

Effect of Gd-based MR contrast agents on CT attenuation of PET/CT for quantitative PET-MRI study

In OK Ko¹, Ji Ae Park¹, Won Ho Lee¹, Sang Moo Lim^{1,2}, and Kyeong Min Kim^{1,*}

¹Molecular Imaging Research Center, ²Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological & Medical Science, Seoul, Korea

ABSTRACT	We evaluate the influence of MR contrast agent on positron emission tomography (PET) image using phantom, animal and human studies. Phantom consisted of 15 solutions with the mixture of various concentrations of Gd-based MR contrast agent and fixed activity of [¹⁸ F]FDG. Animal study was performed using rabbit and two kinds of MR contrast agents. After injecting contrast agent, CT or MRI scanning was performed at 1, 2, 5, 10, and 20 minutes. PET image was obtained using clinical PET/CT scan, and attenuation correction was performed using the all CT images. The values of HU, PET activity and MRI intensity were obtained from ROIs in each phantom and organ regions. In clinical study, patients (n=20) with breast cancer underwent sequential acquisitions of early [¹⁹ F]FDG PET/CT, MRI and delayed PET/CT. In phantom study, as the concentration increased, the CT attenuation and PET activity also increased. However, there was no relationship between the PET activity was not significant at all time point of CT scan both MR contrast agents. There was no significant change of HU between early and delayed CT, except for kidney. Early and delayed SUV in tumor and liver showed significant increase and decrease, respectively (<i>P</i> <0.05). Under the condition of most clinical study (< 0.2 mM), MR contrast agent did not influence on PET image quantitation. J Radiopharm Mol Probes 1(2):130-136, 2015
	Key Words: PET CT MRI MR contrast agent PET attenuation correction

Introduction

근래 임상 및 비임상 생체영상 연구분야에서 많은 관심 을 받고 있는 일체형 양전자방출촬영-자기공명(positron emission tomography-magnetic resonance imaging, PET-MRI) 영상기술은 PET에서 제공하는 기능 및 생리적인 정보와 MRI에서 제공하는 우수한 연부조직 대조도가 결합하여 새로운 고기능의 융합정보를 제공할 수 있는 새로운 생 체영상 융합기술이다. 최근 일체형으로 개발된 PET-MRI 시스템이 국내외적으로 설치가 되어 운용을 시작하였고, 국내에서도 일부 병원에 설치되어 환자를 대상으로 질병 의 진단과 치료계획 및 평가에 사용되고 있다. 이미 기존 에 널리 사용되고 있는 양전자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)시스템과 달리 PET-MRI시스템은 해부학적 영상정보 획득에 MRI 영상을 이용하기 때문에 방사선 피폭을 줄일 수 있고, CT보다 연부조직에 대한 대조도가 우수하며, 자기공명분 광법 및 분자영상조영제를 사용하여 더 많은 분자생물학 적 정보 제공이 가능하다는 장점을 갖는다(1).

PET영상의 획득과 분석에는 체내 방사능량의 정량적 측정이 중요하며, 이러한 정량적으로 정확한 PET영상을 얻 기 위해서는 감쇠보정과 산란보정이 필수적이다. PET-CT 에서는 CT영상의 방사선감쇠정보수치(Housefield unit, HU)값을 이용하여 PET 영상의 감쇠보정(attenuation cor-

Received: December 1, 2015 / Revised: December 20, 2015 / Accepted: December 21, 2015

Corresponding Autor: Kyeong Min Kim

Molecular Imaging Research Center, Korea Institute of Radiological & Medical Science, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea Tel: +82-2-970-1387, Fax: +82-2-970-1341, E-mail: kmkim@kirams.re.kr

Copyright © 2015, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

rection, AC)에 필요한 감쇠지도(attenuation map)영상을 작성하고, 이 감쇠지도영상을 기반으로 감쇠보정과 산란 보정을 한다(2).

해부학적 정보를 제공하는 CT와 MRI영상법에서는 영 상의 대조도 향상을 위해서 조영제를 사용하기도 하는데, 일반적으로 CT에서는 요오드(Iodine, I)나 바륨(Barium, Ba) 제제를 사용하고, MR에서는 가돌리늄(Gadolinium, Gd) 제제를 T1 강조영상에서 사용한다. CT 촬영 시 조영 제를 사용하게 되면 조영제에 의한 차폐효과 증가로 인 해 CT영상에서 관심부위의 HU값이 증가하게 된다. CT영 상의 HU값 증가는 CT영상 기반의 PET영상용 감쇠지도의 감쇠계수의 증가를 유발하여 PET영상 재구성에 영향을 미치고, 결과적으로 PET영상의 표준섭취계수(standardized uptake values, SUVs)의 증가에 따른 관심부위 SUV의 과 대평가를 유발하게 된다(3). 특히 바륨과 같이 밀도가 높 은 조영제를 사용하는 경우, 조영제가 영상에 미치는 영 향이 크기 때문에 PET 영상을 획득한 후에 CT 영상 시 행을 권고하고 있다(4).

MRI조영제에 사용되는 가돌리늄은 상자성을 띄는 원 소로서 수소 양성자의 T1 이완 시간에 영향을 주어 MRI 영상을 이용한 임상 또는 전임상 연구분야에서 많이 사 용된다. 가돌리늄도 요오드와 마찬가지로 X선 감쇠효과 를 가지기 때문에 MRI뿐만 아니라 CT 조영제로서의 가 능성을 평가한 연구들도 있다(5).

PET-MRI융합영상을 이용한 임상 및 전임상 연구에서 는 PET영상과 MRI영상의 융합적 활용이 장점이며, 최근 개발된 일체형 PET-MRI시스템에서는 PET과 MRI영상의 동시획득이 가능하기 때문에 비조영MRI영상뿐만 아니라 조영제를 이용한 기능MRI영상은 PET과 함께 기능영상 법으로 PET-MRI융합연구에 중요한 방법으로 인식되고 있다. 최근 본 연구기관에서는 PET-CT와 MRI의 융합영 상을 이용한 유방암치료 치료예후 판별을 위한 임상연구 를 수행하고 있다. 이 임상시험에서는 MRI영상 획득 전 후에 PET-CT영상을 획득하며, MRI영상획득에는 조영증 강영상을 함께 얻는다. 따라서 이 연구에서는 MRI영상획 득 전후의 PET영상의 정량적 측정의 정확도 평가를 위 해 MRI에서 사용되는 Gd 조영제가 CT영상의 HU값과 PET영상의 SUV값에 미치는 영향을 팬텀영상, 동물영상 및 임상환자영상을 이용하여 평가하였다.

Materials and Methods

1. 팬텀실험

1) 팬텀 준비

MRI조영제의 농도에 따른 밀도변화를 측정하기 위한 팬텀을 준비하였다. 팬텀은 15 mL conical tube에 가돌리 늄 제제의 MRI조영제(옴니스캔, GE Health Diagnostics, Amersham, UK)를 15가지의 농도(0, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 4, 10, 20, 50, 100 mM)의 조영제 용액 을 준비하였고, 이 준비된 MRI조영제 용액에 PET용 방 사성의약품인 [¹⁸F]FDG 3.7 MBq(100 μCi)를 각각 넣고 충분히 섞었다.

2) 영상 획득

팬텀 영상은 임상용 PET/CT (Biograph True Point TrueV, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany)으로 획득하 였다. PET/CT는 임상에서 이용되는 전신촬영 방법으로 한 베드범위의 영상을 얻었다. CT영상을 먼저 획득(130 kVp, 40 mAs)하고, 뇌촬영 방식으로 3차원 PET방출촬영 을 3.5분간 하였다. 획득한 방출사이노그램은 CT영상에 서 변환된 감쇠지도를 이용하여 감쇠 및 산란보정을 적 용하였고, FORE재배열 알고리듬과 OSEM재구성 알고리듬 을 이용하여 2차원 사이노그램으로 변환된 사이노그램을 단층영상으로 재구성하였다. 재구성된 재구성 영상의 행렬 크기는 168×168이었고, 영상 화소의 크기는 4.07×4.07×3 mm³ 이었다. 재구성 후에는 3 mm FWHM의 가우시안 필터를 적용하였다.



Figure 1. Phantom images used in the evaluation of relationship between MR contrast and CT values (A) design of phantom, (B) CT image, (C) PET image, (D) MR T1 images and (E) MR T2 image.

3) 영상 분석

재구성된 PET영상은 관상면(coronal view) 단층상을 합 하여 30 mm두께의 영상을 만들어 분석에 이용하였다. 분석과정에서 PET영상의 부분용적효과(partial volume effect)에 의한 SUV값의 과소측정을 방지하기 위하여 팬텀영 역의 중앙부위에 10×10×20 mm³의 관심부피영역(volume of interest, VOI)을 설정하고 CT영상의 HU와 PET영상의 SUV값들을 각각 측정하였다. MRI조영제의 농도에 의한 HU값과 SUV값들의 차이를 평가하기 위하여 MRI조영제 가 포함되지 않은 물팬텀에 대한 백분율 차이를 식 1을 이용하여 구하였다.

식 1에서 C는 다양한 농도의 MRI조영제 팬텀의 CT와 PET영상에서 측정한 HU와 SUV값이고, W는 조영제가 섞이지 않은 물팬텀 CT와 PET영상에서 측정한 HU와 SUV값이다. 각각 얻은 HU값들과 SUV값들은 선형회귀 분석을 이용하여 CT감쇠와 MR조영제 농도간의 관계를 평가하였다.

2. 동물 실험

1) 동물 준비

체중 3 kg 내외의 뉴질랜드 흰토끼(female, 3마리)를 대 상으로 하였다. 영상획득을 위해 Zoletil 150 mL/kg와 Domitor 50 mL/kg를 혼합하여 근육에 주사하여 마취를 유도하였고, 조영제 주입을 위하여 토끼의 귀정맥에 정 맥노선을 유지하였다. 동물실험은 한국원자력의학원의 동물실험윤리위원회에 승인을 얻어 수행되었다.

2) 영상 획득

MRI영상에서 MRI조영제 농도의 변화에 토끼의 장기 별 영상신호의 변화를 분석하기 위하여 조영제 주입 전과 후(1, 2, 5, 10, 20 min)에 각각 MRI영상을 얻었다. MRI실 험에 임상용 3T-MRI장비(Magnetim Tim Trio, Siemens Medical System, Erlangen, Germany)를 사용하였고, 영상획 득에는 body코일을 사용하여 T1 강조영상 시퀀스(TR: 500 ms, TE: 12 ms, FA: 180°, 영상행렬크기: 256 × 320, 유효시야: 300 mm, 단층영상수: 5, 단층영상두께: 3 mm, 화소크기: 1.2 × 0.9 × 3.0 mm)를 이용하였다.

MRI조영제는 옴니스캔과 프리모비스트(Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany)를 사용하였다. 실험에 사용된 토끼의 무게가 사람의 표준무게에 비해 20배 가 량 적기 때문에, 분석에 적합한 MRI영상신호 획득을 위 해서 MRI조영제 투여용량은 사람에게 승인된 용량보다 5배 높은 농도로 사용하였다(5).

MRI조영제가 PET/CT영상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Figure 2와 같은 순서로 조영제 주사전 CT를 획득 하였고, 주사 후 MRI영상과 동일한 시간대에 5회 CT를 반복하여 촬영하였다. PET/CT촬영 전에 마취 상태의 토끼 를 임상용 PET/CT장비(Biograph True Point TrueV, Siemens Medical System, Erlangen, Germany)의 테이블에 올려 위치 시키고 [¹⁸F]FDG 55.5MBq를 주사하였다. [¹⁸F]FDG 주사 후 1.5 mCi 를 주사한 후 CT(0)영상을 얻었고, MRI 조영 제를 주사한 후 MRI와 동일한 시간대에 총 5회의 CT (1-5)영상을 각각 얻었다. PET영상은 [¹⁸F]FDG 주사 후 30분에 30분간 방출촬영으로 얻었다.

3) 영상분석

MRI조영제 주사 전후에 얻은 6개의 CT영상(CT(0)-



Figure 2. CT and PET scan protocol of experiments.



Figure 3. PET-CT and MRI scans protocol of experiments.

CT(5))들은 PET시스템에서 제공되는 변환프로그램으로 각각 감쇠지도로 변환하였다. 6개의 CT영상기반 감쇠지 도를 이용하여 동일한 PET방출 사이노그램 데이터로부 터 6개의 PET재구성영상을 작성하였다. 재구성된 토끼의 PET영상들과 CT영상 및 MRI영상들에 간과 신장부위에 구형의 관심영역(region of interest, ROI)을 그려 PET방사 능농도(activity), HU, MRI신호 값들을 시간대별로 측정 하였다. 각각의 신호는 각 시간대별로 조영제 주입 전과 후를 비교하여 그 차이를 백분율로 나타내었다.

3. 임상시험

1) 대상

유방암 환자를 대상으로 PET/CT와 MRI의 융합영상을 이용한 항암치료반응예후 평가를 위한 임상시험을 수행 하였다. 이 연구에서 분석된 대상환자의 수는 총 20명이 었고, 평균나이는 53.9세(35세-74세)이었다. 임상시험은 기관 내 임상시험윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인 하에 수행되었다.

2) 영상획득

대상 환자들은 검사 전 최소한 6시간 이상 금식하였다. 영상획득 순서는 Figure 3과 같다. 444 MBq [¹⁸F]FDG 를 정맥주사하고 주사 후 1시간째에 Early PET-CT (MRI전) 영상을 획득하였다. PET/CT촬영시 MRI와 동일한 영상위 치를 맞추기 위해 제작된 유방전용코일과 같은 모양의 고정틀을 PET테이블에 올려 고정한 후 환자를 엎드린 자세로 위치시켜 촬영하였다. 환자는 머리에서 근위대퇴 부까지 감쇠보정용 CT영상을 먼저 얻은 후 PET영상을 획득하였다. Early PET/CT영상을 얻은 후 환자를 MRI검 사실로 이동시켜 유방전용코일에 엎드린 자세로 위치시 킨 후 조영제 투여 동적조영증강(DCE, dynamic contrast enhanced) 유방MRI영상을 획득하였다. MRI조영제는 옴 니스캔을 자동주입기를 이용하여 1.5 mL/sec 속도로 주입 하였다. MRI촬영을 마친 후 환자를 다시 PET/CT로 이동 시킨 후 다시 엎드린 자세로 유방부위의 Delayed PET/CT 영상을 획득하였다.

3) 영상분석

MRI촬영 전후에 얻은 두 개의 전신 PET 및 CT영상의 간, 신장, 정상 유방 조직과 유방 내 종양 조직부위에 관 심영역을 그려 관심영역 내의 SUV값과 HU값들을 측정 하고, MRI 주사 전과 후의 영상에서 차이를 비교하였다. 통계분석은 paired two sample *t* test를 사용하였고, *P*-value <0.05인 경우에만 유의한 것으로 인정하였다.

Results

1. 팬텀

MRI조영제 팬텀실험에서 MRI조영제의 농도가 증가할 수록 CT영상의 HU값도 증가하였다(R² = 0.99) (Figure 4A). PET영상에서 측정한 PET 방사능량도 MRI조영제의 농도 가 증가할수록 증가하였다(R² = 0.97) (Figure 4B). CT영 상에서 MRI조영제가 없을 때에 비해서 조영제의 농도가 100 mM일 때 HU값의 변화율은 약 50%였고, PET 방사 능량의 변화율은 약 15%였다. 특히 Figure 4C와 D에서와 같이 실제 임상환경에서 사용하는 MRI조영제의 진단적



Figure 4. Changes of CT HU values and PET activity with MR contrast concentration in phantom experiment. (A) CT HU value and MR contrast, (B) PET activity and MR contrast, (C) CT HU value and MR contrast with low concentration and (D) PET activity and MR contrast with low concentration.

용량범위인 2 mM까지의 HU값과 PET 방사능량의 변화 정도 CT영상의 경우에는 진단적 용량범위 내에서도 HU 값은 MRI조영제의 농도가 증가함에 따라 함께 증가하였 으나(R² = 0.99) (Figure 4C), PET 방사능량의 측정값은 유의한 변화 양상을 보이지 않았다(Figure 4D).

2. 동물 실험

MRI조영제인 옴니스캔과 프리모비스트를 주사 한 후 MRI영상과 PET/CT영상에서 토끼의 간과 신장 부위의 MRI신호, HU값, PET 방사능량을 측정하여 MRI조영제 농도변화에 따른 각 영상값들의 변화를 Figure 5에 나타 내었다. MRI영상에서 간에서의 MRI신호는 조영제 주입 후 1분에 약 150% 증가하였고 옴니스캔과 프리모비스트 모두 비슷한 신호변화 양상을 보였다. 반면 신장에서는 옴니스캔이 프리모비스트에 비해 두 배 이상 높은 MRI 신호를 보였고, 옴니스캔은 주입 후 5분에 약 200% 이상 MRI신호가 증가되었다(Figure 5A). CT영상에서 MRI영상 과 비슷하게 MRI조영제에 의한 HU의 변화는 옴니스캔 주입 후 5분에 신장에서 가장 큰 신호를 보였고, 변화율 은 약 8%였다(Figure 5B). MRI조영제에 의한 PET 방사능 량의 변화는 옴니스캔 주입 후 신장에서 가장 큰 신호를 나타내었지만 변화율은 약 2%였고, 옴니스캔 주입 후 간 의 신호 변화나, 프리모비스트 주입 후 간이나 신장의 신 호변화는 거의 없었다(Figure 5C).

3. 임상 연구

실제 임상환자의 경우에서 MRI조영제에 의한 CT영상 의 변화로 인한 PET 방사능량 변화를 알아보기 위해 옴 니스캔 주입 전 Early PET/CT영상과 주입 후 Delayed PET/CT 영상에서 관심부위(장기 및 병소)들의 HU값을 측정하였다. 간, 정상 유방 조직 그리고 유방 내 종양 조 직에서 측정한 HU값은 MRI조영제에 의한 변화가 없었



Figure 5. Percentage changes of MR signals, CT HU values and PET activity with MR contrast administration in rabbit experiment. (A) Changes of MR signals, (B) Changes of CT HU values, (C) Changes of PET activities with time.



Figure 6. Changes of CT HU values in both of early and delay PET/CT.

으나 신장에서는 MRI조영제 주입 전후 HU값에 변화가 있었고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Figure 6).

Discussion

PET/CT영상획득에서 감쇠보정용으로 CT영상을 사용 하는데 감쇠보정된 PET영상이 CT조영제에 의해 영향을 받는 것으로 알려진 바 있다. 본 연구에서는 MRI조영제 를 사용하고 PET/CT와 MRI영상획득을 동시 또는 비교 적 짧은 시간내에 수행해야 하는 융합영상연구에서 감쇠 보정된 PET영상이 MRI 조영제에 의해서도 영향을 받는 지 확인해 보았다. 임상에서 사용되는 MRI조영제에 이용 되는 가돌리늄(Gd, Z = 64)는 요오드(I, Z = 53)보다 높 은 원자번호를 가지며 K-edge도 53 keV로 요오드 33 keV 보다 높아 이론적으로 CT영상에서 더 우수한 조영 증강 을 기대할 수 있어, PET-MRI융합영상분야에서 또 다른 CT조영제로 활용이 가능할 수 있다(6).

실제 팬텀 실험 결과, 옴니스캔 100 mM은 HU값을 50% 이상 증가시켰으며, MRI조영제에 의해서 조영 증강 된 CT영상으로 감쇠보정을 한 PET영상은 15%가량 과대

평가되었다. 따라서 CT영상에 의한 HU값의 증감정도에 비해 PET영상의 변화량은 상대적으로 적음을 알 수 있 다. 실제 임상에서 사용되는 가돌리늄 조영제의 농도 범 위 내에서 측정한 HU값의 변화는 변화율이 1% 수준에 불과하였고, 감쇠보정 과정에서 PET 영상에 거의 영향을 주지 않아 MRI조영제 농도와 PET 방사능량 간의 선형성 이 보이지 않았다. 그리고 PET방사능량의 변화 결과는 농도 증감에 따른 선형성을 보이지는 않았지만, 불규칙 적인 변화양상을 보였는데, 이러한 결과는 영상재구성과 정에 필요한 PET검출기 정규화보정 및 영상분해능에 의 한 현실적 한계에 기인한 것으로 보이며, MRI조영제 농 도에 의한 PET방사능량 변화가 매우 작기 때문에, 이러 한 측정과정에서의 실험적 오차는 무시할 수 있는 수준 이라 판단된다.

CT조영제가 PET영상에 미치는 영향을 본 이전의 한 연구에서 조영제 주입으로 인한HU값이 2000이상일 때 PET영상에서 인공산물 및 왜곡을 유발한다고 보고하였 다[3]. MRI영상에 이용되는 가돌리늄 기반의 MRI조영제 의 농도는 0.5 M로 요오드 기반의 CT조영제의 농도(2.5 M)보다 약 5배 가량 적다. HU값이 2000 수준이 되는 MRI조영제의 농도를 실험결과에서 얻은 회귀식(y = 5.4926X -1.502)을 이용해 추정하면 약 3.54 M이고, 이러 한 양은 제조되는 농도에 7배에 해당하는 수치로 실제 임상에서 사용하기 어려운 매우 많은 양이다. 따라서 실 제 임상에서 사용되는 농도 범위 내에서는 MRI 조영제 가 PET영상에 영향을 미치지 않을 것임을 알 수 있다.

본 연구에서는 실제로 임상에서 사용되고 있는 2종류 의 MRI조영제를 선정하여 동물실험을 수행하였다. 옴니 스캔은 세포외공간에서 주변조직의 조영증강을 일으켜 다양한 장기와 다양한 병변에서 진단용으로 사용되는 조 영제이고, 프리모비스트는 간세포특이 성질을 갖는 조영 제로서 현재 간 MRI검사에서 널리 사용되는 조영제이다. 옴니스캔은 대부분이 신장을 통해 배출되는 경향이 있으 나, 프리모비스트는 담도로 배설되는 조영제의 양이 50% 에 이르기 때문에, 토끼 영상에서 MRI 조영제에 의한 PET 방사능량의 변화는 옴니스캔주입 후 신장에서 약 2%의 증가를 보였지만, 프리모비스트에 의한 영향은 간 과 신장 모두에서 관찰되지 않았다. 또한 본 연구에서는 임상 허용치보다 5배 높은 농도에서 동물실험을 수행하 였으나 주요 장기의 PET영상에 영향을 주지 않았다. 임상 에서 사용되는 프리모비스트의 투여량은 0.025 mmol/kg 로 옴니스캔에 비해 절반의 용량이어서 임상에서 사용되 는 농도 범위 내에서는 두 조영제 모두 PET 영상에 영향 을 미치지 않을 것임을 알 수 있다.

토끼 PET영상에서 PET 방사능량이 음의 값을 보이는 구간도 있었는데, 이는 PET/CT 촬영 시 발생하는 호흡에 의해 CT와 PET영상 간의 불일치를 야기시켜 감쇠보정 과정에 영향을 준 것이다.

환자 영상에서도 신장을 제외하고는 주입된 MRI조영 제가 HU값에 영향을 주지 않았다. 그 이유는, 임상시험 에서는 Early PET/CT → MRI → Delayed PET/CT의 순서 로 촬영을 하였고, MRI 조영제를 주입한 후 Delayed PET/CT 촬영을 시작하기까지는 약 40분의 시간이 소요 되었으므로 신장을 제외한 장기에 남은 MRI 조영제가 거의 없었기 때문일 것이다.

Conclusion

결론적으로 MR조영제는 임상 허용 용량 범위 내에서

는 PET영상에 영향을 미치지 않기 때문에, 융합PET-MR 연구에 있어서 MR조영제의 사용은 검사순서(PET-MRI or MRI-PET)에 상관없이 언제든 사용할 수 있을 것이다.

Acknowledgments

이 연구는 미래창조과학부 한국원자력의학원 연구운영비 지원사업의 지원을 받아 수행하였음(1711021927/505302015).

References

- 1. Pathak AP, Gimi B, Glunde K, Ackerstaff E, Artemov D, Bhujwalla ZM. Molecular and functional imaging of cancer: Advances in MRI and MRS. *Methods Enzymol* 2004;386:3-60.
- Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/ computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*. 2003;33:166-179.
- Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology* 2003;227:817-824.
- Cohade C, Osman M, Nakamoto Y, Marshall LT, Links JM, Fishman EK, Wahl RL. Initial experience with oral contrast in PET/CT : phantom and clinical studies. *J Nucl Med* 2003; 44:412-416.
- PRODUCT MONOGRAPH OMNISCANTM, GE Healthcare Canada Inc., Mississauga, Ontario, 2006.
- Gierada DS, Bae KT. Gadolinium as a CT contrast agent: assessment in a porcine model. *Radiology* 1999;210:829-834.