

⁶⁸Ga-BAPEN 소동물 PET영상 연구

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 협동과정 방사선응용생명과학

김지후 · 이재성 · 양보연 · 김수진 · 김중현 · 정재민 · 이동수

본 연구에서는 소동물의 심근에서 ⁶⁸Ga-BAPEN PET 영상분석을 통해 심혈 영상 추적자로서의 적용가능성을 보고자 하였다. 소동물용 PET/CT에서 쥐 9마리를 대상으로 120분간의 ⁶⁸Ga-BAPEN PET/CT 스캔을 시행하였다. 특별히 키트를 통해 간편하고 저비용으로 ⁶⁸Ga-BAPEN을 합성이 가능하였다. PET 영상은 쥐의 몸통부분에서 ⁶⁸Ga-BAPEN의 생체 동적 분포를 나타낸다. ⁶⁸Ga-BAPEN PET 영상은 처음 수분간 대동맥과 간에서의 섭취가 나타났고 점차 심근에서의 섭취가 이루어졌다. 관심영역은 좌심근, 심혈, 폐, 간에 그렸고 시간-방사능 곡선을 얻었다. 시간-방사능 곡선에서 ⁶⁸Ga-BAPEN 이 쥐 심근에 잘 결합하는 것을 확인 할 수 있었다. 정확한 약동학적 파라미터 도출을 위한 최소 PET 스캔시간은 타장 기와의 영상 대조도가 일정비에 이르는 주사 후 60분이 적합하였다. 이때 심근의 섭취를 심혈, 간, 폐에서의 섭취로 나누어 얻은 영상 대조도는 각각 1.66, 0.60, 2.82였다. 결론적으로 ⁶⁸Ga-BAPEN은 심근 혈류 질환을 진단하기 위한 추적자로서 적합하며 지속적인 연구가 이루어진다면 임상에서의 진단활용에 도움이 될 것이라 예상된다.

중심단어: ⁶⁸Ga-BAPEN, 심근, PET, 쥐

서 론

2010년 한국인의 사망원인 통계에 따르면 암, 뇌질환에 이어 심장질환이 가장 큰 요인으로 나타났다. 따라서 보다 정확한 심장질환의 진단과 치료가 요구되고 있다. 이들의 진단을 위해 심전도, 초음파 등 심장기능을 측정하는 방법들이 있다. 그 중 감마선을 이용한 분자영상인 단일광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)나 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)은 비침습적인 영상 검사방법으로 생체물질의 대사, 이동, 섭취율 등을 잘 보여준다.^{1,2)} 방사성추적자를 이용한 핵의학 영상촬영은 민감도가 좋고 특이적인 섭취를 보여주므로 질환 진단을 위한 기능적 평가에 적합하다.³⁾ 특히 심장에 섭취되는 방사성추적자는 심근 혈류 분포를 잘 보여주므로 심근 기능 평가에 용이하여 관상동맥질환,

고혈압, 당뇨병의 정확한 진단과 치료에 도움을 주고 약물 치료의 객관적 평가에도 적합하다.^{1,4,5)} SPECT용 방사성추적자로 주로 사용되는 ^{99m}Tc-MIBI, ²⁰¹Tl은 심근에 잘 도달하는 방사성추적자로 그 유용성이 크다.¹⁾ 심근 혈류 평가에 SPECT 검사가 널리 쓰이고 있지만 SPECT는 산란과 감쇠로 인한 정량적 오차를 보정하기 어렵고 동적 영상을 얻기 어렵다.^{3,6)} PET과 SPECT의 진단정확성을 발표한 Go 등의 논문에서 의하면 SPECT의 진단정확성이 16% 정도 낮았다.⁷⁾ PET은 쌍소멸 감마선을 동시 측정하여 명료하고 대비도가 좋은 심장 영상촬영이 가능하다.⁴⁾ 또한 PET은 picomol 분자단위의 생체 원리를 정확히 추정할 수 있다.^{1,8)} PET을 활용한 뇌 영상, 전신 영상의 연구는 활발한 반면 심장추적자에 대한 연구는 상대적으로 적다. 그러나 ¹⁸F-BMS, ⁸²Rb 같은 추적자를 활용한 꾸준한 시도가 이루어지고 있다.^{5,9-12)} ⁶⁸Ga-BAPEN은 심근에 많이 분포하는 미토콘드리아에 섭취되는 추적자로 1반감기 이상 심근에 머무르므로 심근 영상에 적합한 기전을 가졌다.¹³⁾ 널리 쓰이는 H₂[¹⁵O], [¹³N]H₃도 영상 질이 좋아 심장혈류를 잘 반영하여 많은 연구가 진행되었다.¹⁴⁻¹⁸⁾ 그러나 이 방사성추적자들은 반감기가 짧아 사이클로트론이 구비되어 있어야 하므로 사이클로트론이 설치되어 있는 곳에서만 사용할 수 있는 제한점이 있다. 또한 ⁸²Rb, ⁶²Cu 같은 추적자는 영상은 좋으나 반감기가 짧아 충분한 측정계수 획득에 한계가 있다.¹⁾

이 논문은 교육과학기술부 및 과학재단의 지원을 받아 원자력기술개발사업 고유장점기술육성사업(2008-2003852) 및 방사선기술개발사업(2010-0026012)의 지원을 받아 수행되었음.

이 논문은 2011년 9월 28일 접수, 2011년 11월 22일 수정, 2011년 12월 1일 채택되었음.

책임저자 : 이재성, (110-799) 서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학교 의과대학 핵의학교실

Tel: 02)2072-2938, Fax: 02)745-2938

E-mail: jaes@snu.ac.kr

따라서 ^{18}F -BMS 등 새로운 심장용 PET 방사성추적자를 활용한 연구가 전임상에서 활발히 이루어지고 있다.^{5,6)} 최근에 [$^{67/68}\text{Ga}][\text{Ga}(3\text{-MeOsal})_2\text{BAPDMEN}]^{1+}$ 등 갈륨을 표지한 추적자들이 심장추적자로서 활용하려는 시도도 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서 선택한 ^{68}Ga 을 표지한 Tris (4,6-dimethoxysalicylaldehyde)-N, N'-bis (3-aminopropyl)-N, N'-ethylenediamine (BAPEN)은 반감기가 68분으로 길어 측정계수가 많아 영상의 질이 좋다. 또한 사이클로트론이 없이 ^{68}Ga 발생기와 키트만으로 생산 가능하다.²⁰⁾ 이는 추적자의 생산이 간단해지고 비용을 절감하므로 보편적 사용에 용이하다는 장점을 가진다. 따라서 본 연구는 전 임상실험으로 ^{68}Ga -BAPEN의 쥐 생체 연구를 시도하였고 시간-방사능 곡선획득, 심근과 다른 장기간의 영상 대조도 및 PET 적정 스캔시간 선정 등 다각도로 연구한 결과를 보여주고자 한다.

대상 및 방법

1. BAPEN 키트의 ^{68}Ga 표지

BAPEN 키트에 벤팅용 주사바늘을 꽂고 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 발생기에서 용출한 $^{68}\text{GaCl}_3$ 용액($\sim 740 \text{ MBq}/0.1 \text{ M HCl}$)을 1 mL 넣었다. 다른 금속의 오염을 방지하기 위해 fluorinated ethylene propylene (FEP) 재질의 정맥주사용 카테터(24 Gage)를 사용하였다. 바이알을 흔들어서 잘 섞어준 다음 실온(25°C)에서 10분간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응용매를 Alumina N light Sep-Pak[®] (Waters, MA, USA) 카트리지와 시린지 필터($0.20 \mu\text{m}$ Ministart[®])를 차례로 통과시켰다. Alumina-N light Sep-Pak[®] 카트리는 반응용매를 통과시키기 전에 5 mL의 3차 증류수로 활성화 시켜 놓았다. 생리식염수 3 mL로 다시 한번 카트리지와 시린지 필터를 씻어주고 빈 주사기에 1 mL의 공기를 넣어 남아 있는 반응용매를 밀어주었다. ^{68}Ga -BAPEN의 표지효율 및 화학적 순도는 종이 크로마토그래피법을 이용하여 확인하였다. Whatman paper no.1/에탄올과 ITLC-SG/0.1 M citric acid 두 가지 조건을 사용하였다. ^{68}Ga -BAPEN과 반응하지 않은 $^{68}\text{GaCl}_3$ 의 R_f 수치는 Whatman no.1/에탄올 조건에서 각각 1.0, 0.0이었고, ITLC-SG/0.1 M citric acid 조건에서는 각각 0.0, 1.0였다. ^{68}Ga -콜로이드는 크로마토그래피의 시작점에 남았다.²⁰⁾

2. 기종 및 개체

동물 실험은 동물실험윤리위원회(IACUC, Institutional Animal Care and Use Committees)의 허가를 받고 진행되었다. 실험대상이 된 쥐는 Sprague-Dawley 계열 정상군으로 총 9



Fig. 1. Picture of Animal PET/CT Explore vista (GE, USA).

마리에 평균 무게 311.6 g의 성체였다. 지질친화적인 추적자의 특성 상 초반에 간에서의 섭취가 높아 쥐에 실험 지방식을(Western Diet, 피드랩) 주었다. 본 실험 이전에 지방식을 섭취하면 담낭에서 섭취가 되지 않아 간으로의 섭취를 방지하는데 효과를 주는 것을 영상으로 사전에 확인하였다. 따라서 모든 쥐는 지방식을 섭취한 후 영상을 획득하였다. 마취는 2%의 isoflurane으로 호흡마취를 실행하였다. 영상촬영을 위해 소동물용 PET/CT인 Explore vista CT (GE, USA) (ring diameter: 11.8 cm, axial field of view: 4.8 cm, reconstruction central spatial resolution: 1.5 mm) (Fig. 1)가 사용되었고 베드에 쥐를 배가 아래로 향하도록 위치시키고 테이프로 고정시켰다.

3. PET 스캔 프로토콜

심장을 포함한 몸통 부위에 1 베드로 스캔 영역을 잡고 ^{68}Ga -BAPEN 주입과 동시에 120분간(시간 프레임: 6×5 초, 3×10 초, 4×15 초, 16×30 초, 10×60 초, 10×240 초, 1×1200 초, 1×2400 초) 동적 PET 영상을 획득하였다. ^{68}Ga -BAPEN은 꼬리 정맥에 카테타로 정맥혈관을 잡아 평균 방사능 $75.9 \pm 12.6 \text{ MBq}$ (1 mL)으로 30초 동안 천천히 주입하였다. 이를 통해 불응시간(dead time)으로 인한 계수오차 발생을 최소화하고자 하였다.¹⁰⁾ 또한 PET 스캔 후에는 CT 스캔을 하여 PET 영상의 감쇠보정(attenuation correction)을 하고 해부학적 정보를 얻었다.

4. PET 영상 분석방법(관심영역에서의 시간-방사능 곡선)

PET 영상은 여과후역투사(filtered back projection)로 재구성되었고 이 때의 화소크기는 $0.39 \times 0.39 \times 0.77 \text{ mm}^3$, 화소배열은 $175 \times 175 \times 121$ 였다. 심근으로 유입되는 혈류로 심근이 잘 보이지 않는 주사 후 초기 1분을 제외한 119분간의 PET 영상에 각각 심혈과 좌심근에 관심영역(region of interest, ROI)을 그렸다. 또한 해부학적인 정보를 주는 CT 영상과 PET 영상을 영상정합 프로그램인 FIRE (Functional Image REgistration, Seoul National University, Seoul, Korea)에서 정합하여 심혈, 좌심근, 간과 폐에 각각 ROI를 그렸다.^{6,21)} 각 PET 시간 프레임에서 ROI 내 방사능농도를 시간에 따라 나타낸 시간-방사능 곡선(time-activity curve, TAC)을 얻었다. 또한 시간에 따른 생체 내 분포 변화를 나타내고자 주사 후부터 30분 간격으로 4개의 이미지를 얻어 방사성추적자의 이동을 보았다.

5. 영상 대조도, 적정 PET 스캔시간 선정

PET 영상을 통한 심근 진단 시 주변 조직이나 타 장기들과의 구분이 명확해야 한다.^{5,6)} 따라서 폐, 간, 심혈 대비 심

근의 방사성추적자 섭취비율을 나타내는 영상 대조도를 시간에 따라 나타내었다.

결 과

모든 BAPEN 키트는 ^{68}Ga 를 표지하기 전에 무균임을 확인하였다. 표지 효율은 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 제너레이터에서 용출한 $^{68}\text{GaCl}_3$ 용액을 넣고 실온에서 10분간 반응 후 Alumina-N light Sep-Pak[®] 카트리지와 시린지 필터를 통과시키고 난 후에 위에서 언급한 두 가지 종이 크로마토그래피 조건에서 radioTLC를 통하여 측정하였다. 최종 pH는 5.4였으며 화학적 순도는 $99.35 \pm 0.43\%$ ($n=3$)이었다.

^{68}Ga -BAPEN PET 영상을 쥐 생체 내에서 획득 한 결과, 방사성추적자가 심근에 잘 섭취되어 좌심근의 형체가 뚜렷하게 보이는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

이 때 심혈, 심근, 폐를 ROI로 Fig. 3과 같이 그려 얻은 TAC는 Fig. 4와 같다. ^{68}Ga -BAPEN의 섭취를 나타내는 곡선에서 심혈은 주사 후 초기 1분 안에 최고 방사능 수치에 도달하였다 낮아져 일정 수치로 유지되었고, 심근은 약 1분의 시간차를 두고 일정 방사능 수치에 도달하였다. ^{68}Ga -

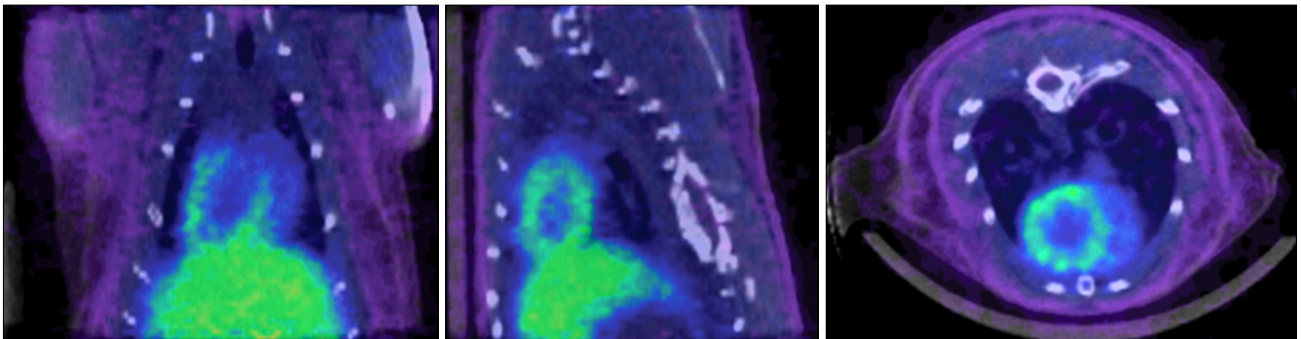


Fig. 2. Registered ^{68}Ga -BAPEN PET and CT images on image fusion program FIRE (Functional Image REgistration, Seoul National University, Seoul, Korea).

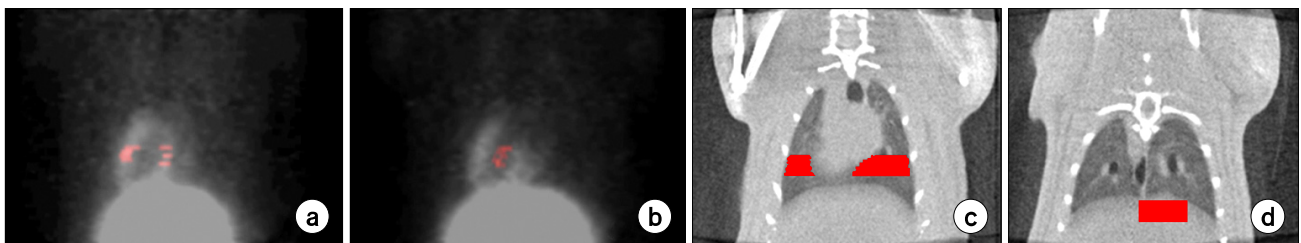


Fig. 3. Regions of interests (myocardium (a), blood pool (b), lung (c) and liver (d)) are drawn on PET and CT images. Blood pool and myocardium were drawn on the 1~119 min time sum PET image and lung and liver were on CT image for anatomical reasons.

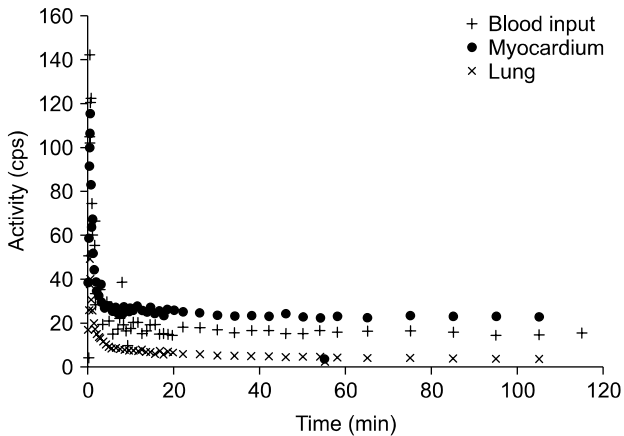


Fig. 4. Representative time-activity curves in each ROIs of a rat during 120 min PET scan.

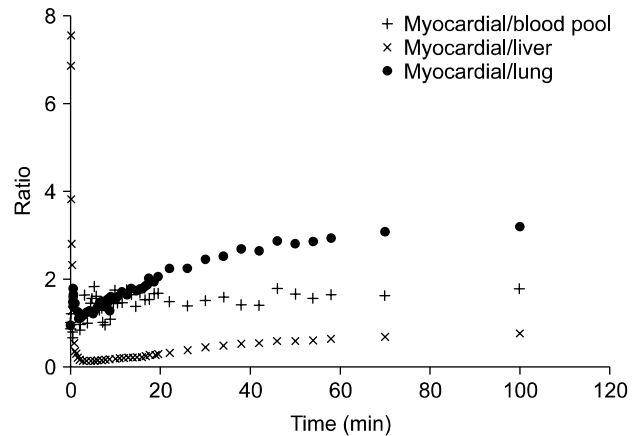


Fig. 6. The image contrast ratio of myocardial to blood pool, liver and lung according to PET scan duration.

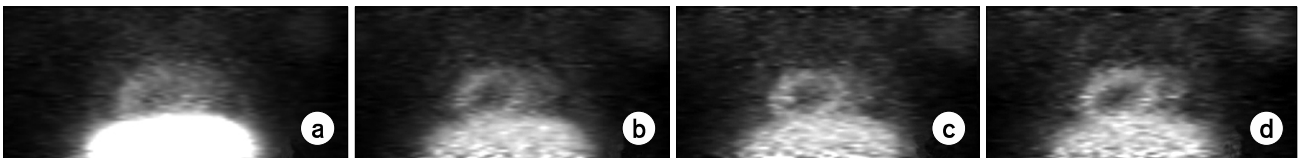


Fig. 5. *In vivo* dynamic distribution of ^{68}Ga -BAPEN in the chest region of rat at each different time duration PET image (0~30 min (a), 30~60 min (b), 60~90 min (c), 90~120 min (d)).

BAPEN은 심근에서 높은 섭취를 보이는 반면 목표 관심영역이 아닌 폐는 심근에 비해 낮은 섭취를 보이고 지속적으로 유지됨을 볼 수 있었다.

시간에 따른 방사성추적자의 분포변화를 나타내고자 주사 후부터 30분 간격으로 얻은 영상이 Fig. 5이다. 방사성추적자의 흐름은 초반에 심장을 중심으로 대동맥을 따라 나타났고 간에 높은 섭취율을 보였다. 이후로는 심근과 심혈의 방사능 수치가 차이를 보였으며 간에서의 방사능 수치도 떨어졌다.

Fig. 6은 총 120분 동안 심혈, 간, 폐 대비 심근의 영상 대조도를 시간에 따라 나타낸 그래프이다. 시간이 지날수록 대조도는 일정해지는데 심근/폐의 대조도가 가장 좋았고 심근/심혈, 심근/간 순으로 나타났다. ^{68}Ga -BAPEN 주사 후 60분 후부터 일정한 비에 각각 도달하였고 이 때 심근/심혈은 1.66, 심근/간은 0.60, 심근/폐는 2.82였다. 이는 심근이 심혈이나 폐에 비해 높은 섭취를 보이는 것을 의미한다. 따라서 영상에서 심근 구분을 위해 최소한으로 요구되는 PET 스캔시간은 장기들 간 구분이 일정비에 이르는 60분으로 정할 수 있었다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 심장추적자로서 ^{68}Ga -BAPEN의 유용성을 평가하고자 쥐를 대상으로 한 전임상 생체연구로 PET/CT 영상을 획득하였고 이를 분석하였다. ^{68}Ga -BAPEN은 심근에 빠르게 이동하여 일정 섭취 비율에 도달하였고 심혈보다 1.5~2배 높게 심근에 섭취되는 것을 TAC를 통해 확인할 수 있었다. 또한 다른 장기와의 영상 대조도가 주사 후 60분 후부터 일정비에 도달하였다. 따라서 ^{68}Ga -BAPEN의 정확한 생체 모델 연구를 위해서는 최소 60분 이상의 스캔시간이 요구되며 환자에 적용 시 최소 60분 이상 얻어야 진단에 유용할 것으로 판단하였다. 이처럼 휴상태(rest)에서 혈류 대비 심근의 비는 1.66으로 현재 널리 사용되는 ^{13}N H_3 의 4배에는 못 미치나 심근 섭취가 타 장기에 비해 높다는 것을 확인하였다.^{1,22)}

이전에 수행하였던 실험에서 마우스에 ^{68}Ga -BAPEN을 주사 후 10분, 30분, 1시간 and 2시간 후에 해부하여 방사능 생체분포를 측정된 결과, 심혈 대비 심근 섭취비가 3~10배로 나타났다.²⁰⁾ 또한 Hsiao 등의 연구에 따르면 Ga을 이

용한 여러 화학구조의 심근영상 방사성추적자에 따른 심근 대비 혈류 비가 주사 후 2시간에서 0.7~7.6배라는 결과가 있었다.¹⁹⁾ 본 연구의 PET 영상분석 결과 쥐의 심혈 대비 심근비는 1.6배로 앞선 연구들과 일치하였다.

이는 ^{68}Ga 자체의 물리적 특성에 기인하는 것으로, ^{68}Ga 의 긴 양전자 비정거리(positron range)에 의해 공간해상도가 ~2.5 mm로 ^{18}F 에 비해 떨어진다. 그리고 쥐의 심장벽이 공간해상도보다 작은 ~2 mm 이하여서 부분 용적 효과(partial volume effect)가 나타난다.^{3,5,23)} 그러나 추후 인체에 적용될 경우를 고려하면, 심장벽의 두께가 공간해상도보다 두꺼우므로 이런 점에 있어서 소동물에 비해 영향을 적게 받는다.

또한 ^{68}Ga -BAPEN은 간에 섭취가 많이 되는 것을 확인할 수 있었는데 이것은 ^{68}Ga -BAPEN은 lipophilic함과 동시에 +1가를 띄고 있기 때문이다. 이러한 lipophilic한 양이온 물질로는 심근 영상 방사성 의약품으로 이미 잘 알려진 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitirle (MIBI)가 있으며 멤브레인 포텐셜에 의한 미토콘드리아로의 섭취가 심근 영상 기전으로 알려져 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 주사 후 10분 내에 간으로의 섭취가 높으나 시간이 지남에 따라 장의 섭취율이 높아지는 것으로 보아 ^{68}Ga -BAPEN은 간담도로 배설되는 것이라고 예상할 수 있다.²⁰⁾

본 실험에서는 여러 개체의 쥐에서 ^{68}Ga -BAPEN PET/CT 영상을 분석 및 평가하였고 ^{68}Ga -BAPEN이 심장추적자로서의 유용성을 평가하였다. 이는 추후 중대동물을 거쳐 임상 실험으로 이어지기 위한 ^{68}Ga -BAPEN의 적용 가능성을 평가할 기회를 제공했다는데 그 의미가 있다. 타 연구에서도 종간의 차에 따라 같은 방사성추적자를 주사하여도 결과에 차이가 있음을 보아왔고 따라서 본 실험을 통해 나타난 ^{68}Ga -BAPEN의 특성을 기반으로 한 다양한 생체연구의 시도들이 기대된다.

참 고 문 헌

1. **Schwaiger M, Muzik O**: Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 67:35D-43D (1991)
2. **Degrado TR, Bergmann SR, Ng CK, Raffel DM**: Tracer kinetic modeling in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 7:686-700 (2000)
3. **Camici PG**: Positron emission tomography and myocardial imaging. *Heart* 83:475-480 (2000)
4. **Croteau E, Bénard F, Bentourkia M, Rousseau J, Paquette M, Lecomte R**: Quantitative myocardial perfusion

and coronary reserve in rats with ^{13}N -ammonia and small animal PET: impact of anesthesia and pharmacologic stress agents. *J Nucl Med* 45:1924-1930 (2004)

5. **Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al**: Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer ^{18}F -BMS-77158-02, comparison to ^{13}N -ammonia and validation with microsphere in a pig model. *Circulation* 119:2333-2342 (2009)
6. **Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, et al**: A new ^{18}F -labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. *J Nucl Med* 49:1715-1722 (2008)
7. **Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al**: A prospective comparison of Rubidium-82 PET and Thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 31:1899-1905 (1990)
8. **Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, et al**: Quantification of myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med* 40:1045-1055 (1999)
9. **Lortie M, Beanlands RS, Yoshinaga K, Klein R, Dasilva JN, DeKemp RA**: Quantification of myocardial blood flow with ^{82}Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1765-1774 (2007)
10. **Klein R, Renaud JM, Ziadi MC, et al**: Intra- and inter-operator repeatability of myocardial blood flow and myocardial flow reserve measurements using Rubidium-82 PET and a highly automated analysis program. *J Nucl Cardiol* 17:600-616 (2010)
11. **Eisner R, Churchwell A, Noever T, et al**: Quantitative analysis of the tomographic Thallium-201 myocardial bullseye display critical role of correcting for patient motion. *J Nucl Med* 29:92-97 (1988)
12. **EL Fakhri G, Kardan A, Sitek A, et al**: Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with ^{82}Rb PET: comparison with ^{13}N -ammonia PET. *J Nucl Med* 50:1062-1071 (2009)
13. **Tsang BW, Mathias CJ, Green MA**: A Gallium-68 radiopharmaceutical that is retained in myocardium: $^{68}\text{Ga}[(4,6\text{-MeO}_2\text{sal})_2\text{BAPEN}]^+$. *J Nucl Med* 34:1127-1131 (1993)
14. **Nitzsche EU, Choi Y, Czemin J, Hoh CK, Huang SC, Scheibert HR**: Noninvasive quantification of myocardial blood flow in humans: a direct comparison of the ^{13}N ammonia and the ^{15}O water techniques. *Circulation* 93:2000-2006 (1996)
15. **Lee JS, Lee DS, Ahn JY, et al**: Parametric image of myocardial blood flow generated from dynamic H_2^{15}O PET using factor analysis and cluster analysis. *Med Biol Eng Comput* 43:678-685 (2005)
16. **Ahn JY, Lee DS, Lee JS, et al**: Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic H_2^{15}O PET and factor analysis. *J Nucl Med* 42:782-787 (2001)
17. **Lee JS, Lee DS, Ahn JY, et al**: Blind separation of cardiac components and extraction of input function from H_2^{15}O dynamic myocardial PET using independent component analysis. *J Nucl Med* 42:938-943 (2001)

18. Lee JS, Lee DS, Ahn JY, et al: Generation of parametric image of regional myocardial blood flow using H₂¹⁵O dynamic PET and a linear least-squares method. J Nucl Med 46: 1687-1695 (2005)
19. Hsiao YM, Mathias CJ, Wey SP, Fanwick PE, Green MA: Synthesis and biodistribution of lipophilic and monocationic gallium radiopharmaceuticals derived from N, N'-bis(3-amino-propyl)-N, N'-dimethylethylenediamine: potential agents for PET myocardial Imaging with ⁶⁸Ga. Nucl Med Biol 36:39-45 (2008)
20. Yang BY, Jeong JM, Kim YJ, et al: Formulation of ⁶⁸Ga BAPEN kit for myocardial positron emission tomography Imaging and biodistribution study. Nucl Med Biol 37:149-155 (2010)
21. Lee JS, Park KS, Lee DS, Lee CW, Chung JK, Lee MC: Development and applications of a software for Functional Image Registration (FIRE). Comput Meth Prog Bio 78:157-164 (2005)
22. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M: Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. J Nucl Med 34:83-91 (1993)
23. Iida H, Rhodes CG, de Silva R, et al: Myocardial tissue fraction-correction for partial volume effects and measure of tissue viability. J Nucl Med 32:2169-2175 (1991)
24. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, et al: Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. J Nucl Med 33:1516-1522 (1992)
25. Crane P, Laliberté R, Heminway S, et al: Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. Eur J Nucl Med 20:20-25 (1993)
26. Wang J, Yang CT, Kim YS, et al: ⁶⁴Cu-Labeled triphenylphosphonium and triphenylarsonium cations as highly tumor-selective imaging agents. J Med Chem 50:5057-5069 (2007)

Small Animal PET Imaging Study of ⁶⁸Ga-BAPEN

Ji Who Kim, Jae Sung Lee, Bo Yeun Yang, Su Jin Kim,
Joong Hyun Kim, Jae Min Jeong, Dong Soo Lee

Department of Nuclear Medicine, Interdisciplinary Program
in Radiation Applied Life Science, Seoul National University, Seoul, Korea

The purpose of this study was to analyze ⁶⁸Ga-BAPEN dynamic PET image in rat myocardium to evaluate potential of this radiotracer as a perfusion imaging agent. Animal PET/CT scan was done in 9 rats during 120 minutes. Especially we synthesized ⁶⁸Ga-BAPEN with kit which is simple and low cost method. PET images showed the *in vivo* dynamic distribution of ⁶⁸Ga-BAPEN in the chest region of rats. Initially ⁶⁸Ga-BAPEN PET images showed aorta and liver activities and a few minutes later, ⁶⁸Ga-BAPEN moved to myocardium. Regions of interest were drawn on myocardium, liver, lung and blood pool. Time-activity curves showed significant uptake of ⁶⁸Ga-BAPEN in myocardium. The contrast ratios of myocardial to blood pool, lung and liver at 60 minutes after injection were 1.66, 2.82 and 0.60. To estimate accurate kinetic parameters, 60 minutes after injection was required to PET scan as myocardium image contrast ratios reached to constant values. As a result, ⁶⁸Ga-BAPEN would be suitable radiotracer for PET which can applied to diagnosis of myocardial perfusion diseases after further preclinical and clinical investigations.

Key Words: ⁶⁸Ga-BAPEN, Myocardium, PET, Rat