

## Tc-99m HMPAO 뇌 SPECT와 Lassen 알고리즘을 이용한 뇌혈관 예비능의 정량화

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 방사선의학연구소<sup>1</sup>

김경민<sup>1</sup> · 이동수 · 김석기 · 이재성 · 강건욱 · 여정석 · 정준기 · 이명철

### Quantification of Cerebrovascular Reserve Using Tc-99m HMPAO Brain SPECT and Lassen's Algorithm

Kyeong Min Kim, Ph.D.,<sup>1</sup> Dong Soo Lee, M.D., Seok Ki Kim, M.D., Jae Sung Lee, M.S., Keon Wook Kang, M.D., Jeong Seok Yeo, M.D., June-Key Chung, M.D. and Myung Chul Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Institute of Radiation Medicine,<sup>1</sup> Seoul National University, Seoul Korea

#### Abstract

**Purpose:** For quantitative estimation of cerebrovascular reserve (CVR), we estimated the cerebral blood flow (CBF) using Lassen's nonlinearity correction algorithm and Tc-99m HMPAO brain SPECT images acquired with consecutive acquisition protocol. Using the values of CBF in basal and acetazolamide (ACZ) stress states, CBF increase was calculated. **Materials and Methods:** In 9 normal subjects (age:  $72 \pm 4$  years), brain SPECT was performed at basal and ACZ stress states consecutively after injection of 555 MBq and 1,110 MBq of Tc-99m HMPAO, respectively. Cerebellum was automatically extracted as reference region on basal SPECT image using threshold method. Assuming basal CBF of cerebellum as 55 ml/100 g/min, CBF was calculated for every pixel at basal states using Lassen's algorithm. Cerebellar blood flow at stress was estimated comparing counts of cerebellum at rest and ACZ stress and Lassen's algorithm. CBF of every pixel at ACZ stress state was calculated using Lassen's algorithm and ACZ cerebellar count. CVR was calculated by subtracting basal CBF from ACZ stress CBF for every pixel. The percent CVR was calculated by dividing CVR by basal CBF. The CBF and percentage CVR parametric images were generated. **Results:** The CBF and percentage CVR parametric images were obtained successfully in all the subjects. Global mean CBF were  $49.6 \pm 5.5$  ml/100g/min and  $64.4 \pm 10.2$  ml/100g/min at basal and ACZ stress states, respectively. The increase of CBF at ACZ stress state was  $14.7 \pm 9.6$  ml/100g/min. The global mean percent CVR was 30.7% and was higher than the 13.8% calculated using count images. **Conclusion:** The blood flow at basal and ACZ stress states and cerebrovascular reserve were estimated using basal/ACZ Tc-99m-HMPAO SPECT images and Lassen's algorithm. Using these values, parametric images for blood flow and cerebrovascular reserve were generated. (Korean J Nucl Med 2000;34:322-35)

**Key Words:** Tc-99m HMPAO, Quantification, Cerebral blood flow, Cerebrovascular reserve, Lassen's algorithm

Received Nov 4, 1999; revision accepted Aug 9, 2000

Corresponding Author: Dong Soo Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yungun-Dong, Chongno-Gu, Seoul, 110-744, Korea  
Tel: 02-760-2501, Fax: 02-766-9083, E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

## 서 론

Tc-99m-hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO)는 뇌혈류에 비례하여 뇌조직에 섭취되기 때문에 SPECT를 이용한 뇌혈류 평가용 방사성의약품으로 많이 이용되고 있다. Tc-99m HMPAO는 뇌조직에 일단 섭취되면 재분포가 일어나지 않아<sup>1)</sup> 뇌혈관 확장제를 투여한 후 주사하여 뇌혈관 예비능(cerebrovascular reserve: CVR)을 평가하는데 널리 쓰인다.

하루에 연속 두 번 주사하는 뇌 SPECT 촬영 방법을 이용하면 쉽고 빠르게 뇌혈관 예비능을 평가할 수 있다.<sup>2-5)</sup> 이 방법에서는 하루에 연속으로 뇌혈관 확장제인 아세타졸아미드(acetazolamide: ACZ)를 투여하기 전의 기저상태와 투여 후의 부하상태에서 각각 Tc-99m HMPAO를 주사하여 두 상태에서 각각 뇌영상을 얻고, 이들 두 상태의 뇌영상을 이용하여 기저 및 부하상태의 뇌혈류 분포와 그 차이를 추정하여 뇌혈관 예비능을 육안으로 평가한다. 이 방법은 간편하지만 판독자의 주관적 기준에 의한 정상적인 평가에 불과하여 더욱 정확하게 뇌혈관 예비능을 평가하기 위한 연구가 진행되었고,<sup>2-5)</sup> 최근에는 Tc-99m ethyl cysteinat dimer (ECD)를 이용한 뇌혈관 예비능의 정량화 연구도 활발히 진행되고 있다.<sup>6)</sup>

체내에 주입된 Tc-99m HMPAO는 뇌조직에 섭취된 후 초기에 역확산 현상<sup>7)</sup>이 뚜렷하여, 주사 후 약 5분 후에야 뇌조직에 섭취된 양이 안정된다고 알려져 있다. 이 초기의 역확산 양은 뇌혈류가 높을수록 많아서 Tc-99m HMPAO의 뇌조직 섭취량과 뇌혈류가 선형적으로 비례하지 못한다. 따라서 Tc-99m HMPAO 섭취계수 영상만을 이용하면 뇌혈류가 높은 영역에서 실제보다 뇌혈류를 과소평가하게 된다. 특히 뇌혈관 예비능을 평가하기 위한 뇌 SPECT 촬영에서 아세타졸아미드 투여 후에는 뇌혈류가 높아지므로 기저상태에 대하여 부하상태에서 뇌혈류의 과소평가는 뇌혈관 예비능을 정확하게 평가하는데 장애가 된다.

뇌혈류의 증가에 따라 Tc-99m HMPAO가 뇌조

직 섭취가 비례적으로 증가하지 못하는 비선형성은 Lassen의 비선형성 보정 알고리즘(nonlinearity-correction algorithm)을 이용하여 보정할 수 있다.<sup>7-9)</sup> 이 방법을 이용하면 뇌혈류가 높은 영역에서 실제보다 과소평가된 섭취계수로부터 뇌혈류에 비례하는 섭취계수를 얻어서 뇌혈관 예비능을 정량적으로 평가할 수 있다.

이 논문에서는 Tc-99m HMPAO 일일 연속 두 번 주사 뇌 SPECT 촬영방법<sup>2)</sup>과 간편화된 Tc-99m HMPAO의 Lassen 알고리즘<sup>7)</sup>을 이용하여 기저 및 부하상태의 뇌혈류를 준정량적으로 평가하고, 이를 감산하여 뇌혈관 예비능을 정량화 하였다. 그리고 기저 및 부하상태의 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 매개변수로 하는 영상을 재구성하여 표현하는 방법을 개발하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

노인 정상인 9명(남: 3명, 여: 6명, 나이: 72±4세)에 대하여 Tc-99m HMPAO 기저/아세타졸아미드 부하 일일 연속 두 번 주사 뇌 SPECT 촬영을 시행하였다.

### 2. SPECT 뇌영상 획득과 재구성

저에너지 부채살 조준기(low energy fan-beam collimator)를 부착한 3중 헤드 SPECT 카메라(Prism 3000, Picker, USA)를 이용하였다. 환자에게 Tc-99m HMPAO 555 MBq를 정맥주사한 다음 SPECT 카메라의 베드 위에 누이고 주사 5분 후에 기저상태에서 128×128 행렬크기로 단계마다 20초간 120단계의 정적 투사영상을 얻었다. 투사영상 획득에는 140 keV 광결정 중심에 15%의 대칭 에너지 창을 이용하였다. 촬영 시작 5분 후 환자에게 아세타졸아미드 1g을 2분 동안 주사하였다. 기저상태의 정적 투사영상 획득이 끝난 다음 Tc-99m HMPAO를 1,110 MBq를 다시 정맥주사하고 5분 경과 후 기저상태와 같은 방법으로 아세타졸아미드 부하 정적 투사영상을 얻었다(Fig. 1).

첫 번째 획득 투사영상은 기저상태의 영상으로

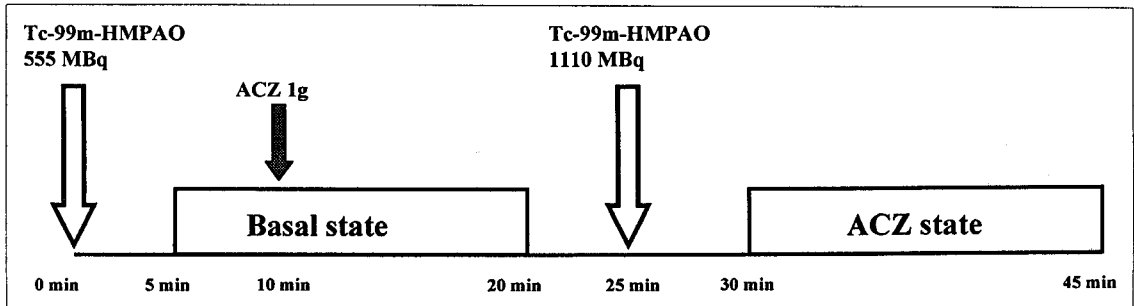


Fig. 1. Acquisition protocol for the same-day consecutive basal/ acetazolamide (ACZ) stress Tc-99m HMPAO SPECT. One gram of ACZ was administered intravenously.

삼았고 두 번째 획득 투사영상은 기저상태의 Tc-99m HMPAO 섭취계수와 아세타졸아미드 투여 후 Tc-99m HMPAO 섭취계수가 합산된 영상으로 간주하였다. 기저상태와 아세타졸아미드를 투여한 후 얻은 뇌 투사영상을 각각 Butterworth 여과기(차단 주파수=0.4 cycle/pixel, 차수=7)와 여과 후 역투사 방법을 이용하여 행렬크기가 128×128인 횡단면상으로 재구성 한 후 Chang의 방법으로 감쇠를 보정 ( $\mu = 0.12 \text{ cm}^{-1}$ )하였다.

### 3. Lassen 알고리즘

Tc-99m HMPAO는 체내 주사 후에 빠르게 뇌조직에 섭취되고 이러한 뇌조직 섭취는 뇌혈류에 대체로 비례하지만, 섭취 초기의 뚜렷한 역확산에 의한 뇌혈류와 Tc-99m HMPAO 뇌조직 섭취의 비선형적인 관계는 Tc-99m HMPAO의 동역학적 분석을 바탕으로 개발된 Lassen 알고리즘<sup>7-9)</sup>을 이용하여 보정할 수 있다(부록 참조).

각 영역의 기저상태 뇌혈류는 해당 영역의 Tc-99m HMPAO의 섭취계수와 아래와 같은 관계식으로부터 얻는다.

$$F_{i,basal} = F_{r,basal} \frac{\alpha_r(C_{i,basal}/C_{r,basal})}{1 + \alpha_r - (C_{i,basal}/C_{r,basal})} \quad (1)$$

위의 식에서  $F_{r,basal}$ 과  $F_{i,basal}$ 는 각각 기저상태에서 기준(reference: r)영역과 관심(interesting: i)영역의 뇌혈류이고,  $C_{r,basal}$ 과  $C_{i,basal}$ 는 각각 기저상태 섭취계수 영상에서 기준영역과 관심영역의 계수이

다.  $\alpha_r$ 는 Tc-99m HMPAO의 지용성 성분이 수용성 성분으로 대사되어 변환되는 정도와 지용성 성분이 역확산 되는 정도의 비율을 반영하는 상수로서 Tc-99m HMPAO에 대한 값으로 1.5를 이용하였다. 기준영역으로는 기저상태의 소뇌부위를 정하였고, 정상부위의 소뇌혈류( $F_{r,basal}$ )를 55 ml/100g/min으로 설정하였다.<sup>7-9)</sup>

아세타졸아미드 부하상태의 각 영역별 뇌혈류는 기저상태와 동일한 기준영역을 이용하여 계산하였다.

$$F_{i,ACZ} = F_{r,ACZ} \frac{\alpha_r(C_{i,ACZ}/C_{r,ACZ})}{1 + \alpha_r - (C_{i,ACZ}/C_{r,ACZ})} \quad (2)$$

위의 식에서  $F_{r,ACZ}$ 와  $F_{i,ACZ}$ 는 각각 아세타졸아미드 부하상태에서 기준 및 관심영역의 뇌혈류이고,  $C_{r,ACZ}$ 과  $C_{i,ACZ}$ 는 각각 감산 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상에서 기준 및 관심영역의 계수이다.  $\alpha_r$ 는 1.5를 이용하였고, 부하상태 소뇌혈류( $F_{r,ACZ}$ )는 아래와 같은 식을 이용하여 얻었다.

$$F_{r,ACZ} = F_{r,basal} \frac{\alpha_r(C_{r,ACZ}/C_{r,basal})}{1 + \alpha_r - (C_{r,ACZ}/C_{r,basal})} \quad (3)$$

### 4. 뇌혈류 및 뇌혈관 예비능 매개변수 영상 생성

일일 연속촬영을 이용하여 얻은 기저 및 아세타졸아미드 주사 후의 SPECT 재구성 영상에서 촬영 시간에 따른 방사능 붕괴를 보정하였고, 아세타졸아미드 주사 후 두 번째 획득 뇌 SPECT 영상에 포

함되어 있는 기저상태에 주사한 Tc-99m HMPAO 에 의한 뇌 섭취계수를 감산하여 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상을 얻었다. 기저상태와 감산 아세타졸아미드 부하상태 섭취계수 영상에서 Tc-99m HMPAO 주사량의 비는 1:2이므로 두 상태의 주사량이 같도록 감산 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상의 각 화소값을 2로 나누었다.

Lassen 알고리즘을 적용할 때 기준영역인 소뇌 부위 관심영역을 추출하기 위한 방법을 도입하였다. 기저상태의 재구성 뇌 횡단면상들 중에서 소뇌 부위가 가장 잘 보이는 횡단면을 선택하여 소뇌를 포함하고 소뇌보다 큰 사각형의 영역(300화소, 가로:세로=3:1)을 선택하였다. 이 사각형의 영역 내에서 최대 화소값을 찾은 후 최대 화소값의 70% 이상의 값을 가진 화소를 선택하여 이들 화소들의

평균값을 소뇌의 평균 계수로 사용하였다. 동일한 소뇌 관심영역을 감산 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상에 적용하여 이들 두 소뇌 관심영역에서 얻은 기저 및 부하상태의 소뇌 평균 계수와 식(3)을 이용하여 아세타졸아미드 부하상태의 소뇌혈류를 구하였다. 기저 및 부하상태의 소뇌혈류와 식(1), 식(2)를 이용하여 각각 두 상태의 뇌혈류를 화소단위로 계산하여 뇌혈류 매개변수 영상을 생성하였다. 두 상태의 뇌혈류 매개변수 영상 구성을 위한 과정을 Fig. 2에 흐름도로 정리하여 나타내었다.

위에서 얻은 두 상태의 뇌혈류 매개변수 영상으로부터 뇌혈관 예비능을 매개변수로 하는 영상을 얻기 위해 기저 뇌혈류 매개변수 영상에서 최대 화소값의 20% 이상의 값을 갖는 뇌영역의 경계를 추출하였고 이 뇌영역 내의 화소들에 대하여 아세타

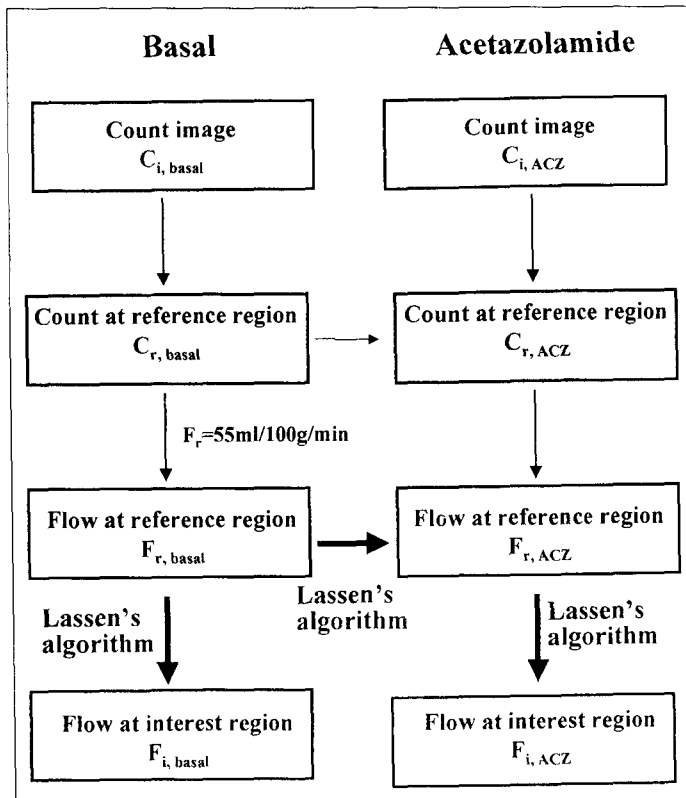


Fig. 2. Flow chart of the generation of parametric images of basal and acetazolamide stress states. C and F stand for count and cerebral blood flow, respectively. And i and r mean the region of interesting and reference, respectively.

졸아미드 부하 뇌혈류에서 기저 뇌혈류를 감산하여 뇌혈관 예비능의 절대값을 구한 후 기저 뇌혈류에 대한 백분율 증가율을 계산하여 백분율 뇌혈관 예비능(%CVR)으로 나타냈다.

$$\%CVR(\%) = \frac{F_{i,ACZ} - F_{i,basal}}{F_{i,basal}} \times 100(\%) \quad (4)$$

위의 식을 이용하여 계산된 각 화소별 %CVR 값으로 매개변수 영상을 구성하였다.

5. 영상분석

기저 및 아세타졸아미드 부하상태의 섭취계수 영상과 뇌혈류 매개변수 영상에 기저핵과 시상이 잘 보이는 수준의 뇌 횡단면에 원형 관심영역(6×6, 30 화소)들을 각각 뇌의 전대뇌동맥(3개), 중대뇌동맥(7개), 후대뇌동맥(3개) 영역에 좌우 대칭으로 모두 26개를 설정하여, 각 영역별로 영상면의 관심영역 내 평균 화소값들의 평균으로 해당 영역의 평균 섭취계수를 얻었다(Fig. 3).

기저 및 감산 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상과 Lassen 알고리즘을 이용하여 변환한 뇌혈류 매개변수 영상에서 동일한 횡단면상을 골라 같은 위치에서 가로축의 횡단면 프로필을 얻어 두 종류 영상의 대조도를 비교하였다.

뇌혈류 매개변수 영상과 섭취계수 영상에서 각 관심영역의 뇌혈류와 섭취계수를 비교하였고, 두 종류 영상의 차이에서 얻은 뇌혈관 예비능의 절대값과 %CVR을 산출하였다.

결 과

1. 매개변수 영상 생성과 평균 뇌혈류 및 뇌혈관 예비능

기저 섭취계수 영상에서 최대 화소값의 역치를 이용하여 소뇌 관심영역을 얻어(Fig. 4) 이를 기준으로 각 화소단위로 뇌혈류 매개변수 영상을 얻을 수 있었다. 감산 아세타졸아미드 부하 섭취계수 영상에서도 뇌혈류 매개변수 영상을 얻을 수 있었다. 기저 뇌혈류 매개변수 영상에 그린 관심영역의 평

균 뇌혈류는 49.6±5.5 ml/100g/min이었고 아세타졸아미드 부하상태의 평균 뇌혈류는 64.4±10.2 ml/100g/min이었다. 아세타졸아미드 부하 뇌혈류 매개변수 영상과 기저 뇌혈류 매개변수 영상이

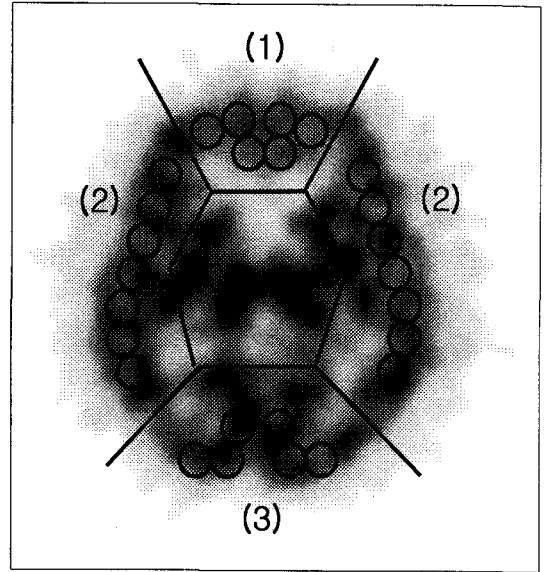


Fig. 3. On the mid-transaxial slice, small round regions of interest were overlaid in anterior (1), middle (2), and posterior (3) cerebral artery territories.

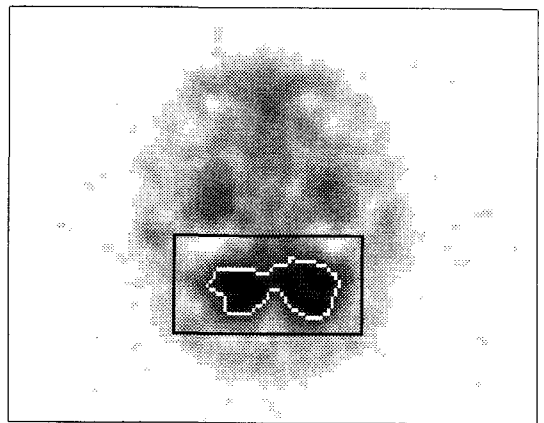


Fig. 4. On the slice where cerebellum was easily found and largest, rectangular area was defined and our algorithm performed thresholding at 70% of the maximum count in this box. On the acetazolamide stress SPECT, the same region of interest was used for defining cerebellum

용하여 얻은 평균 뇌혈관 예비능은  $14.7 \pm 9.6$  ml/100g/min이었고, 기저상태 뇌혈류의 30.7%이었다. 뇌혈류 매개변수 영상 대신 원래의 섭취계수 영상을 이용하여 얻은 평균 %CVR은 13.8%이었다.

**2. 영역별 뇌혈류와 뇌혈관 예비능**

기저 및 아세타졸아미드 부하상태에서 얻은 뇌의 각 영역별 뇌혈류는 Table 1과 같았다. 전대뇌동맥 부위는  $45.4 \pm 4.8$  ml/100g/min과  $59.0 \pm 7.4$  ml/100g/min이었고, 중대뇌동맥 부위는  $48.0 \pm 4.8$  ml/100g/min과  $61.4 \pm 8.0$  ml/100g/min이었고, 후대뇌동맥은  $50.0 \pm 5.6$  ml/100g/min과  $64.8 \pm 10.3$  ml/100g/min이었다. 뇌의 각 영역별 뇌혈류 매개변수 영상에서 얻은 평균 뇌혈관 예비능은 전대뇌동맥은  $13.5 \pm 9.4$  ml/100g/min이었으며 기저상태 뇌혈류의 29.8%, 중대뇌동맥은  $13.4 \pm 9.5$  ml/100g/min이었으며 기저상태 뇌혈류의 28.2%, 후대뇌동맥은  $14.8 \pm 10.0$  ml/100g/min이었으며 기저상태 뇌혈류의 29.6%, 그리고 소뇌는  $17.2 \pm 10.7$  ml/100g/min이었으며 기저상태 뇌혈류의 31.3%이었다. 뇌혈류 매개변수 영상 대신 원래의 섭취계수 영상을 이용하여 얻은 평균 %CVR은 각 전대뇌, 중대뇌, 후대뇌 동맥영역과 소

뇌에서 각각 12.3%, 12.3%, 11.6%, 16.1%이었다.

**3. 뇌혈류 매개변수 영상과 섭취계수 영상의 대조도**

뇌혈류 매개변수 영상과 섭취계수 영상의 대조도를 나타낸 횡단면 프로필은 Fig. 5와 같았다. 뇌혈류 매개변수 영상과 섭취계수 영상의 화소값들을 각각 최대값으로 정규화한 후 동일한 위치의 횡단면 프로필들을 비교하였을 때 뇌혈류 매개변수 영상에서 배경잡음이 일부 제거되었고, 프로필 고저의 비가 증가되어 섭취계수 영상보다 뇌혈류 매개변수 영상에서 대조도가 평균 70.7% ( $\pm 34.7$ ) 향상되었다.

**4. 기저 및 아세타졸아미드 부하 뇌혈류와 %CVR 매개변수 영상의 예**

기저 및 갑산 아세타졸아미드 부하상태의 Tc-99m HMPAO 섭취계수 영상들과 Lassen 알고리즘을 이용하여 얻은 두 상태의 뇌혈류 매개변수 영상들과 이들 영상들로부터 얻은 %CVR 매개변수 영상을 Fig. 6에 나타내었다. 위의 두 줄은 각각 기저 및 아세타졸아미드 부하상태의 뇌혈류 매개변수 영

**Table 1.** Calculated Vaules of CBF in the Respective Brain Region

Case	CBF (ml/100g/min)							
	ACA		MCA		PCA		CBLL	
	Basal	ACZ	Basal	ACZ	Basal	ACZ	Basal	ACZ
1	47.5	49.4	53.4	56.1	52.0	53.7	55	61.8
2	45.3	53.8	47.8	56.9	53.8	58.2	55	67.6
3	43.9	51.6	46.4	52.0	46.3	52.8	55	59.5
4	50.2	53.8	52.9	60.1	56.4	68.6	55	63.7
5	39.5	60.5	40.9	58.3	42.4	57.2	55	75.0
6	36.6	68.0	41.4	75.0	42.0	73.7	55	94.0
7	47.0	61.0	53.5	72.4	57.5	83.5	55	79.4
8	47.1	61.4	49.0	66.2	49.7	64.4	55	77.2
9	51.7	71.2	46.6	55.9	50.1	71.3	55	71.6
Mean $\pm$ S.D.	$45.4 \pm 4.8$	$59.0 \pm 7.4$	$48.0 \pm 4.8$	$61.4 \pm 8.0$	$50.0 \pm 5.6$	$64.8 \pm 10.3$	55	$72.2 \pm 10.7$

anterior cerebral artery; ACA, middle cerebral artery; MCA, posterior cerebral artery; PCA, and cerebellum; CBLL.

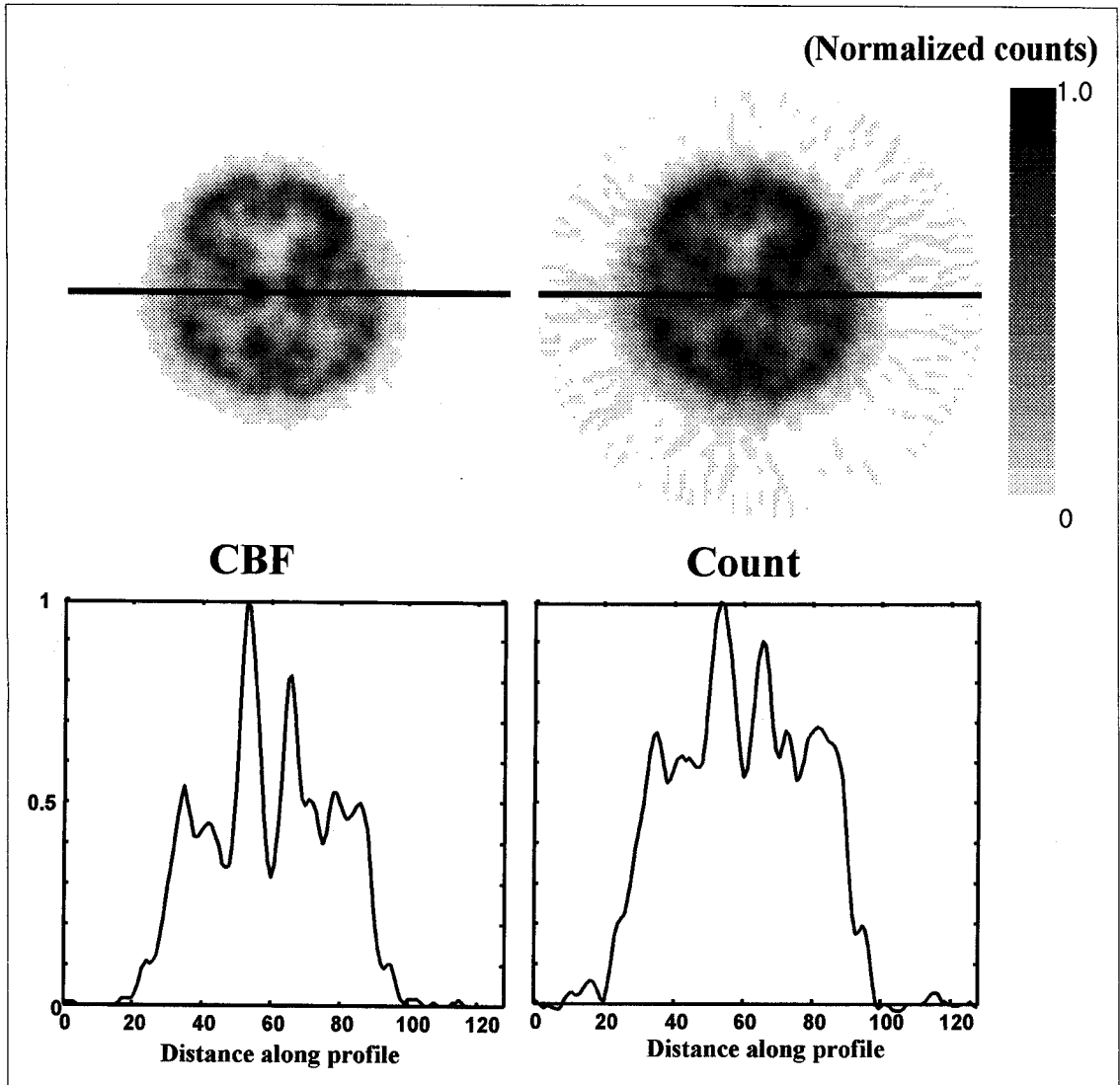


Fig. 5. Profiles of original count image and parametric image for cerebral blood flow. Maximum values were normalized for both images and the contrast was more prominent on the left flow image than that on the right count image.

상으로 아세타졸아미드 부하상태에서 뇌혈류는 기저상태에 비하여 증가함을 볼 수 있으며, 각 상태의 뇌혈류와 두 상태의 뇌혈류 증가량을 수치로 알 수 있게 하였다. 그리고 마지막 줄은 위의 두 영상들을 이용하여 얻은 %CVR 매개변수 영상으로 백분율로 나타낸 뇌혈관 예비능을 정량적인 값으로 알 수 있도록 표시하였다.

### 고 찰

Tc-99m HMPAO는 뇌혈류와 비례하여 뇌조직에 섭취되며 일단 섭취된 후에는 재분포를 하지 않아 Tc-99m의 물리적 붕괴를 제외하고는 초기의 뇌조직 섭취가 그대로 지속된다.<sup>1)</sup> 이러한 Tc-99m HMPAO의 약역학적 특성을 이용하여 하루에 연속

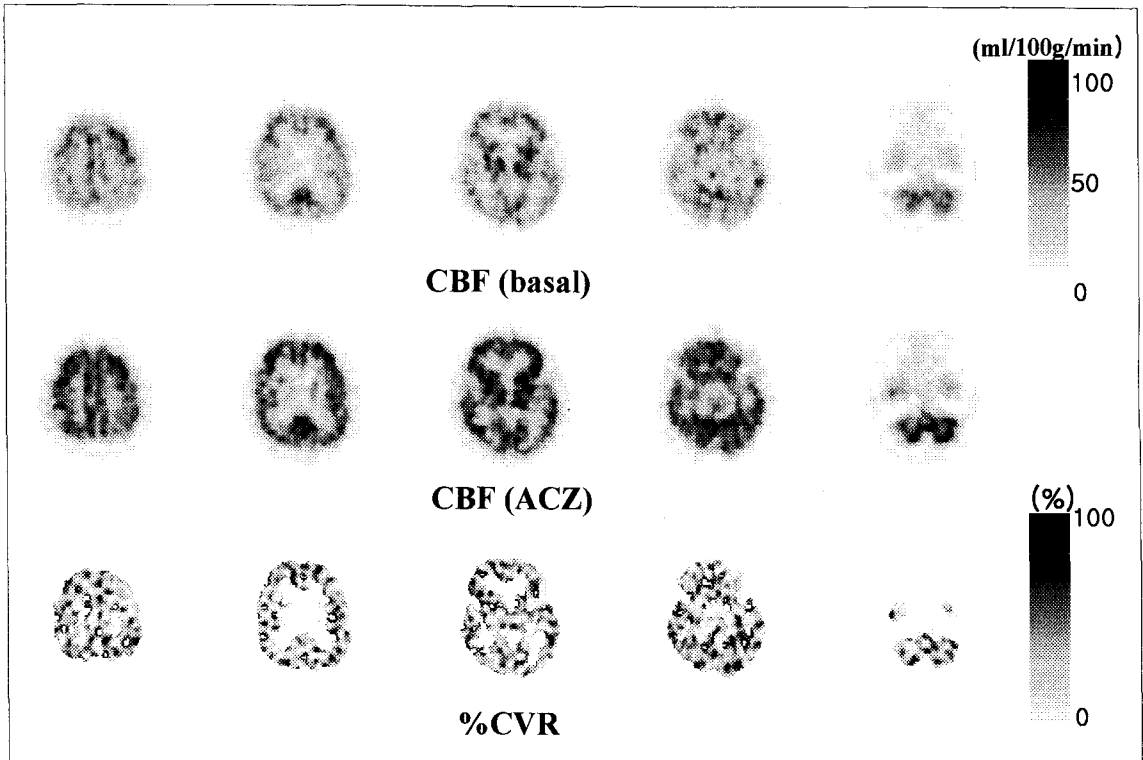


Fig. 6. Parametric images of cerebral blood flow at basal state (the upper row) and at acetazolamide stress (the middle row) and at percentage cerebrovascular reserve (%CVR). Color bar on the right indicated the blood flow from 0 to 100 ml/100g/min. CVR was expressed in percent.

적으로 두 번 주사하는 촬영방법과 영상 감산법을 이용하여 뇌혈관 예비능을 평가할 수 있다.<sup>2-4)</sup>

Tc-99m HMPAO 뇌 SPECT 영상에서 흔히 판독자의 주관에 의존하는 정성적인 방법을 이용하여 뇌혈류를 평가한다. 특히 뇌혈관 예비능을 평가하기 위해서는 일일 연속 두 번 주사 촬영 방법을 이용하여 얻은 기저상태와 아세타졸아미드 부하상태의 뇌 섭취계수 영상을 각각 비교하여 평가하여야 하므로 각 상태의 영상의 질이 좋아야 하고 영상의 획득 및 처리가 간단해야 한다. Tc-99m HMPAO와 Tc-99m ECD를 이용하여 일일 연속 촬영 방법을 써서 기저 및 아세타졸아미드 상태의 영상들을 얻는 최적화 방법들이 발표되었다.<sup>2-6)</sup> Matsuda 등<sup>3)</sup>과 Oku 등<sup>4)</sup>은 하루에 연속적으로 Tc-99m HMPAO 뇌 SPECT 촬영을 시행하여 간편하게 뇌혈관 예비능을 평가할 수 있음을 제안하였고, 송 등<sup>5)</sup>의 이중 감산법을 이용한 뇌혈관 예비능 평가방법도 제안되

었다. 최근에는 Tc-99m ECD를 이용한 뇌혈관 예비능의 정량화 연구도 활발히 진행되어 Hattori 등<sup>6)</sup>의 일일 두 번 연속 주사를 이용한 뇌혈관 예비능 평가방법과 Takeuchi 등<sup>10)</sup>의 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 정량화 방법이 제안되었다. 특히 Takeuchi 등의 방법을 이용하면 Tc-99m ECD의 주사 직후 초기 동적 평면영상과 두 번의 기저 및 아세타졸아미드 부하상태의 뇌 SPECT 영상을 얻으면 SPECT 촬영만으로도 비침습적으로 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 정량화할 수 있다. 이 방법과 Tc-99m HMPAO를 이용하여 뇌혈류를 정량화한 이전의 연구<sup>11)</sup>도 있었으나, 이러한 방법을 이용하려면 상대적으로 넓은 유효시야(Field of view)를 갖는 SPECT 카메라가 필요하다. 또한 Tc-99m HMPAO의 경우 정량화한 섭취계수를 뇌혈류로 변환하기 위해서는 경험적으로 얻은 별도의 전환식이 필요하다. 이 연구에 이용된 SPECT 카메라는 상대적으로 유효시야가



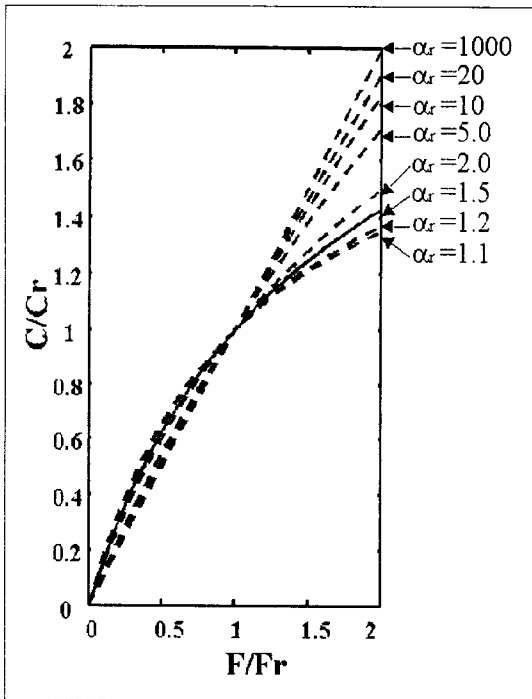


Fig. 7. The relation of count ratio against count of cerebellar reference region and of flow ratio. C is count at the region of interest and  $C_r$  is count at the region of reference. F is flow at the region of interest and  $F_r$  is flow at the region of reference. According to the changes of  $\alpha_r$ , non-linearity was compensated for to the variable degrees.

좁아 이러한 방법을 적용하기가 적절하지 않았다. 따라서 이 연구에서는 이 등<sup>2)</sup>이 발표한 촬영방법을 이용하여 기저 및 아세타졸아미드 영상을 각각 얻었다. 이 등은 SPECT 기기의 특성과 영상 획득시 잡음성분을 고려하여 첫 번째와 두 번째의 주사량과 영상 획득 시간을 정하였다. 이 등은 이어서 이 방법으로 얻은 기저 및 아세타졸아미드 부하상태의 뇌 계수 영상으로부터 두 상태의 계수를 비교하여 뇌혈관 예비능을 정성적으로 평가할 수 있음을 제안하였다.

그러나 Tc-99m HMPAO는 뇌조직 섭취 초기에 일부 역확산 되어 뇌혈류가 높은 영역에서 실제보다 적게 뇌조직에 섭취된다.<sup>7,8)</sup> 특히 뇌혈관 예비능을 평가하기 위하여 뇌혈관 확장제인 아세타졸아미드를 투여하여 뇌혈류를 증가시키게 되면 Tc-99m HMPAO의 초기 역확산 영향이 커져서 Tc-99m HMPAO 뇌조직 섭취계수가 뇌혈류에 비례한 양보다 적어 뇌혈관 예비능을 과소평가하게 된다.<sup>6)</sup> 뇌혈관 예비능을 평가하기 위해서 뿐 아니라 부하상태의 뇌혈류를 평가하기 위하여서도 섭취계수를 보정하여 뇌혈류에 비례하는 뇌영상을 만들 필요가 있다.

Lassen 등<sup>7)</sup>은 동역학 분석을 이용하여 Tc-99m HMPAO의 초기 역확산과 이 현상이 뇌조직 섭취

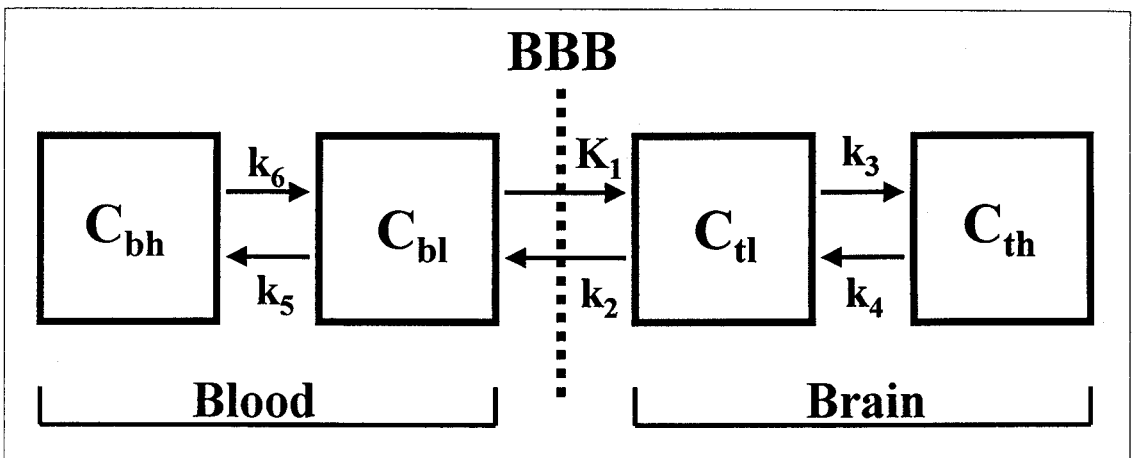


Fig. 8. Schematic representation of 4-compartmental model for explaining the kinetics of Tc-99m HMPAO is shown. This model consists of 4-compartments, which are lipophilic component in brain ( $C_{tl}$ ), hydrophilic component in brain ( $C_{th}$ ), lipophilic component in blood ( $C_{bh}$ ), and hydrophilic component in blood ( $C_{bl}$ ). BBB stands for blood-brain barrier.  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ ,  $k_5$  and  $k_6$  are rate constants, respectively.

와 뇌혈류의 평가에 미치는 영향을 밝혔고, 이를 보정하기 위한 관계식을 유도하였다. 이들은 기준영역에서 대사 후 뇌조직으로의 섭취( $k_3$ )와 역확산( $k_{2r}$ )되는 정도의 비율( $\alpha_r = K_3/K_{2r}$ )을 알면, 이 비율을 이용하여 Tc-99m HMPAO의 뇌조직 섭취 비선형성을 단순화하여 보정 할 수 있으며, 기준영역의 뇌혈류에 상대적인 값으로 표현되는 관심영역의 뇌혈류를 구할 수 있음을 보였다. 이들은 또한 이 알고리즘을 이용하여 비선형성을 보정한 Tc-99m HMPAO의 섭취 계수는 참값 뇌혈류와 선형적으로 비례하고,  $\alpha_r$ 이 1.0~2.0사이일 때 보정 결과가 참값과 잘 일치함을 Xe-133 SPECT를 이용하여 확인하였고, 이는 다른 연구로부터도 확인되었다.<sup>12)</sup> 또한 Lassen 등은 뇌의 전영역에서 추출율과 뇌조직에서 대사섭취율( $k_3$ )과 분배상수가 일정하다는 가정과, 정상인의 평균 전체 뇌혈류값과 자신들의 실험에서 얻은 평균  $k_3$ 값을 이용하여  $\alpha_r$ 을 1.5로 추정할 수 있음도 보였다.

환자마다 정확한 뇌혈류 및 속도 상수들의 비인  $\alpha_r$ 는 동적 SPECT 촬영과 동맥혈 채혈, 그리고 동역학 분석법을 이용하여 얻을 수 있다. 그러나 Lassen 알고리즘을 이용하면 이러한 방법들보다 매우 간편하게 뇌혈류를 정량화 할 수 있다. Lassen 알고리즘에서는  $\alpha_r$ 가 모든 경우에서 일정하다고 가정하고,  $\alpha_r$ 가 뇌혈류의 비선형성 보정에 매우 중요한 영향을 미치므로  $\alpha_r$ 의 올바른 추정이 필요하다. Lassen 등은 정상인과 뇌혈관 질환, 치매, 간질 등의 다양한 질환의 환자군에 대한 자신들의 연구 결과와,  $\alpha_r$ 을 상수로 정하여 다양한 질환의 환자군에 적용한 다른 연구들(Yonekura 등<sup>9)</sup>과 Inugami 등<sup>13)</sup>, Langen 등<sup>14)</sup>에서  $\alpha_r$ 를 1.5로 정하여 보정한 결과가 O-15 CO<sub>2</sub> PET와 잘 일치하였다는 경험적 결과들로부터 실제적으로 이 알고리즘을 이용하여 섭취 비선형성을 보정할 때  $\alpha_r$ 를 모든 환자들에 대하여 일정한 값을 이용할 수 있음을 간접적으로 보였다. 그리고 Inugami 등<sup>13)</sup>은 기준영역으로 소뇌와 뇌 전체를 기준영역으로 설정하였을 때 뇌혈류의 비선형성 보정에 미치는 영향을 조사하여 소뇌와 뇌 전체를 기준영역으로 사용하였을 때 실제적으로 같은 결과를 얻을 수 있다는 결론을 얻었다. 또한 그들은

기준영역으로 뇌 전체를 이용하였을 때 보다 소뇌를 이용하였을 때  $\alpha_r$ 의 변화가 보정 결과에 미치는 영향이 작고, 상관관계가 높음을 보였다. 또한 소뇌는 다른 뇌 영역들보다 뇌혈류가 상대적으로 높은 영역이기 때문에 기준영역으로서 소뇌는 Lassen 알고리즘에서  $\alpha_r$ 의 차이에 의한 보정 결과의 오차를 억제하는 효과를 가진다.<sup>9)</sup> 이러한 연구결과로부터 Lassen 등이 제안한 Tc-99m HMPAO의 비선형성을 보정하는 알고리즘과 일정한 비율상수( $\alpha_r=1.5$ )를 이용하여 Tc-99m HMPAO 뇌 SPECT영상의 섭취계수를 뇌혈류로 변환할 수 있다.

Lassen 알고리즘으로 뇌혈류를 추정하는 방법은 일정한  $\alpha_r$ 과 일정한 소뇌혈류를 가정하여 이용하기 때문에, 실제로 환자마다의 뇌혈류의 정량적인 측정에는 한계가 있지만, 뇌혈류의 참값을 구하기 위한 동적 SPECT나 동적 PET을 이용한 방법들에 비하여 간편하고 비침습적으로 정적 뇌 SPECT만으로도 뇌 섭취계수를 정량화하고, 이로부터 뇌혈관 예비능을 정량화 할 수 있다.

Tc-99m HMPAO의 섭취와 뇌혈류 사이의 비선형성을 보정하면 대조도가 향상된다. 이것은 비선형성 때문에 뇌혈류가 높지만 섭취계수가 충분히 높지 않은 영역의 섭취가 선형적으로 보정됨으로써 뇌혈류가 높은 지역의 섭취계수를 증가시켜 섭취계수의 차이가 뇌혈류의 차이를 제대로 반영하게 하기 때문이다. Lassen 알고리즘을 적용하면 기준 뇌혈류보다 낮은 영역에서는 섭취계수가 실제 뇌혈류보다 과장된 것을 보정하여 낮춰 준다(Fig. 7). 그러나 이전의 연구결과<sup>12)</sup>에 의하면 비선형성이 보정된 섭취계수는 참값 뇌혈류와 상관을 조사하였을 때 1보다 작은 기울기(0.85~0.91)를 보이며 y축과 교차점은 양수 값을 보였다. 이 알고리즘을 실제 적용하였을 때 뇌혈류가 낮은 영역에서 측정된 섭취계수보다 보정한 섭취계수가 낮다는 증거가 없다. 따라서 Lassen의 알고리즘은 원래 고안된 대로 주로 뇌혈류가 높은 부분을 주로 보정하는 기능을 하였다.

Lassen 알고리즘을 이용하려면 기준영역을 선택하여 관심영역을 설정하고 이 기준영역의 섭취계수와 뇌혈류를 알아야 한다. 기준영역의 뇌혈류는 Xe-133 SPECT<sup>7,8,11,15)</sup> 또는 O-15 CO<sub>2</sub> PET<sup>9,13)</sup>으로

을 수 있다. 기준영역으로 소뇌와 뇌 전체영역을 선택할 수 있다.<sup>8,12)</sup> 뇌 전체 계수를 정규화 기준으로 사용하거나 소뇌를 사용하였을 때 비선형성 보정의 결과가 실제로 같다고 알려져 있다.<sup>13)</sup> 그리고 노인성 치매와 같은 경우 뇌 전체의 계수는 정상보다 낮을 수 있고, Lassen 등<sup>7)</sup>은 자신들의 연구에서 치매와 같은 뇌질환이 있는 경우에도 소뇌혈류의 감소는 뇌전체 혈류의 감소보다 적었다고 보고하였다. 따라서 이 연구에서는 소뇌를 기준영역으로 사용하였다.

소뇌를 기준영역으로 이용하려면 소뇌의 범위를 정하고 관심영역을 설정해야 한다. 이상적으로는 소뇌영역을 관심영역으로 정하려면 해부학적 영상으로부터 소뇌영역의 경계를 정하고 이 영역 안의 평균 계수를 얻어야 한다. 이를 위해서는 먼저 SPECT와 자기공명영상을 합성하여야 하지만 실제 임상환경에서 모든 증례에 대하여 이 방법을 적용하는 것은 쉽지 않다. 따라서 섭취계수를 바탕으로 SPECT 영상에서 역치를 정하여 소뇌로 추정되는 영역을 골라내는 방법이 쓰인다. 이 연구에서는 소뇌 영역을 나타내는 역치를 실험적으로 선택하였고 최대 화소값의 70%로 잡았다. 이어서 프로그램 내에서 역치를 이용하여 소뇌영역을 자동으로 정하는 방법을 고안하였다. 이 방법은 소뇌가 잘 보이는 뇌의 횡단면상에서 소뇌를 포함하는 충분한 크기의 일정한 사각 범위를 정의하고 이 범위 내에서 찾은 최대 화소값을 기준으로 역치를 설정하였다. 간혹 한쪽 소뇌에 병변이 있거나 없어도 소뇌해리 현상 때문에 섭취계수가 낮은 경우가 있으므로 소뇌의 양쪽 또는 한쪽을 정할 수 있는 선택가능성을 추가하였다.

자동으로 얻은 소뇌 관심영역을 이용하여 얻은 기저 및 아세타졸아미드 부하상태 뇌혈류는 전체적으로 평균 49.6 ml/100g/min과 64.4 ml/100g/min으로 문헌에 보고된 것<sup>16)</sup>과 잘 일치하였다. 뇌혈관 예비능도 평균 14.7 ml/100g/min이었으며 기저상태 뇌혈류의 30.7%으로 이전에 발표된 연구결과와 잘 맞았다.<sup>17)</sup> 섭취계수 영상을 이용하여 얻은 %CVR이 기저상태의 13.8%인 것과 비교하면 섭취계수 영상을 이용하였을 때 겪는 과소평가를 Lassen 알

고리즘을 이용하여 보정할 수 있었다고 생각한다.

%CVR 매개변수 영상을 구성하기 위해서는 아세타졸아미드 부하 뇌혈류 매개변수 영상에서 기저 뇌혈류 매개변수 영상을 감산해야 하고, 감산 후에는 뇌영역 주변의 배경에 잡음 때문에 인공물 (artifact)이 많이 나타나므로 이 등<sup>18)</sup>이 제안한 최적화 역치를 이용하여 백질과 회백질을 포함하는 뇌영역을 추출하여 뇌영역 주변의 배경잡음을 제거하였다.

이 연구에서는 기저 및 아세타졸아미드 부하상태의 뇌 SPECT에 Lassen 알고리즘을 적용하여 각 상태의 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 정량화 할 수 있었다. 이렇게 구한 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 매개변수로 하는 영상을 자동으로 재구성하는 방법을 고안하였다. 이 매개변수 영상에 관심영역을 설정하여 국소 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 평가할 수 있었다. SPECT의 해상도가 낮기 때문에 자기공명영상과 SPECT를 영상 합성하여 정한 소뇌의 경계와 비교하여 어느 정도의 역치를 정하는 것이 좋은가에 대한 연구가 필요하다. 소뇌혈류를 O-15 H<sub>2</sub>O PET으로 정량화 하여 얻은 값을 기준으로 할 때 소뇌영역을 정하는 최적 방법이 역치를 얼마로 할 것인가 또는 프로필의 도함수를 사용할 것인가를 정하기 위한 연구로 이 방법의 엄밀한 검증을 하여야 한다. 이 연구에서 우리는 Tc-99m HMPAO SPECT 정적영상을 이용하여 소뇌혈류를 가정하여서 뇌의 각 영역별 뇌혈류를 평가할 수 있는 방법을 만들었다. Tc-99m HMPAO 동적 뇌 SPECT과 입력함수를 얻어 동역학 분석을 통하여 뇌혈류를 직접 구할 수 있으므로 비교 연구가 필요하다. 그러나 이 방법은 채혈을 해야 하고 입력함수가 정확한지 매번 검증하여야 하는 등 번거롭고 단계마다 불확실성이 누적되어 부정확한 결과를 산출할 수 있다. 뿐만 아니라, 두 방법 모두 O-15 H<sub>2</sub>O PET으로 검증하여야 한다고 생각한다. Lassen 알고리즘을 고해상도 SPECT에 적용하여 얻은 기저상태와 아세타졸아미드 부하 뇌혈류 매개변수 영상의 정확성을 검증하기 위한 O-15 H<sub>2</sub>O PET과 비교 연구가 진행중이다.

요 약

부 록

**목적:** 기저상태와 아세타졸아미드 부하 Tc-99m HMPAO 뇌 SPECT 영상과 Lassen의 비선형성 보정 알고리즘을 이용하여 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 정량적으로 산출하였고 이들 값들의 매개변수 영상을 만들었다. **대상 및 방법:** 정상인 9명(나이:72±4세)에 대해 기저상태와 아세타졸아미드 주사 후에 각각 Tc-99m HMPAO를 555 MBq과 1,110 MBq 주사하였고 일일 연속 두 번 주사 촬영방법을 이용하여 뇌 SPECT 영상을 얻었다. 기저상태의 SPECT 영상에서 소뇌가 가장 잘 나타난 횡단면에서 최대 화소값의 70%를 역치로 정하여 자동적으로 추출한 소뇌영역을 Lassen 알고리즘의 기준영역으로 설정하여 55 ml/100g/min으로 가정하였다. 기저상태에서 각 화소값으로부터 Lassen 알고리즘을 이용하여 화소단위로 뇌혈류를 계산하여 뇌혈류 매개변수 영상을 만들었다. 아세타졸아미드 부하 영상에서도 같은 소뇌 기준영역과 계산 방법을 이용하여 뇌혈류 매개변수 영상을 만들었다. 두 상태의 뇌혈류 매개변수 영상들을 이용하여 각 화소단위로 뇌혈관 예비능을 계산하였고 예비 뇌혈류를 기저상태의 뇌혈류로 나누어 백분율 뇌혈관 예비능 매개변수 영상을 구성하였다. **결과:** 자동으로 추출한 소뇌 영역을 이용하여 기저상태와 아세타졸아미드 부하상태의 뇌혈류 매개변수 영상을 얻을 수 있었다. 기저상태와 아세타졸아미드 부하상태의 평균 뇌혈류는 각각 49.6±5.5 ml/100g/min과 64.4±10.2 ml/100g/min이었고, 평균 뇌혈관 예비능은 14.7±9.6 ml/100g/min이었다. 그리고 두 상태의 뇌혈류 매개변수 영상을 이용한 평균 백분율 뇌혈관 예비능은 30.7%로 원래의 뇌섭취 체수영상을 이용한 백분율 예비능(13.8%)보다 높았다. **결론:** 기저상태와 아세타졸아미드 부하 Tc-99m HMPAO 뇌영상과 Lassen의 섭취 비선형성 보정 알고리즘을 이용하여 기저 및 아세타졸아미드 부하 상태의 뇌혈류를 준정량적으로 평가할 수 있었고 뇌혈관 예비능을 정량화 하였다. 그리고 산출된 뇌혈류와 뇌혈관 예비능을 이용하여 매개변수 영상을 구성하였다.

Tc-99m HMPAO의 체내 동태(dynamics)는 4구획 모형(Fig. 8)을 이용하여 설명할 수 있고, Lassen의 비선형성 보정 알고리즘은 이러한 Tc-99m-HMPAO의 4구획 모형을 바탕으로 유도할 수 있다.<sup>7)</sup>

$$\frac{C_i}{C_r} = \frac{F_i \cdot R_i}{F_r \cdot R_r} \tag{A-1}$$

위의 식(A-1)에서  $F_i$ 와  $F_r$  그리고  $R_i$ 와  $R_r$ 은 각각 관심영역(i)과 기준영역(r)의 뇌혈류와 잔류분획(retention fraction)이다. 관심영역과 기준영역의 잔류분획은 각각 아래와 같이 4구획 모형의 구획간 전달 상수를 이용하여 표현할 수 있다.

$$R_i = \frac{E_i \cdot k_{3i}}{k_{2i} + k_{3i}} \tag{A-2}$$

$$R_r = \frac{E_r \cdot k_{3r}}{k_{2r} + k_{3r}}$$

위의(A-2)식에서  $E_i$ 와  $E_r$ 은 각각 관심영역과 기준영역에서 추출율(extraction fraction),  $k_{2i}$ 와  $k_{2r}$ 은 각각 관심영역과 기준영역에서 뇌조직의 지용성 구획( $C_{1i}$ )에서 혈액속의 지용성 구획( $C_{b1}$ )으로 Tc-99m-HMPAO의 역확산 비율을 반영하는 상수, 그리고  $k_{3i}$ 와  $k_{3r}$ 은 각각 관심영역과 기준영역에서  $C_{1i}$  구획1에서 뇌조직의 수용성 구획( $C_{1b}$ )으로의 전달상수이다. (A-2)식을 이용하면 (A-1)식은

$$\frac{C_i}{C_r} = \frac{F_i \cdot E_i \frac{k_{3i}}{k_{2i} + k_{3i}}}{F_r \cdot E_r \frac{k_{3r}}{k_{2r} + k_{3r}}} \tag{A-3}$$

이 된다.

Lassen 등은 비선형성 보정 알고리즘을 위해 뇌의 전영역에서 추출율과 분배상수(partition coefficient:  $\lambda_i$ ), 그리고  $k_3$ 이 같다고 가정하였다.

$$E_i = E_r = E, \quad k_{3i} = k_{3r} = k_3, \quad \lambda_i = \lambda_r = \lambda \quad (A-4)$$

위의 관계식들을 이용하면 (A-3)식은

$$\frac{C_i}{C_r} = \frac{F_i \cdot (k_{2r} + k_3)}{F_r \cdot (k_{2i} + k_3)} \quad (A-5)$$

과 같이 단순화되고, 우변의 분자와 분모를  $k_{2r}$ 로 나누면,

$$\frac{C_i}{C_r} = \frac{F_i \cdot \left(1 + \frac{k_3}{k_{2r}}\right)}{F_r \cdot \left(\frac{k_{2i}}{k_{2r}} + \frac{k_3}{k_{2r}}\right)} \quad (A-6)$$

이 된다. (A-4)식에서 뇌의 전영역에서 분배상수가 같다고 가정하였으므로 (A-6)식의 우변에서  $K_{2i}/K_{2r}$ 은  $F_i/F_r$ 이 된다. 그러므로 (A-6)식에서  $K_3/K_{2r}$ 을  $\alpha_r$ 으로 정의하고, 지금까지 전개한 식들을 다시 정리하면 (A-1)식은

$$\frac{C_i}{C_r} = \left(\frac{F_i}{F_r}\right) \cdot \frac{1 + \alpha_r}{\left(\frac{F_i}{F_r}\right) + \alpha_r} \quad (A-7)$$

이 된다. (A-7)식을 다시  $F_i$ 과  $F_r$ 에 대하여 정리하면

$$F_i = F_r \frac{\alpha_r(C_i/C_r)}{1 + \alpha_r - (C_i/C_r)} \quad (A-8)$$

이 된다.

### 참 고 문 헌

1) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA. Technetium-99m d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* 1987;28:191-202.  
 2) Lee DS, Lee TH, Kim KM, Chung J-K, Lee

MC, Koh CS. Optimization of subtraction brain perfusion SPECT with basal/acetazolamide consecutive acquisition. *Korean J Nucl Med* 1997;31:330-8.  
 3) Matsuda H, Higashi S, Kinuya K, Tsuji S, Nozaki J, Sumiya H, et al. SPECT evaluation of brain perfusion reserve by the acetazolamide test using Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 1991; 16:572-9.  
 4) Oku N, Matsumoto M, Hashikawa K, Moriwaki H, Okazaki Y, Seike Y, et al. Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery. *J Nucl Med* 1994;35:32-40.  
 5) Song H-C, Bom H-S, Sohn H-T, Jeong H-J, Min J-J, Kim J-Y, et al. Change of cerebral blood flow distribution and vascular reserve according to age in Koreans measured by Tc-99m HMPAO brain SPECT. *Korea J Nucl Med* 1999;33(3): 247-61.  
 6) Hattori N, Tonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Wang J, Ishizu K, et al. One-day protocol for cerebral perfusion reserve with acetazolamide. *J Nucl Med* 1996;37:2057-61.  
 7) Lassen NA, Andersen AR, Fiberg L, Paulson OB. The retention of [Tc-99m]-d, l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:S13-22.  
 8) Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, Haselbalch SG. Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HM-PAO compared to xenon-133. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:S69-81.  
 9) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, et al. SPECT with [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: Effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:S82-9.  
 10) Takeuchi R, Matsuda H, Yonekura Y, Sakahara H, Konishi J. Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m-L,L-ECDSPECT activated with acetazolamide. Quantification analysis by equal-volume-split <sup>99m</sup>Tc-ECD consecutive SPECT method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17: 1020-32

- 11) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tanami N, Hisada K. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1992;19:195-200.
  - 12) Andersen AR, Friberg H, Lassen NA, Kristensen K, Neirinckx RD. Serial studies of cerebral blood flow using <sup>99Tc</sup>m-HMPAO: a comparison with <sup>133Xe</sup>. *Nucl Med Commun* 1987;8:549-57.
  - 13) Inugami A, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Murakami M, Tomura N, et al. Linearization of Tc-99m labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: Comparison to C<sub>15</sub>O<sub>2</sub> inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:S52-60.
  - 14) Lagen K-J, Herzog H, Kuwert T, Roosen N, Rota E, Kiwit JCW, et al. Tomographic studies of rCBF with [<sup>99m</sup>Tc]-HM-PAO SPECT in patients with brain tumor: Comparison with C<sub>15</sub>O<sub>2</sub> continuous inhalation technique and PET. *J Cereb Metab Flow* 1988;8:S90-4.
  - 15) Ohnishi T, Yano T, Nakano S, Jinnouchi S, Nagamachi S, Flores LI, et al. Acetazolamide challenge and technetium-99m-ECD versus iodine-123-IMP SPECT in chronic occlusive cerebrovascular disease. *J Nucl Med* 1997;38:1463-7.
  - 16) Ehrenreich DL, Burns RA, Alman RW, Fazekas JF. Influence of acetazolamide on cerebral blood flow. *Arch Neurol* 1961;5:227-32.
  - 17) Bonte FJ, Devous Sr. MC, Reisch JS. The effect of acetazolamide on regional cerebral blood flow in normal human subjects as measured by single-photon emission computed tomography. *Invest Radiol* 1988;23:564-8.
  - 18) Lee JS, Kwark CE, Park KS, Lee DS, Chung J-K, Lee MC, et al. Quantification of cerebral perfusion reserve using deadtime correction of gamma camera and normalized difference ratio image in brain SPECT. *J Korea Soc Med Biol Engineering* 1996;17:443-8.
-