EH. Med Clin N Amer 1995 and J Nucl Med Technol 2009^{14,15)}

1) Pharmacologic Vasodilator Stress

약물부하 검사에 사용되는 혈관확장제로는 dipyridamole, adenosine 그리고 최근 미국 FDA에서 그 사용이 승인된 regadenoson이 있다. 혈관확장제들은 혈관의 심근혈관의 A2A 수용체(receptor)에 결합하여 그 작용(심근 혈관 확장)을 나타내며, methylxanthines (caffeine, theophylline, and theobromine)제제의 경쟁적 길항작용에 의해 억제 되므로 methylxanthines제제는 검사 전 반드시 중지해야 한다.

Mechanism of coronary vasodilator stress Endogenous adenosine은 혈관의 smooth muscle cell과 endothelium에서 생산·분비되며, extracellular space에서 세포내로 다시 확산되어 들어가거나 세포막 수용체와 결합한다. Adenosine의 세포막 수용체는 모두 4가지가 알려져 있으며, 결합는 수용체에 따라 다양한 효과를 나타낸다(Fig. 3).^{16,25)} 이중 심근의 cardiac specific receptor인 A2A receptor에 결합하면 adenylate cyclase의 생산을 증가시켜 cyclic adenosine momophosphate (cAMP)의 생산이 증가 되고 이로 인해 관동맥 확장이 일어난다. Exogenous dipyridamole은 adenosine의 세포 섭취를 억제함으로써 A2A

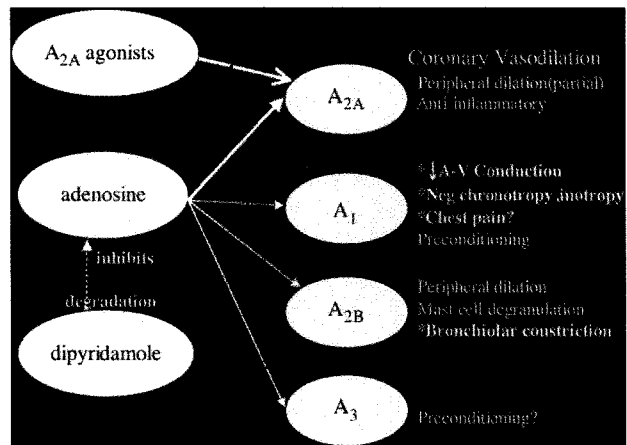


Figure 3. Four adenosine receptor subtypes—A₁, A_{2A}, A_{2B}, and A₃—have been characterized and cloned. Stimulation of these receptors accounts for varied effects on electrical conduction, vasodilation, and bronchoconstriction. Illustrated are several adenosine receptor agonists and physiologic responses that result from stimulation of selective receptor subtypes. (From Iskandrian AS and Travaini M)^{16,25)}

receptor에 결합할 수 있는 endogenous adenosine의 양을 증가시켜 혈관확장효과를 나타내며, caffeine 또는 theophylline 같은 methylxanthines는 adenosine이 결합하는 A₁, A₂ receptor에 결합하여 adenosine과 dipyridamole의 작용을 억

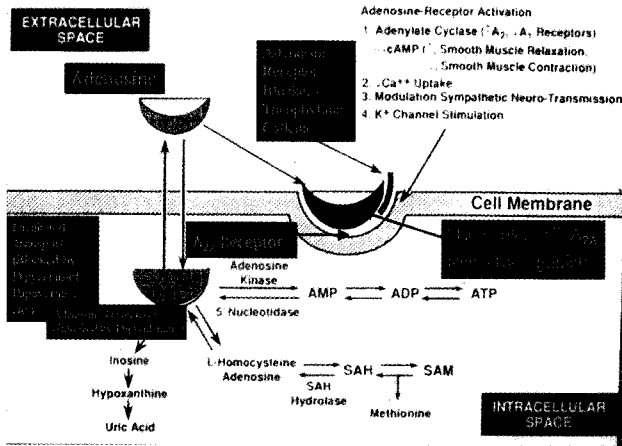


Figure 4. Mechanism of adenosine production, transport, receptor activation, and metabolism. Adenosine is synthesized intracellularly and leaves the cells to act on surface membrane receptors. Dipyridamole blocks adenosine re-entry into the cell, increasing extracellular adenosine that can bind to the receptors (From Verani MS And Travain M^{24,25}).

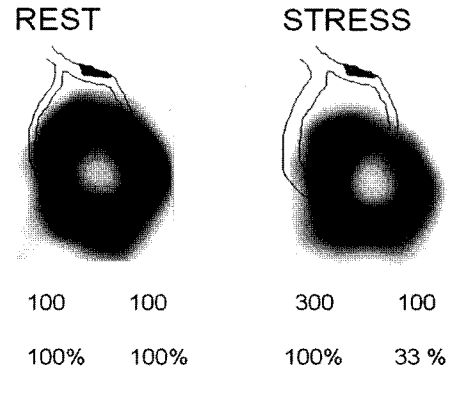


Figure 5. Schematic presentation of rest and stress myocardial blood flow. At rest, non-flow-limiting stress doses not alter regional perfusion and the representative image appears homogeneous. With vasodilator stress, limited flow reserve limits regional perfusion and creates a defect on the resulting image. (From Bom HS, CNUH)

Table 9. Indications of Adenosine Stress

1. Inability to perform adequate exercise due to noncardiac physical limitations (pulmonary, peripheral vascular, musculoskeletal, or mental conditions) or due to lack of motivation. Of note, as with exercise testing, anti-ischemic cardiac medications (including b-blockers, nitrates, and calcium antagonists) have been reported to decrease the diagnostic accuracy of vasodilator stress testing.
2. Baseline electrocardiographic (ECG) abnormalities: LBBB, ventricular pre-excitation (Wolf-Parkinson-White syndrome), and permanent ventricular pacing.
 - : Falsely positive imaging results are much less frequent with adenosine (approximately 10%) as compared to stress imaging with exercise (approximately 50%).
3. Risk stratification of clinically stable patients into low and high-risk groups very early after acute myocardial infarction (C1 day) or following presentation to the emergency department with a presumptive acute coronary syndrome.

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

Table 10. Contraindications for Adenosine Stress Testing

1. Asthmatic patients with ongoing wheezing should not undergo adenosine stress testing. (However, it has been reported that patients with adequately controlled asthma can undergo an adenosine stress test and can have pre-treatment with two puffs of albuterol or a comparable inhaler. Bronchospasm is listed as an absolute contraindication in the package insert.)
2. Second- or third-degree AV block without a pacemaker or sick sinus syndrome.
3. Systolic blood pressure <90 mm Hg.
4. Recent use of dipyridamole, dipyridamole-containing medications (e.g., Aggrenox).
5. Methyl xanthines such as aminophylline caffeine or theobromine block the effect of adenosine and should be held for at least 12 hours prior to the test. Pentoxifylline (Trental) does not appear to block the effects of adenosine.
6. Known hypersensitivity to adenosine.
7. Unstable acute myocardial infarction or acute coronary syndrome.
8. Profound sinus bradycardia (heart rates <40/min). : Relative contraindication

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

제한다(Fig. 4).^{24,25)}

Adenosine과 dipyridamole 두 약제 모두 심근 혈류량을 안정시의 3-5배까지 증가시키는데, dipyridamole은 정맥 투여 5분 후에 최대 혈관확장을 유발하고 최소 10-30분간 유지된다.²⁴⁾ Adenosine은 직접적이고 즉각적인 효과를 나타내지만 약물 반감기가 짧아 최대 혈관확장은 정맥투여 2분 후에 나타나고 정맥투여를 중지하면 곧바로 혈관확장효과

는 사라진다.²⁶⁻³⁰⁾

CAD가 없는 정상인에서는 심근 혈류량을 안정시의 3-5배까지 증가하지만 CAD가 환자에서는 관동맥 협착 원위부 혈관은 이미 혈관확장이 정점에 이르렀기 때문에 adenosine의 효과는 더 이상 발생되지 않으므로 이 부위의 혈류는 안정시 정도에서 더 이상 증가하지 않는다. 이로 인해 정상 부위와 관동맥 협착 원위부의 혈류차이가 유도되며, 이러한

혈류량의 차이에 따른 심근세포내에 투여한 방사성의약품의 농도 차이가 발생하므로 MPI를 이용한 영상 진단을 할 수 있다(Fig. 5).

적응증과 금기증 혈관확장제 부하검사는 고령, 신체적 문제, 다른 질병 또는 병증 등으로 인해 적절한 운동을 하지 못하는 경우 모두 적응증이 된다(Table 9). 그러나 wheezing이 있는 천식환자나 high-degree AV block, 저혈압 그리고 methylxanthines제제를 복용하는 경우에는 사용할 수 없으며(Table 10), 이런 경우는 운동부하나 dobutamine부하 검사를 실시한다. 하지만 sinus bradycardia는 상황에 따라 혈관확장제 부하검사를 실시 할 수 있다.

전처치 검사 전 8시간 이상 금식해야 하며, methylxanthines제제(aminophylline)와 카페인 함유 음료(커피 등)는 24시간 이상 중지하여야 한다. 천식환자의 경우 wheezing 유무를 검사전 꼭 청진해야 한다.

Adenosine stress testing

6-minute protocol (standard protocol): Adenosine을 140 µg/kg/min의 속도로 6분간 정맥 주입하면서, 주입 중간 3분에 방사성의약품을 투여한다. 다른 부하검사처럼 검사 주입중 ECG monitoring과 시작전과 종료 후 ECG와 혈압 그리고 심박동수를 기록하여 하며, 증상이 심하거나 저혈압, high-degree AV block 등이 관찰되면 시간에 관계없이 방사성의약품을 투여하고 adenosin 주입을 차례로 중단한다(Table 11).

4-minute protocol: Adenosine을 140 µg/kg/min의 속도로 4분간 정맥 주입하면서, 주입 중간 2분에 방사성의약품을 투여한다. O'Keefe, et al. 이 1995년 ²⁰¹Tl을 이용하여 최초로 제안한 방법으로 6-minute protocol과 비교하여 부작용과 진단성능에는 차이가 없었으며, 2007년 American Society of Nuclear Cardiology에서 image guideline에서 protocol로 인정하였다.^{31,32)}

3-minute protocol: Adenosine을 140 µg/kg/min의 속도로 3분간 정맥주입하면서, 주입 중간 1.5분에 방사성의약품을 투여한다. 연구 결과 6-minute protocol 에 비해 병소의 크기가 더 작게 관찰되었다. Adenosine의 약리적 작용을 보면 maximal vasodilation은 84±46 seconds (23-155 seconds)이고 중단 후 회복은 145±67 seconds (54-310 seconds)이다.^{30,33)} 이것으로 보아 방사성의약품 투여전 2분 그리고 투여후 2분 정도 adenosine의 주입이 필요하다는 것을 알 수 있다.^{21,33)}

Table 11. Indications for Early Termination of Adenosine Infusion

1. Severe hypotension (systolic blood pressure <80 mm Hg).
2. Development of symptomatic, persistent second-degree or complete heart block.
3. Wheezing.
4. Severe chest pain associated with ST depression of 2 mm or greater.
5. Signs of poor perfusion (pallor, cyanosis, and cold skin).
6. Technical problems with the monitoring equipment.
7. Patient's request to stop.

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

Dipyridamole stress testing

Dipyridamole을 0.142 mg/kg/min의 속도로 4분간 천천히 정맥 주입후 maximum vasodilation에 이르면 방사성의약품을 투여한다. 다른 부하검사처럼 검사 주입중 ECG monitoring과 시작전과 종료 후 ECG, 혈압 심박동수를 기록하여 하며, adenosine과 같이 증상이 심하거나 저혈압, high-degree AV block 등이 관찰되면 시간에 관계없이 방사성의약품을 투여하고 dipyridamole 주입을 최소 1분간 더 유지하는 것이 좋다. Dipyridamole은 작용시간이 길기 때문에(최소 10-30분간 혈관확장 유지) 주입 중단 후 증상이 심하거나 ischemic ECG changes가 있는 경우 aminophylline (120- 250 mg)을 3-5분간 주입하면서 관찰해야 한다.

2) Synthetic Cathecolamine: Dobutamine

Dobutamine은 2분 정도의 짧은 반감기를 가지는 beta-adrenergic receptor agonist로써 운동부하와 유사하게 positive chronotropic and inotropic effects를 통해 심근의 산소요구를 증가시켜 정상 혈관에서는 혈류가 증가하도록 이차적인 혈관확장을 유도하지만 협착혈관 원위부에는 혈류가 감소한다.³⁵⁻³⁸⁾

약물부하검사에서 adenosine과 diphiridamole 등의 혈관확장제를 사용하는 경우가 대부분이지만 천식환자 같이 약물부하 검사를 하지 못하는 경우 dobutamine 약물부하 검사를 실시한다. 그 외 적응증과 금기증은 Table 12에 정리하였다.

Dobutamine은 5 µg/kg/min 속도, 3분간의 정맥주입을 시작으로 10 µg/kg/min 3분, 20 µg/kg/min 3분, 30 µg/kg/min 3분, 그리고 최대 사용량인 40 µg/kg/min의 속도로 3분간 차례로 증량하여 연속 주입한다. 일부에서는 10 µg/kg/min을 시작 용량으로 주입하기도 하며, 운동부하와 같이 목표 심박수가 연령보정 최대 기대 심박수(age-adjusted maximal predicted heart rate)의 85% 이상 될 때까지 주입한다. 최대 용량인 40 µg/kg/min을 투여 한 후에도 목표 심박수에 도달하지 않은 경우 atropine 1 mg을 투

여하여 chronotropic effects를 강화하면 90% 이상의 환자에서 안전하게 목표 심박수에 도달한다.³⁹⁾ 목표 심박수에 도달하거나 최대 용량을 투여 하고 1-2분후 방사성의약품을 투여한다. Dobutamine 투여 중 ventricular tachycardia나 ST-segment depression이 발생할 경우 방사성의약품을 투여하고 dobutamine 주입을 조기 종료한다. Dobutamine 투여 중 발생하는 ventricular tachycardia나 atrial fibrillation은 dobutamine 주입 종료 후 없어지지만 그렇지 않은 경우 beta-blockers를 투여 한다.⁴⁰⁾

3) Combined pharmacologic vasodilator and exercise protocols

Combined pharmacologic and low-level exercise protocols (이하 combined protocol)은 1994년과 1995년 유럽에서 adenosine과 bicycle을 이용하여 처음 보고하였다.^{41,42)} Combined protocol은 충분한 심박수에 도달하지 못하는 환자에서 심허혈 평가와 functional capacity를 평가할 수 있고, adenosine 투여로 발생하는 여러 부작용의 정도와 빈도가 감소하며 안전하게 시행할 수 있다.³⁸⁻⁴⁰⁾ 뿐만 아니라 운동부하를 추가하면 간과 장의 방사성의약품이 골격계 근육으로 재분포를 촉진함으로써 heart-to-liver activity ratio가 더 증가하여 MPI 영상의 질이 더 우수하고 myocardial stunning을 발견할 수 있으므로 유용한 검사법이다.^{41,46-48)}

환자 선택 Combined protocol은 다음 환자들에서 유용하게 사용할 수 있다.

1. Bradycardia나 hypotension이 있는 환자의 경우 혈관확장제 투여에 운동부하를 추가하면 혈관확장제로 인한 bradycardia와 hypotension이 심해지는 위험성을 줄일 수 있다. 그리고 left bundle branch block이나 right ventricular pacemakers 환자를 제외한 resting bradycardia나 conduction disease가 있는 경우 안정시 혈압이 낮기 때문에 combined protocols을 시행하는 것이 더 좋다.^{41,43,44,49-52)}

2. 이전에 혈관확장제 MPI 나 비진단적 MPI 검사(운동부하 검사를 한 경우도 포함)를 시행할 때 곤란을 겪었던 환자들에서 고려한다.^{43,44,53,54)}

3. 목표 심박수에 도달하지 못할 것으로 예상되는 환자들 중 신체적 제약, 심근 수축력 이상, 운동으로 인한 심박수 상승을 제한하는 약물(beta blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers)의 중단이 어려운 경우

4. 이전 혈관확장제 부하검사서 심한 부작용이 있었던 경우.^{41,43,44,55,56)}

5. 목표 심박수에 도달하지 못할 것으로 예상되는 환자들

중 어느 정도 운동능력 평가가 필요한 경우 (예, exertional symptoms).

6. 목표 심박수에 도달하지 못할 것으로 예상되는 환자들 중 운동으로 인한 부정맥 발생 평가가 필요한 경우

전처치 Theophylline과 다른 xanthine 제제들은 혈관확장제 투여 전 최소 72시간 이상, 카페인이 함유 음료나 음식은 최소 12시간 이상 중단한다. 특히, 커피, 차, 초콜릿, 시중에서 판매하는 음료수 등은 특별히 주의해야 한다. Oral dipyridamole (anti-platelet therapy)는 48시간 전에 중단한다.

Combination of Low-Level Exercise with Adenosine Infusion

Adenosine 주입 1분전부터 운동을 먼저 시행하고 운동 중 4-6분간 adenosine을 주입한다. 방사성의약품은 adenosine 주입 시작으로부터 2분 후에 주사하고, 운동을 adenosine 주입 종료 후 1분간 더 시행한다. 대개 변형 Bruce법의 low-level upright treadmill exercise (1.7 mph, 0% grade)을 하는데, 환자의 운동능력에 따라 최대치까지 증량할 수 있으나 이는 환자의 운동 능력에 따라 결정한다.

기존의 6분 adenosine protocol과 비교하여 CAD 진단에는 큰 차이가 없으며, combined protocol에서 adenosine에 의한 부작용(flushing, dizziness, nausea, and headache)과 혈압하강의 빈도와 심한 정도가 감소할 뿐만 아니라 간과 장의 방사성의약품의 저류가 감소하여 MPI 영상이 더 우수 하다.⁴³⁾ 그러나 약물부하를 시행하는 LBBB 환자의 경우 충분한 심박수 상승을 기대 할 수 없으므로 low-level exercise 추가는 권장되지 않는다.

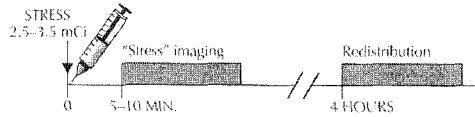
Combination of Low-Level Exercise with Dipyridamole Infusion

먼저 dipyridamole을 주입을 종료한 후 4-6 분간 low-level treadmill exercise (1.7 mph, 0% grade)을 adenosine 경우와 같이 시행하며, 운동은 환자의 상태에 따라 운동량을 증가시킬 수도 있다. Dipyridamole 주입과 운동을 같이 하는 경우 dipyridamole 주입 시작부터 6-9분에 최대 효과를 나타내므로 방사성의약품은 dipyridamole을 주입 종료 3-5 분 후에 주사한다.⁴²⁾

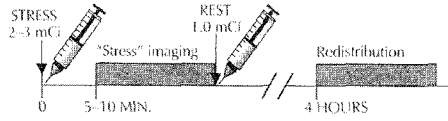
Imaging protocols

1970년대부터 ²⁰¹Tl 이 심근관류영상에 사용된 이래

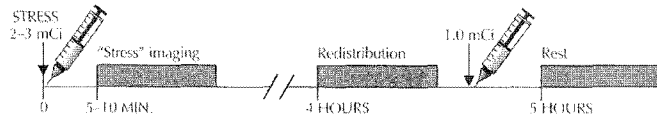
1. TRADITIONAL PROTOCOL



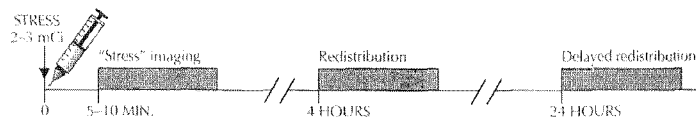
2. STRESS—IMMEDIATE REINJECTION PROTOCOL



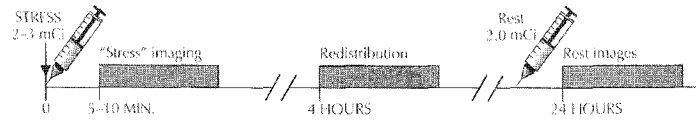
3. DELAY—REINJECTION PROTOCOL



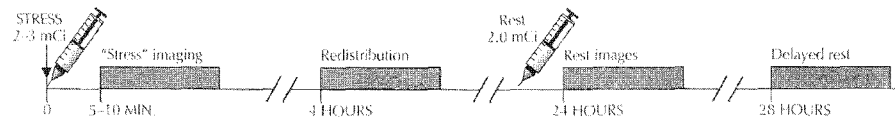
4. LATE REDISTRIBUTION PROTOCOL



5. LATE REST REINJECTION PROTOCOL (IMMEDIATE REST)



6. SEPARATE STRESS-REST REDISTRIBUTION PROTOCOL



7. STRESS/DELAY—NITRATE PROTOCOL

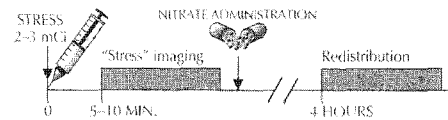


Figure 6. Among various protocols for ²⁰¹Tl imaging, major seven protocols are presented (From Satran A²³).

^{99m}Tc-tracer 들의 개발과 감마카메라의 SEPCT 영상으로 인해 부하심근관류영상검사(stress myocardial perfusion image: MPI)는 CAD 환자의 진단, 치료효과 및 예후판정, 추적관찰에 기본 검사로 널리 이용되고 있다. MPI 영상 protocol은 사용되는 방사성의약품들의 물리적, 생리적 특성 등, 그리고 검사 목적에 따라 다양한 protocol들이 개발되어 사용되고 있으며, 이미 알려져 있는 여러 가지 MPI 영상 protocol 중 현재 많이 사용되고 있는 중요한 protocol 을 정리하여 필요한 검사법을 적용하는데 도움을 주고자 한다.

심근관류영상 protocol 심근관류영상 protocol은 크게 사용되는 tracer의 종류에 따라 ²⁰¹Tl protocol과 ^{99m}Tc-tracer protocol 그리고 ²⁰¹Tl 과 ^{99m}Tc-tracer를 같이 사용하는 dual isotope protocol로 나뉘며, 여기에 임상 목적과 검사소요일, tracer 투여 시기 등에 따라 다 세분화되어 있다. 이에 따라 매우 다양한 영상 protocol이 있는데 대표적인 검사법은 이전 review가 있으므로 참고하기 바란다.⁵⁷⁾

1. ²⁰¹Tl Imaging Protocols

심근관류영상에 ²⁰¹Tl 이 사용된 널리 사용되었으나, ^{99m}Tc-tracer가 개발되면서 그 사용이 점차 대체되어 최근

에는 심근생존능 평가에 주로 사용되고 있다. 최근에 dual isotope protocol이 점차 많이 사용되면서 그 이용이 증가하고 있다. ^{201}Tl 의 특징은 potassium analogue로 Na-K-ATPase pump로 인해 세포내로 능동수송되며 투여 후 심근재분포가 일어나 심근생존능 평가에 장점을 가진다. 그러나 물리적 반감기가 72시간, 심근에서 생물학적 반감기가 2-3시간으로 다소 길어 투여량이 4.0-4.5 mCi로 제한된다. 이러한 투여량 제한과 가지고 있는 에너지가 감마카메라에 적절하지 않아 MPI 영상의 질이 다소 떨어지고, 사용에 제한이 있는 단점이 있다.

1) Standard (traditional) protocol

부하 검사 종료 5-15분 후(운동 부하: 10-15분, 약물 부하: 5-10분) ^{201}Tl 2-3.5 mCi를 정맥 투여 하고 5-10분후에 영상(부하영상)을 얻는다. 그리고 3-4시간 후에 다시 영상(지연 또는 재분포 영상)을 얻는다(Fig. 6-1). 이런 지연영상은 일부에서 휴식기 영상이라고 하기도 하지만 휴식기에 ^{201}Tl 투여 후 얻은 휴식기 영상과는 다르다. 이 protocol을 이용한 많은 연구에서 CAD 진단과 예후 판정에 높은 진단 성적을 보인다고 보고하였으나, 자주 심근생존능을 과소평가하는 것으로 알려져 있다.⁵⁸⁾ 비생존심근으로 판단하는 고정관류결손을 보이는 환자 중 생존심근인 경우가 많게는 60%까지이며, 이는 4시간의 지연시간이 너무 짧은 것으로 알려져 있어 대개 다른 변형 protocol을 사용한다.

2) Modified protocols

다양한 변형 protocols은 Standard (traditional) protocol 보다 생존심근의 평가를 개선하는데 주로 초점이 맞추어져 있다. 가장 먼저 소량의 ^{201}Tl 을 추가 투여하고 영상을 얻는 방법으로, 부하영상을 얻은 직후 ^{201}Tl (1.0 mCi)을 추가 투여하고 3-4시간 후 재분포 영상을 얻는 방법(immediate reinjection protocol, Fig. 6-2)이다. 이 protocol은 소량의 ^{201}Tl 투여량으로 인해 재투여 영상의 질이 떨어지고, 많은 환자에서 기존 방법에 비해 결과가 비슷한 단점이 있다. 비슷한 방법으로 재분포 영상을 얻은 직후 ^{201}Tl (1.0 mCi)을 추가 투여하고 45분 후 휴식기영상을 얻는 방법(delayed reinjection protocol, Fig. 6-3)이 있는데, 가역관류결손이 있는 경우 ^{201}Tl 추가 투여 검사가 필요 없다는 장점이 있으나 검사시간이 길고 여전히 영상의 질이 떨어지는 단점이 있다.

다른 변형 protocol로는 standard protocol을 시행한 후 추가 지연영상을 얻는 방법(late redistribution imaging protocol, Fig. 6-4)이 있는데, ^{201}Tl 투여 후 24시간 지연 재분포영상을 얻는다. Standard protocol에서 고정 관류 결손

을 보이는 경우 심근 생존능을 평가하는데 임상적으로 편리하고 재투사가 필요 없다는 장점이 있지만 24시간 지연 영상에서 영상의 질이 떨어지는 단점이 있다.

또한, Standard protocol 시행 다음날 다시 ^{201}Tl 투여 후 휴식기 영상을 얻는 방법이 있다. Standard protocol 시행 다음날 2차 ^{201}Tl (2.0 mCi) 투여 후 휴식기 영상을 얻는 방법(late rest reinjection protocol, Fig. 6-5)과 여기에 지연 휴식기 재분포 영상을 추가로 얻는 방법(separate stress-rest redistribution protocol, Fig. 6-6)이 있으며, 후자의 경우가 CAD의 진단과 생존심근 평가에 가장 적절하다고 알려져 있다.

다른 변형 protocol로는 부하기 영상을 얻은 직후 isosorbide nitrate (20 mg) 또는 nitrospray (0.6 mg)을 투여하고 재분포영상을 얻는 방법(stress-delayed nitrate protocol, Fig. 6-7)이 있는데, nitrate는 ^{201}Tl 의 재분포를 증가시켜 준다.

^{201}Tl 영상 protocol은 임상에서 원하는 목적과 Standard protocol의 결과에 따라 다양한 검사방법이 있으며, 검사실 상황과 환자에 따라 적절한 검사법을 선택해야 한다.

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled Perfusion Imaging Protocols

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tracers ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin)은 ^{201}Tl 과 다르게 재분포를 하지 않기 때문에 심근허혈 및 생존심근의 진단을 위해서는 휴식기와 부하기에 따로 투여해야 한다. 그리고 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 물리적 반감기가 6시간 이므로 두 번 투여 할 경우 24시간의 시간간격을 가지는 것이 이상적이나, 하루에 모든 검사를 종료할 수 있다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tracers는 투여 후 영상을 얻는 방법이 유연하고 얻은 영상이 충분하지 않은 경우 재촬영이 가능하며, ^{201}Tl 영상에서 관찰되는 “up-ward creep”이 적어 심장의 하벽부 영상이 상대적으로 우수하다.

1) Two-Day Protocol

2일 검사법은 부하기 영상과 휴식기 영상을 각각 다른 날 얻는 영상법으로 부하 검사 후 15-30 mCi의 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tracers를 투여 한 후 부하기 영상을 얻고 다른 날 같은 양을 투여하고 휴식기 영상을 얻는다(Fig. 7). 만일 부하기 영상이 정상인 경우 휴식기 영상을 얻을 필요는 없기 때문에 부하/휴식의 순서로 얻는 영상법으로 가장 이상적이다. 장 점으로는 각 검사에서 충분한 양의 방사성의약품을 투여할 수 있으므로 특히 비만 환자에서 적절한 영상을 얻을 수 있으며, 시행한 부하기 영상이 정상인 경우 휴식기 영상을 얻을 필요가 없으므로 검사비용과 환자의 방사선 노출을

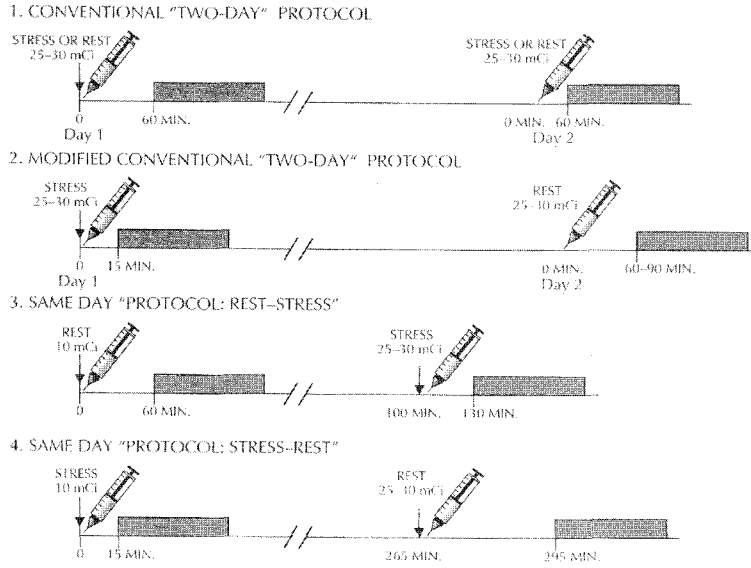


Figure 7. Typical ^{99m}Tc-tracers imaging protocols are presented (From Satran A²³).

Table 12. Indications and Contraindications for Dobutamine Stress Testing

Indications	
1.	Dobutamine is a secondary pharmacologic stressor that is recommended only in patients who cannot undergo exercise stress and who also have contraindications to pharmacologic vasodilator stressors (mainly bronchospastic airway disease).
2.	Dobutamine perfusion imaging has not been studied as extensively as adenosine or dipyridamole perfusion imaging in the evaluation and prognostication of patients with CAD.
Contraindications	
1.	Recent (<1 week) myocardial infarction.
2.	Unstable angina.
3.	Hemodynamically significant left ventricular outflow tract obstruction.
4.	Severe aortic stenosis.
5.	Atrial tachyarrhythmias with uncontrolled ventricular response.
6.	Prior history of ventricular tachycardia.
7.	Uncontrolled hypertension (blood pressure >200/110 mm Hg).
8.	Patients with aortic dissection or large aortic aneurysm.
9.	Patients who are on b-blockers where the heart rate and inotropic responses to dobutamine will be attenuated.

*From Henzlova MJ, ASNC imaging guideline 2009²¹⁾

최소화 할 수 있다. 그러나 환자가 두 번 방문해야 하고, 임상 의사에게 결과 제공이 늦어지는 단점이 있다.

^{99m}Tc-tracers (^{99m}Tc-sestamibi와 ^{99m}Tc-tetrofosmin)은 간담도계를 통해 제거되어 담낭과 장관에 집적하므로 간에서의 제거율이 영상에 영향을 미친다. ^{99m}Tc-sestamibi의 경우 휴식기에는 45-60분, 운동 부하검사의 경우 15-20분, 약물 부하 검사의 경우 60분 후에 영상을 얻는 것이 이상적이며, ^{99m}Tc-tetrofosmin의 경우 휴식기에는 30-45분, 운동 부하검사의 경우 10-15분, 약물 부하 검사의 경우 45분 후에 영상을 얻을 수 있다(Table 12). 운동 부하에서는 간에서의 제거율이 높아져서 약물 부하에 비해 빠른 시간에 영상 획득이 가능하지만, 약물 부하의 경우 운동 부하에 비해

투여한 방사성의약품이 간과 장에 섭취가 많고 배출 속도가 매우 느리므로 약물 부하를 하는 경우 휴식/부하 검사가 추천된다. ^{99m}Tc-tetrofosmin의 경우 ^{99m}Tc-sestamibi와 비교하여 간 섭취가 더 낮아 검사 시간이 더 빠르며, 투여 후 2시간 이후에는 영상에서 소장 등의 횡경막하부 구조물들의 방사능으로 인해 인공구조물을 만들기 때문에 너무 오랜 지연 영상(4시간 이상)은 추천되지 않는다.^{59,60)}

2) One-Day Protocol

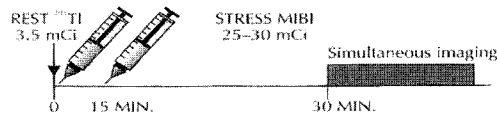
휴식기와 부하기 영상을 모두 같은 날에 얻는 방법으로 부하/휴식과 휴식/부하 검사법이 있다(Fig. 7). 처음 검사는 적은 용량(8-10 mCi)을, 나중 검사에는 고용량(24-30

Table 13. Time Intervals between Each Studies in Myocardial Perfusion Imaging

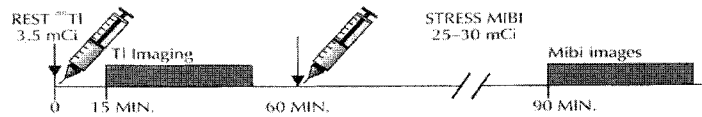
	^{99m} Tc-sestamibi	^{99m} Tc-tetrofosmin	Tl-201
Between injection and imaging			
Rest	45-60 min	30-45 min	15 min
Stress			
- Exercise	15-20 min	10-15 min	10-15 min
- Pharmacological	60 min	45 min	5-10 min
Between imaging in one-day protocol			
Stress - Rest	2-4 hr	2-4 hr	24 hr
Rest - Stress	>2 hr	>2 hr	-

*From Kim SM. Kor J Nucl Med Mol Imaging 2005⁵⁷⁾

1. INITIAL PROTOCOL WITH SIMULTANEOUS ACQUISITION



2. STANDARD DUAL RADIONUCLIDE PROTOCOL



3. TWO-DAY INJECTION PROTOCOL

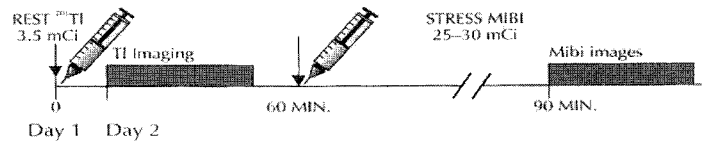


Figure 8. Dual isotope imaging protocols. Dual isotope imaging is to allow for optimal assessment of perfusion and myocardial viability in a single study (From Satran A²³⁾).

mCi)의 ^{99m}Tc-tracers을 투여하여 영상을 얻으며, 처음 검사에 비해 나중 검사에는 3배의 방사성의약품을 투여한다. 처음 검사의 영상 획득 종료로부터 다음 방사성의약품 투여간에는 2-4시간의 간격이 필요며, 이는 최소 3시간의 간격을 둠으로써 심근에 있는 방사능이 25% 감소하고, 3배의 방사성의약품을 투여함으로써 처음 검사에서 투여 한 방사능으로 인한 배후 방사능의 영향을 최소화하기 위한 것이다. 처음 검사에 비해 나중 검사에는 3배의 방사성의약품을 투여하므로 부하기를 먼저 검사하는 경우 병소 발견이 부적절할 수 있고, 휴식/부하 순서로 얻는 경우 영상의 질과 가역관류결손 병소를 찾는 데 더 유리하므로 휴식/부하 순서로 얻는 영상법으로 가장 이상적이다.⁶¹⁾

3. Dual Isotope Imaging Protocols

1일 또는 2일 ^{99m}Tc-tracer 검사법은 여러 가지 장점이 있지만 검사 시간이 다소 길다는 단점이 있다. Berman 등

에 의해 처음 고안된 이중 추적자 영상법은 검사 시간 단축 뿐만 아니라 심근관류와 심근생존능을 한번의 검사로 평가할 수 있는 장점이 있다.^{62,63)}

1) Simultaneous acquisition Rest ²⁰¹Tl/stress ^{99m}Tc-tracer dual isotope imaging protocol

이중 추적자 영상법은 먼저 휴식기에 ²⁰¹Tl (3.0 mCi)를 투여하고 부하검사 후 ^{99m}Tc-tracers (25-30 mCi)를 투여한 후 두가지 영상을 동시에 얻는다(Fig. 8-1). 검사 소요시간이 1시간 이내로 빨리 검사를 종료할 수 있는 장점이 있으나, ^{99m}Tc으로부터 ²⁰¹Tl 영상에 영향(downscatter)을 미치기 때문에 관류결손병소의 가역성이 실제보다 과장된다.⁶⁴⁾ 두 방사성동위원소간의 'spillover'를 교정해주어야 하는 문제가 있다. 현재까지는 이러한 문제를 해결할 수 있는 편리한 방법이 개발되지 않았다.

2) Separate acquisition Rest ²⁰¹Tl/stress ^{99m}Tc-tracer dual isotope imaging protocol

휴식기에 ²⁰¹Tl (3.0 mCi)을 투여하고 10분 후 휴식기 영상을 얻고, 부하검사를 시행하면서 ^{99m}Tc-tracers (25-30 mCi)을 투여하여 부하기 영상을 얻는다(Fig. 8-2). 2시간 이내에 검사를 종료할 수 있으며, 운동 부하 검사인 경우에는 90분 이내에 검사를 종료할 수 있다. 또한, ^{99m}Tc 영상에 ²⁰¹Tl 이 미치는 영향은 매우 작아서(2.9%) 문제되지 않는다.⁶⁴ 대부분의 환자군에서 높은 진단율을 보이나, 휴식기 관류결손이 있는 경우 두 방사성동위원소의 물리적 차이 때문에 가역관류결손이 과장되기도 한다.⁶⁵ 또한, 휴식기 ²⁰¹Tl 영상에서 관류결손을 보이는 경우 24시간 ²⁰¹Tl 지연영상을 얻음으로써 가역관류결손을 보이는 분절을 8-15% 더 발견할 수 있었다.⁶⁵⁾

다. Redistribution ²⁰¹Tl/stress ^{99m}Tc-tracer dual isotope imaging protocol

검사 전날 ²⁰¹Tl (3.0 mCi)을 주사하여 24시간 재분포 영상을 얻고, 부하검사를 시행하면서 ^{99m}Tc-tracers (25-30 mCi)을 투여하여 부하기 영상을 얻는다(Fig. 8-3). 검사는 90분 이내에 종료됨으로 기존 ²⁰¹Tl 영상 검사법 보다 심근 생존능을 더 빨리 평가할 수 있다.

결 론

지금까지 다양한 심근부하 및 심근관류영상검사 프로토콜 중에서 많은 연구를 통해서 검증된 검사 프로토콜들을 정리하였다. 현재 검사 프로토콜을 이해함으로써 많은 심근관류영상검사에서 다양한 환자의 임상 상황과 목적에 따라 적절한 검사 프로토콜을 이용하여 정확한 검사를 시행하고, 지금의 검사 프로토콜이 가지는 단점을 극복할 수 있는 새로운 검사 프로토콜을 지속적으로 개발해야 할 것이다.

Reference

1. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83: 363-81.
2. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: state of the art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996;3: 516-37.
3. Kotler TS, Diamond GA. Exercise thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990;113:684-702.
4. Braunwald E, Samoff SJ, Case RB, Stainsby WN, Welch GH Jr. Hemodynamic determinants of coronary flow: effect of changes in

- aortic pressure and cardiac output on the relationship between myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Am J Physiol* 1958;192:157-63.
5. Susic D, Frohlich ED. Coronary circulation in the hypertension: flow and flow reserve. *J Myocard Ischemia* 1995;7:62-67.
6. Hoffman JI. Coronary circulation, cardiac hypertrophy and myocardial ischemia. In: Safar ME, Fouad-Tazari F, editors. *The Heart in Hypertension*. Dordrecht. Kluwer Academy Publishers; 1989. p. 243-598.
7. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
8. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987;76:1183-9.
9. Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD. Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myocardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation* 1983;68:1328-38.
10. Beller GA, Holzgrefe HH, Watson DD. Intrinsic washout rates of thallium-201 in normal and ischemic myocardium after dipyridamole-induced vasodilation. *Circulation* 1985;71:378-86.
11. Becker LC. Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978;57:1103-10.
12. Epstein SE, Cannon RO 3rd, Talbot TL. Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1985;56: 4E-10E.
13. Beller GA. *Clinical nuclear cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: p. 98
14. Botvinick EH. Stress imaging: current clinical options for the diagnosis, localization and evaluation of coronary artery disease. *Med Clin N Amer* 1995;79:1025 - 61.
15. Botvinick EH. Current methods of pharmacologic stress testing and the potential advantages of new agents. *J Nucl Med Technol* 2009;37:14-25.
16. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1477-86.
17. Heller GV, Ahmed I, Tilkemeier PL, Barbour MM, Garber CE. Influence of exercise intensity on the presence, distribution, and size of thallium-201 defects. *Am Heart J* 1992;123:909-16.
18. Beller GA. Relative merits of cardiovascular diagnostic techniques. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 426.
19. Esquivel L, Pollock SG, Beller GA, Gibson RS, Watson DD, Kaul S. Effect of the degree of effort on the sensitivity of the exercise thallium-201 stress test in symptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;63:160-5.
20. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93:905-14.
21. Henzlova MJ, Cerqueira MD, Hasen CL, Taillefer R, Yao SS. Stress protocols and tracers. <http://www.asnc.org/section73.cfm> January 2009. American Society of Nuclear Cardiology. Available from: URL: http://www.asnc.org/section_73.cfm. Last updated January 16, 2009.
22. Tavel ME. Stress testing in cardiac evaluation: Current concepts with emphasis on the ECG. *Chest* 2001;119:907.

23. Satran A, Hendel RC. Performing test: Exercise and Pharmacologic Stress Testing. In: Heller GV, Hendel RC, editors. *Nuclear Cardiology: Practical Applications*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 121-124.
24. Verani MS. Adenosine thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Am Heart J* 1991;122:269-78.
25. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999;29:298-318.
26. Marchant E, Pichard AD, Casanegra P, Lindsay J. Effect of intravenous dipyridamole on regional coronary blood flow with 1-vessel coronary artery disease: evidence against coronary steal. *Am J Cardiol* 1984;53:718-21.
27. DePuey EG, Rozanski A. Pharmacological and other nonexercise alternatives to exercise testing to evaluate myocardial perfusion and left ventricular function with radionuclides. *Semin Nucl Med* 1991;21:92-101.
28. Klabunde RE. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983;93:21-6.
29. Möser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* 1989;256:C799-806.
30. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
31. O'Keefe JH, Bateman TM, Handlin LR, Barnhart CS. Four-versus 6-minute infusion protocol for adenosine thallium-201 single photon emission computed tomography imaging. *Am Heart J* 1995;129:482-7.
32. DePuey EG, Corbett JR, Friedman JD, Goldstein RA, Henzlova MJ, Hansen DL, et al. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures-December 2006. American Society of Nuclear Cardiology. <http://www.asnc.org/section73.cfm>. Accessed January 3, 2007.
33. Treuth MG, Reyes GA, He ZX, et al. Tolerance and diagnostic accuracy of an abbreviated adenosine infusion for myocardial scintigraphy: a randomized, prospective study. *J Nucl Cardiol* 2001;8:548-54.
34. Rossen JD, Sternberg RG, Lopez JAG, et al. Coronary dilation with intravenous dipyridamole and adenosine: a comparative study [abstract]. *Circulation* 1990;82:III-731.
35. Coma-Canella I. Dobutamine stress test to diagnose the presence and severity of coronary artery lesions in angina. *Eur Heart J* 1991;12:1198-204.
36. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1203-11.
37. Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, Tortorici M, Mussini A, Montemartini C. Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991;83:III27-31.
38. Martin TW, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condos WR. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography. *Ann Intern Med* 1992;116:190-6.
39. Elhendy A, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Cornel JH, et al. Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:1662-6.
40. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2017-27.
41. Pennell DJ, Mavrogeni SI, Forbat SM, Karwatowski SP, Underwood SR. Adenosine combined with dynamic exercise for myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1300-9.
42. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 2001;8:652-9.
43. Elliott MD, Holly TA, Leonard SM, Hendel RC. Impact of an abbreviated adenosine protocol incorporating adjunctive treadmill exercise on adverse effects and image quality in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2000;7:584-9.
44. Thomas GS, Prill NV, Majmundar H, Fabrizi RR, Thomas JJ, Hayashida C, et al. Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion image quality. *J Nucl Cardiol* 2000;7:439-46.
45. Müller-Suur R, Eriksson SV, Strandberg LE, Mesko L. Comparison of adenosine and exercise stress test for quantitative perfusion imaging in patients on beta-blocker therapy. *Cardiology* 2001;95:112-8.
46. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99 m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 2001;8:652-9.
47. Stein L, Burt R, Oppenheim B, Schauwecker D, Fineberg N. Symptom-limited arm exercise increases detection of ischemia during dipyridamole tomographic thallium stress testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:568-72.
48. Verzijlbergen FJ, Vermeersch PHMJ, Laarman G-J, Ascoop CAPL. Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial perfusion imaging after dipyridamole combined with low-level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with non-diagnostic thallium-201 scans who exercise submaximally. *J Nucl Med* 1991;32:2071-8.
49. Hashimoto A, Palmer EL, Scott JA, Abraham SA, Fischman AJ, Force TL, et al. Complications of exercise and pharmacologic stress tests: Differences in younger and elderly patients. *J Nucl Cardiol* 1999;6:612-9.
50. Thomas GS, Miyamoto MI. Should simultaneous exercise become the standard for adenosine myocardial perfusion imaging? *Am J Cardiol* 2004;94:3-10.
51. Pennell DJ, Forbat SM, Karwatowski SP, Mavrogeni S, Underwood SR. Adenosine combined with exercise for thallium-201 myocardial tomography improves imaging and reduces side effects. *Br Heart J* 1993;69:62.
52. Thomas GS, Prill NV, Majmundar H, Fabrizi RR, Thomas JJ, Hayashida C, et al. Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion image quality. *J Nucl Cardiol* 2000;7:439-46.
53. Samady H, Wackers FJ, Joska TM, Joska TM, Zaret BL, Jain D. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: Role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002;9:188-96.
54. Stern SI, Greenberg D, Corne RA. Quantitation of walking exercise required for improvement of dipyridamole thallium-201 image quality. *J Nucl Med* 1992;33:2061-6.
55. Casale PN, Guiney TE, Strauss W, Boucher CA. Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1988;62:799-802.
56. Laarman GJ, Niemeyer MG, van der Wall EE, Verzijlbergen FJ, Brusckhe AV, Ascoop CA. Dipyridamole thallium testing: Noncardiac side effects, cardiac effects, electrocardiographic

- changes and hemodynamic changes after dipyridamole infusion with and without exercise. *Int J Cardiol* 1988;20:231-8.
57. Kim SM. Protocols of myocardial perfusion SPECT. *Kor J Nucl Med* 2005;39:82-6
 58. Zaret BL, Strauss HW, Martin ND, Wells HP Jr, Flamm MD Jr. Noninvasive regional myocardial perfusion with radioactive potassium. Study of patients at rest, with exercise and during angina pectoris. *N Engl J Med* 1973;288:809-12.
 59. Ellestad MH. *Stress testing: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: FA Davis 1995
 60. Roelicher VF, Myers J. *Exercise and Heart*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999
 61. Chiatman BR. Exercise testing. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 133.
 62. Miyamoto MI, Vernotico SL, Majmundar H, Thomas GS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging: a practical approach. *J Nucl Cardiol* 2007;14:250-5.
 63. Zarret BL. *Nuclear cardiology; state of the art a future direction*. 2nd ed. St. Louis: Mosby 1999. p. 237-98.
 64. Kiat H, Germano G, Friedman J, Van Train K, Silagan G, Wang FP, et al. Comparative feasibility of separate or simultaneous rest thallium-201/stress technetium-99m-sestamibi dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:542-8.
 65. Siebelink HM, Natale D, Sinusas AJ, Wackers FJ. Quantitative comparison of single-isotope and dual-isotope stress-rest single-photon emission computed tomographic imaging for reversibility of defects. *J Nucl Cardiol* 1996;3:483-93.