

Recent Advances in MR Application: Neuroimaging

김재형

경상의대 진단방사선과

지난 10년간 신경계의 MR영상은 컴퓨터를 비롯한 하드웨어적인 발달에 힘입어 functional imaging, perfusion imaging, diffusion imaging, MR spectroscopy, MR angiography 등의 분야에서 괄목한 만한 성장이 있었다. 지난 2001년 4월 국제자기공명의과학회 (ISMRM) 학술대회에 약 2300개의 논문이 발표되었으며 이 중 신경계와 관련된 논문의 수는 저자가 파악하기에 약 500개 정도이었다. 매년 수많은 논문이 발표되고 있으나 이 중 기초 또는 임상의학적으로 유용한 논문만이 후속 연구로 연결되어 궁극적으로 많은 사람들이 활용할 수 있게 되고 있다. 따라서 지난 수 년 동안의 연구 동향을 모두 follow-up하는 것은 무의미하며, 이 중 functional, perfusion, diffusion imaging을 중심으로 이들 영상 기법의 기술적 측면과 적용 분야를 알아보고자 한다.

1. functional MRI (fMRI, 기능적 MR영상)

1) 기술적 측면

fMRI는 뇌가 부위별로 고유한 기능을 지니고 있으며 특정 기능을 수행하기 위하여 특정 부위의 뇌 신경활동이 항진되면 이와 함께 그 부위의 뇌혈류 및 대사 (metabolism)가 국소적으로 증가하는 생리적 현상을 이용한다. 1980년대부터 뇌의 대사를 영상화하는 PET가 기능적 영상에 큰 역할을 담당하여 왔으나 1990년대에는 MR의 기술적 발전과 함께 fMRI가 가능하게 되었으며 이는 PET에 비하여 공간 및 시간 분해능이 우수할 뿐만 아니라 방사성 동위원소의 주입이 불필요하여 얼마든지 반복해서 시행할 수 있다는 장점이 있다.

fMRI의 영상기법에는 BOLD (blood oxygen level dependent) 기법과 spin-tagging 기법의 두 가지가 있으며, 사용하기 쉬운 BOLD 기법이 훨씬 많이 이용되어 왔다. 그러나 BOLD 기법은 휴식기와 자극기 사이에 venule이나 vein에서 발생하는 deoxyhemoglobin의 농도 차이를 BOLD 신호의 근원으로 하기 때문에 정확한 뇌기능의 위치와는 다소 차이가 있을 수 있다는 문제점을 가지고 있다. 따라서 BOLD 신호의 발생 직전에 순간적으로 뇌조직에서 나오는 미세한 negative 신호 (initial dip)를 이용한 mapping 방법도 연구되었다. 자극을 준 후 시간 경과에 따른 BOLD 신호의 반응에 관한 연구도 많이 진행되어 왔으며, 자극을 준 후 약 4초 후에 뚜렷한 BOLD 신호가 나타나며 8초 이상의 긴 자극은 BOLD 신호를 오히려 점차 감소시킨다고 알려져 있다. 따라서 최근에는 1-2초간의 짧은 자극만 주고 10초 이상의 휴식기를 갖는 event-related fMRI가 연구되고 있으며 자극을 주는 시간이 기존의 방법보다 매우 짧은 데에도 불구하고 최종 map은 견줄만한 것으로 보고되고 있다. Event-related fMRI는 짧은 자극을 이용하므로 자극 후 일어나는 혈액학적 변화를 연구하는 데에 유리하며, 임상적으로는 간질 병소의 위치를 찾는 데에 이용할 수 있으나 아직 보편화되어 있지 않다.

Spin-tagging 기법은 BOLD 기법보다 나중에 개발되었으며 휴식기에 비하여 자극기에 증가된 만큼의 CBF가 바로 신호로 반영되는 기법이라 인체의 혈역학적 변화를 직접 (BOLD 기법은 간접적이라 할 수 있음) 영상화하는 기법이라 할 수 있다. Spin-tagging 기법에는 대표적으로 EPISTAR (echo-planar imaging and signal targeting with alternating radio frequency)과 FAIR (flow-sensitive alternating inversion recovery)가 있으며 모두 180° inversion pulse로 preparation 하는 기법이다. EPISTAR에 비하여 FAIR은 BOLD효과가 거의 제거된 신호를 내므로 vein 쪽에서 신호가 생성되는 BOLD 기법의 단점을 보완할 수 있다. 또 FAIR의 다른 장점으로는 이 기법을 BOLD 기법과 함께 시행하면 산소 대사량을 측정할 수도 있어 앞으로 그 활용도가 기대되는 기법이다. 그러나 이 두가지 spin-tagging 기법은 BOLD 기법에 비하여 휴식기와 자극기 사이의 신호 변화가 미미하고 복잡한 펄스 sequence를 요구하며 기본적으로 single-section 기법이라 뇌 전체를 촬영하려면 스캔시간이 길어지는 단점들이 있어 아직까지 임상에서는 크게 이용되고 있지 않다.

BOLD 기법과 spin-tagging 기법의 공통적인 단점은 뇌혈관에 이상이 있는 환자에 적용할 때 주의가 요망된다. 이러한 환자에서는 자극에 의한 정상적인 혈역학적 변화가 일어나지 않을 수 있으므로 정상인에 비하여 신호가 제대로 발생하지 않을 수 있으며, 따라서 mapping 결과의 해석에 주위가 요망된다.

2) 적용 분야

fMRI는 1990년대 초반에는 일차적인 시각피질과 운동피질의 영상으로 시작하여 최근에는 언어 기능을 포함한 인지기능을 영상화하기에 이르렀다. 동양의학의 침술을 이용하여 acupoint-cortex correlation을 밝히려는 연구가 진행되고 있으나 현재까지 일치된 결과가 보고되고 있지 않다. 정신분열증과 선천성 뇌질환 환자의 감각운동기능, 맹아가 점자를 읽을 때 또는 농아가 lipreading을 할 때의 기능에 관한 연구들이 진행되었으며 amphetamine과 같은 약물이 뇌기능에 미치는 연구도 진행되었다. 또한 자극에 의하여 BOLD 신호가 증가하는 부위만 있는 것이 아니라 오히려 감소하는 부위 (즉 negative BOLD) 도 있으며 혈류의 steal 등이 그 기전으로 제시되고 있으나 정확히 밝혀져 있지 않다.

이러한 기초의학적인 적용 분야에 비하면 임상적용은 아직 초보단계에 있다고 볼 수 있다. 국소적인 병소를 제거하는 뇌수술을 할 때 중요한 뇌기능의 위치를 미리 파악함으로써 절제 범위를 결정하는 데에 도움을 주고 있으며, 수술로 인한 기능 손상을 예측하는 데에 이용될 수 있다. 또한 침습적인 Wada검사를 대신하여 우세 대뇌반구의 결정에도 쉽게 활용되고 있다.

그러나 아직까지 fMRI를 얻기 위한 방법론이 완전히 정립되어 있지 않기 때문에 앞으로 뇌의 각종 기능을 용이하게 활성화시킬 수 있는 자극 방법 및 도구의 개발이 필요한 실정이다.

2. Perfusion MRI (관류 MR영상)

1) 기술적 측면

좁은 의미의 관류는 일정 시간 동안 뇌조직에 어느 정도 양의 혈액이 통과하는 지를 말하며 그 단위가 "ml/min/100g of tissue"로서 cerebral blood flow(CBF)와 같은 의미를 갖는다. 넓은 의미의 관류는 CBF 외에도 cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) 등을 모두

포함하는 포괄적인 의미를 말한다. 관류 MR영상 기법에는 크게 exogenous tracer (gadolinium, iron oxide와 같은 조영제)를 이용하는 first-pass기법과 180° 반전 펄스를 가해 혈액 내의 proton을 endogenous tracer로 이용하는 spin-tagging기법의 두 가지가 있는데, 임상에서는 시행하기 쉬운 first-pass기법을 더 널리 사용하여 왔다.

1990년대 초에 고속 영상기법의 개발과 함께 도입된 first-pass기법은 정맥을 통하여 bolus로 주입된 조영제가 뇌를 처음 통과할 때 일어나는 역동적인 신호변화를 짧은 시간 간격의 경사예코 영상으로 촬영한 후, 이를 postprocessing하여 CBF, CBV, MTT 등을 측정하는 기법이다. First-pass 기법은 이미 널리 알려져 있듯이 시행하기 쉽고 스캔시간이 짧은 장점이 있으나, CBF와 MTT를 계산하기 위하여 복잡한 postprocessing 소프트웨어를 사용하여야 하며 이 과정에서 arterial input function (AIF)의 측정에 error가 발생할 가능성이 높다. 또 이 기법으로는 CBF, MTT, CBV의 절대량을 측정하기 어려우며 주로 상대량을 구하여 사용하고 있는 실정이다.

Spin-tagging 기법에는 앞서 언급한 바와 같이 대표적으로 EPSTAR (echo-planar imaging a signal targeting with alternating radio frequency)과 FAIR (flow-sensitive alternating invers recovery)가 있으며 모두 CBF를 측정하나 기본적으로 single-section 기법이므로 뇌 전체를 촬영하려면 스캔시간이 길어지는 단점이 있다. 또 혈관 협착이나 폐쇄 등으로 혈류 통과 시간이 지연되어 있는 환자나 동맥 혈류의 방향이 영상단면과 수직이 아닌 경우는 CBF가 과소 평가될 수 있는 큰 단점이 있다.

2) 적용 분야

관류 MR영상은 fMRI와는 달리 임상에서 환자를 대상으로 한 연구들이 큰 비중을 차지하고 있으며 허혈성 뇌졸중 및 뇌종양이 주 적용 분야이다. 특히 초급성기 허혈성 뇌졸중에 관하여 많은 연구들이 있었으며 단순한 영상 진단에서부터 최근에는 뇌조직의 생존성 (viability)을 예측할 수 있는 CBF, CBV의 threshold에 관한 연구까지 진행되고 있다.

뇌종양에서는 주로 종양의 혈관성을 평가하기 위하여 시행되어 왔다. 가장 널리 연구된 분야는 뇌 교종(cerebral glioma)에서 CBV와 조직학적 등급의 correlation에 관한 부분이다. 같은 기전으로 재발된 악성 종양과 방사선 괴사의 감별도 가능하다는 보고들이 발표되었다. 또 관류 MR영상은 악성종양에 의하여 BBB (blood brain barrier)가 파괴된 경우 BBB permeability를 정량적인 측정할 수 있게 하였고, steroid 투여 후에는 BBB permeability가 감소한다고 보고되었다.

3. Diffusion MRI (확산MR영상)

1) 기술적 측면

물리학적으로 액체 상태의 분자는 매우 불규칙한 미세한 운동(microscopic random translating motion 또는 brownian motion)을 하는 데에 이를 확산 (diffusion)이라 하며 70-80%가 물로 구성되어 있는 생체 내에서도 일어나고 있는 현상이다. Routine MR영상에서 확산에 의한 신호감소는 2% 이내로 전체 영상에 큰 영향을 미치지 않으나, 확산MR영상은 routine 경사자장 외에 매우 강한 한 쌍의 diffusion-sensitive 경사자장을 추가로 사용하여 확산에 의한 미약한 신호 감소를 극대화한 영상이다. 따라서 routine MR영상에서는 조직의 T1 및 T2 이완시간이 신호강도를 결정하나 확산MR영상에서는 조직의 확산 정도가 신호강도에 영

향을 미치게 된다. 확산MR영상의 원리를 살펴보면 첫 번째 diffusion-sensitive 경사자장에 의하여 모든 양자 (정지된 양자 및 움직이는 양자)들에 위상 차가 발생하고, 이어 두번째 경사자장이 걸리면 정지된 양자들은 모두 재초점화되지만 그 사이에 움직인 (즉 확산운동을 한) 양자들은 움직임으로 인해 발생한 위상차만큼 재초점화가 덜 일어나게 되어 결국 신호감소가 생기는 것이 그 원리이다. Diffusion-sensitive 경사자장의 강도와 시간을 적분한 것을 gradient factor (b value, 단위 s/mm^2)라 하며 이것이 클수록 확산이 강조된 영상을 얻을 수 있다. 따라서 조직의 확산계수 (diffusion coefficient, 단위 mm^2/sec)가 클수록 (즉 확산이 잘 될수록) 또는 gradient factor가 클수록 확산MR영상에서 신호는 감소하게 된다.

생체 내에서 물은 순수한 물과는 달리 신경섬유, 세포막, 단백질 분자 등에 의하여 운동의 제약을 받아 확산이 완전히 자유롭지 못하다. 실제 확산MR영상으로 측정된 인체 조직의 확산계수는 심장 박동에 따른 조직의 움직임, 미세혈관의 혈류 등에 의하여 영향을 받은 것이므로 이를 현성확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)라고 부른다. 따라서 이 현성 확산계수는 순수한 물의 확산계수보다 훨씬 낮게 측정된다. 화소별 확산계수를 영상으로 나타낸 것을 현성확산계수 map (ADC map)이라고 하며, ADC map에서는 확산MR영상과는 반대로 확산이 잘 되는 (확산계수가 큰) 조직은 고 신호로, 잘 되지 않는 (확산계수가 작은) 조직은 저 신호로 나타난다.

뇌백질의 확산운동은 신경섬유의 배열 방향에 평행한 쪽으로 가장 잘 일어나며, 신경섬유와 직각 방향으로 가장 적게 일어난다. 이같이 모든 방향으로 확산이 똑 같이 일어나지 않는 현상을 이방성 확산(anisotropic diffusion)이라고 한다. 한편 확산MR영상에서는 diffusion-sensitive 경사자장을 걸어주는 방향으로 일어나는 확산운동만이 신호 감소로 표현된다. 즉 신경섬유의 배열 방향이 diffusion-sensitive 경사자장의 방향과 같을 경우 그 신경섬유 주위에는 확산에 의한 신호감소가 뚜렷이 나타나나, 직각 방향으로 배열된 신경섬유 주위에는 신호감소를 관찰하기 어렵다. 따라서 확산MR영상은 기본적으로 최소 6 방향으로 diffusion-sensitive 경사자장을 걸어주면서 영상을 얻어야 3차원적 모든 방향으로의 정확한 확산 정보 (즉 diffusion tensor, DT)를 계산할 수 있다 (그러나 대부분 임상에서 현재까지는 다소 간소하게 x, y, z축의 3 방향으로만 확산MR영상을 시행하여 ADC map까지 계산하고 있었으므로 diffusion tensor는 계산할 수 없는 실정이었다). 최소 6 방향의 확산MR영상이 얻어지면 이로부터 정확한 ADC, 신경섬유의 배열 방향, 이방성 확산의 정도 (fractional anisotropy, FA) 등을 계산할 수 있게 된다. 결국 확산MR영상을 시행한 후 postprocessing에 의하여 얻을 수 있는 영상은 1) 6 방향의 확산MR영상, 2) trace map (6 방향으로 시행한 확산MR영상을 평균한 영상), 3) ADC map, 4) diffusion tensor image (DTI, 또는 FA image) 등이다. Diffusion tensor imaging은 3차원적인 확산 정보를 표시하기 때문에 routine MR영상으로는 알 수 없는 뇌백질의 구조적 손상을 평가하는 역할을 할 수 있으며 뇌백질의 이방성 확산이 클수록 고 신호로, 낮을수록 저 신호로 영상에 표현되도록 하고 있다. 따라서 대부분의 뇌 병소에서는 정상적인 이방성 확산이 감소하거나 소실되므로 diffusion tensor image에서 저 신호로 나타난다.

2) 적용 분야

허혈증 뇌졸중 확산MR영상의 가장 큰 적용 분야이다. 여기에는 routine 확산MR영상과 ADC map이 주로 이용되고 있으며 diffusion tensor imaging의 역할은 아직 연구 중이다. 최근 관류MR영상과 함께 시행하여 diffusion-perfusion mismatch 부위를 찾는 것이 급성기 뇌졸중의 치료에서 중요한 역할을 차지하고 있다. 급성 뇌경색에서 확산계수가 감소하는 기전은, 세포독성 부종(cytotoxic edema)으로 인하여 세포내부 공간이 늘어나고 세포외부 공간은 감소하여 물분자의 확산이 어렵게 되기 때문으로 설명하고 있다. 아급성기(5-10일)에는 혈관성 부종(vasogenic edema)에 의하여 확산계수가 점차 증가하여 정상 조직과 비슷한 정도가 되며 그 이후 계속 증가하여 만성기에는 신경섬유의 파괴, 물 성분의 증가 등으로 정상 조직보다 높은 확산계수를 갖는다고 알려져 있다.

각종 뇌백질 질환 (다발성 경화, 알러씨 변성, 지연성 수초화 등), 미만성 축색손상 (diffuse axonal injury), 정신분열증, 인지기능 장애 등에서도 확산MR영상을 적용하고 있으며 특히 diffusion tensor imaging을 적용한 연구들이 진행 중이지만 아직 충분한 자료가 축적되어 있지 않다.

REFERENCES

1. Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Free in PMC. Event-related functional MRI: past, present, and future. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:773-780
2. Duong TQ, Kim DS, Ugurbil K, Kim SG. Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. Magn Reson M 2000;44:231-242
3. Huang W, Plyka I, Li H, Eisenstein EM, Volkow ND, Springer CS Jr. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of the murine brain response to light: temporal differentiation and negative functional MRI changes. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:6037-6042
4. Jezzard P. Advances in perfusion MR imaging. Radiology 1998;208:296-299
5. Kim SG. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. Magn Reson Med 1995;34:293-301
6. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warach S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. Radiology 1994;192:513-520
7. Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, Buonanno FS, Gonzalez RG, Rordorf G, Rosen BR, Schwamm LH, Weisskoff RM, Koroshetz WJ. Hyperacute stroke: simultaneous measurement of relative cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and mean tissue transit time. Radiology 1999;210:519-527
8. Klingberg T, Vaidya CJ, Gabrieli JD, Moseley ME, Hedehus M. Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. Neuroreport 1999;10:2817-2821