

## Introduction to Nuclear Medicine (PET/MRI)

**Cheol-su Park**

*Dept. of Radiological Science, Hallym Polytechnic University, Chuncheon 24210, Korea*

**Myung-sik Ju\***

*Dept. of Radiology, Hallym Hospital, Incheon 21079, Korea*

(Received 7 October 2019, Received in final form 27 October 2019, Accepted 28 October 2019)

Nuclear medicine is a field of medicine that uses radioactive materials for diagnosis and therapy of human diseases. Radionuclide is combined with medicines to form chemicals. It also forms radiopharmaceuticals in combination with pharmaceutical compounds. Radiopharmaceuticals refer to unsealed radioactive isotopes, compounds and preparations used for diagnosis or therapy. A great advantage of nuclear medicine is the imaging of morphological changes in human diseases. Unlike conventional diagnostic exam, the extent of disease processes in the human body can be imaged based on the cellular function and physiology of the tissue. Nuclear medicine is used for prognostic determination and therapy planning after diagnosis and therapy of disease. The nuclear medicine exam differs from the radiological imaging exam. The main difference is that the radiation sources used for imaging are gamma-rays and beta-rays. According to the generated physical principle, it is divided into single photon emission image and positron emission image. The purpose of this article is to discuss the introduction of nuclear medical imaging systems and PET/MRI (positron emission tomography/magnetic resonance imaging) and future development directions.

**Keywords :** nuclear medicine, nuclear medical imaging systems, PET/MRI

## 핵의학(Nuclear Medicine) 소개 PET/MRI

**박철수**

한림성심대학교 방사선학과, 강원 춘천시 동면 장학길 48, 24210

**주명식\***

한림병원 영상의학과, 인천시 계양구 장제로 722, 21079

(2019년 10월 7일 받음, 2019년 10월 27일 최종수정본 받음, 2019년 10월 28일 게재확정)

핵의학(Nuclear Medicine)은 인체 질병의 진단(Diagnosis)과 치료(Therapy)에 방사성 물질을 이용하는 의료의 한 분야이다. 방사성 핵종(Radionuclide)을 의약품과 결합하여 화학 물질을 형성하거나 기존의 의약 화합물 등과 결합하여 방사성 의약품(Radiopharmaceuticals)을 형성한다. 여기서 말하는 방사성 의약품이란 진단 또는 치료에 사용되는 비밀봉(개봉)의 방사성 동위원소(Radioactive isotope)와 그 화합물 및 그들의 제제를 말한다. 핵의학 검사의 가장 큰 장점은 인체 질병의 형태학적 변화를 영상화하여 진단하는 방법으로 기존의 진단 검사 방법과 다르게 조직의 세포 기능과 생리학에 기초하여 인체의 질병 과정의 정도를 영상화 할 수 있는 검사 방법으로 질병의 진단, 치료 후 예후 판정 및 치료계획에 이용되고 있다. 핵의학 검사는 방사선을 이용한 영상 진단 검사 방법들과 다른 특징이 있다. 큰 차이점은 영상 진단에 이용되는 방사선원이 감마선과 베타선이며 생성되는 물리적 원리에 따라 단일 광자 영상(Single Photon Emission image)과 양전자 영상(Positron Emission image)으로 구분된다. 본 글에서는 핵의학 내에 운용되고 핵의학 영상 시스템들과 PET/MRI(Positron emission tomography/Magnetic resonance imaging)의 소개 및 향후 발전 방향에 대하여 논하고자 한다.

**주제어 :** 핵의학, 방사성의약품, SPECT, PET/CT, PET/MRI

## I. 서 론

### 1. 핵의학(Nuclear Medicine) 검사의 분류

방사성 의약품을 이용한 핵의학 검사의 종류는 체내 검사(In Vivo), 체외 검사(In Vitro), 치료(Therapy) 분야로 분류할 수 있다.

#### (1) 체내 검사(In Vivo)

환자에게 방사성 의약품을 투여 후 체내에서 방출되는 방사선을 외부 검출기로 영상화하여 진단하는 방법으로 형태학적 이상 유무와 함께 시간 경과에 따른 방사성의약품의 체내 이동 상태를 영상화함으로써 기능학적 진단 정보도 제공한다. 방사성 의약품은 체내 투여 시 방사성 추적자(Radioactive tracer: RAT) 역할을 수행하게 된다. RAT은 측정하고자 하는 대사를 방해하지 않으면서 생리적인 평가가 가능하여야 하고 적절한 반감기를 가진 핵종으로 체내 흡수 및 배설경로가 뚜렷하여야 한다.

체내 검사(In vivo)를 통한 영상화 진단 방법은 정맥주사(Intravenous injection), 구강(Oral cavity) 또는 흡입(Inhalation) 등 목적장기의 기능에 따라 환자에게 투여하고 RAT 섭취, 배설, 회전율 등의 진단 정보를 섬광(Scintillation) 및 감마카메라(Gamma camera), 양전자단층 촬영(Positron Emission Tomography, PET)을 이용하여 검사한다.

#### (2) 체외 검사(In Vitro)

인체에서 채취한 혈액이나 소변 등과 같은 검체를 방사성 동위원소가 함유된 시약과 반응시켜 검체에서 방출되는 방사선을 통하여 미량 물질의 정량적 정보를 제공하는 검사방법이다. 상대적으로 체내 검사보다 핵종의 반감기가 길고 저에너지의 감마선을 방출하는 핵종을 사용할 수 있다. 체외 검사의 장점은 적은 양의 검체로 빠른 검사 결과와 다수의 검체를 대량으로 처리할 수 있는 자동화 시스템이 가능하다는 것이다.

검사 방법으로 방사면역측정법(Radioimmunoassay: RIA), 면역방사계수 측정법(Immunoradiometric assay: IRMA), 경쟁적 단백질결합 측정법(Competitive protein binding assay: CPBA), 방사 수용체 측정법(Radioreceptor assay: RRA), 면역 방사 계측법(Immunoradiometric assay: IRMA) 등이 있다.

#### (3) 치료(Therapy) 분야

방사성 동위원소를 체내에 투여하여 목적 장기에 방사성의약품이 이동하는 성질을 이용하여 목적 장기에 집적된 방사성의약품으로부터 방출되는 방사선을 질병을 치료하는 데 사용할 수 있다. 특정 방사성 의약품을 종양이나 목적 장기에 특이적으로 표적함으로써 가능하며 특정 시간과 국소적인 방출로 건강한 조직 이외의 부위를 효과적으로 치료 할 수 있다.

치료 분야로는 <sup>131</sup>I(갑상선암), <sup>89</sup>Sr(뼈 전이), <sup>131</sup>I-MIBG(갈색세포종, 신경아세포)를 이용하여 치료를 시행하고 있다.

## II. 핵의학 영상 시스템 (Nuclear Medicine Imaging Systems)

핵의학 영상에서 이용되는 감마선, 베타선의 전리 방사선은 주변 물질들을 통과할 때 물질과의 물리적 상호작용 때문에 방사선이 갖는 에너지의 일부 또는 전부를 전달하여 물질을 이온화(ionization) 또는 여기(excitation) 하는 특성이 있다. 따라서 방사선 검출은 이러한 현상들에 따른 물질의 화학적, 전기적 특성의 변화 등을 측정하여 이루어지게 된다.

### 1. 감마카메라(Gamma camera)

단일 광자(Single Photon Emission)를 방출하는 방사성의약품은 환자에게 투여 후 RAT의 역할을 수행하게 되며 우리가 원하는 목적 장기에 짧은 시간 동안 축적되고 생리학적 기전에 따라 배출된다.

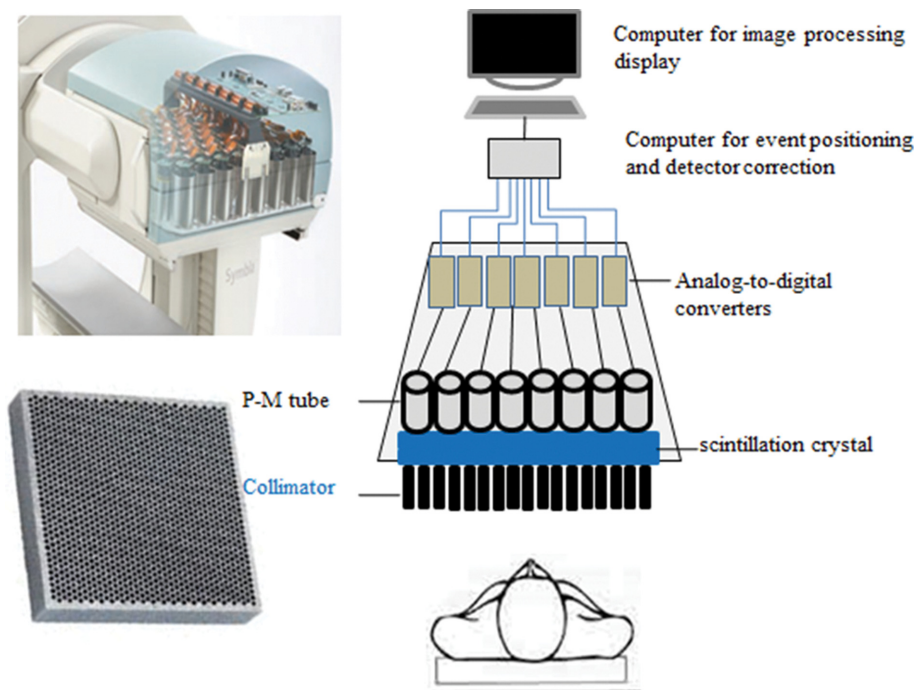
핵의학과 검사 중 가장 많이 시행하는 전신 골격 검사(whole body Bone scan)에서 사용되는 방사성 의약품인 <sup>99m</sup>Tc-MDP(Methylene Diphosphate)는 체내 정맥 주사 시 체내의 뼈(bone)를 형성하는 뼈모 세포(Osteoblast)의 활동을 영상화하는 생리적 기전을 가지고 있다. <sup>99m</sup>Tc-MDP는 체내의 뼈속 물질인 수산화인회석(Ca<sub>10</sub>PO<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub>) 결정의 Ca와 RAT이 흡착하여 뼈에 집적되게 되고 체내에서 방출되는 감마선을 핵의학 영상 시스템을 이용하여 영상을 구현하게 된다. 영상은 인체 뼈의 악성 종양 평가와 비정상적인 집적 여부를 통한 전이(Metastatic Disease) 여부, 방사선 치료 예후 평가의 진단이 가능하다. 또한 골격의 비정상 집적에 대해 염증성 질환(Inflammatory disease)과 골수염(Osteomyelitis) 질환의 판별을 진단할 수 있다. 핵의학 영상 정보는 기존의 영상의학에서 시행되고 있는 일반적인 영상의 해부학적인 정보와 달리 장기의 생리적 기능과 관련이 있다. 따라서 핵의학 검사는 질병의 진단과 더불어 질병의 병리적 상태에 대해 X선을 이용하는 일반적인 검사와 다른 추가적인 정보를 제공하는 장점을 가지고 있다.

의료용 방사성 동위원소는 사이클로트론(Cyclotron)으로 가속한 양성자를 표적에 충돌시켜 핵반응에 의해 생성하거나 원자료를 사용하여 생산하며 임상에서는 대량으로 쉽게 사용하기 위해 발생기(Generator) 상태로 구입하여 사용하고 있다. 의료용으로 많이 사용되고 있는 방사성 동위원소는 Table I 과 같다. 핵의학 영상의 사용 가능한 적정 감마선의 에너지 범위는 검출기 부위의 섬광체(Scintillator)의 특성으로 약 80~500 keV 에너지 범위이다. 감마선은 신체 조직에서 충분히 깊

**Table I.** Types and characteristics of radioactive isotopes.

Radionuclide	Half-life	Gamma energy(KeV)	Parts
<sup>99m</sup> Tc	6 h <sup>a)</sup>	140	Brain, Thyroid, Whole body scan
<sup>123</sup> I	13 h	159	Thyroid, Brain, Tumor
<sup>125</sup> I	60 d <sup>b)</sup>	35	RIA <sup>d)</sup>
<sup>201</sup> Tl	73 h	135,167	Heart, Myocardia
<sup>67</sup> Ga	78 h	93,184	Tumor and Infection
<sup>131</sup> I	81 d	364	Thyroid therapy, Whole body scan
<sup>111</sup> In	67 h	173	White blood cell
<sup>51</sup> Cr	27.8 d	320	Renal function
<sup>15</sup> O	2 m <sup>c)</sup>	511	PET
<sup>18</sup> F	110 m	511	PET

<sup>a</sup>Hour. <sup>b</sup>Day. <sup>c</sup>Minute. <sup>d</sup>Radioimmunoassay.



**Fig. 1.** (Color online) Structure of gamma camera.

속이 침투하여 깊은 곳에서 발견되는 신체 조직에 의해 효과적으로 검출될 수 있으며 밀도가 높은 섬광체(Scintillator)에 의해 효율적으로 검출될 수 있다.

핵의학 영상 촬영 시스템의 초기 형태는 방사선 검출기가 개별 지점에서 방출되는 방사선 강도를 측정하기 위해 환자의 주위를 천천히 스캔하는 방사선 검출기(Radiation detector)로 구성되었다. 그중 하나를 직선 이동형 스캐너(Rectilinear scanner)라 불렀다[1,2]. 초기의 핵의학 영상 촬영 시스템은 빠르게 영상을 구현하는 것보다는 정교한 영상을 얻고자 노력하였고, 현재 이러한 현대적인 장치 중 가장 흔한 것을 섬광 카메라 또는 감마카메라(Gamma camera)라고 한다. 현재 사용되고 있는 감마카메라는 미국 물리학자인 Hal Anger가 개발하였으며, Anger camera라고도 한다. 감마카메라의 구성

은 조준기(Collimator), 섬광체, PMT, 파고분석기, 위치 검출 회로 등으로 되어 있다[Fig. 1]. 섬광체는 전리방사선과 반응 시 가시광선이나 자외선을 방출하는 물질을 말하고 이를 이용한 방사선 검출 장치를 섬광 검출기(scintillation detector)라고도 한다. 감마카메라의 검출부 후면에는 다수의 PMT 세트가 검출기를 구성하고 있으며, PMT는 섬광체에서 발생한 빛을 광전자로 변환시켜 검출 신호로 증배시키는 중요한 역할을 수행한다. 증배된 신호는 처리회로에서 전류나 전압의 전기 신호로 변환하는 과정을 거치게 된다.

조준기는 카메라 렌즈와 같은 역할을 하며 원하는 감마선을 제외하고 산란선이나 기타 불필요한 광자를 차단하는 역할을 함으로써 영상의 정확도를 높여 준다. 따라서 조준기의 효율은 섬광체 자체의 검출효율과 더불어 시스템의 기하학적

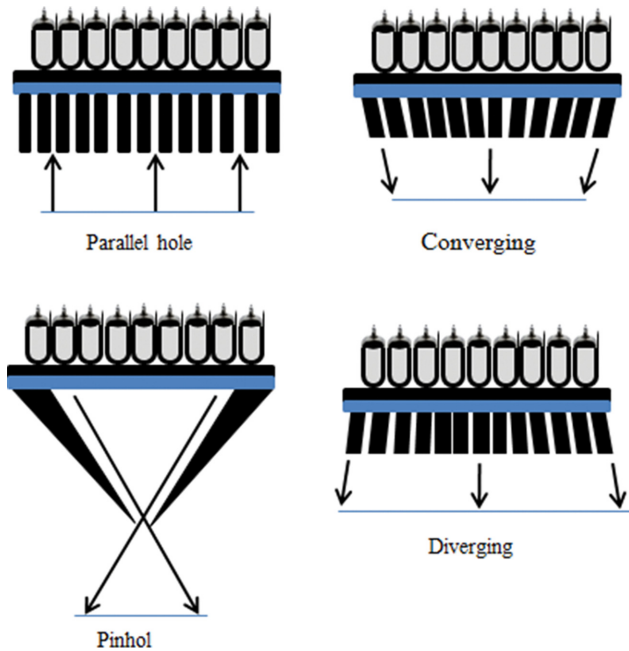


Fig. 2. (Color online) Collimator type.

효율을 결정하게 된다. Fig. 2는 임상에서 현재 사용되고 있는 조준기의 종류를 나타낸 것이다.

앞서 언급한 대로 검출기 내 입사한 감마선은 섬광체의 물질에 따라 검출효율이 달라질 수 있다. 섬광체는 감마선에 대한 반응 단면적(Interaction cross-section)과 밀도가 높은 섬광체가 좋다[Table II]. 감마카메라에서 가장 많이 사용되는 섬광체는 탈륨으로 활성화된 요오드화나트륨 NaI(Tl)로 비교적 저렴하고 방사선의 흡수율과 계수효율이 우수하나 충격과 온도변화에 약하고 흡습성을 가지고 있는 단점이 있다[3]. 감마카메라의 민감도(Sensitivity)와 해상도(Resolution)는 섬광체 결정의 두께에 관계있다. 섬광체 결정의 두께가 두꺼울수록 검출한 감마선에 의한 빛의 생성률이 높으며 적은 양의 감마선에 대해서도 민감하게 반응한다. 이러한 핵의학 영상 기기들의 가장 중요한 부분이 검출기이며 검출기의 발전은 현재도 진행 중이다.

## 2. 단일광자방출단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT)

투과단층 촬영(Transmission tomography)은 방사선을 외부에서 인체에 투과시킨 후 조직의 감쇄 분포에 따른 대조도를 컴퓨터를 이용하여 영상화하는 검사방법이다. 임상에서 많이 사용되는 X선을 이용한 전산화 단층 촬영(Computed Tomography: CT)이 여기에 해당한다. 이에 반해 방출단층 촬영(Emission Tomography)이란 인체 내부에서 방출되는 방사선을 검출하여 영상화하는 검사방법이다. 즉 인체 내에 투여된 RAT 분포를 외부에서 검출한 후 컴퓨터를 이용하여 영상을 재구성하는 방식이다.

앞서 언급한 감마카메라가 구현하는 영상의 방식은 평면영상(Planar Imaging)이다. 즉 3차원 형태의 인체를 2차원 영상으로 구현하는 것이었다. 결과적으로 초기 감마카메라의 영상에는 인체의 깊이 정보가 없으며 일부 정보는 인체 내 구조물 위에 서로 중첩되어 나타나게 되어 진단에 방해가 될 수 있다.

핵의학에서 3차원적 위치 정보를 보완하기 위해 개발된 검출 방식이 단일광자방출단층 촬영(Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT)검사 방법이다. SPECT는 1976년 W. I. Keys에 의해 처음으로 개발되었고, 방사성의 약품을 체내 투여 후 단층 영상을 만들기 위해 인체의 주위를 회전하며 감마선이 인체를 투과한 것을 여러 방향에서 영상을 얻고 이를 수학적으로 재구성하여 단면 영상을 얻는 방식이다[4]. SPECT 영상의 경우 가능한 많은 각도에서 각도마다 가능한 한 좁은 간격으로 방출 영상을 얻는다면 목적 부위의 동위원소 분포도를 자세하게 확인할 수 있으나, 너무 좁은 각도로 방출 영상을 얻게 되면 충분한 영상 신호를 얻을 수는 있으나, 영상 재구성에 따른 방법 및 시간이 증가하고 이에 따른 고사양의 컴퓨터가 필요한 단점이 있다. 또한 핵의학 영상은 RAT의 생화학적 특성에 따라 분포되는 특성을 영상화하므로 방사선량이 제한적이고 SPECT 시스템의 분해능, 민감도 등을 결정하는 조준기를 사용한다. 조준기를 통과하여 검출기에 감마선이 검출될 확률은 1/5,000 이하로 검

Table II. Scintillators used in SPECT and PET.

Scintillator	$\rho$ (g/cc)	Effective Z	Relative light output yield (%)	Decay time $\tau$ (ns)	Peak emission $\lambda$ (nm)
NaI(Tl)	3.67	51	100	230	410
CsF	4.64	53	5	4	390
BaF <sub>2</sub>	4.88	53	12	0.8, 600	220, 310
YAlO <sub>3</sub> (Ce) (YAP)	5.37	39	40	25	370
Gd <sub>2</sub> SiO <sub>5</sub> (Ce) (GSO)	6.71	59	20	60,600	430
Bi <sub>4</sub> Ge <sub>3</sub> O <sub>12</sub> (BGO)	7.13	75	15	300	480
Lu <sub>2</sub> SiO <sub>5</sub> (Ce) (LSO)	7.40	65	75	40	420
LuAlO <sub>3</sub> (Ce) (LuAP)	8.30	53	50	18	365

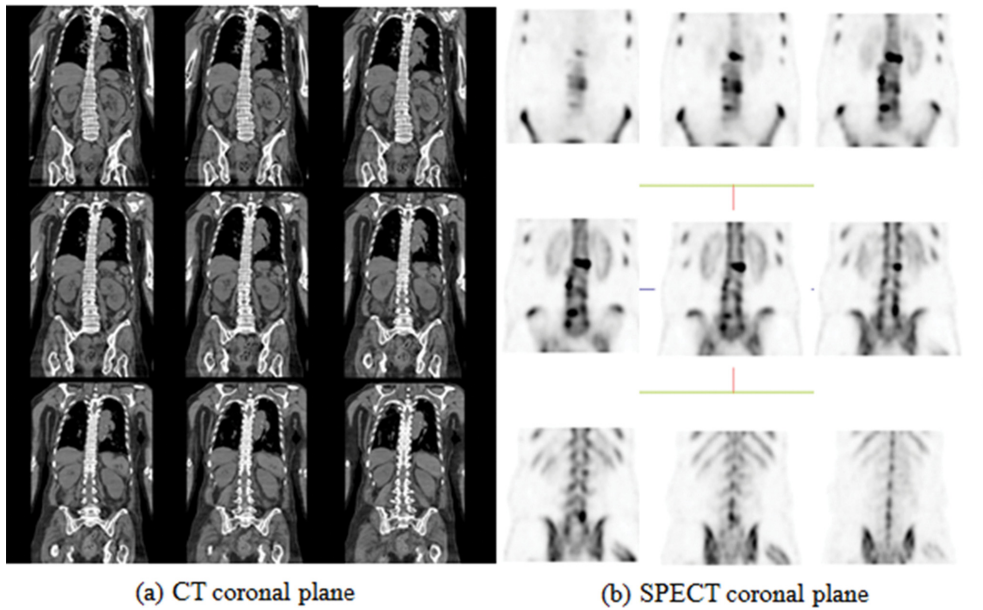


Fig. 3. (Color online) CT vs SPECT image.

출 효율이 낮다[5]. SPECT 시스템은 극소량의 광자로 영상 재구성을 시행하므로 일반적인 CT 영상보다 수집되는 방사선량이 적고 잡음(Noise)이 강하여 영상의 질이 상대적으로 저조하게 나타난다[Fig. 3]. 따라서 최적의 각도와 간격의 결정이 필요하며 보통 뇌 영상의 경우  $128 \times 128$  매트릭스(Matrix)에 120개의 각도, 심장 영상의 경우  $64 \times 64$  매트릭스에 60~120개의 각도에서 방출 영상을 얻는다. 일반적으로 임상에서 SPECT 영상은  $64 \times 64$  또는  $128 \times 128$  매트릭스로 재구성된다.

3. 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography)  
핵의학 영상기기인 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission

Tomography, PET)은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 이용하는 기기로 SPECT 기기와 차이점이 있다. 진단의 대상이 되는 의약품 또는 생화학적 물질에 표지 후 정맥 내 주입하는 방법으로 사용 목적에 따라 생리적인 기전에 의해 목적 장기로 이동하게 되고 특정 장기 영역에서 많은 수의 양전자가 방출함으로써 핵의학 영상의 장점인 생리적 기능 영상을 제공한다. 과잉 양전자 원소들( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ )은 안정한 원소가 되기 위해서 양전자( $+$ ) 전기를 가진 전자를 방출하게 되는데 이때 방출된 양전자는 짧은 거리를 이동 후 운동에너지를 거의 잃어버렸을 때 주변의 전자와 결합하여 소멸(Annihilation)하게 된다. 에너지 보존 법칙에 따라 질량은 에너지로 변환되며 그 질량만큼의 에너지를 가진 감마선을 방

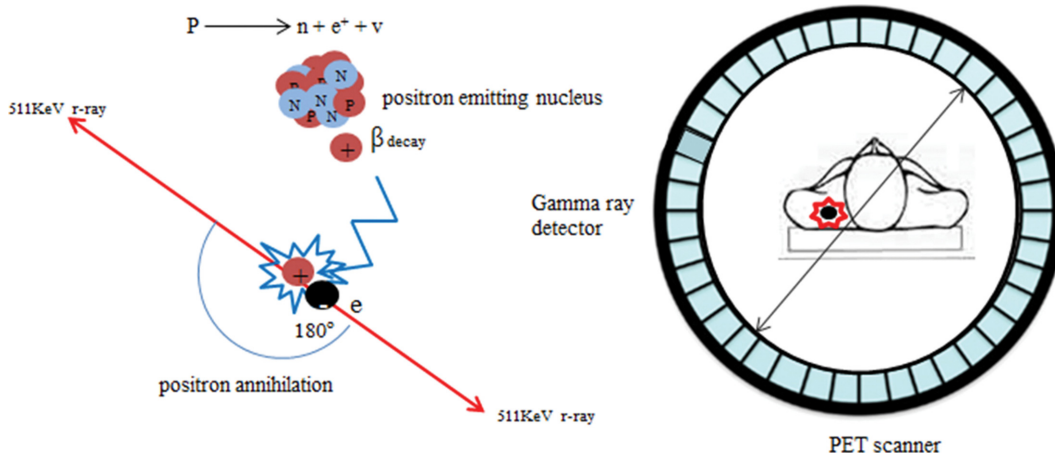


Fig. 4. (Color online) Positron decay process and detection.



출하게 되는데 한 개의 전자의 질량에 해당하는 약 511 keV의 에너지를 갖는 한 쌍의 감마선 광자를 거의 180도의 양 방향의 각도로 방출하게 된다[Fig. 4]. 인체 내 방출된 광자는 PET 영상기기의 원형 검출기인 섬광체에 동시 계수를 통하여 검출되며 검출된 감마선은 가시광선으로 변환되어 PMT에 의해 증폭된 전기신호로 검출 위치를 표시할 수 있게 된다. PET 영상 기기는 별도의 조준기가 필요 없기에 SPECT보다 민감도와 해상도가 우수하며 검출기와 PMT의 형태가 원형으로 배열된 차이가 있을 뿐 감마 카메라의 구조로 되어 있다. PET에 사용되는 섬광체는 기존에 BGO(Bismuth Germanate Oxide) 섬광 결정을 사용하였으며, 현재 새로운 검출기 재료 개발과 신호처리 방법 개선 연구가 계속 진행되고 있다[6]. PET 영상 시스템의 민감도(Sensitivity)는 검출기 효율의 제공에 비례하므로 검출기 효율을 가능하면 높일 필요가 있다. 텅스텐 또는 납으로 된 격벽(Septa)은 다른 검출기 링(Ring) 사이의 감마선 검출을 막고 생체 내에서 511 keV 감마선이 Compton 산란을 일으키는 것을 막는 데 도움이 된다. 최근에는 납 격벽을 제거하여 쌍소멸 광자를 최대한 검출하는 영상 획득 방법이 사용되고 있다[7-9].

새로운 감마선 검출용 섬광 결정은 LSO(Cerium - doped lutetium oxyorthosilicate,  $\text{Lu}_2\text{SiO}_5 : \text{Ce}$ ), YSO(Yttrium oxyorthosilicate,  $\text{Y}_2\text{SiO}_5 : \text{Ce}$  and/or  $\text{Tb}$ ), GSO( $\text{Ga}_2\text{SiO}_5 : \text{Ce}$ ), LGSO( $\text{Lu}_{1-x}\text{Gd}_x\text{SiO}_5$ ), 반도체 물질인 CdTe, CZT(Cadmium zinc telluride) 등이 있으며 감마선을 받아 빛으로 변환시키는 시간인 붕괴시간(Decay time)이 짧을수록, 방출 빛의 세기가 클수록 특성이 우수한 섬광 결정이라 할 수 있다. Table II는 여러 섬광 결정의 물리적 특성을 보여주고 있다.

Fig. 4 같이 두 개의 같이 두 개의 감마선이 마주 보고 있는 한 쌍의 검출기에 각각 동시에 도달하면 동시 계수회로에서 약  $1.3 \times 10^{-9}$ 초의 시간 윈도우(Time window)와 350~650 keV의 에너지 윈도우(Energy window)를 거쳐 동시 계수

(Coincident counting)된다. 동시 계수는 두 검출기를 잇는 동시 측정선(Coincidence line) 상에서의 방사능 합을 나타낸다 [10,11].

PET에서 단층 영상을 재구성하는 원리는 CT나 SPECT에서 사용되는 원리와 유사하다. PET 검출기는 Fig. 4와 같이 측정선(Line of response: LOR)상 마주 보고 있는 검출기 사이의 감마선들의 합으로 측정 데이터를 획득한다. 이 측정 데이터를 여러 각도에서 얻어 2차원 투영데이터(Projection data)를 위치와 각도의 함수로 배열한 사이노그램(Sinogram)을 만들고 재구성 단층 영상의 입력 자료로 사용한다[12]. PET에서 획득한 투영데이터로 2차원 방사능 분포를 평면에 재구성하기 위해 여러 가지 재구성 기법이 이용되며 초기 재구성 기법인 역투영(Back projection)기법은 각 각도에 따른 투영데이터의 값을 재구성하고자 하는 영상의 화소에 같은 값으로 입력한다. 모든 투영 파일들의 역투영을 합하면 대상 생체의 방사능 분포를 나타내는 단층 영상이 구성된다[Fig. 5]. 이러한 알고리즘은 반복횟수, 완화 요인, 복셀(Voxel size), 재구성 후 필터의 설정 등 다양한 매개변수가 존재한다[13].

PET 영상 재구성 전에 데이터 수집은 완벽하지는 않다. 인체의 상호 작용으로 방출된 광자들은 섬광 결정의 검출 효율이 다르며 감마선 쌍의 산란(Scattering) 및 감쇠(Attenuation)된 동시 계수는 실제 동시 계수와 함께 기록된다[Fig. 6]. 이러한 효과는 PET 재구성 데이터를 사용하기에 앞서 우연계수 보정(Coincidence correction), 산란보정(Scatter correction), 감쇠보정(Attenuation correction: AC) 등 데이터의 정확성과 임상적 유용한 영상을 얻기 위해 전처리 과정이 필요하며 보정해야 한다[14].

임상에서는 사이클로트론(Cyclotron)으로 생성된 양전자 방출 동위원소( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{68}\text{Ga}$ )를 이용한 PET 검사 시 물, 산소, 이산화탄소, 포도당(Glucose), 아미노산, 지방산 등에 표지하여  $\text{C}^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  ammonia,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  Fluorode-

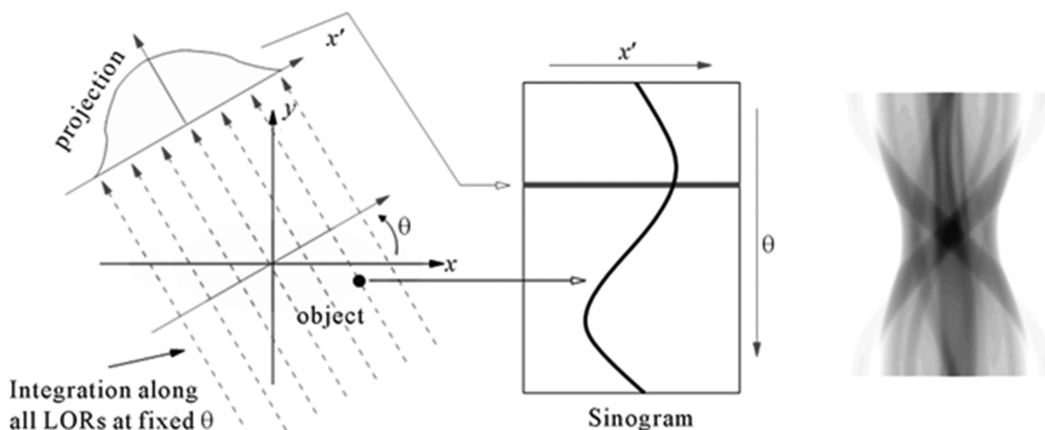


Fig. 5. Illustration of a projection and a sinogram.

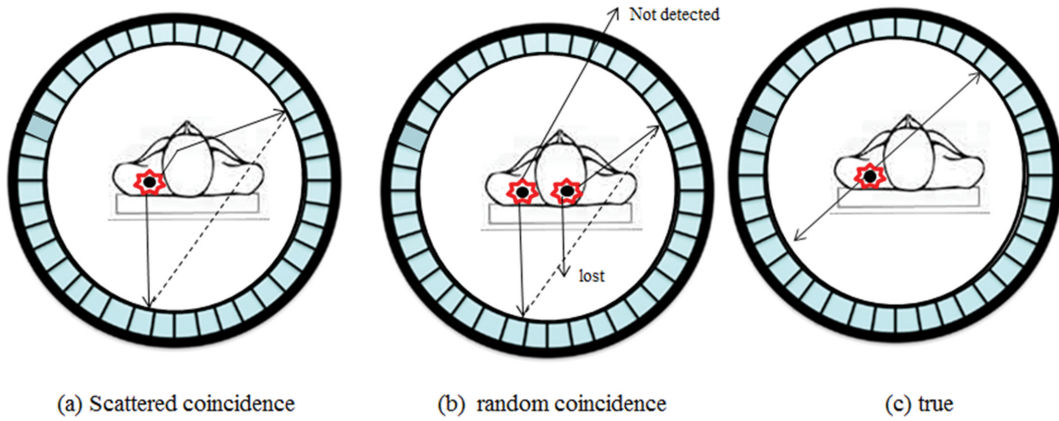


Fig. 6. (Color online) Types of coincident events.

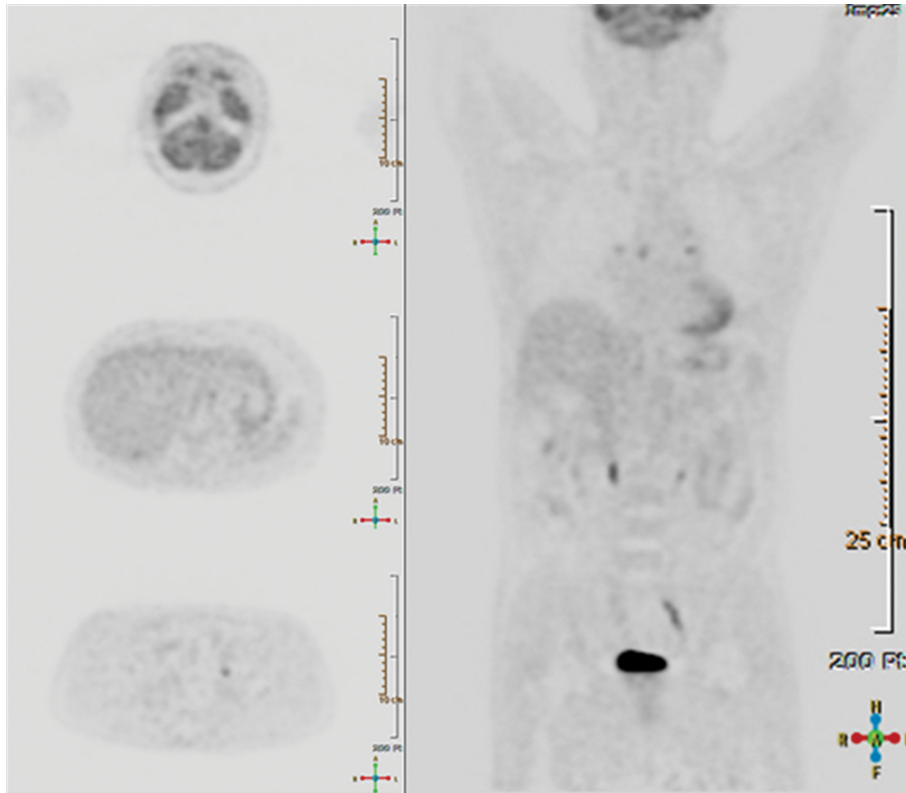
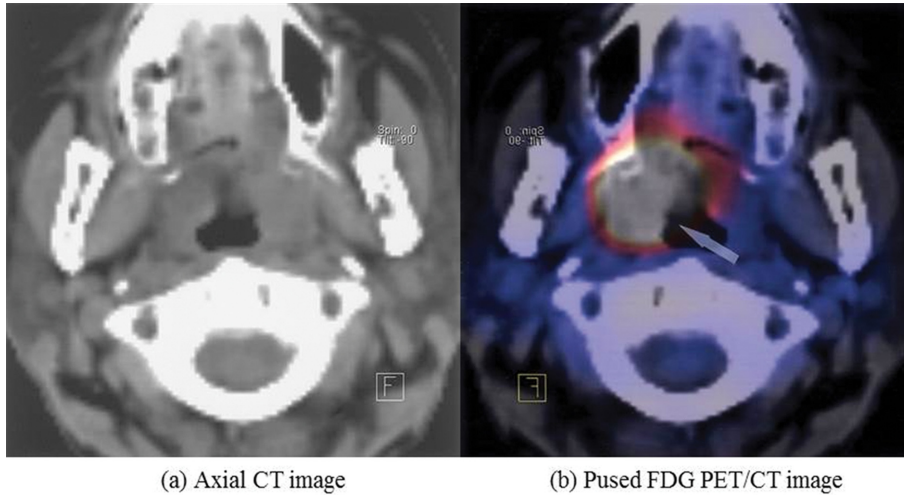


Fig. 7. (Color online) Whole-body FDG study.

oxoclucose(FDG)을 이용하고 있다.  $^{18}\text{F}$  FDG는 포도당 유사체 방사선 화학 물질로서 종양 세포가 정상조직보다 포도당 대사율이 증가한다는 사실을 이용한다. FDG는 포도당과 같은 운반체(Transporter)에 의해 세포 내로 섭취 되나 포도당과는 달리 헥소키나아제(Hexokinase)에 의해 인산화된 후 더 이상 대사 되지 않고 중간 산물로 오래 머물러 있는 특성이 있다. 따라서 악성 종양 검출 및 병기의 결정, 예후를 정량적 측정을 통해 평가항목으로 사용할 수 있다[15-17]. 가장 일반적인 검사는 PET 전신 검사(Whole body)방법으로 방사성

의약품 주입 후 FDG 소비에 비례한 섭취 농도를 보여주고 있다[Fig. 7]. 그러나 FDG 섭취의 정량화가 널리 사용되는 표준 섭취 계수(Standardized Uptake Value: SUV)는 FDG 섭취의 정량적 측정에 적용된 방대한 다양성에 의해 방해받고 있다. SUV의 결과는 많은 매개변수(Parameter)에 의해 달라질 수 있다. 예를 들면 환자의 움직임이나 호흡, 혈중 포도당 수치, 장비의 품질관리 또는 운영자의 관심 영역(ROI) 설정에 따라서도 달라질 수 있다[18]. Fig. 7은 성인의  $^{18}\text{F}$  FDG 검사 시 정상적인 생물학적 분포이다. 정상적인 신진 대



**Fig. 8.** (Color online) PET/CT (Metastatic squamous cell carcinoma).

사활동은 혈당이 낮은 상태에서 얻기 위해 주사 전 일정 기간 금식을 시행한다. 일반적으로 뇌 안에서는 포도당 대사의 흡수율이 높다. 또한 비뇨기계통에서는 다른 조직과 달리 세포에 머물러 있지 않고, 일반적인 간(Liver)에서는 신체에서 포도당의 친합성률이 가장 높은 기관 중 하나이기에 정상적인 간세포의 FDG 제거율이 상대적으로 빨라 낮은 수준의 FDG 섭취가 있으며, 심근 세포에서는 운동에 따른 흡수가 발생하는 것을 볼 수 있다[19]. 검사 전 운동 근육도 FDG 흡수를 보이게 되므로 FDG 주입 후 일정 시간 안정상태 후 검사를 진행한다.

PET 기기는 SPECT 기기보다 우수한 민감도와 병적 상태를 정량적으로 검사할 수 있으나 고가의 양전자 방출 동위원소를 생산하기 위한 사이클로트론이 설치되어 있거나 근접해 있어야 하는 단점이 있다. 최근에는 촬영시간의 단축을 위해 PET 민감도를 향상하고 영상의 신호 대 잡음비(Signal to Noise Ratio: SNR)를 향상하기 위한 장비들이 개발되고 있다. PET 영상 장비는 병적 상태를 진단할 수 있는 장점이 있는 장비이지만 해부학적 정보가 거의 없는 영상이다. 이러한 단점을 보완하기 위해 PET 검사와 더불어 CT 또는 MRI 검사를 병행하여 검사를 시행하여 진단적 가치를 향상시켰다. 이러한 이유가 PET/CT, PET/MRI 등 새로운 융합 영상기기가 개발되는 계기가 되었다[20,21].

### III. PET/CT와 PET/MRI

#### 1. PET/CT(Positron emission tomography and computed tomography)

PET/CT는 1999년 피츠버그 대학에 첫 설치되었다[22]. PET/CT는 독립적인 PET와 CT 시스템으로 구성되어 있으며

검사 시간이 짧은 CT를 먼저 시행하고 PET 영상을 얻는다. CT 영상 위에 PET 영상을 겹쳐서 얻은 PET/CT 융합 영상은 생체 구조와 기능의 관계를 묘사하는 데 도움을 주며, CT 영상은 부분용적 효과(Partial volume effect) 및 AC를 보다 정확하게 수행할 수 있게 한다[23]. PET와 CT 영상의 정보는 다르지만 상호 보완적이며 PET 영상은 신진대사가 증가한 부위를, CT 영상은 상세한 해부학적 위치를 나타내며 두 이미지의 융합을 통해 높은 대사 활동 부위에서의 해부학적 위치와 중요 여부를 정확히 진단할 수 있다[24], [Fig. 8].

오늘날 PET와 CT가 융합된 PET/CT는 임상적 가치가 확립되었고 암을 발견하기 위해서 사용한다. 암의 발병에 있어 PET/CT는 불필요한 수술 횟수를 감소시키고 잠재적인 치료 요법을 목표로 하는 데 자주 사용된다. 원발성 전이가 일어날 수 있는 폐암의 경우 특히 그러하다. PET/CT의 전신 기능은 높은 민감도와 결합하여 다른 현대의 영상과 비교할 때 상당한 임상적 가치가 있다. 따라서 PET 또는 CT의 단독으로 진단하는 것보다 병변의 위치 측정 및 특성 확인에 더 정확한 것으로 나타났다[25]. 하지만 PET/CT 영상이 해부학적 정보가 융합되어 진단적 정확성이 증가하였지만, PET/CT 영상에서도 인공물에 의한 진단적 오류를 범할 수도 있다. 특히 환자의 호흡 불일치로 인한 간 병변이 흉곽 내로 잘못 국소화될 수 있고 경구 조영제 또는 금속 물질에 의한 양성 소견이 발생할 수 있다[26].

PET 영상의 재구성은 방출 영상을 기본으로 하고 투과 영상(Transmission scan)을 이용하여 보정한다. 투과 영상은 방출 영상에서 얻어진 방사능이 인체를 투과하는 동안 체내 불균일하게 흡수되는 감쇠 현상을 보정하기 위한 것인데, 기존 PET 영상 기기는 감마선을 이용한 투과 영상을 이용 시 시간이 오래 걸리고 해부학적 정보를 충분히 제공하지 못했다.



하지만 PET/CT 영상 기기에서는 CT 영상으로 대체함으로써 해부학적 정확도와 영상 획득 시간을 단축할 수 있게 되었다. PET/CT 검사에서 환자에 대한 방사선 피폭은 외부의 CT 검사와 투여된 PET 동위원소의 내부 피폭이다[27]. CT 영상 기기의 매개변수(Parameter)와 PET 기기의 관리되는 활동에 주의하여야 하고 소아를 위한 최적의 적절한 선량 감소 프로토콜을 적용하여야 한다.

<sup>18</sup>F FDG는 PET에서 지금까지 가장 흔하게 사용되는 동위원소이다. <sup>18</sup>F FDG의 방사선량은 국제 방사선 방호 위원회 ICRP 간행물 80표를 사용하여 계산할 수 있다[28]. CT는 상대적으로 높은 방사선량을 제공한다. CT 영상 기기는 기술의 발전으로 환자와 의료 종사자 모두에게 매우 친화적인 영상 의료기기로 사용이 급속히 증가하였다. 전리 방사선과 관련된 모든 의료행위 일부분에 불과하지만, 집단적 유효선량에 대해 차지하는 비중은 상당히 크다. CT의 방사선 선량의 최적화는 상당히 어렵고 다양한 요인들의 영향을 미치게 되는데 CT의 환자 선량은 영상 화질은 공간 분해능(Spatial resolution), 노이즈(Noise), 슬라이스 두께(Slice thickness)와 상호 연결된다. 예를 들어, 공간 분해능 및 슬라이스 두께와 관련하여 노이즈 수준을 2배로 낮추려면 선량을 4배 증가시켜야 한다. 환자 선량을 최적화할 때는 이러한 상호관계를 항상 염두에 두어야 하며, CT 영상 기기 운용 시 적정하게 조정하여 환자 크기, 연령, 성별, 임상 질병에 따른 매개 변수를 고려해야 한다. PET/CT 영상에서 CT 영상은 높은 수준의 해부학적 해상도가 필수적인 것은 아니다. 또한 다양한 종류의 연조직을 구별할 필요가 없고 CT 영상은 PET 데이터의 해부학적 상관관계와 AC에 주로 사용된다. 이는 진단을 위한 CT 영상보다 선량 감소 가능성이 크다는 것을 의미한다.

PET/CT의 임상적 발전은 대단하다. PET/CT 시스템의 비용이 전용 PET 시스템보다 상당히 높으므로 최초 상용화된 기기가 임상에 도입 시 임상적 이점과 경제성에 대해 부정적 의견이 많았으나 이른 시간에 전용 PET가 새로운 시스템인 PET/CT로 대체 되었다[29]. PET/CT 기기의 수요가 갑작스럽게 증가한 것은 PET 기기보다 진단의 정확도 때문만은 아니다. 그보다 더 중요한 것은 PET/CT 기기의 임상적 환자 처리량의 증가가 더 큰 이유이다. CT를 이용함으로써 AC 시간을 5분 미만으로 단축하고 PET 검출기의 섬광체 개발로 완벽한 3D 영상을 획득하는 검사 시간이 40분에서 20분으로 단축됨으로써 PET/CT 영상 기기의 경제적 타당성이 입증되었기 때문이다.

**2. PET/MRI(Positron emission tomography and magnetic resonance imaging)**

PET와 MRI 영상 장치를 단일 시스템으로 결합하는 아이

디어는 1990년대 초반에 처음 제안되었다[30]. 1990년대에 작은 동물 영상으로 PET 및 MR 하드웨어의 원형 타입 조합에서 실험 데이터를 생성하려는 초기 시도에 이어 2010년에 전신 PET/MRI 시스템이 도입되었는데 비교적 느린 개발의 주된 이유는 PET와 MRI의 통합이 PET/CT의 시스템보다 훨씬 더 복잡하기 때문이다[31]. PET와 MRI를 통합하려는 동기 중 하나는 PET/CT의 성공이다. MRI는 연조직 대조도가 일반 CT보다 우수하고 방사선 피폭이 없는 장점이 있지만 기기를 통합하는 데 있어 명확한 차이점이 있다. PET/CT는 비교적 간단한 프로세스로 임상 연구와 환자들에게 확실한 이점을 제공한다[32]. 현재 임상에서 운용 중인 모든 PET/CT는 기본적으로 하나의 테이블에 동일 갠트리(Gantry)에서 PET 및 CT 기기가 구성되어 있다. PET/MRI의 융합 영상을 만들기 위해 하나의 갠트리에 기기를 구성하는 것은 자기장의 존재로 인해 시스템 통합의 기술적 문제가 더욱 어렵고 다양한 옵션들이 있다[33]. PET/MRI를 위한 기술적 접근법은 PET/CT와 유사한 구성으로 PET와 MRI의 구성 요소를 하나의 갠트리(Gantry)에 배치하는 동시검사(Simultaneous Systems)시스템을 구성하는 것이었다. 즉 PET/MRI 기기는 PET와 MRI 구성 요소의 성능을 저하하지 않고 두 시스템을 통합하여 완전히 새로운 PET/MRI 시스템의 개발과 영상 획득 시간의 감소를 목표로 하고 있다. 이를 위해 PET 검출기가 MRI와 호환되고 주자석 내부에 적용할 수 있을 만한 소형화된 PET 검출기의 개발이 필요하다. 양전자 붕괴 후 방출되는 511 MeV 감마선 검출기는 모든 PET 기기의 핵심 구성요소로 현재까지 구성된 대다수의 PET 시스템은 일반적으로 4개의 PMT에 광학적으로 결합한 무기 섬광결정 집합체의 구성을 기반으로 한다. PMT는 511 KeV 감마선이 섬광체와 상호 작용할 때 방출되는 빛을 검출하여 상호 작용의 위치, 에너지와 시간을 활성화하는데 유감스럽게도 표준 PMT의 성능은 수 mT의 약한 자기장에서도 심각한 성능 저하가 나타난다[34]. MRI 기기 내 또는 근접하게 작동할 수 있는 PET 검출기 개발을 위해 일반적인 자석 보어(Bore) 내의 0.5-1.0T 사이에 있는 영역에서 작동될 수 있는 PET 검출기를 개발하거나 자장을 피할 수 있는 다른 방법을 찾아야 한다. 최근 PET/MRI 시스템 호환 가능한 APD(Avalanche photodiodes) 및 SiPM(Silicon photomultiplier)의 견고하고 신뢰성 있는 MRI 호환 고체 광검출기가 개발되었다[35,36]. PET/MRI 초기에는 갠트리가 두 개로 구성된 연속검사(Sequential Systems)시스템이었으며 현재는 동시검사 시스템의 방향으로 나아가고 있다[Fig. 9].

연속 검사 시스템은 PET와 MRI가 분리되어 있어 총 영상 획득 시간이 PET와 MRI를 합한 획득 시간이 소요된다. PET/CT와 비교하여 CT 검사 시간은 약 15초~1분 동안 얻지

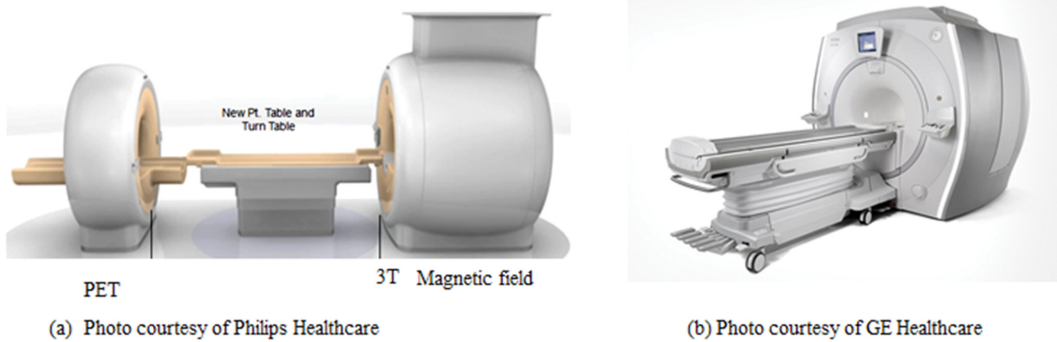


Fig. 9. (Color online) PET/MRI.

만, 일반적인 MRI 검사 시간은 여러 개의 시퀀스(sequences)가 하나의 영상으로 수집되고 약 20~40분 소요된다. PET 영상 획득 시간은 많은 발전으로 현재 뇌(Brain)검사 시 약 3~15분, 인체 전체(Whole body)검사는 약 10~20분 소요된다.

따라서 PET/CT와 검사와 비교 시 PET/MRI 검사는 매우 긴 시간으로 환자의 움직임이나 상태에 따른 대처와 검사 처리량에 대한 제약을 받고 있다.

PET/MRI의 개발은 하드웨어 통합의 복잡성 이외에 여러 가지 다른 중요한 기술적 과제를 안고 있다. 앞서 정량적 PET/CT 시스템은 CT가 해부학적 정보로 사용될 뿐만 아니라 AC로 쉽게 변환될 수 있는데, PET/MRI의 경우 MR 신호에 영향을 미치는 기본 물리 현상이 광자 흡수에 영향을 미치는 물리적 현상과 다르므로 특히 어렵다.

CT의 광자 흡수는 주로 원자를 둘러싸고 있는 전자와의 상호작용에 기인한다. 광전효과는 내부 Shell 전자와 컴프턴 산란은 외각 Shell 전자와 상호 작용에 발생한다. 따라서 전자 밀도는 PET와 CT에서 광자 흡수의 속성이고 CT Hounsfield 단위와 PET의 AC 계수 사이의 비교적 간단한 변환이 가능하다. 하지만 MR 영상의 신호는 수소 핵과 국소적 환경에 따라 변화하고 MR 신호와 광자 흡수 사이에는 직접적인 일치 없이 MR 영상과 방출(Emission) 데이터의 전송 영상으로부터 AC 맵의 도출이 부정확하고 복잡하다[37,38]. 현재 여러 가지 방법들이 개발되었지만, 아직 완전히 해결되지 않았고 활발한 연구 분야로 남아 있다. PET/MRI 시스템의 발달에 있어 PET/MRI 영상의 임상적 우위도 중요한 문제이다. 예를 들어 fMRI(functional MRI) 검사는 뇌(Brain) 속 뇌 신경과 더불어 뇌 신경 전달물질(Neurotransmitter) 및 이들 수용체(Receptor)의 활동을 직간접적으로 반영하는 신경세포의 활성도에 바탕을 둔 검사 방법이다. 뇌 신경 전달물질 및 수용체의 활동에 의한 산소 소모량(Blood Oxygenation Level Dependent: BOLD)을 측정하여 BOLD 신호는 뇌의 특정 부위가 활성화되면 해당 부위의 세포에서 산소를 헤모글로빈(Hemoglobin)으로부터 받아 사용하게 되고, 혈액 속의 헤모

글로빈은 산소를 빼앗기게 된다. 이러한 산소 소비에 이어 해당 부위에서는 산소를 가지고 있는 헤모글로빈을 포함하는 혈류의 증가가 일어나게 되는데, 이러한 갑작스러운 혈류의 증가로 인한 미세 자기장의 변화를 MRI를 통해 검출하여 BOLD 신호를 얻을 수 있게 된다. 해당 BOLD 신호의 특성을 이용하여 특정한 과제를 수행하게 하여 얻은 데이터와 휴식(Resting)상태 데이터를 통계 분석을 과정을 통해 수행 과제와 관련된 BOLD 신호의 변화를 뇌 부위에서 검출할 수 있게 된다. 과거 10여 년간 fMRI를 이용한 뇌 분야에 많은 발전이 있었지만, 점차 fMRI의 한계점을 발견했고 이제는 산소나 피의 흐름뿐만 아니라 뇌를 움직이는 원인인 뇌 신경 전달물질 및 수용체와 연관된 효소들의 기능적 매개 변수 사이의 직접 비교 진단을 원하고 있다. 다시 말하면 분자학적인 변화를 정량적 PET 영상과 함께 융합하여 분자 신경 영상의 진단을 향상시킬 수 있다[39-43].

#### IV. PET/MRI 미래

많은 기술적 장애물과 AC 문제 이외에 PET/CT의 성공처럼 빠르게 임상 진단의 한 분야로 자리 잡지 못한 이유는 상대적으로 긴 검사 시간으로 인한 임상적 환자 처리량의 한계, 진단 응용의 부재, 높은 비용과 유지 관리비용이다. PET와 MRI의 단일 장치에 결합하는 것은 많은 새로운 잠재적 이점이 있다. 특히 PET/MRI 검사는 방사선 피폭을 수반하지 않아 소아 환자와 반복적인 전신 검사가 필요한 치료 환자에게 있어 유용하다[44].

PET/MRI에서 PET 영상은 피코몰(Pico molar)분자 경로에 대한 매우 구체적이고 정량적 데이터를 제공하며 세포의 신진대사(Cell metabolism)와 수용체(Receptor) 상태에 대한 시각화 정보를 제공한다. MRI 영상은 해부학적 영상에 국한되지 않고 관류(Perfusion), 확산(Diffusion), 대사(Metabolism), fMRI의 기능적 정보를 제공한다[45], [Fig. 10]. 궁극적으로 임상에서 PET/MRI의 성공을 결정하는 것은 경제적 타당성과

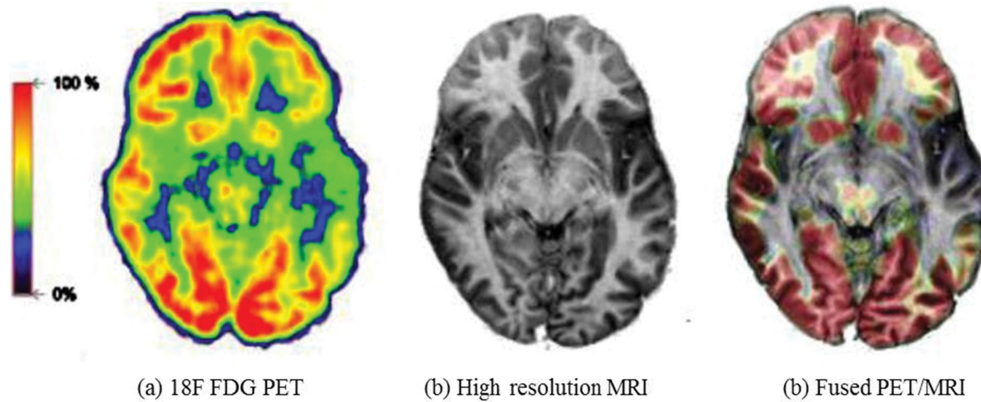


Fig. 10. (Color online) Simultaneous PET/MR study in an epilepsy patient.

임상적 우위이다. PET/CT의 증가에 따른 전용 PET의 빠른 대체는 주목할 만한 결과였고, PET/MR의 몇 가지 해결해야 할 기술적 문제들이 존재하지만 광범위한 임상적 활용도에서 미래의 진단, 치료 결정, 치료에 대한 정확한 진단 도구로 발전할 것이다[46,47]. PET/MR의 상대적 임상 가치에 대한 데이터가 보고되는 향후 몇 년 동안 매우 흥미로울 것이다.

### References

[1] W. H. Bland, *Semin Nucl Med.* **26**, 3 (1996).  
 [2] R. McCready, G. Gnanasegaran, and J. B. Bomanji, Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-28624-2>.  
 [3] M. Matovic, *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* **11**, 2 (2010).  
 [4] W. I. Keys, *British J. Radiol.* **49**, 62 (1976).  
 [5] M. T. Madsen, *J. Nucl. Med.* **48**, 4 (2007).  
 [6] M. Balcerzyk, M. Moszyński, M. Kapusta, D. Wolsk, J. Pawelke, and C. L. Melcher, *IEEE Trans. Nucl.* **47**, 4 (2000).  
 [7] B. J. Kemp, C. Kim, J. J. Williams, A. Ganin, and V. J. Lowe, *J. Nucl. Med.* **47**, 12 (2006).  
 [8] M. A. Lodge, R. D. Badawi, R. Gilbert, P. E. Dibos, and B. R. Line, *J. Nucl. Med.* **47**, 1 (2006).  
 [9] *Mathematics and Physics of Emerging Biological Imaging* (1996), pp. 89~103.  
 [10] S. R. Cherry, J. A. Sorenson, and M. E. Phelps, *Phys. Nucl. Med.* **19**, 15 (2012).  
 [11] M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, and H. R. Schelbert, *Clinical Cardiol.* **9**, 5 (1986).  
 [12] G. Strijkers, N. Matela, and T. V. Leeuwen, *Combined analysis of FDG-PET and CT images with application to brain cancer using Matlab-based program*, University of Amsterdam (2016).  
 [13] D. Visvikis, C. Cheze-LeRest, D. C. Costa, J. Bomanji, S. Gacino-vic, and P. J. Ell, *Eur. J. Nucl. Med.* **28**, 9 (2001).  
 [14] R. E. Schmitz, A. M. Alessio, and P. E. Kinahan, *Imaging Research Laboratory Department of Radiology University of Washington*.  
 [15] K. Wechalekar, B. Sharma, and G. Cook, *P Clin Radiol.* **60**, 11 (2005).  
 [16] O. Israel, Z. Keidar, and R. Bar-Shalom, *Semin Nucl. Med.* **34**, 5 (2004).  
 [17] H. Schöder and H. Yeung, *Semin Nucl. Med.* **34**, 3 (2004).  
 [18] R. Boellaard, *J. Nucl. Med.* **50**, suppl 1 (2009).  
 [19] D. Delbeke, W. H. Martin, M. P. Sandler, W. C. Chapman, J. K. Jr. Wright, and C. W. Pinson, *Arch Surg.* **133**, 5 (1998).  
 [20] T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charon, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars, and R. Nutt, *J. Nucl. Med.* **41**, 8 (2000).  
 [21] Y. E. Erdi, S. A. Nehmeh, T. Mulnix, J. L. Humm, and C. C. Watson, *J. Nucl. Med.* **45**, 5 (2004).  
 [22] P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer, and D. Sashin, *Med. Phys.* **25**, 10 (1998).  
 [23] J. Czernin, M. Allen-Auerbach, and H. R. Schelbert, *J. Nucl. Med.* **48**, 1 (2007).  
 [24] V. Kapoor, B. M. McCook, and F. S. Torok, *Radiographics* **24**, 2 (2004).  
 [25] M. Mac Manus, R. J. Hicks, D. L. Ball, V. Kalf, J. Matthews, and A. McKenzie, *Cancer.* **92**, 4 (2001).  
 [26] G. J. Cook, E. A. Wegner, and I. Fogelman, *Semin Nucl. Med.* **34**, 2 (2004).  
 [27] D. W. Townsend, *Semin Nucl. Med.* **38**, 3 (2008).  
 [28] International Commission of Radiation Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 80. *Ann. ICRP.* **28**, 3 (1998).  
 [29] D. W. Townsend, *Semin Nucl. Med.* **29**, 4 (2008).  
 [30] B. E. Hammer, US Patent. 4939464 (1990).  
 [31] S. R. Cherry, *Semin Nucl. Med.* **39**, 5 (2009).  
 [32] T. Beyer and D. W. Townsend, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **33**, 8 (2006).  
 [33] G. Delso and S. Ziegler, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **36**, 86 (2009).  
 [34] B. J. Pichler, M. S. Judenhofer, C. Catana, J. H. Walton, M. Kneilling, R. E. Nutt, S. B. Siegel, C. D. Claussen, and S. R. Cherry, *J. Nucl. Med.* **47**, 4 (2006).

- [35] D. Renker, Nucl. Instrum Methods Phys. **571**, 1 (2007).
- [36] E. Roncali and S. R. Cherry, Ann. Biomed. Eng. **39**, 4 (2011).
- [37] T. G. Turkington, Semin Nucl. Med. **30**, 4 (2000).
- [38] A. Martinez-Möller and S. G. Nekolla, Z Med. Phys. **22**, 4 (2012).
- [39] R. D. Badgaiyan, A. J. Fischman, and N. M. Alpert, Neuroimage. **38**, 3 (2007).
- [40] Y. C. Chen, W. R. Galpern, A. L. Brownell, R. T. Matthews, M. Bogdanov, O. Isacson, J. R. Keltner, M. F. Beal, B. R. Rosen, and B. G. Jenkins, Magn. Reson Med. **38**, 3 (1997).
- [41] K. Kendziorra, H. Wolf, P. M. Meyer, H. Barthel, S. Hesse, G. A. Becker, J. Luthardt, A. Schildan, M. Patt, D. Sorger, A. Seese, H. J. Gertz, and O. Sabri, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. **38**, 3 (2011).
- [42] R. L. Buckner, A. Z. Snyder, B. J. Shannon, G. LaRossa, R. Sachs, A. F. Fotenos, Y. I. Sheline, W. E. Klunk, C. A. Mathis, J. C. Morris, and M. A. Mintun, J. Neurosci. **25**, 34 (2005).
- [43] J. H. Ko, C. C. Tang and D. Eidelberg, Handbok of Clinical Neurology 116 (2013).
- [44] C. Catana, A. Drzezga, W. D. Heiss, and B. R. Rosen, J. Nucl. Med. **53**, 12 (2012).
- [45] G. Brix, U. Lechel, G. Glatting, S. I. Ziegler, W. Münzing, S. P. Müller, and T. Beyer, J. Nucl. Med. **46**, 4 (2005).
- [46] P. Roy, J. K. Lee, Sheikh, A. Sheikh, and W. Lin, Am. J. Roentgenol. **205**, 6 (2015).
- [47] B. Sharma, A. Martin, and L. Zerizer, Semin Ultrasound CT MR. **34**, 1 (2013).