

2006년 2월  
석사학위논문

백서 모델로 유발한  
폐색성 심근경색에서의  
심관류 영상에 대한 연구

조선대학교 대학원

의 학 과

오 형 우



백서 모델로 유발한  
폐색성 심근경색에서의  
심관류 영상에 대한 연구

**Occlusive Myocardial Infarction :  
Investigation of Cardiac CT Perfusion  
in a Rat Model**

2006년 2월 일

조선대학교대학원

의학과

오형우

백서 모델로 유발한  
폐색성 심근경색에서의  
심관류 영상에 대한 연구

Occlusive Myocardial Infarction :  
Investigation of Cardiac CT Perfusion  
in a Rat Model

지도교수 변 주 남

이 논문을 의학석사학위 신청논문으로 제출함.

2005년 10월 일

조 선 대 학 교 대 학 원

의 학 과

오 형 우

# 오형우의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김 영 숙



위 원 조선대학교 교수 변 주 남



위 원 조선대학교 교수 양 은 석



2005년 11월 일

조선대학교대학원

# 목 차

Abstract -----	1
I. 서론 -----	3
II. 대상 및 방법 -----	4
III. 결과 -----	6
IV. 고찰 -----	7
V. 결론 -----	10
VI. Reference -----	11

# 도 목 차

Fig.1. Correlation between postmortem TTC image and early perfusion defect in cardiac CT ----- 14

Fig.2. CT number checked from region of interest -----14

Fig.3. Method of measuring volume ratio from region of interest in different levels ----- 15

Fig.4. Contrast ratio(CR) difference in different levels ----- 15

Fig.5. Comparing percentage of infarct volume as CT and TTC specimens-----17

# **ABSTRACT**

## **Occlusive Myocardial Infarction : Investigation of Cardiac CT Perfusion in a Rat Model**

**Oh Hyung-Woo**

**Advisor : Prof. Byun Ju-Nam M.D., Ph.D.**

**Department of Medicine,**

**Graduate School of Chosun University**

**Purpose :** To test whether cardiac CT perfusion imaging can accurately delineate irreversibly damaged myocardium in occlusive myocardial infarction.

**Materials and Methods :** Author used 8 rats with thoracotomy and ligation of left anterior descending coronary artery distal to its first diagonal artery. Also, performed a series of enhanced CT in rats that undergo after 30 minutes of occlusion and follow-up scan was done after 5 minutes. 3 rats were re-examined in one week later. After CT scanning, Rats were sacrificed and occlusive myocardial infarcted hearts were extirpated for 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride(TTC) histochemical staining. Stained slices were compared with CT images. The CT numbers(HU) of the infarct and non-infarct area on CT scan were estimated as contrast ratio(Contrast Ratio,  $CR = \frac{\text{Infarction HU} / \text{Ventricle HU}}{\text{Non-infarction HU} / \text{Ventricle HU}}$ )

**Results :** The CT numbers(HU) in the infarct area was significant lower than that in normal myocardium. Quantitative analysis of CT attenuation showed significant difference in the CR and CT attenuation of infarct and reference

areas( $p<0.05$ ). The perfusion defects seen at perfusion CT scan showed slightly larger area than unstained areas at TTC staining. However, the sizes of the perfusion defects at perfusion CT correlated well with the sizes of unstained areas at TTC staining( $p<0.05$ ).

**Conclusion :** In a rat model, we could conclude that occlusive myocardial infarction might be accurately detected on CT perfusion scan. The perfusion defected area on CT represents the infarct area, irreversible myocardial damage.

---

**Keywords :** Cardiac CT, Perfusion CT, Rat

## 서론

다절편 CT(Multidetector CT, MDCT)의 발달로 인해 관상동맥을 영상화 할 수 있게 되었고 이로 인해, 관상동맥의 협착 및 좌심실의 기능평가에 비침습적인 영상 검사가 가능해졌다(1-3). 초창기의 연구들에서는 동물모델에서 심근경색에 대한 영상이 가능하다는 것을 보고하였다(4,5). 하지만 최근의 연구들에서 Hoffmann등(6)이 4-절편 MDCT를 이용하여 돼지에서 급성 심근경색 후 재관류(reperfusion) 영상과 조직염색을 비교하였고, Yasushi등(7)이 조영증강 전산화단층촬영과 심근스캔, 심초음파를 비교하여 임상적인 의미를 얻으려 시도하였다.

최근 MDCT의 기술력이 발전하여 공간 분해능력과 시간 분해능력이 향상되었고 신호 대 잡음비가 증가하였으며 한번의 숨을 참고 심장전체를 영상화할 수 있게 됨으로써 심근경색의 영상이 가능하게 되었다. 따라서 저자는 최신의 다절편 CT를 사용하여 조영제 주입 후 나타나는 관류 결손이 같은 부위의 심근경색영역과 일치하는지 알아보기 위해서 연구하였다.

# 대상 및 방법

## 실험개체 준비

사용된 개체는 8주에서 12주 된 백서(Rat)를 이용했다(250gm-350gm, 평균무게 280gm). 100gm당 0.2cc의 케타민을 복강내로 주입하여 마취 하였으며 기관절개술로 호흡을 유지하였다. 이후 좌외측 개흉술과 심막절제술을 시행하였고 원심장동맥중 원앞내림가지의 첫번째 대각가지의 바로 아래쪽에서 결찰하였다.

## MDCT

모든 영상은 120kV, 160mAs의 방사선 조사, 400/40의 창 폭/창 높이 조건 하에서 16-절편 CT(Sensation 16, Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 얻었다. 조영 증강을 위해 백서의 꼬리정맥을 24게이지 바늘로 천자하여 손으로 조영제를 주입 하였다(n=7). 한 개체는 꼬리 정맥을 확보하는 데 실패하여 우측심장을 직접 22게이지 바늘로 천자하여 조영제를 주입하였다. Iomeron 400®(Bracco, Italy)조영제를 사용하였다. 최초의 영상은 원앞내림가지를 묶은 지 30분에 조영증강 영상을 얻었고 (n=8) 두 번째 영상은 5분후에 영상을 얻었으며 (n=8), 시술 후 생존시킨 개체(n=3)는 1주일 후에 같은 방법으로 영상을 얻었다. 모든 조영증강 영상은 1mm 두께, 0.75mm 조준, 1mm 재구성 증가량으로 얻어졌다.

## 영상 재구성

기본적으로 얻은 단면영상을 3차원 재구성 전문 프로그램(RAPIDIA 3D®, INFNITT)을 이용하여 다평면 재구성(Multiplanar reformation), 최대강도 투사방법(Maximal intensity projection), 3차원 재구성방법으로 재구성 하였다.

## 생화학 염색

모든 개체는 경추 탈골과 심적출술로 희생시킨 후 얻어진 심근조직은 CT에서 구성된 단축 영상과 같은 방향으로 5mm두께의 연속적인 절편을 만들었다. 절편조직은 1.5% Triphenyltetrazolium chloride (TTC)용액에 담귀 실온에서 약 15분 간 염색 하였다.

## 영상 분석

두 명의 영상의학과 의사가 영상분석을 하였으며, 관류영상에서 관찰된 관류결손의 크기와 형태를 측정하였고, 관류결손 영역과 TTC염색을 통한 경색 영역과의 연관성을 분석하였다(그림1). 또한 심근 내에서 조영 증강되지 않아 관류결손으로 보여진 영상에서의 CT값(HU)을 측정하였으며 관심영역(Region of interest)인 경색영역과 대조영역인 비경색영역에서의 조영 증강 정도를 이용해 조영비(Contrast Ratio,  $CR = (\text{Infarction HU} / \text{Ventricle HU}) / (\text{Non-infarction HU} / \text{Ventricle HU})$ )를 계산하였다(그림2). 얻어진 생체 절편은 즉시 디지털 이미지화 방법을 통해 각 절편에서의 경색영역 용적과 그 절편에서의 전체 심근 용적과의 비율을 측정하였다(그림3).

## 결과

모든 개체는 관상 동맥 결찰 부위를 육안적으로 확인할 수 있었으며 CT영상에서 모든 개체 심근의 전 중격 부분(anterior septal portion)에서 CT값이 감소된 부분을 발견할 수 있었다. 8개체에서 모두 다절편 CT를 이용하여 심장관류영상을 얻었으나 이중 한 개체는 경색부분이라 생각되는 심근과 정상심근을 영상으로서 구분할 수 없었고 또한 TTC 염색 조직과 관류 결손 영상간에 병변 부위가 서로 일치하지 않았다. 최초 영상 5분 후에 얻은 추가 영상에서는 결손부위를 육안으로 구분할 수 없었다.

정량적으로 얻어진 CT값에서 경색부분이 정상부분에 비해 현저하게 낮은 것으로 조사되었다( $p < 0.05$ ). 조영비는 경색영역과 비 경색영역에서 의미 있는 차이( $p < 0.05$ )를 보였다(그림4). 심근경색부위의 용적을 얻은 3개의 개체에서는 CT영상에서 관류결손 부위가 생체 절편의 심근 경색부위보다 크게 측정(평균 약  $3.5 \pm 3\%$ )되었다(그림5).

## 고찰

심근의 관류손상에 대한 평가는 주로 자기공명영상(MRI)을 이용하여 연구되었으며(13,14) MRI에 비해 상대적으로 접근이 용이한 CT를 이용한 연구는 미진하였다. 그 이유는 일반적으로 CT는 요오드를 함유한 조영제가 필요하고, 고식적 심장혈관 조영술과 같은 정도로 많은 방사선을 사용해야 하고, 빠른 심박동 하에서의 인공 음영이 생길 수 있는 CT 고유의 제한점 때문이었으나 기술력의 진보로 인한 16-절편MDCT의 등장으로 신호 대 잡음비 증가 및 향상된 공간해상도를 얻게 됨으로써 인공음영을 극복하고 방사선 조사를 최소화 시켰다(8-11).

이제까지의 문헌에서는 피사된 심근조직에 대한 CT영상분석이 매우 제한적이고 조직자체와 영상분석을 비교한 경우는 드물었으며 일부 동물실험을 통한 결과로만 경색부분과 관류손상에 대한 연구가 진행 되어왔다(4-6). 최근의 연구들은 TTC에 염색되지 않은 경색부분과 CT영상에서의 관류결손 부분이 비슷하다고 평가되어 왔으나(6,7) 이 두 가지가 잘 일치되지 않는다고도 하였다(14,17). 이번 연구에서는 CT영상에서의 관류결손부위가 염색조직에서 나타난 경색부위보다 조금 더 크게 보이는 것으로 조사되었다.

한편, Braunwald와 Kloner(20)는 개 모델을 이용한 경색-관류 연구에서 경색된 심근조직을 심장내막으로부터 네 개의 층으로 구분하였다. 첫 번째 층은 생존가능하고 매우 얇은 심근조직으로서 좌심실로부터 직접적으로 산소를 받는 층이며, 두 번째 층은 모세혈관 순환의 장애로 인한 심근경색 부분, 세 번째 층은 관상동맥 폐색으로 인한 직접적인 심근경색부분으로, 네 번째 층은 피사에 영향을 받은 혼돈영역으로 나누었다. 영상적으로는 전자빔 CT를 이용한 보고(18,19)에 따르면 조영제 주입직후 초기 단계(early phase)에서의 조영증강 정도는 미세혈관바탕(microvascular bed)의 혈액의 변화와 상관관계가 있음을 알 수 있다. 그러므로 CT에서 관찰되는 초기결손은 미세혈관바탕에서의 용적 감소 및 심근경색을 반영

하는 것이라고 생각된다.

저자의 연구 또한 이전의 연구(6,15)처럼 초기결손 부위는 광범위한 모세혈관 손상과 심근피사영역과 일치되는 것으로 생각된다. 또한, CT에서의 초기관류결손 부위는 초기 동맥기(조영제 주입 30-60초 후) 시에 보이는 비정상적인 검은 영역으로 나타났는데 초기결손의 CT값 차이는 정상영역과 비교해서 매우 현저한 것으로 보고되어왔고(6,15) 저자의 연구 또한 비슷한 상관관계를 보여주었다. 이 결손은 단순히 비가역적인 손상을 받은 심근 영역을 나타내는 것이 아니고 심근손상 영역을 조금 더 크게 반영하는 것으로 생각되는데 그 까닭은 폐색성 심근경색이 조직학적으로는 심근의 중심 또는 심내막 부분에 나타남으로써 이번 실험을 뒷받침한다. 이전 MRI연구에서처럼 CT 관류결손도 전반적인 심실기능과의 초기 연관관계가 있는 것으로 보고되었고 결손영상은 장기추적관찰 시에 심혈관의 합병증이 발생하는 영역으로 생각 되어왔다(17). 이처럼 경색에서 결손영역을 아는 것은 심근세포 내피막을 통한 관류체계의 손상으로 인한 혈액 저류를 대변하므로 예후인자로서 매우 중요하다고 할 수 있겠다.

또한, 정상영역과 경색영역에서는 CT값과 저자가 이용한 정량적 분석의 조영비에서 현저한 차이를 보였으며 이는 미세구 혈류변화(microsphere-determined blood flow)에서의 결과 때문에 나타난다(7). 하지만 연구들간의 개체 차이로 인한 절대값 산출은 매우 어려운 문제인데 이는 개체의 체중, 체구성비, 심박출, 심근능력이나 기술적 또는 생체적 문제에 따른 허상에 의한 결과가 서로 다를 수 있기 때문이다(6).

1주일 후 추가영상을 얻은 3개의 개체에서 관류결손 영역이 CT영상에서 생체조직에 비해 다소 크게 측정 되어 최근의 CT를 이용한 연구결과(6)와 유사한 결과가 얻어졌다.

저자의 실험 결과로 미루어 볼 때 백서 모델을 이용하여 얻은 폐색심근경색의 영상은 다절편CT를 이용하면 예민하게 발견됨(n=7, 총 8개체)을 알 수 있었다.

본 연구의 제한 점으로는, 첫째 실험 대상 개체수가 적으며, 둘째 개체 생존이 1달 이상 되어야 얻을 수 있는 만성경색의 영상을 얻지 못해 급성경색과의 상관관계를 얻을 수 없었고, 셋째 급성 모델로써 5분 후에 얻은 영상에서 후기결손을 측정할 수 없었다. 마지막으로 얻어진 심근조직의 절편이 CT영상과 정확히 일치하지 않아 경색부위 측정에 오차가 있을 수 있다는 점이 있다. 이러한 제한 점을 극복할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 심장 조직에 대한 신속하고 적절한 조치 및 염색방법 고안 그리고 고등 동물을 대상으로 한 대단위의 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

## 결론

이와 같은 제한점에도 불구하고 백서 모델을 이용하여 얻은 폐색성 심근경색은 관류 심장CT에서 예민하게 발견됨을 알 수 있었다. 이를 임상에 이용하면 빠른 시간 내에 경색부위의 괴사영역을 쉽게 발견할 수 있고 경색부위의 크기를 측정하여 향후 치료평가에 도움이 될 수 있으며(12), 또한 비전형적인 흉통으로 내원한 환자 에 있어서 관류CT를 이용하여 급성심근경색을 선별해냄과 동시에 다른 구조적인 질환을 평가할 수 있는 비 침습적인 검사로서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각한다.

## Reference

1. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001; 103:2535–2538.
2. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet* 2001; 357:599–603.
3. Rensing BJ, Bongaerts A, van Geuns RJ, et al. Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography: a clinical evaluation. *Circulation* 1998; 98:2509–2512.
4. Gray WR, Buja LM, Hagler HK, et al. Computed tomography for localization and sizing of experimental acute myocardial infarcts. *Circulation* 1978; 58:497–504.
5. Doherty PW, Lipton MJ, Berninger WH, et al. Detection and quantitation of myocardial infarction in vivo using transmission computed tomography. *Circulation* 1981; 63:597–606.
6. Hoffmann U, Millea R, Enzweiler C, et al. Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model. *Radiology*. 2004; 231:697–701.
7. Yasushi Koyama, Teruhito Mochizuki, Jitsuo Higaki. Computed tomography assessment of myocardial perfusion, viability, and function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004; 19:800–815.
8. Giesler T, Baum U, Ropers D, et al. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate

- on image quality and stenosis detection. *Am J Roentgenol* 2002; 179:911–916.
9. Flohr T, Bruder H, Stierstorfer K, et al. New technical developments in multislice CT. Part II. Sub-millimeter 16-slice scanning and increased gantry rotation speed for cardiac imaging. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2002; 174:1022–1027.
  10. Katritsis D, Efsthopoulos E, Betsou S, et al. Radiation exposure of patients and coronary arteries in the stent era: a prospective study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51:259–264.
  11. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001; 345:1863–1869.
  12. Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR, et al. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic <sup>99m</sup>Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation* 1995; 92:334–341.
  13. Goo HW, Kim DH, Lee SS, et al. The significance of perfusion defect at myocardial perfusion MR imaging in a cat model of acute reperfused myocardial infarction. *Korean J Radiol.* 2002; 3:235–239.
  14. Choi SI, Jiang CZ, Lim KH, et al. Application of breath-hold T2-weighted, first-pass perfusion and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging for assessment of myocardial viability in a pig model. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:476–480.
  15. Koyama Y, Matsuoka T, Kawakami H, et al. Myocardial perfusion patterns by two-phase contrast CT predict clinical outcome in patients with acute

- myocardial infarction after successful reperfusion therapy. *Jpn Circ J* 2002;66:813.
16. Gray WR, Buja LM, Hagler HK, et al. Computed tomography for localization and sizing of experimental acute myocardial infarcts. *Circulation*. 1978; 58:497-504.
  17. Kroft LJM, de Roos A. Blood pool contrast agents for cardiovascular MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:395-403.
  18. Naito H, Saito H, Ohta M, Takamiya M. Significance of ultrafast computed tomography in cardiac imaging: usefulness in assessment of myocardial characteristics and cardiac function. *Jpn Circ J* 1990; 54:322-327.
  19. Knollmann FD, Muschick P, Krause W, et al. Detection of myocardial ischemia by electron beam CT. Experimental studies. *Acta Radiol* 2001; 42:386-392.
  20. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985; 76:1713-1719.

## Figures

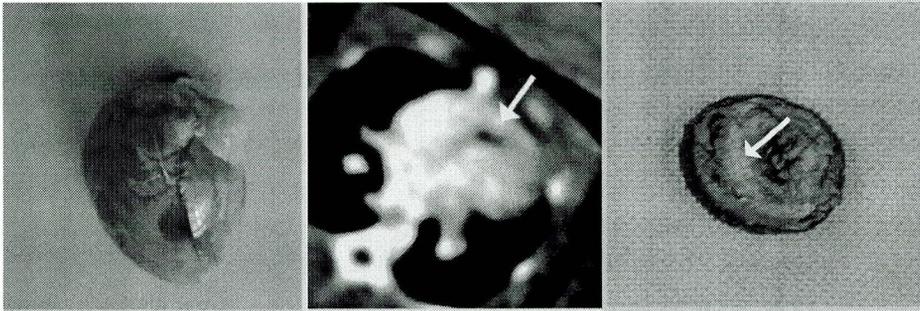


Fig.1. Left: Postmortem image of the anterior portion of excised heart. The ligated vessel is Left anterior descending artery. Middle: Multiplanar reformatted image. Low attenuation(arrow) means infarction area. Right: Correlated image of infarcted area on TTC staining. Note that infarction area is displayed as low attenuated area and unstained myocardium(arrow).

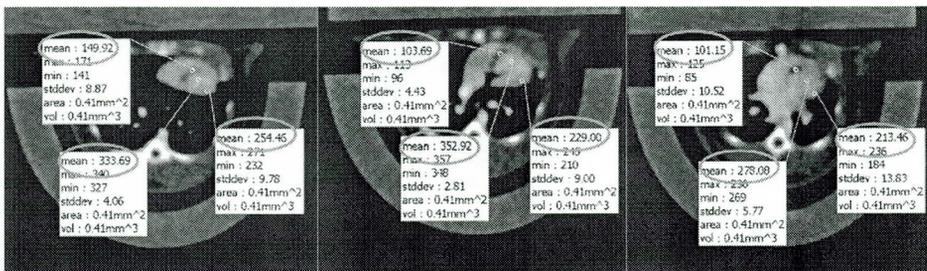


Fig.2. CT number(HU) in perfusion defect area at the apical(left), mid-ventricular(middle), basal level(right) (n=8, acute models). Numbers in circular area represents mean CT numbers.

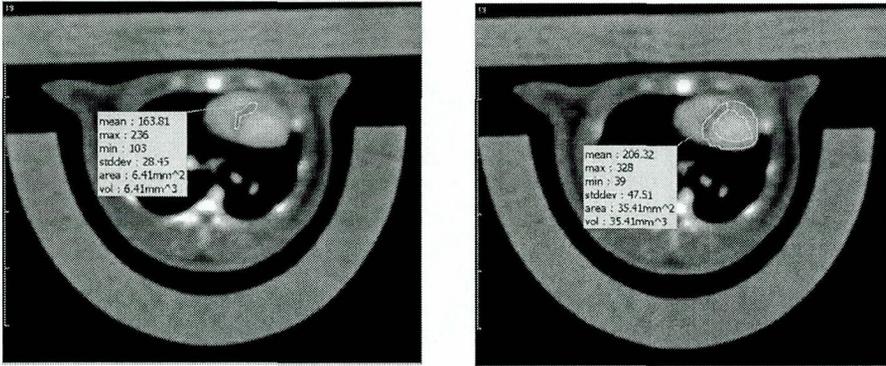
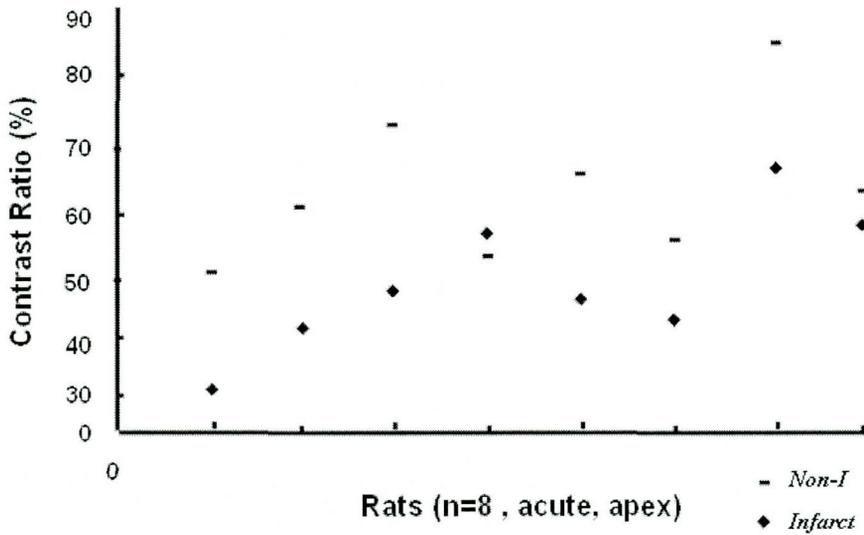


Fig.3. Method of measuring volume ratio of infarct and total myocardium at mid ventricle and basal levels (n=3, Chronic models).



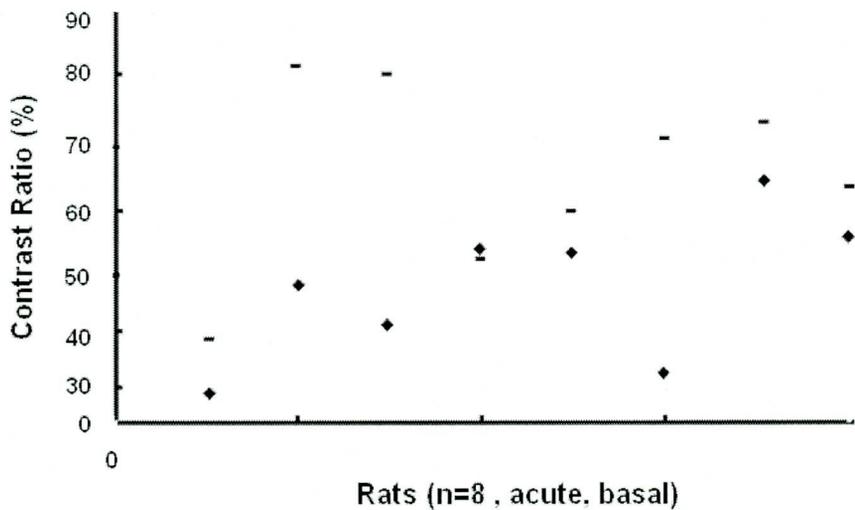
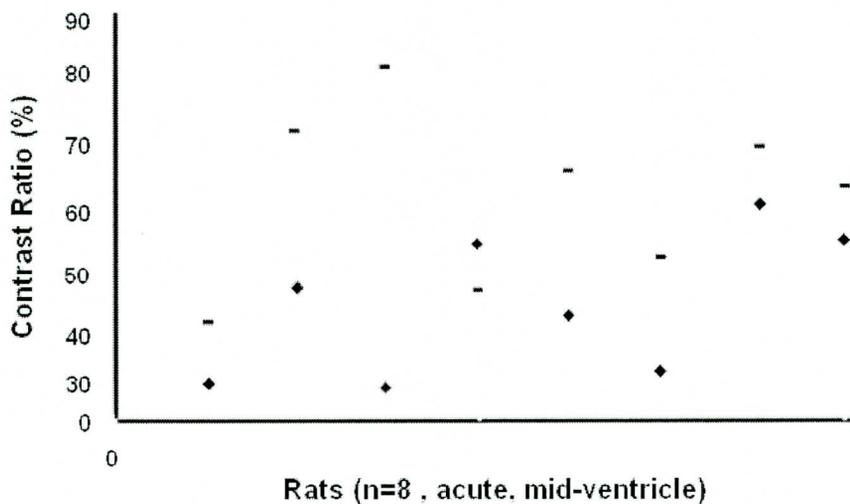


Fig.4. CR difference in the area of infarct region compared with normal region in myocardial walls at 3 different levels (Apical, mid-ventriclular, basal levels). It shows significant lower attenuation than that in normally perfused myocardium. *Note Non-I, non-infarct.*

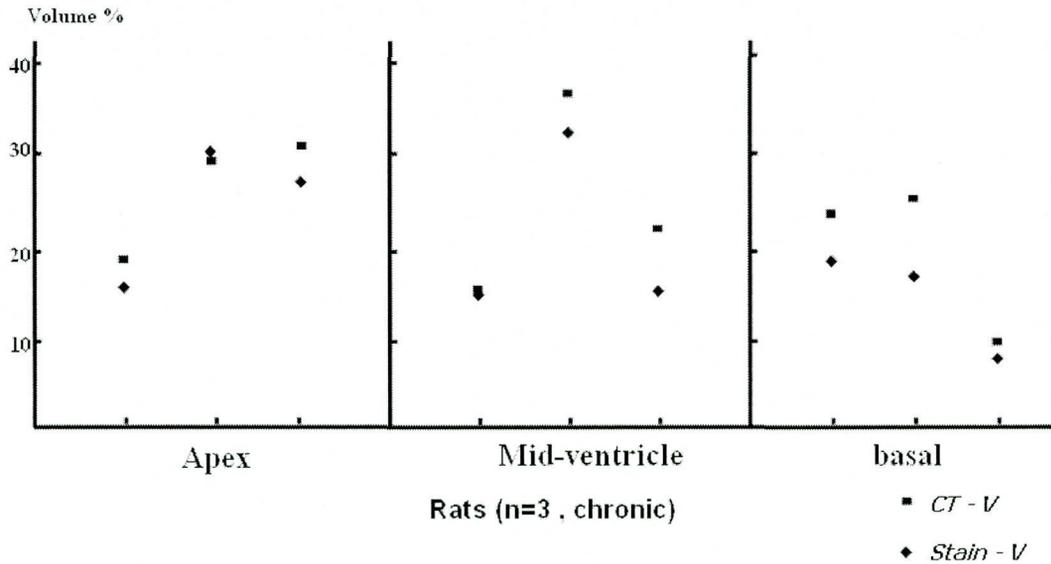


Fig.5. Comparing percentage of infarct volume as calculated from MDCT images and TTC-stained specimens. CT measurements led to slight overestimation of infarct size(n=3). *Note.* *CT-V*, *CT volume*; *Stain-V*, *volume of stained area*.