

뇌혈관질환에서 SPECT와 PET의 임상적 응용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경외과학교실

나영신

Clinical Application of SPECT and PET in CerebroVascular Disease

Young-Shin Ra M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,

University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Abstract

Single photon emission computed tomography(SPECT) and positron emission tomography(PET) are modern imaging techniques that allow for both qualitative and quantitative assessment of hemodynamic changes in cerebrovascular diseases. SPECT has been becoming an indispensable method to investigate regional cerebral blood flow because equipment and isotope are easily available in most general hospitals. Acetazolamide stress SPECT has also been proved to be useful to evaluate the cerebrovascular reserve of occlusive cerebrovascular diseases and to select surgical candidate. PET has gained wide spread clinical use in the evaluation of the hemodynamic and metabolic consequences of extracranial or intracranial arterial obstructive disease despite its complexity and limited availability. PET has been established as an invaluable tool in the pathophysiology investigation of acute ischemic stroke. The potentials, limitations, and clinical applications of SPECT and PET in various cerebrovascular diseases will be discussed in this article with reviews of literatures. (Korean J Nucl Med 2003;37:1-12)

Key Words : SPECT, PET, cerebrovascular disease

서 론

뇌혈관질환의 진단과 치료에 있어서 뇌혈류의 측정
은 매우 중요하며 필수 불가결한 검사이다. 뇌혈류
를 측정하는 여러 가지 방법들이 있으나 SPECT (Single
photon emission computed tomography)나 PET (positron

emission tomography)를 이용한 국소 뇌혈류의 측정
은 현재 임상에서 가장 흔히 사용되는 방법이며, 뇌
혈관치료의 진단과 치료에 매우 중요한 검사방법으
로 인정 받고 있다.

뇌혈류 SPECT는 대부분의 병원에서 설치되어 있
는 감마카메라를 사용할 수 있는 장점으로 인하여 뇌혈
류 영상을 얻기 위한 방법으로 주로 사용된다. Technetium-99m(Tc-99m) 동위원소를 정맥 내로 주사한 후 뇌신경세포에 포착된 방사선 동위원소의 흡수 정도를 측정하여 국소 뇌혈류를 측정할 수 있고, 필요시 acetazolamide 부하 뇌혈류 SPECT를 이용하여 뇌혈관 예비능(cerebrovascular reserve)을 조사하여 수술적 치료의 판단기준으로 삼기도 한다. 뇌혈류

Received Feb. 9, 2003; accepted Feb. 9, 2003
Corresponding Author: Young-Shin Ra M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, 388-1,
Poongnap-Dong, Songpa-Gu, Seoul, Korea 138-736
Tel: 02-3010-3550 Fax: 02-476-6738
E-mail: ysra@amc.seoul.kr

SPECT는 검사비용이 저렴하고 비교적 쉽고 간편하게 검사할 수 있어 각광 받고 있으나 뇌혈류의 정량적 분석이 다소 어려운 단점이 있다. PET는 장비가 고가이며 방사선 동위원소를 제작하고 사용하는데 제한이 있지만 뇌혈류역학적으로 중요한 생리적 변수를 정량적으로 분석할 수 있는 유일한 검사방법이다. SPECT와 PET는 급성 뇌허혈의 진단과 예후, 만성 폐쇄성 뇌혈관 질환의 수술적 적응증, 뇌출혈 후 혈관연축(vasospasm)의 혈류역학적 평가(hemodynamic evaluation), 및 치료 후 추적검사 등에서도 많은 도움을 주고 있다. 본 난에서는 SPECT와 PET를 이용한 뇌혈관질환의 진단과 치료에 대하여 문헌고찰을 함께 처치의 경험을 기술하고자 한다.

뇌혈류 SPECT용 방사선 동위원소

국소 뇌혈류는 일반적으로 뇌대사와 직접적으로 연관되어 있다. 이상적인 뇌혈류 추적자(perfusion tracer)의 조건은 다음과 같다. 1) 정상적인 뇌혈관장벽(Blood-Brain-Barrier)를 통과할 수 있어야 한다 2) 혈액에서 뇌조직으로 완전하게 일차-통과되어 추출되어야 한다 3) 뇌혈류와 비례하여 분포해야 한다 4) 뇌조직 내에서 대사되거나 재분배되지 않고 장기간 잔류되어야 한다 5) 환자에게 방사선량이 적어야 한다 6) 통상적인 검사를 위하여 쉽게 구할 수 있어야 한다. 이러한 조건을 모두 만족시키기 위해서는 경동맥 내로 동위원소를 주입해야 하나 Tc-99m 혹은 I-123을 이용하면 동맥 내 표본채취로도 국소 뇌혈류의 정량화가 가능하다. 그러나 대부분의 뇌혈류 검사에서 국소 뇌혈류의 정량화가 반드시 필요하지 않으므로 방사선 추적자의 흡수와 잔류에 의존하는 국소 뇌혈류영상을 얻게 된다.

Xenon은 최초로 사용된 비침습적 국소 뇌혈류 측정용 추적자였으며 1965년 Mallet와 Veall에 의하여 사용되었다.³⁰⁾ Xe-133은 자유롭게 확산되는 기체로서 흡입하여 뇌조직에 포화된 후 시간의 경과에 따른 각기 다른 뇌의 부위에서 제거율(clearance)를 감마카메라로 측정하게 된다. Xe-133은 여러 번 흡입하여 줄 수 있고, 값이 싸며 방사선량이 적다는 장점이 있으나 뇌의 심부조직에서 해상도가 떨어지

고 흡입정도를 조절하기가 어렵고 너무 빨리 제거되어 짧은 시간에 영상데이터를 얻기 어려운 단점이 있어서 현재는 거의 사용되지 않고 있다.

I-iofetamine (Spectamine)은 I-123 IMP (I-d, I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine hydrochloride)로 알려져 있는 지용성 뇌영상용 방사선 추적자로 1988년부터 사용되고 있다. I-123 IMP의 분포는 뇌혈류와 밀접하게 상관되어 있지만 혈액의 PH가 낮은 경우에는 뇌혈류가 과소평가될 수 있고, 정맥내 주입 후에 바로 영상을 완벽하게 얻지 못하는 경우 재분포에 의하여 뇌혈류의 측정에 오류가 발생할 수도 있다. 또한 특별히 제조회사에서 주문 생산하여 제조 단가가 너무 비싸서 미국 내에서도 더 이상 상업적으로는 사용되지 않고 있다.

Tc-99m hexamethyl propyleneamine oxime (HMPAO)는 친지성기(lipophilic moiety)를 가짐으로써 뇌혈관 장벽을 통과하여 뇌조직으로 확산되며, 수 초내에 세포내의 glutathione과 반응하여 친수성 이차구조로 변환되어 다시 뇌혈관 장벽을 넘어오지 못하게 되어 결과적으로 뇌세포내에 갇히게 된다. 뇌조직내에서 포착된 후에는 초기 2분간 약 15%의 방사선능이 소실되나 그 후에는 24시간동안 거의 변화되지 않는 특징이 있다. 뇌회백질과 백질간의 재분포도 주사후 1시간 이내에는 없다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 Tc-99m HMPAO은 여러가지 이유로 하여 정량적 분석이 불가능한 단점이 있다. 또한 Tc-99m HMPAO는 아급성 경색부위에 'hyperfixation'되는 경향을 보이기 때문에 뇌경색 주변의 호화관류(luxury perfusion) 부위에서 증혈의 정도가 과대평가되는 경향이 있다. 또한 Tc-99m HMPAO는 뇌혈류 검사에 커다란 기여를 하고 있지만 제조 후 30분 이내에 사용해야 하는 제한점이 있어서 최근에는 methylene blue와 sodium phosphate 용액을 사용하여 약 4-6시간까지 체외에서 안정상태를 유지할 수 있는 안정화된 Tc-99m HMPAO를 사용하게 되었다.

Tc-99m ethyl cysteinat dimmer (ECD)는 중성의 친지성 화합물로서 정상적인 뇌혈관장벽을 통과하여 뇌조직에 분포되며 1994년부터 임상에서 사용되고 있다. Tc-99m ECD의 뇌조직 내 잔류의 기전은 친지성 구조에서 친수성 산으로 매우 빨리 변하여

뇌혈관장벽을 못 넘어가게 되는 데 있다. 이러한 반응은 Tc-99m-L, L-ECD의 ester그룹의 가수분해에 의하여 발생하며 이는 뇌조직내의 효소에 의하여 조절된다. Tc-99m ECD는 Tc-99m HMPAO에 비하여 초기에 뇌조직내의 소실이 적고 Tc-99m HMPAO에 비하여 빠른 시간 내에 주로 신장과 소변을 통하여 배설된다. SPECT에 의한 Tc-99m ECD의 영상해상도는 I-123-IMP보다는 떨어지지만 Tc-99m HMPAO에 비하여 우수하거나 혹은 비슷한 것으로 보고되고 있다.^{13,43)} Tc-99m ECD는 Tc-99m HMPAO와는 달리 뇌경색 주변의 호화관류 부위에서 reflow hyperemia를 보이지 않아서 뇌허혈의 크기와 정도의 판단을 저해하지 않는다.²⁶⁾ 또한 Tc-99m ECD는 체외에서 더 안정적이어서 제조 후에도 약 6시간 정도 안정상태로 유지된다.

뇌혈관질환에서 Brain SPECT의 응용

뇌혈관질환은 1000명당 2명의 발생률을 보이는 가장 흔한 신경계 질환이다. 또한 국내에서 암 다음으로 두 번째 사망원인이며 치매의 원인으로서는 두 번째에 해당한다. 뇌혈관질환은 매우 다양한 스펙트럼을 가지는 질환으로서 색전성, 혈전성, 출혈성 뇌허혈, 일시적 뇌허혈, 지주막하 출혈, 동정맥기형, 혈관성 치매, 그 외에 모야모야병 등이 이에 해당한다. SPECT와 PET는 이러한 질환들의 다양한 원인규명과 조기진단에 기여하고 나아가 치료방침의 결정과 치료 후 예후판정에 중요한 역할을 하고 있으며, 앞으로 더욱 임상활용도가 증가하고 있다.

1. 급성 뇌허혈성 질환

뇌졸중은 국소 뇌허혈(70%), 뇌실질내 출혈(20%), 지주막하 출혈(10%)로 구분된다. 급성뇌졸중의 새로운 치료방법의 개발하기 위하여 신속하고 정확한 국소 뇌혈류의 측정이 필요하다. CT 혹은 MRI의 검사는 급성 뇌혈관질환에서 나타나는 수분변화를 포착하여 보여주는 것으로 허혈성 뇌졸중의 초기에는 이러한 검사방법이 진단과 치료의 도움이 되지 않는 경우가 흔하다. 즉 급성 뇌경색에서 현재의 해부학적 영상으로는 뇌혈류의 초기변화를 알기 어렵

다. 뇌경색 발병 8시간 내에 약 20%에서만 CT에서 이상소견이 보이지만, SPECT에서는 약 90%에서 이상소견이 관찰된다.^{8,15)} MRI도 초기에는 CT와 마찬가지로 뇌혈류의 변화를 확인하기 어렵다. 그러나 CT와 MRI는 다른 출혈성 뇌졸중과의 감별을 위하여 꼭 필요한 검사이기도 하다. 뇌혈류 SPECT에서는 무관류(absent perfusion), 뇌혈류의 감소정도, 및 충혈(hyperemia)를 관찰할 수 있다. 이러한 뇌혈류의 이상은 Tc-99m의 경우 백질과 회백질의 혈류량의 차이가 약 1:1.7 정도로 다르기 때문이다. 뇌경색은 일차적으로 대외피질의 회백질(cortical gray matter)에서 주로 관찰된다. 피질하 경색의 경우는 SPECT에서도 발견율이 매우 낮다.^{11,35)} 그러나 고해상도의 SPECT 단층촬영기와 판독의사의 경험에 따라서 작고 깊은 피질아래의 병변을 찾아낼 수도 있다.²⁸⁾

뇌혈류 SPECT의 뇌허혈성 병소에 대한 민감도(sensitivity)는 약 61-74%로 보고되었고, 확정도(specificity)는 더욱 높아서 88-98%였다.⁹⁾ 뇌허혈 발생 후 5-20일 사이에 촬영한 Tc-99m HMPAO SPECT는 뇌경색 부위에 관류가 증가된 것처럼 보여서 주의를 요한다. 이러한 현상은 뇌혈류와 뇌대사의 불일치에 의하거나, 모세혈관의 증식에 의한 것으로 여겨진다. 이러한 현상은 Tc-99m ECD를 제외하고 I-123 IMP, Xe-133, PET에서도 나타난다. 호화관류(luxury perfusion)는 뇌부종 주변에서 내부 관류압의 저하와 비교되어 마치 뇌혈류가 증가되어 보이는 소견과 감별을 요한다. 또한 뇌의 신경전달경로에 발생한 병변으로 허혈부위와 먼 원위부에 신경 기능적인 변화가 발생하여 뇌혈류가 감소되는 현상인 해리(diaschisis)가 나타나기도 한다.^{5,49)} 즉 소뇌해리(cerebellar diaschisis)의 경우 반대측 피질병소 혹은 동측 백질내 병소에 의하여 발생할 수 있다. 따라서 SPECT의 판독은 관련된 신경해부학적 영상과 적절한 임상정보에 의하여 도움을 받을 수 있으며 최종적인 판독은 임상에서 제기된 의문점에 대한 답변을 줄 수 있어야 한다.

최근 뇌허혈성 질환에서도 심근경색증에서의 초기 치료개념과 같이 “brain attack”이라는 용어를 사용하고 발병초기부터 적극적인 치료를 시도하고 있다. 특히 뇌허혈성 질환의 발병 6시간이내 혈전용해

술이 각광받고 있으며, tissue plasminogen activator, low molecular weight heparin으로 치료한 경우 생존율과 신경학적 결손이 적은 것으로 알려져 있다. 뇌혈류 SPECT에서 관류이상 부위의 크기가 CT에서 보이는 부위보다 크게 보이는 경우 치료 후 추적관찰한 결과 임상적 호전을 보였다.³⁴⁾ 이러한 병소 크기의 차이는 해리에 의하거나 허혈 혹은 선택적인 신경세포의 소실, 그리고 잠재적으로 회복가능한 조직때문이라고 생각된다. 발병초기 뇌혈류 SPECT에서 크고 심한 관류결손(perfusion defect)은 불량한 예후를 예상하게 한다. 또한 뇌혈류 SPECT에서 나타나는 병소의 크기는 급성 뇌허혈성 질환의 초기 치료결과와 관련되어 있다.^{2,18)} 따라서 급성 뇌허혈 응급환자의 치료방향 설정을 위한 검사방법으로서도 SPECT의 이용이 도움이 될 수 있다.

2. 만성 폐쇄성 뇌혈관 질환

과거 뇌경색증의 과거력이 있거나 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack, TIA)을 증상으로 하는 만성적 폐쇄성 뇌혈관질환의 경우에는 기저(basal) 뇌혈류 SPECT와 함께 혈관확장제인 acetazolamide를 투여하여 뇌혈류역학적으로 뇌혈관 예비능(cerebrovascular reserve)이 저하된 부위를 확인할 수 있다. Acetazolamide 부하 뇌혈류 SPECT에서 뇌혈류의 감소 및 저하를 보이는 부위는 저관류압(hypoperfusion: 즉, 기립성 저혈압, 수술중 저혈압, 심장부정맥)에서 이상을 초래할 수 있는 뇌혈류가 부족한 부위를 나타낸다. 즉 뇌에서는 정상적인 뇌관류를 유지하기 위하여 뇌혈관의 직경이 확장되거나 축소되는 뇌혈관의 “자동조절(autoregulation)” 기능이 있으며 이를 뇌혈관의 예비능이라고도 한다. 뇌혈관의 예비능이 저하된 부위는 뇌혈류를 증가시키기 위하여 뇌혈관이 이미 지속적으로 확장된 상태를 의미하며, 지속적으로 국소뇌혈류의 수요과 공급이 불균형 상태인 만성적 저산소 상태임을 나타낸다. Acetazolamide는 뇌혈관 장벽을 통과하며 carbonic anhydrase의 억제제로서 뇌혈관벽에서 CO₂의 대사를 억제하여 PCO₂의 양을 증가시키고 이로 인하여 혈관이 확장된다. 1 g을 정맥내로 투여하는 경우 약 20분내에 뇌혈류가 약 30-60%정도 증가하게 된다.

이러한 결과는 5% CO₂를 섞은 공기를 흡입하는 효과와 동일하다. 이미 만성적으로 뇌혈류량의 부족한 상태에서는 acetazolamide의 투여에도 불구하고 더 이상의 확장이 일어나지 않아서, 확장이 발생하는 정상적인 부위로 뇌혈류의 이동이 발생하며 이를 “질취현상(steal phenomenon)”이라고 한다. 즉 이미 혈관이 최대한 확장된 부위의 뇌는 상대적으로 뇌혈류가 감소되는 현상이 관찰된다. 모야모야 병등의 폐쇄성 뇌혈관질환에서 향후 뇌허혈성 사건의 발생가능성을 예측하는데도 뇌혈관의 예비능의 평가가 도움이 된다(figure 1). 그리고 뇌혈관문합술후 예후를 예측하는 데도 도움을 줄 수 있고,⁴⁰⁾ 경동맥 협착증(carotid stenosis) 환자에서 경동맥내막 절제술(carotid endarterectomy)의 위험성을 예측하는 데도 도움이 된다.²²⁾ 즉 이 검사는 뇌의 부하검사(brain stress test)라고 칭할 수 있는 좋은 검사이나 뇌의 흡수가 절대적인 뇌혈류의 변화에 대하여 직선적인 반응을 보이지 않는 제한이 있다.

만성뇌졸중 환자에서 해리(diaschisis)에 대한 연구는 재활치료와 수술계획에 지대한 영향을 줄 수 있다. 예를 들어 만성 뇌졸중 환자의 기저 뇌혈류 SPECT에서 보이는 저관류의 부위가 CT에서 관찰되는 뇌허혈 부위보다 더 넓은 경우에 이러한 차이는 재활치료후 호전될 수 있는 좋은 예후를 나타내기도 한다.³⁴⁾ Acetazolamide를 투여한 후 측정된 SPECT에서 뇌관류의 결손부위가 평상시보다 더욱 커지는 환자에서는 향후 허혈성 병변이 재발할 수 있는 위험성이 있음을 나타낸다.⁴⁴⁾ 반면에 저관류의 부위가 더 작아지는 부위는 교차에 의한 경우로 판단되어 뇌혈관의 자동조절 기능이 유지되어 있음을 나타내고 좋은 예후를 예측하게 한다.²⁰⁾

일과성 허혈 발작의 평가에서 CT는 효과적이지 못하고 SPECT의 경우 발병 첫날에는 약 60%에서 양성이나 둘째날에는 약 40%로 감소하게 된다. 그러나 Acetazolamide의 사용으로 일과성 허혈 발작에서 진단적 민감도를 향상시킬 수 있다.^{10,14)} 국소뇌혈류가 30%이상 감소한 경우에 일시적 뇌허혈이 발생한 다음주에 뇌경색이 발생할 가능성이 없는 것으로 보고되었다.⁷⁾

Hemodynamic study using SPECT with Tc-99m ECD

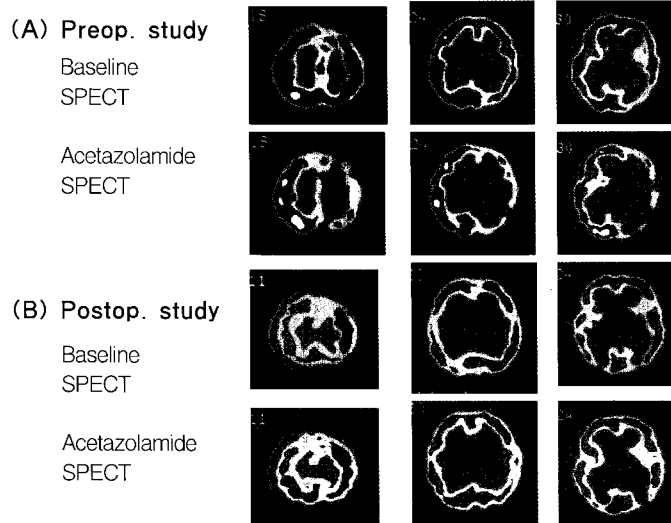


Fig.1. (A) Moyamoya disease with left internal carotid artery obstruction showed markedly decreased cerebrovascular reserve by acetazolamide stress SPECT at left anterior and middle cerebral artery territories preoperatively. (B) Postoperative SPECT image showed improved cerebrovascular reserve 1.5 yr after revascularization surgery.

3. 뇌지주막하 출혈 후 혈관연축 (cerebral vasospasm)

뇌지주막하 출혈 후 발생하는 뇌혈관의 연축은 혈관조영술로 흔히 발견되지만 임상적으로 의미 있는 혈관연축은 약 30%정도에서 발생한다. 혈관연축은 초기에 정확한 진단과 치료가 중요하며 뇌혈류 SPECT는 윌리스 환(circle of Willis) 주변의 큰 큰위부 동맥분지뿐만 아니라 경두개 도플러 검사(transcranial doppler)로서는 진단 할 수 없는 작은 원위부 동맥분지의 혈관연축으로 인한 뇌혈류의 변화를 발견할 수 있다. SPECT는 특히 불량한 등급(Hunt and Hess 3-5등급)의 뇌지주막하 출혈 환자에서 의식저하로 인하여 신경학적 검사나 경두개 도플러 검사가 기술적으로 어려운 경우 더욱 중요한 역할을 하게 된다. 만약 SPECT에서 상당한 허혈소견을 보이는 경우에는 혈관조영술을 중재적 혈관내 치료술로 전환할 수도 있다. 따라서 뇌동맥류 수술 직 후 기분이 되는 뇌혈류 SPECT를 촬영하여 수술 혹은 출혈로 인한 초기 뇌혈류의 변화상태를 파악

하고 향후 뇌혈관연축으로 인한 허혈성 변화의 대조소견으로 사용한다. 그 후 환자의 경과에 따라서 경두개 도플러 검사에서 혈관연축이 발견되는 경우에는 뇌혈류 SPECT를 시행하여 국소 뇌혈류의 변화가 있는지 확인하여 변화가 없는 경우에는 보존적 치료를 할 수 있다. 만약 허혈성 변화가 심하게 나타나는 경우에는 좀더 적극적인 치료방법(혈관성형술, 동맥내 혈관확장약물 주입술)을 고려한다. 즉 뇌혈류 SPECT는 신경학적 검사 및 경두개 도플러 검사와 함께 혈관연축의 치료 방침을 결정하는데 중요하게 이용될 수 있다. 또한 중재적 혈관내 치료술 전후 치료효과 및 예후에도 이용될 수 있다. 만약 치료시기를 놓쳐서 혈관확장을 하는 경우 SPECT상에서 뇌혈관의 자동조절의 이상으로 재관류 손상(reperfusion injury)로 인한 충혈소견을 나타내기도 한다.

4. 동정맥 기형 (arteriovenous malformation)

동정맥기형은 뇌혈관기형의 한 종류로서 뇌출혈

혹은 간질을 증상으로 나타나며, 간혹 기형이 큰 경우 뇌혈류의 절취현상으로 만성적인 저산소 및 저관류 현상으로 뇌조직의 손상과 위축을 초래하기도 한다. 과거 Xe-133를 이용한 관류검사서 절취현상이 흔히 발견되었다. 일반적으로 관류영상에서 동정맥기형이 있는 부위는 방사선 동위원소를 추출하는 뇌조직이 없어서 흡수가 감소하거나 없다. 이것은 Xe-133에서 관찰되는 빠른 혈류와는 대조되는 현상이다. 뇌관류영상은 동정맥기형주변 뇌조직에 절취현상 혹은 허혈성 변화가 있는 경우 수술전 검사로서 필요하며, 또는 acetazolamide를 이용하여 뇌혈류가 저하되어 있는 부위에서 비정상적인 혈관반응성(vasoreactivity)이 있는 지를 조사하여 동정맥기형 제거술 후 뇌출혈 등의 위험성을 예측하는 데 이용되기도 한다.⁶⁾

5. 경동맥 풍선폐쇄검사

(carotid artery balloon occlusion test)

두개강내 내경동맥의 근위부 동맥류(arterial aneurysm), 거대동맥류(giant aneurysm), 동정맥루(arteriovenous fistula)를 치료하는 한가지 방법으로 내경동맥 폐쇄술을 시행하는 경우가 있다. 대부분의 환자에서는 내경동맥의 폐쇄술 후에도 뇌의 기저부에 위치한 윌리스 환에서 동맥분지 등의 측부순환(collateral circulation)으로 인하여 폐쇄된 내경동맥의 원위부에서 뇌허혈성 병변이 발생하지 않지만 간혹 심한 뇌경색이 발생하는 경우도 있어서 주의할 요하는 시술이다. 따라서 시술 전 내경동맥의 폐쇄로 인한 뇌허혈 발생의 위험도를 사전에 검사할 필요가 있다. 이러한 검사방법을 경동맥 풍선폐쇄검사(carotid artery balloon occlusion test)라고 칭한다. 경동맥 풍선폐쇄검사는 폐쇄하고자 하는 내경동맥의 부위에 풍선을 부풀려 약 10분 동안 거치하여 일시적으로 내경동맥을 폐쇄한 후 신경학적 검사를 하여 환자에게 뇌허혈로 인한 증상(언어 및 운동기능의 검사)이 없는 경우, 정맥내로 Tc-99m을 주입하여 혈관조영술이 끝난 후 뇌혈류 SPECT를 촬영한다. SPECT에서 뇌반구 및 국소 뇌혈류의 변화를 조사하고 대칭적인지 확인한다. 만약에 해당하는 뇌반구에 중대한 저관류의 소견이 관찰되면 경동맥 폐

쇄술의 시행을 변경하는 것을 심각하게 고려해야 한다.

PET을 이용한 뇌혈류역학검사의 기본원리와 병태생리

PET에서 혈류역학적으로 중요한 생리적 변수로는 뇌혈류(regional cerebral blood flow: rCBF, ml/100 g/min), 뇌혈액량(cerebral blood volume; CBV, ml/100 g), 평균통과시간(mean transit time; $t = CBV/CBF$), 뇌관류압(cerebral perfusion pressure; $CPP = CBF/CBV$), 산소추출비(oxygen extraction fraction: OEF), 산소대사율(metabolic rate of oxygen: $CMRO_2$, ml/100 g/min), 포도당 대사율(metabolic rate of glucose; $CMRGlc$, mg/100g/min)이며 이들은 정량적으로 분석된다. 뇌혈관질환에서 다양한 PET검사법이 사용되고 있지만, 가장 널리 사용되는 것은 oxygen-15 steady-state 기법을 이용하여 정량적으로 CBF, $CMRO_2$, OEF, mean transit time (t)을 얻는 것이다. 그 외에 unsteady-state 기법으로 ¹⁵O labeled water를 이용하거나 포도당의 대사($CMRGlc$)를 측정하기 위하여 ¹⁸FDG를 사용하기도 한다. 생리적 상태에서는 CBF, $CMRGlc$, $CMRO_2$, CBV는 직선상관관계를 가지게 된다.

동맥이 폐쇄된 경우 CPP가 혈관의 자동조절 한계 이하로 떨어지면, CBF는 감소하기 시작한다. 그러나 $CMRO_2$ 는 처음에는 영향을 받지 않는다. 이와 같이 뇌혈류의 공급과 수요가 불일치하게(uncoupling) 되면 OEF가 국소적으로 증가하게 되는데 이를 "misery perfusion"이라고 한다. 이러한 기전으로 뇌혈류의 절대적인 감소로 인하여 조직내의 산소농도가 감소하는데도 불구하고 $CMRO_2$ 는 유지된다. 이러한 시기를 "perfusion reserve"라고 하고 또는 "oligemia"라고 명명하기도 한다. 만약 CPP가 더욱 감소하게 되면 $CMRO_2$ 가 급격히 감소하여 진정한 "허혈(ischemia)"라고 부르는 시기로 진행하게 된다. 이시기에는 신경세포기능의 이상이 초래되고 가역적인 상태 혹은 비가역적인 상태로 진행하게 된다. 즉 misery perfusion은 단순한 oligemia에서 허혈까지의 기간을 의미하게 된다. 뇌혈관의 자동조절로

인하여 CPP가 조금이라도 감소하게 되면 뇌혈관의 저항이 감소하여 혈관이 확장되며 CBV의 명백한 증가가 misery perfusion의 시기에 나타난다. CBF/CBV의 비는 “Hemodynamic reserve”의 지표로서 CPP를 반영한다. CBF가 감소하여 CBF/CBV의 비가 7/min(정상상태에서는 10-12/min) 이하로 떨어지게 되면 OEF가 증가하게 되며, 4/min 이하로 계속 감소하게 되면 CMRO₂도 감소하기 시작한다. 뇌피질의 비가역적 손상을 일으킬 수 있는 CMRO₂의 역치(threshold)는 1.4 ml/100 g/min로서 이 이하로 감소하게 되면 비가역적인 조직손상을 초래하고, 이 이상을 유지하게 되면 “penumbra”라는 가역적 허혈성 변화의 개념과 일치하는 결과를 보인다.³⁶⁾

호화관류(luxury perfusion)란 허혈된 부위에 관류가 다시 일어나면서 나타나는 현상으로 OEF가 국소적으로 감소하는 것이 PET의 특징적인 소견이다. 이때 CBF는 증가, 정상, 혹은 감소할 수도 있으며 허혈부위에 필요이상의 산소가 공급되는 것이 특징이다.

해리(diaschisis)란 뇌허혈와는 거리가 먼 부위에서 신경연접 활동저하로 인하여 형태학적으로 정상적인 신경조직에 대사가 저하되는 현상으로 CBF, CBV, CMRO₂, CMRGluc 등이 모두 비례적으로 감소한다.

Brain PET의 임상적용

1. 경동맥폐쇄성질환

경동맥 폐쇄가 있는 환자에서 계속되는 가역적 허혈성 발작과 misery perfusion과 대한 최초의 보고 이후에 PET 검사는 경동맥협착 원위부 뇌혈관의 혈류역학적 변화를 잘 보여주고 있다.^{16,38,39,48)} 이러한 뇌혈류의 변화는 경동맥 협착의 정도, 윌리스 환에서 측부순환 및 뇌관류압의 감소 정도에 의하여 주로 영향을 받게 된다. 즉 단순히 뇌혈관의 자동조절단계(resting CBF는 정상, CBV의 증가, acetazolamide 부하검사에서 혈관 예비능의 감소)에서부터 oligemia 단계까지 나타날 수 있다. 뇌혈류의 변화는 분수령 부위(watershed territory)에서 더욱 두드러지게 나타나며,³⁹⁾ 경동맥의 협착이나 폐색으로 인한 만성적

misery perfusion은 분수령에서 뇌경색을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{21,47)} 즉 만성적 뇌허혈상태에서 뇌혈관반응도(vascular reactivity)가 현저하게 손상된 경우에는 약물치료에도 불구하고 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.^{24,25,45,50)}

성공적인 혈관문합술 혹은 경동맥내막절제술(carotid endarterectomy)은 적어도 부분적으로 수술 전의 뇌혈류역학적 이상을 호전시킬 수 있다.^{5,17,19)} 그러나 뇌혈류의 장애로 인하여 장기간 뇌혈관의 조절에 이상이 생긴 경우에는 수술 전후에 후유증으로 “low-pressure breakthrough of autoregulation”의 위험성이 높다.¹²⁾ 따라서 재혈관화(revascularization) 수술의 결정은 PET, TCD 및 혈관조영술의 데이터를 면밀히 분석하여 수술에 따른 이득과 위험성을 신중하게 저울질 하여 결정해야 한다.

2. 급성 뇌허혈성 질환

급성 중대뇌동맥의 허혈의 경우 중대뇌동맥영역의 심부, 특히 lenticulostriate 부위에서 비가역적인 손상을 보이며 뇌피질 부위에서도 misery perfusion이 관찰된다. 일부 환자에서는 뇌연막 측부순환(pial collateral circulation)이 부족한 경우 뇌피질의 넓은 부위에서 비가역적 손상을 보이기도 한다. 비가역적인 손상의 경우 PET에서 CBF와 CMRO₂의 심한 감소를 보이며, 뇌허혈 발생 5-18시간 후에 뇌대사가 심하게 저하되었던 부위와 한달 후 촬영한 CT상의 경색 부위와 대개 일치한다고 한다.³²⁾ 그러나 뇌허혈 초기의 PET에서 관찰되는 저대사 조직(hypometabolic tissue)의 주변부에 위치한 penumbra에서 시간의 경과에 따라서 허혈이 더욱 진행되어 대사저하가 심해져서, 뇌허혈 후기에 보이는 뇌경색의 크기가 초기보다 더 커지는 경우도 흔하다.

뇌허혈 발생 후 약 1/3의 환자에서 5-18시간 후에 막혔던 혈관이 다시 개통되는 경우가 발생하는데 이를 조기 과관류(early hyperperfusion)라고 하며, 이때 허혈 후 세포의 산소에너지 대사가 반동적으로 과다해져서 CMRO₂가 상당히 증가하게 된다.³²⁾ 또한 OEF는 크게 감소하여 뇌혈류가 대사에 필요한 이상으로 공급(호화관류)되고 있음을 알려준다. 조기 과다관류를 보이는 부위는 후에 촬영한 CT에

서 정상적인 뇌조직으로 관찰되며 이는 초기 재관류(early reperfusion)가 동물실험과는 달리 인체 내에서는 해가 없거나 혹은 이득이 될 수도 있음을 보여준다.³¹⁾

뇌허혈 주변부(penumbra)의 뇌신경조직은 뇌허혈 치료의 주된 대상이 된다. Table 1. 에서와 같이 penumbra에서는 CBF가 정상치의 20-40%까지 감소하고, OEF는 0.8이상으로 심하게 증가되어 CMRO₂는 약간 감소하게 된다. Penumbra는 뇌허혈 발생 9시간 이내 검사한 경우 50% 이상의 환자에서 관찰되나 24시간 경과 후에는 25% 정도에서 발견된다.⁴⁶⁾ 이러한 변화는 penumbra의 조직이 위협에 처해 있으나 회복도 가능하다는 것을 보여준다. penumbra에서 뇌경색으로 진행되면 CBF가 유지되는 데도 불구하고 CMRO₂의 감소를 초래하며 OEF가 매우 높은 수치에서 매우 낮은 수치로 급격히 떨어지게 된다. 그러나 이러한 penumbra 영역 뇌조직

의 악화가 발생하지 않는 경우도 있어서 최종결과 는 개인차이가 있고 동일한 개체에서도 해당 부위에 따라서 달라질 수 있다(Fig. 2).

급성 뇌허혈 환자에서 뇌혈류역학적 검사를 체계 적이고 전향적으로 5-18시간 이내에 시행한 결과 PET의 소견과 치료결과는 상당한 연관성을 보였다.^{32,33)} 이 연구에서 PET의 3가지 소견을 보였다. 제 1형은 피질 및 피질하부위에서 광범위한 괴사가 관찰되는 경우, 제 2형은 뇌피질에서는 penumbra를 보이고 괴사는 없으나 심부에서만 관찰되는 경우, 제 3형은 CMRO₂가 정상이거나 제한된 부위에서만 심하게 저하되어 있는 과관류(hyperperfusion)의 경우로 분류하였다. 제 1형의 환자들은 불량한 예후를 보여 약 25% 이하의 회복지수를 보이거나 심한 뇌 경색으로 사망하기도 하였으나 제 3형의 환자들은 대부분 잘 회복되어 약 75%이상의 회복지수를 보였다. 급성 뇌허혈 환자의 예후예측인자로서 PET는

Table 1. The four stages of hemodynamic impairment of PET study in cerebral ischemic disorders

Stages	CPP* (%)	CBV	CBF	OEF	CMRO2
Autoregulation	60-100	↑	N	N	N
Oligemia	40-60	↑↑	↓	↑	N
Ischemic penumbra	20-40	↑	↓↓	↑↑	↓
Irreversible damage	<20	↓	↓↓↓	Variable	↓↓

*= Percentage of baseline (approximate ranges). CPP=Cerebral perfusion pressure, CBV=cerebral blood volume, CBF=cerebral blood flow, OEF=oxygen extraction fraction, CMRO₂=cerebral metabolic rate of oxygen, N=normal, arrows indicate direction and degree of change.

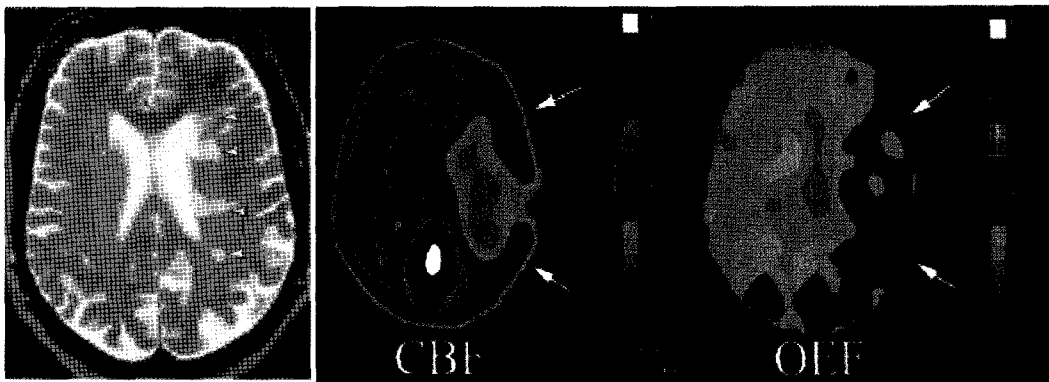


Fig. 2. Patients with left internal carotid occlusion presented with multiple white matter infarct(arrows) at T2 MRI. PET image of this cerebral ischemia at subacute stage showed reduced CBF and increased OEF at the penumbra of the affected hemisphere. This patient improved from aphasia eventually.

신경학적 검사보다도 뛰어난 결과를 보였다. 즉 조기의 자발적인 재관류는 빠른 회복과 관련이 있으나 반면에 지속적인 중대뇌동맥의 폐색은 심한 뇌부종으로 불량한 예후를 보였다. 제 2형에서는 아직 뇌경색으로 진행하지 않은 penumbra의 운명에 따라서 임상경과가 각기 매우 달라서 사망하거나 혹은 완전회복을 보이기도 하였다

급성 뇌허혈에서 OEF의 증가는 뇌혈관의 자동조절로써 해당부위의 허혈이 극복되고 있다는 것을 암시한다. 이러한 현상은 특히 환자에서 흔히 나타나는 반응성 고혈압(reactive hypertension)의 중요성을 일깨워 준다. 급성 뇌허혈 환자에서 나타나는 고혈압을 떨어뜨리게 되면 전체 동맥압이 떨어져서 뇌관류압이 감소하고 결국에는 뇌혈류가 줄어드는 결과를 초래하여 환자의 경과가 더욱 나빠지게 될 수 있다. 이런 경우에는 오히려 혈압을 상승시키는 약물을 투여하고 증세를 호전시키기도 한다. 그러나 만약 과관류(hyperperfusion)이 있으면서 OEF가 감소된 경우, 특히 CT 혹은 MRI에서 조기에 부종이 동반되는 경우 고혈압의 치료가 꼭 필요하다. 피사된 부위에 관류가 증가하면 악성적인 뇌부종이 발생할 수도 있기 때문이다.

3. 아급성 뇌허혈성 질환

급성 뇌허혈 발생후 2-3일경 부터 수주 동안 피사조직부위에는 관류가 증가하여 호화관류(luxury perfusion)가 항상 발생한다.^{1,4,27)} 이 시기에 뇌혈류는 계속 증가하여 8-12일째에는 거의 정상 혹은 그 이상의 수준을 유지하게 된다. 이러한 뇌혈류의 증가는 CMRO₂의 증가 없이 오히려 감소된 시점에서 발생하여 국소적 OEF는 10일째 매우 낮은 수준까지 떨어지게 된다. 이는 이미 비가역적으로 손상된 조직으로 불필요하게 과도한 재관류가 발생한 것이며 아마도 뇌혈관 조절기능의 이상과 신생혈관화(neovascularization)와 관련되어 있는 것으로 추측된다. 아급성기를 지나면 뇌경색부위의 CBF, OEF와 CMRO₂ 점차적으로 감소하여 거의 2달에 걸쳐서 거의 영점수준에 이르게 된다. 대부분에서 뇌경색 주변부위의 CBF와 CMRO₂는 정상이지만, 허혈과는 먼거리에서 CBF와 CMRO₂가 떨어지는 해리

를 보이는 경우도 많다.

4. 만성 폐쇄성 뇌혈관 질환

두개강내 내경동맥 및 그 분지동맥의 협착 혹은 폐쇄로 인한 폐쇄성 뇌혈관 질환은 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack, TIA), 가역적 허혈성 신경학적 결손(reversible ischemic neurological deficit, RIND), 혹은 고정성 뇌허혈증(complete stroke) 등의 뇌허혈 증상을 나타낸다. 이러한 증상을 가진 폐쇄성 뇌혈관 질환에서 PET을 이용한 뇌혈류역학 검사에 CBF가 감소되고 CBV가 증가된 환자들에서 뇌혈관 문합술(extracranial-intracranial anastomosis)을 하였으나 뇌허혈의 빈도를 줄이는 데 실패하였다³⁷⁾. 그러나 뇌혈관 문합술에 의하여 뇌혈류역학적으로 호전된 경우에도 색전성 뇌허혈이 발생할 수 있으므로 뇌혈관 문합술의 뇌허혈 예방 효과를 판단하는 데는 분석에 주의를 요한다.⁴²⁾ 폐쇄성 뇌혈관 질환의 수술전 PET검사서 CBF가 감소되고 rOEF의 증가되어 있으며 rCMRO₂가 정상인 환자 군에서는 뇌혈관 문합술후 뇌혈류역학적으로 호전되었으나, CBF가 감소되고 rOEF의 증가되어 있더라도 rCMRO₂가 감소된 환자군에서는 뇌혈류역학적 호전이 관찰되지 않았다.²²⁾ 그러므로 허혈의 증상을 가진 만성 뇌혈관 폐쇄성 질환에서 수술적 치료의 필요성을 결정하는 가장 중요한 뇌혈류역학적 요소는 rOEF의 증가와 거의 정상적인 rCMRO₂로 볼 수 있다. 반면에 소아에서 흔히 뇌허혈을 일으키는 만성 폐쇄성 뇌혈관 질환인 모야모야병에서는 수술전 PET 검사에서 전두엽과 후두엽에서 CBF의 감소와 rOEF의 증가가 관찰되었으며, rCMRO₂는 정상소아로 이루어진 대조군에 비하여 현저히 저하되어 있었다. 이들 환자에서 뇌혈관문합술 후 검사에서 뇌혈류역학적인 호전(CBF증가와 rOEF의 감소)과 함께 rCMRO₂도 수술전 보다 의미있게 증가하여 호전되었으나 아직도 정상 대조군보다는 약간 낮았다.⁴¹⁾ 따라서 수술전 PET에 의한 뇌혈류역학 검사에서 rCPP의 감소(CBF의 감소와 CBV의 증가)와 rOEF의 증가가 수술 후 호전을 예측할 수 있는 요소로서 중요하며, rCMRO₂의 수술후 결과 예측인자로서의 평가는 향후 지속적인 연구가 필요하다고 하겠다.

참고문헌

1. Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, et al: Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15. *Arch Neurol* 38:537-543, 1981
2. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al: Simple visual analysis of brain perfusion on HMPAO SPECT predicts early outcome in acute stroke. *Stroke* 27:1537-1542, 1996
3. Baron JC, Boussier MG, Comar D, et al: Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. *Ann Neurol* 8:128, 1994
4. Baron JC, Boussier MG, Comar D, et al: Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo: Potentials, limitations and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 20:273-284, 1981
5. Baron JC, Levasseur M, Mazoyer B, et al: Thalamocortical diaschisis : PET study in humans. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 55:935-942, 1992
6. Batjer HH, Devous MDS: The use of acetazolamide enhanced regional cerebral blood flow measurement to predict risk to arteriovenous malformation patients. *Neurosurgery* 31:213, 1992
7. Bogousslavsky J, Delaloye-Bischof A, Regli F, et al: Prolonged hypoperfusion and early stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 21:40, 1990
8. Bose A, Pacia SB, Fayad P, et al : Cerebral blood flow imaging compared to CT during the initial 24 hours of cerebral infarction. *Neurology* 40:190, 1990
9. Brass LM, Walovitch RC: Two prospective, blinded, controlled trials of Tc-99m bicisate brain SPECT and standard neurological evaluation for identifying and localizing ischemic strokes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1:S59, 1992
10. Chollet F, Celsis P, Clanet M, et al: SPECT study of cerebral blood flow reactivity after acetazolamide in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 20:458, 1989
11. De Roo M, Mortelmans L, Devos P, et al: Clinical experience with Tc-99m HM-PAO high resolution SPECT of the brain in patients with cerebrovascular accidents. *Eur J Nucl Med* 15:9, 1989
12. Derlon JM, Bouvard G, Viader F, et al: Impaired cerebral hemodynamics in internal carotid occlusion. *Cerebrovascular Disease* 2:72-81, 1992
13. Devous MD : SPECT functional brain imaging : Technical considerations. *J Neuroimaging* 5:S2, 1995
14. Devous MDS, Batjer HH, Ajmani AK, et al: SPECT measurements of cerebrovascular reserve in patients with hemodynamic risk. *J Nucl Med* 29:911, 1988
15. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, et al: Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic strokes within the first six hours. *J Neurol Psychiatry* 91:311, 1989
16. Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, et al: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid artery occlusion. *Lancet* 1:310-314, 1984
17. Gibbs JM, Wise RJS, Thomas DJ, et al: Cerebral haemodynamic changes after extracranial-intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:140-150, 1987
18. Hanson SK, Grotta JC, Rhoades H, et al: Value of single-photon emission-computed tomography in acute stroke therapeutic trials. *Stroke* 24:1322-1329, 1993
19. Hino A, Tenjin H, Ohmori Y, et al: Hemodynamic and metabolic insufficiency in patients with high degree carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 13(suppl):344, 1993
20. Inampudi C, Mountz JM, Deutsch G, et al: Characterization of stroke penumbra by Tc-99m HMPAO rest and diamox stress SPECT and 4.1T H-1 NMR. *J Nucl Med* 36:63, 1995
21. Itoh M, Hatazawa J, Pozzilli C, et al: Positron CT imaging of an impending stroke. *Neuroradiology* 30:276-279, 1988
22. Iwama T, Hashimoto N, Hayashida K: Cerebral hemodynamic parameters for patients with neurological

- improvements after extracranial-intracranial arterial bypass surgery: Evaluation using positron Emission Tomography. *Neurosurgery* 48:504-512, 2001
22. Kim JS, Moon DH, Kim KU, Cho YP, Kim JS, Ryu JS, et al: Acetazolamide stress brain-perfusion SPECT predicts the need for carotid shunting during carotid endarterectomy. *J Nucl Med* 41:1836-1841, 2000
 23. Kleiser B, Widder B : Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23:171-174, 1992
 24. Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, et al: Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion. *Neurosurgery* 32:912-919, 1993
 25. Lassen NA : Imaging brain infarcts by single-photon emission tomography with new tracers. *Eur J Nucl Med* 21:1989, 1994
 26. Lenzi GL, Frackowiak RSJ, Jones T: Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2:231-235, 1982
 27. Lewis DH, Cohen WA, Kuntz CD, et al : White matter ischemia on brain SPECT. *J Nucl Med* 35:1476-1481, 1994
 28. Lewis DH: Functional brain imaging with cerebral perfusion SPECT in cerebrovascular disease, epilepsy, and trauma. *Neurosurgery clinics of north America* 8:337-343, 1997
 29. Mallet BL, Veall N: Measurement of regional cerebral clearance rates in man using xenon-133 inhalation and extracranial recording. *Clin Sci* 29:179, 1965
 30. Marchal G, Furlan M, Beaudoin V, et al: Early spontaneous hyperperfusion after stroke: A marker of favorable tissue outcome? *Brain* 119:409-419, 1996
 31. Marchal G, Rioux, Serrati C, et al: Value of acute-stage PET in predicting neurological outcome after ischemic stroke: Further assessment. *Stroke* 26:524-525, 1995
 32. Marchal G, Serrati C, Rioux P, et al: PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischemic stroke: Relation to outcome. *Lancet* 341:925-927, 1993
 33. Mountz JM, Modell JG, Foster NL, et al: Prognostication of recovery following stroke using the comparison of CT and technetium-99m HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 31:61, 1990
 34. Podreka K, Suess E, Goldenberg G, et al: Initial experience with technetium-99m HM-PAO high resolution SPECT. *J Nucl Med* 28:1657, 1987
 35. Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, et al: Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 5:600-608, 1985
 36. Powers WJ, Grubb RL, Raichle M: Clinical results of extracranial-intracranial bypass surgery in patients with hemodynamic cerebrovascular disease. *J Neurosurg* 70:61-67, 1989
 37. Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al: The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 106:27-35, 1987
 38. Samson Y, Baron JC, Bousser MG, et al: Effects of extra-intracranial arterial bypass on cerebral blood flow and oxygen metabolism in humans. *Stroke* 16:609-616, 1985
 39. Schmiedek P, Piepgras A, Leinsinger G, et al: Improvement of cerebrovascular reserve capacity by EC-IC arterial bypass surgery in patients with ICA occlusion and hemodynamic cerebral ischemia. *J Neurosurgery* 81:236-244, 1994
 40. Shirane R, Yoshida Y, Takahashi T, et al: Assessment of encephalo-galeo-myo-synangiosis with dural pedicle in childhood moyamoya disease: Characteristics of cerebral blood flow and oxygen metabolism. *Clin Neurol Neurosurg (suppl S2)*99:79-85, 1997
 41. Tsuda Y, Kimura K, Yoneda S, Hayakawa T, Etani H, Kamana T: Recurrent transient ischemic episodes after anticoagulation or bypass operation:

- Hemodynamic or embolic mechanism. *Eur Neurol* 25:290-298, 1986
42. Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, et al: Technetium-99m ECD : A new brain agent. In vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subject. *J Nucl Med* 30:599, 1989
43. Vorstrup S : Tomographic cerebral blood flow measurements in patients with ischaemic cerebrovascular disease and evaluation of the evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. *Acta Neurol Scand* 114(suppl):1-48-, 1998
44. Webster MW, Makaroun MS, Steed DL, et al: Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 21:338-345, 1995
45. Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, et al: Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 106:197-222, 1983
46. Yamauchi H, Fukuyama H, Fujimoto N, et al: Significance of low perfusion with increased oxygen extraction fraction in a case of internal carotid artery stenosis. *Stroke* 23:431-432, 1992
47. Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J, et al: Hemodynamics in internal carotid artery occlusion examined by positron emission tomography. *Stroke* 21:1400-1406, 1990
48. Yamauchi H, Fukuyama H, Yamaguchi S, et al: Crossed cerebellar hypoperfusion in unilateral major cerebral artery occlusive disorders. *J Nucl Med* 33:1632-1636, 1992
49. Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 79:483-489, 1993
-