

자기공명영상을 이용한 확산 및 관류 영상의 최신 동향

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 영상의학과 장 건 호

134-727 서울시 강동구 상일동 149번지 ghjahng@gmail.com

강 의 목 표

1. 동적 관류영상(DCE 혹은 DSC) 및 동맥스핀 관류영상(ASL) 방법의 최신 동향을 이해한다.
2. 확산영상(DWI), 확산텐서(DTI) 및 신경다발연결성(fiber tracking) 방법의 최신 동향을 이해한다.
3. 이 두 가지 최근 기술들이 임상에 적용할 수 있는 가능성을 이해한다.

1. 서론

관류 자기공명영상(Perfusion MRI)이나 확산 자기공명영상(Diffusion MRI)을 이용한 임상 적용 및 기초 과학 연구가 최근 들어 많이 진전되었다. 이 최신 기술들을 임상에 적용하면 임상연구 뿐만 아니라 일상적인 임상 적용에도 많은 도움이 되리라고 생각된다. 따라서 본 강의는 위 세 가지를 목표로 하고 있다.

본 강의에 사용되는 약어는 다음과 같다.

DCE: Dynamic Contrast Enhanced (bolus passage)	AIF: Arterial Input Function
DSC: Dynamic Susceptibility Contrast (bolus tracking)	T1W: T1-weighted
PS: Permeability surface area product of the endothelium	BBB: Blood Brain Barrier
R_1 : Spin-lattice or longitudinal relaxation rate (1/T1)	v_p : Blood plasma volume
R_2 : Spin-spin or transverse relaxation rate (1/T2)	T2*W: T2*-weighted
EES: Extravascular Extraculluar Space	MTT: Mean Transit Time (min)
CBV: Cerebral Blood Volume (ml blood/100gm tissue)	k_{ep} : Constant rate, PS/ v_e
CBF: Cerebral Blood Flow (ml blood/100gm tissue/min)	K_{trans} : Transfer constant
v_e : Fractional volume of the EES, $0 < v_e < 1$	ASL: Arterial spin labeling
VSASL: Velocity selective ASL	PASL: Pulsed ASL
VTI: Vascular territory imaging	CASL: Continuous ASL
DWI: Diffusion-weighted imaging	Trace (MD, Mean Diffusivity)
DTI: Diffusion tensor imaging	VR: Volume ratio
FA: Fractional anisotropy (FA)	LI: Lattice index
RA: Relative anisotropy (RA)	DSI: diffusion spectrum imaging
HARDI: High angular resolution DWI	ADC: apparent diffusion coefficient
VBM: voxel-based morphometry	AKC: apparent kurtosis coefficient
DKI: Diffusional kurtosis imaging	

2. 관류 자기공명영상 (Perfusion MRI)

(1) T1 강조 영상을 이용한 방법 (Dynamic Contrast-Enhanced, DCE, or Bolus Passage Method or T1-weighted Perfusion)

* Common outputs: EES volume, CBF, CBV, K_{trans}

GD-DTPA 조영제의 주입으로 조영제는 blood plasma 영역으로 들어온 후 인체의 물 성분들과 빠른 시간 내에 평형을 유지하며 Kidney를 통하여 제거되거나 EES 영역으로 흘러 들어오게 된다. 이 조영제는 조직의 T1 값을 감소시켜 T1 강조 영상에서 신호 강도를 증가시키는 역할을 한다. 조영제의 양에 따른 T1 감소는 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$R_1(t) = R_{10} + r_1 C(t)$$

여기서 R_1 은 조영제 주입후의 이완률(relaxation rate, $1/T_1$)이며 R_{10} 은 조영제 주입전의 R_1 , r_1 은 조영제의 단위농도당 이완률의 증가(Relaxivity)이며, $C(t)$ 은 조직의 시간에 따른 농도이다. 이 조영제는 정상세포에서는 BBB (blood brain barrier)을 통과하지 못하지만 tumor나 multiple sclerosis (MS) 등의 질환에서는 EES로 들어가게 된다. 따라서 이들 환자에서는 기존에 얻었던 CBV과 MTT 혹은 CBF 외에 최근 들어 다른 생리학적인 인자들에 관심을 갖게 되었는데 그 인자는 PS 및 v_e 이다 (1). 하지만 이들 인자를 일일이 측정하기가 쉽지 않아서 상수율(constant rate) k_{ep} ($=PS/v_e$)을 대신 얻으려고 하고 있다. DCE 방법을 이용할 경우는 3D Fast gradient-echo T1W sequence를 사용하게 되고 TR<7 msec, TE<1.5 msec, flip angle=30°가 사용된다 (2).

BBB의 손상에 따른 누수(leakage) 현상은 지연된 영상 획득 시간과 고농도의 조영제 주입(약 3배)으로 최소화 할 수 있다. Tumor의 경우 조영제의 흡착이 permeability에 의한 효과가 아닌 단순히 flow 현상만을 반영할 수 있다. 따라서 flow와 permeability의 감별을 위하여 교환상수 (transfer constant) K_{trans} 을 PS의 대용으로 사용하기도 한다 (3,4). 그 대용 조건은 제한된 permeability model의 경우 (ex, MS) $K_{trans}=PS$ ($flow \gg PS$)을 사용하고 제한된 flow model의 경우 (ex, tumor) $K_{trans}=flow$ ($flow \ll PS$)을 사용한다. Acute MS 병변영역에서 $K_{trans}=0.050/min$ 이고 $v_e=21\%$ 정도이며 Chronic MS 병변영역에서 $K_{trans}=0.013/min$ 이고 $v_e=49\%$ 정도이다. 대표적인 예로 breast 와 prostate의 환자에서 얻은 K_{trans} maps을 얻는 연구가 진행 중에 있다 (5). 하지만 T1W-DCE MRI을 이용해서 CBF을 구하기 위해서는 낮은 PS (flow-limited) 및 적당량의 blood plasma volume(v_p) 조건을 만족해야 한다. Permeability Map을 구하기 위한 free software 중 하나가 LUPE program (<http://www.jubileum.lu.se/mrphysics/software/lupe/download.htm>)이다.

현재 T1W-DCE 방법이 직면하고 있는 문제는 첫째 얼마나 정확하게 AIF을 측정할 수 있는가, 둘째 조영제가 얼마나 균일하게 조직 내에 분포되는가 (tissue homogeneity), 셋째 영상의 공간해상도 및 시간해상도를 향상 시키는 문제와 (spatial and temporal resolution), 넷째 perfusion 및 permeability를 angiogenesis와 관련시켜 어떻게 해석하고, 마지막으로 K_{trans} 및 v_e 를 임상에서 손쉽게 얻을 수 있는 소프트웨어를 만드는 것이다. 앞으로 기대되는 분야는 K_{trans} 을 보다 쉽게 얻기 위하여 새로운 형태의 조영제가 만들어 질 것으로 예상된다 (3,6).

(2) T2* 강조 영상을 이용한 방법 (Bolus Tracking or Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced, DSC, or T2, T2*-weighted Perfusion)

* Common outputs: CBF, CBV, MTT, Peak height, Percent signal recovery

GD-DTPA를 환자 팔의 Antecubital vein에 주입으로 Susceptibility(자화감수성)이 증가하며, T2* 신호가 감소하게 된다. 이 감소를 시간에 따른 T2* relaxivity contrast 변화 ($\Delta R2^*$)로 나타내게 된다 (7). T2*W-DSC (8) MRI를 이용하여 위에서 언급한 T1w-DCE MRI 방법에 비하여 더 효과적으로 perfusion 값을 얻을 수 있다. 영상은 EPI sequence를 이용하여 얻게 되고 한 volume을 얻는데 약 1.5-2초 정도가 소요된다. 정량적인 flow를 얻기 위해서는 brain-feeding artery에서 조영제 농도의 변화를 알아야 하는데 이를 'AIF' 라고 부른다. Microvasculature에서의 perfusion을 얻기 위해서는 gradient-echo (T2*W) 보다는 spin-echo sequence (T2W) 가 선호되고 있다. 그러나 spin-echo를 이용할 경우는 AIF를 얻기가 힘들어 정량적인 분석을 위해서는 gradient-echo가 선호된다. 대부분의 flow 계산 model에서는 조영제의 농도와 $\Delta R2^*$ 의 변화가 선형관계를 가지고 있다는 가정을 이용하는데 실제로는 비선형적(quadratic relation) 관계를 갖는다. 또한 조영제의 자화 감수성에 따른 혈관 내 magnetic field가 변화하여 선형적인 Phase 변화를 유발하기 때문에 이 phase 변화에 기초를 둔 조영제의 변화를 이용한 flow quantification이 개발되고 있다.

Flow의 quantification를 위하여 AIF 값이 필요하다. 그러나 현재 사용되는 gradient-echo 영상에서는 voxel 크기가 커서 partial volume effect의 문제가 발생하고 있다. 예를 들어 artery가 main magnetic field에 평행하다고 가정하면 artery 내부의 신호만이 변화하게 되며 partial volume에 의한 voxel 내의 총 신호는 blood와 주위 tissue의 합으로 나타난다(7,9). 따라서 partial volume effect를 어렵지만 수정할 수가 있다. 하지만 artery가 main magnetic field와 평행을 이루지 않을 경우는 조영제로 인해 vessel 이외의 tissue도 신호가 변화하게 된다 (10). 이 경우는 AIF를 MCA나 local AIR algorithms 을 사용할 경우에 발생하고 voxel내의 신호는 vessel의 직경, vessel에 대한 voxel의 위치, main magnetic field 에 대한 vessel의 각도 및 voxel의 위치에 따라 변화하여 partial volume effect를 보완하기가 매우 힘들다. 최근에는 local AIF 방법이 개발되고 있는데 이 경우는 한 개의 AIF가 아닌 각각의 voxel에 대한 AIF 값을 이용한다 (11).

주입된 조영제는 intravascular 와 extracellular space 에만 작용하고 큰 혈관과 작은 혈관사이 에 Hematocrit 양의 차이가 존재하여 이를 보정해야 하나 각각의 환자에 대해 측정하기가 불편하여 일정상수로 처리하고 있다. Dispersion에 대한 flow 값의 오차가 발생하고 있으나 Local AIF 방법에 의하여 수정되고 있다 (11,12). 최적의 bolus profile을 얻기 위해서는 4-5 ml/sec로 조영제를 주입하고 약 20 gauge의 IV line을 이용하는 것이 좋다. Deconvolution을 위한 최초 발표된 singular value decomposition (SVD) 방법은 낮은 SNR 와 residue function에 대해 독립적이기 때문에 사용이 편리하나 조영제의 delay에 의존도가 커서 여러 다른 방법이 최근에 개발되고 있다 (13-15). 현재 널리 사용되는 Deconvolution 방법으로는 modified SVS, Fourier method 및 maximum-likelihood expectation maximization (MLEM) 방법 등이 있다 (16). Region-of-interest (ROI) 방법을 이용한 분석 시에 각각의 voxel에 대하여 파라미터를 구하고 그 ROI에 대한 평균하는 방법과 ROI의 신호를 먼저 평균하고 파라미터를 구하는 방법이 사용되고 있다.

현재 관심은 percent signal recovery(PSR)을 이용한 malignant glioma와 metastasis 을 구별하는 것인데 metastasis의 경우는 PSR값이 capillary에서의 GD-DTPA의 누수 때문에 감소된다. Glioma grading을 위해서는 rCBV가 일반적으로 사용되어 rCBV가 클수록 high grade tumor가 된다. 하지만 Oligodendroglioma의 경우는 grade에 관계없이 vascularity가 증가해서 rCBV를 이용할 수 없다. 따라서 rCBV를 이용한 grade 결정시에는 Fibrillary astrocytoma의 경우만을 이용하는 것이 좋다. Grading을 위한 또 하나의 방법으로 K_{trans} 을 이용하고 있다.

(3) 동맥 스핀라벨링을 이용한 방법 (Arterial Spin Labeling, ASL, Method)

* Common output: CBF

ASL perfusion 영상법은 radiofrequency (RF) 펄스를 이용하여 arterial blood의 longitudinal 자화를 변화시켜 얻는 방법으로 blood의 T1 relaxation 시간이 영상의 질을 좌우하게 된다. 첫 번째 영상의 blood는 자화 없이 영상을 얻고 (Control or Reference) 두 번째 영상은 blood를 자화시킨 후에 영상을 얻어 (Labeled or Tagged) 두 영상의 차가 flow에 비례해서 나타나게 된다. 최근까지 여러 ASL 방법이 개발되고 있는데 그 주된 이유는 static tissue의 기여도를 최소한도로 줄이고 blood labeling 효과를 최대한도로 높이기 위해서다. Static tissue의 기여로 flow 량의 계

산에 오차가 발생하는데 그 주된 이유 중의 하나가 magnetization transfer (MT) effect에 의한 것이다. ASL 방법에는 pulsed ASL (PASL) (17-22)과 continuous ASL (CASL) (23-25) 및 velocity selective ASL(VSASL) (26,27) 방법이 있다. ASL 영상법을 이용하는 경우는 perfusion map을 얻는 것 외에 또 하나의 이익이 있는데 그것은 oxygen metabolism (CMRO₂)을 얻을 수 있다는 것이다 (28). Dual-echo (1st echo=ASL, 2nd echo=BOLD)나 single-echo (addition=BOLD, subtraction=CBF) 방법을 이용하여 동시에 CBF와 BOLD 영상을 얻고 이를 바탕으로 CMRO₂을 구할 수 있다 (29).

PASL 방법은 짧은 시간 동안 blood를 labeling 하는 방법으로 기존에 사용되고 있는 일반 MRI 장비로 사용이 가능하며 간편한 것이 특징이다. 여기에 속한 방법으로는 FAIR, PICORE, EPISTAR, UNFAIR, EST, TITL, DIPLOMA 및 IDOL 등이 있다. 반면에 CASL 방법은 긴 시간 동안 flow driven adiabatic inversion에 의해 blood를 labeling 하는 방법으로 특별한 하드웨어의 지원이 필요하고 PASL 방법에 비하여 어려움이 있지만 SNR이 높은 것이 장점이다 (30). 또한 최근에 pseudo-CASL이 개발되고 있다 (31,32). 이 방법에서는 기존의 CASL에서 사용되는 continuous RF irradiation 부분을 연속적인 discrete RF 펄스로 대체하였다. 또한 기존 CASL에서 사용되는 continuous gradient 부분을 연속적인 discrete gradient 펄스로 대체하였다. 이로 인해 RF 펄스의 공명영역이 증가하여 MT effect를 약 20% 줄였으며 SNR을 높이고 특별 하드웨어 없이 일반 장비에서도 사용 가능하다. 하지만 아직도 임상 연구에 사용하는 데는 한계가 있다.

뇌졸중 환자와 같은 cerebrovascular diseases 환자의 경우 labeled blood 가 영상 영역으로 흐르는 시간이 각각 다르며 blood T1 값보다 시간이 길게 될 수 있다. 이런 경우에 VSASL 방법을 사용하게 되는데 그 원리는 blood의 최저속도를 기준으로 (cutoff velocity V_c), 그 이상의 혈류에 대해서만 labeling 하는 방법이다. 이 경우 spatial selection은 없으며 일정시간 TI 후에 피의 속도가 V_c 이하인 것만 (decelerated blood only) 영상을 얻는 방법이다. 이 방법을 이용하면 venous blood의 acceleration 효과 때문에 venous blood의 기여도를 줄일 수 있다.

최근에 ASL 방법을 이용한 vascular territory을 얻는 방법이 개발되고 있는데 이 방법은 cerebrovascular disease 환자에서 stenotic vessel들이 여러 개 있을 경우 carotid endarterectomy, stenting, 혹은 bypass등의 intervention 시술을 수행할 경우에 유용하게 사용될 수 있다. Vascular territory imaging (VTI) 영상법은 PASL 방법을 이용하여 일부 feeding artery 만을 labeling하는

방법이다 (33-35).

3. 확산 자기공명영상 (Diffusion MRI)

(1) Diffusion Measurements

Diffusion 현상을 이용한 임상에서 주로 사용되는 것은 diffusion-weighted 영상을 보거나 그와 관련된 영상을 만들어 보는 것이 주이다. 하지만 자기공명영상을 이용하여 DWI 영상을 얻기 이전에는 diffusion 값을 측정하는 일이 우선이었다. 최근 들어 동물에서 dendrite density를 diffusion MRI를 이용하여 얻을 수 있는 연구가 진행되고 있다 (36).

(2) 확산 강조 영상 (Diffusion Weighted Imaging, DWI)

확산영상을 얻는 대표적인 방법으로는 pulsed-gradient spin-echo (PGSE), echo-planar imaging (EPI) sequence를 이용한다. 이때 확산현상을 결정짓는 인자를 b-value라고 하며 trapezoidal gradient를 이용할 경우의 b-value는 아래와 같다 (37).

$$b_{ij} = \gamma^2 G_i G_j \left[\delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\epsilon^3}{30} - \frac{\delta \epsilon^2}{6} \right]$$

여기서 γ 는 양자의 gyromagnetic ratio이고, δ 는 DWI gradient duration, Δ 는 DWI gradient 사이의 시간 간격, 그리고 ϵ 는 gradient ramp-up 시간이다. 실제적으로 이 b-value는 영상을 얻는데 사용되는 imaging gradient에 의하여 영향을 받고 특히 diffusion gradient와 imaging gradient의 상호 작용 (cross-term)이 b-값에 영향을 미칠 수 있다 (38). 이를 없게 하기 위해서는 diffusion gradient를 이용하는 방향을 negative와 positive로 두 번 영상을 얻은 후에 두 영상을 이용하면 macroscopic susceptibility에 의한 확산 변화가 질병에 따라 어떻게 작용하는가를 알 수 있다. 최근에는 diffusion gradient에 의해 발생하는 eddy current에 의한 영상의 변질을 최소화하기 위하여 Double-refocused PGSE EPI sequence가 개발되었고 phase array coil의 개발로 DWI영상의 질이 매우 향상 되었다. Residual eddy-current는 phase-encoding 방향으로 shearing, scaling, translation등의 영상 변질을 야기한다. 이 eddy-current 효과를 최소화하기 위하여 새로운 sequence (39-42)를 개발하는 것 외에 post-processing algorithm (43)이 개발되고 있다.

DTI 영상이 Gaussian 분포를 갖는다는 가정 하에 모든 분석이 이루어지고 있지만 실제 인체에서는 그러한 분포만을 형성하지는 않는다. Kurtosis는 통계 분포에서 사용되는 fourth moment로 큰 분포 (large displacement)에 매우 민감한 특성이 있다. 이를 바탕으로 diffusional kurtosis imaging (DKI) 영상을 얻으며 아래와 같이 DWI에서 사용되는 식과 유사한 식으로 나타낼 수 있다.

$$S = S_0 \exp\left(-bD + \frac{1}{6}b^2D^2K\right)$$

여기서 S는 DWI의 신호이며, S_0 는 diffusion gradient가 없을 때의 영상의 신호이며, b는 b-value, D는 apparent diffusion coefficient (ADC)이고, K는 apparent kurtosis coefficient (AKC)이다. 따라서 위의 식은 Gaussian diffusion에 제한받지 않으며 K값을 얻기 위해서는 여러 b-value에 대한 영상을 얻은 후에 fitting을 해야 한다. 이 경우는 사람의 lung (44) 과 normal human brain (45,46)에 적용되었다.

(3) 확산 텐서 영상 (Diffusion Tensor Imaging, DTI)

DTI 영상법은 규칙적으로 배열된 구조물질들의 비등방성(Anisotropy) 확산 현상을 기술할 수 있는 방법으로 어떤 방향으로 영상을 획득하든지 관계없이 확산값은 변하지 않는 rotationally invariant scalar (RIS) 량을 얻을 수 있어 환자간의 확산을 비교할 수 있는 것이 특징이다. 대표적인 RIS index 로는 Trace (47-49) 혹은 mean diffusivity, fractional anisotropy (FA) (48-50), relative anisotropy (RA) (48-50), volume ratio (VR), lattice index (LI) (50,51), 및 diffusion-shape index (linear diffusion 과 spherical diffusion) 등이 있다. 이들에 대한 구체적인 식은 참고문헌에 기술되어 있으며 참고로 FA와 RA의 차이점은 비선형적으로 normalization하느냐 (FA) 혹은 선형적으로 normalization하느냐 (RA)의 차이이다. 또한 diffusion-shape index를 이용하여 gray matter diffusion 과 white matter diffusion을 구별할 수 있다. DTI 영상의 또 하나의 특성은 diffusion tensor의 eigenvalue와 eigenvector를 이용하여 white matter의 방향성을 색으로 나타낼 수 있다. 이때 Red는 right-left, Green은 anterior-posterior, Blue는 head-feet 방향을 나타낸다 (52).

DTI 영상을 분석하는 방법으로 대략적으로 세 가지 유형이 있다. 첫째는 ROI (region-of-interest) 방법, 둘째는 histogram을 이용하는 방법, 셋째는 표준공간의 group mapping

하는 방법이다 (53-55). ROI 방법은 쉽게 사용할 수 있으나 어떤 가정을 증명하기 위해서 수용되거나 분석하는 사람의 견해가 들어갈 요지가 있다. Histogram 방법은 여러 통계 처리의 반복에 대한 보상을 하지 않아도 되며 선행되는 가설이 없는 경우 사용할 수 있는 잇점이 있다. Group mapping 하는 방법은 SPM(Statistical Parameter Mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience) 이나 FSL(www.fmrib.ox.ac.uk)- TBSS(Track-based spatial statistics) 등과 같은 프로그램을 이용하여 voxel-based morphometry (54) 분석을 하는 것을 말하며 특정 선행 가설이 없어도 사용 가능하다.

(4) 신경다발연결성(Fiber Tracking)

최근에 diffusion tensor 영상 분야에서 주로 개발되는 기술의 대부분은 fiber tracking 혹은 tractography 방법의 개발에 초점을 두고 있다 (56-60). 이 방법을 이용한 뇌에서의 functional network와 neuroanatomy의 연구에 새로운 장을 열게 되었다. 이들 방법이 아직 임상 연구와 임상 에 직접 적용되지 않고 있기 때문에 본 강의에서는 각 방법을 구체적으로 소개하는 것을 배제하고 어떤 방법들이 crossing-fiber 문제를 해결하기 위하여 개발되고 있는가를 살펴보겠다.

Fiber tracking을 위해 사용되는 sampling scheme 중의 하나가 HARDI (High angular resolution DWI)이며 약 40-200 방향으로 $b=2000 \text{ sec/mm}^2$ 이 주로 이용된다 (61). 또 하나의 방법은 q-space acquisition scheme이며 diffusion spectrum imaging (DSI)에서 사용되고 있다. 여기서 $q=\gamma\delta G/2\pi$ 로 reciprocal wave-vector이다. 여러 q-value을 얻기 위하여 b-value에서와 같이 diffusion gradient의 strength를 변화하게 되는데 q-space의 특징은 DTI에서 가정한 Gaussian free diffusion을 사용하지 않는다. Crossing-fiber 문제를 줄이기 위하여 여러 기술들이 개발되었는데 크게 세 가지 군으로 구별할 수 있다.

첫째는 diffusion-tensor를 기초를 둔 방법으로 multiple tensor fitting 방법 (62-64)과 FORECAST (fiber orientation estimated using continuous axially symmetric tensors) (65)가 여기에 속한다. 이 방법은 처음 개발된 이후로 현재 임상에 사용되고 있다. 대표적으로 Streamline (37,66) 방법이 voxel과 voxel 사이에 white matter의 연결을 찾아 내는데 사용되고 있다. 이 방법을 이용하여 현재 무료로 사용 가능한 대표적인 프로그램은 Johns Hopkins 대학에서 개발된 DTIStudio (<https://www.dtistudio.org/>)와 일본에서 개발된 dTV Volume-1 (<http://www.volume-one.org/>; http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV/dTV_frame-e.htm) 등이 있다.

하지만 이 방법들은 여전히 crossing 문제를 해결하지 못하고 있다. 이를 개선한 distributed connection 방법이 개발되었고 이들 방법은 random walk diffusion model (58,67,68)과 Monte Carlo method (67,69)과 Front evolution 방법 (58,60), Fast marching tractography (FMT) (58,70) 등이 있다. 또 하나의 더욱 개선된 방법은 Probabilistic 방법 (59,68)을 이용한 것이다.

두 번째 방법은 q-space에 기초를 둔 방법으로 diffusion spectrum imaging (DSI) (71), Q-ball imaging (QBI) (72), persistent angular structure MRI (PAS-MRI) (73), CHARMED (Composite hindered and restricted model of diffusion) 등의 방법이 있다. Diffusion tensor를 기초로 한 방법에 비해서 crossing 문제를 해결하는데 우월하게 개선은 되었지만 여러 q-value에 대한 영상을 얻어야만 하고 scan 시간이 오래 걸리고 b-value 값이 4000 sec/mm² 이상이 되어야 하므로 아직 임상에 적용하기가 적당치 않다. 세 번째의 방법은 Empirical 방법을 이용한 것으로 spherical deconvolution (74) 방법이 여기에 속한다.

현재 fiber tracking 방법의 개발에 있어서 crossing-fiber를 해결하는 문제 외에 두 번째로 많은 연구가 진행되는 것이 얻어진 fiber track을 정량적으로 어떻게 분석하는가 이다. 단순히 fiber를 보여주는 것 외에 track의 volume을 구하거나 fiber path의 density를 구하는 방법이 소개되고 있다. 또한 streamline 방법으로 얻어진 fiber의 개수를 얻을 수 있다. 얻어진 fiber track에서의 diffusion anisotropy 값을 구하거나, relaxation 시간을 구하거나 혹은 magnetization transfer ratio 값을 구하는 연구가 진행되고 있으며 (75,76) 뇌의 여러 부위의 connectivity에 대한 연구 (77) 또한 진행되고 있다.

4. 결론

최근 들어 뇌 관류 자기공명영상과 뇌 확산 자기공명영상 기술들이 많이 진보되었다. 하지만 이 새로운 기술을 직접 임상에 사용하기 전에 많은 선행연구가 이루어져야 될 것이다. 뇌 관류 영상은 현재 세 가지로 분류할 수 있으며 DCE나 DSC-Perfusion MRI 경우는 뇌졸중 영상이나 뇌종양 환자에 주로 사용되어 병의 종류와 grade의 정확성을 아는데 기여하고 있다. 하지만 ASL-perfusion MRI의 경우 상대적으로 임상적용이 잘 이루어지지 않고 있다. 그 대표적인 이유는 촬영 시간이 길고 CBF외의 다른 인자를 얻기가 힘들며 기술적으로 아직 더 개발 되어야 하기

때문으로 생각된다. DWI나 DTI의 경우는 현재 임상에 일반적으로 사용되고 있으나 Fiber tractography의 경우는 뇌종양 환자의 수술 전 계획수립의 경우에 주로 임상에 사용되고 나머지는 임상 연구나 neuroanatomy 및 functional connection등의 연구에 주로 이용되고 있다. 앞으로 몇 년 내에는 뇌 확산 및 뇌 관류 영상이 임상에 보편적으로 이용될 것으로 생각한다.

감사의 글

본 저자는 경희 대학교 부속 동서신의학병원 영상의학과 교수님인 류창우, 류정규, 남덕호, 김현철, 진욱, 양달모 교수님들의 본 연수강좌 내용의 수정에 대해 감사드립니다. 또한 영상의학과 이선희 및 레지던트 배민선 선생님들의 기술적 지원에 감사드립니다. 그리고 본 저자는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 감사드립니다 (A062284).

참 고 문 헌

1. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med* 1991;17(2):357-367.
2. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003;17(5):509-520.
3. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):223-232.
4. Patankar TF, Haroon HA, Mills SJ, Baleriaux D, Buckley DL, Parker GJ, Jackson A. Is volume transfer coefficient (K(trans)) related to histologic grade in human gliomas? *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(10):2455-2465.
5. Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med* 1995;33(4):564-568.
6. Harrer JU, Parker GJ, Haroon HA, Buckley DL, Embelton K, Roberts C, Baleriaux D, Jackson A. Comparative study of methods for determining vascular permeability and blood volume in human gliomas. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(5):748-757.
7. van Osch MJ, Vonken EJ, Viergever MA, van der Grond J, Bakker CJ. Measuring the arterial input function with gradient echo sequences. *Magn Reson Med* 2003;49(6):1067-1076.
8. Johnson G, Wetzel SG, Cha S, Babb J, Tofts PS. Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T(2)*-weighted contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2004;51(5):961-968.
9. van Osch MJ, Vonken EJ, Bakker CJ, Viergever MA. Correcting partial volume artifacts of the arterial input function in quantitative cerebral perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2001;45(3):477-485.
10. van Osch MJ, van der Grond J, Bakker CJ. Partial volume effects on arterial input functions: shape and amplitude distortions and their correction. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(6):704-709.
11. Calamante F, Morup M, Hansen LK. Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis. *Magn Reson Med* 2004;52(4):789-797.
12. Alsop DC, Wedmid A, Schlaug G. Defining a local input function for perfusion quantification with bolus contrast MRI. 2002; Honolulu, Hawaii p659.
13. Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG. Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular

- value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med* 2003;50(1):164-174.
14. Smith MR, Lu H, Trochet S, Frayne R. Removing the effect of SVD algorithmic artifacts present in quantitative MR perfusion studies. *Magn Reson Med* 2004;51(3):631-634.
 15. Vonken EP, Beekman FJ, Bakker CJ, Viergever MA. Maximum likelihood estimation of cerebral blood flow in dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* 1999;41(2):343-350.
 16. Chen JJ, Smith MR, Frayne R. Advantages of frequency-domain modeling in dynamic-susceptibility contrast magnetic resonance cerebral blood flow quantification. *Magn Reson Med* 2005;53(3):700-707.
 17. Edelman RR, Chen Q. EPISTAR MRI: multislice mapping of cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 1998;40(6):800-805.
 18. Golay X, Stuber M, Pruessmann KP, Meier D, Boesiger P. Transfer insensitive labeling technique (TILT): application to multislice functional perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9(3):454-461.
 19. Kim SG, Tsekos NV. Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging. *Magn Reson Med* 1997;37(3):425-435.
 20. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA, Rosen BR. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995;34(6):878-887.
 21. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1997;10(4-5):237-249.
 22. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 1998;39(5):702-708.
 23. Alsop DC, Detre JA. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(6):1236-1249.
 24. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998;208(2):410-416.
 25. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, Koretsky AP, Leigh JS. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1994;7(1-2):75-82.
 26. Wong EC, Cronin M, Wu WC, Inglis B, Frank LR, Liu TT. Velocity-selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 2006;55(6):1334-1341.
 27. Duhamel G, de Bazelaire C, Alsop DC. Evaluation of systematic quantification errors in velocity-selective arterial spin labeling of the brain. *Magn Reson Med* 2003;50(1):145-153.

28. Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB. Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: the deoxyhemoglobin dilution model. *Magn Reson Med* 1999;42(5):849-863.
29. Liu TT, Wong EC. A signal processing model for arterial spin labeling functional MRI. *Neuroimage* 2005;24(1):207-215.
30. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1998;40(3):348-355.
31. Garcia DM, de Bazelaire C, Alsop DC. Pseudo-continuous flow driven adiabatic inversion for arterial spin labeling. 2005; Miami Beach, Florida. p 37.
32. Jahng GH, Matson GB, Weiner MW, Schuff N. Improvements to control scan of ASL-perfusion MRI by improving null pulse for use with the repeated shallow flip angle excitations. 2006; Seattle, Washington, USA. p 3433.
33. Hendrikse J, van der Grond J, Lu H, van Zijl PC, Golay X. Flow territory mapping of the cerebral arteries with regional perfusion MRI. *Stroke* 2004;35(4):882-887.
34. Davies NP, Jezzard P. Selective arterial spin labeling (SASL): perfusion territory mapping of selected feeding arteries tagged using two-dimensional radiofrequency pulses. *Magn Reson Med* 2003;49(6):1133-1142.
35. Zaharchuk G, Ledden PJ, Kwong KK, Reese TG, Rosen BR, Wald LL. Multislice perfusion and perfusion territory imaging in humans with separate label and image coils. *Magn Reson Med* 1999;41(6):1093-1098.
36. Jespersen SN, Kroenke CD, Ostergaard L, Ackerman JJ, Yablonskiy DA. Modeling dendrite density from magnetic resonance diffusion measurements. *Neuroimage* 2007;34(4):1473-1486.
37. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103(3):247-254.
38. Mattiello J, Basser PJ, Le Bihan D. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 1997;37(2):292-300.
39. Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL. Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn Reson Med* 1997;38(6):1016-1021.
40. Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med* 2003;49(1):177-182.
41. Jezzard P, Barnett AS, Pierpaoli C. Characterization of and correction for eddy current artifacts

- in echo planar diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1998;39(5):801-812.
42. Zhou XJ, Du YP, Bernstein MA, Reynolds HG, Maier JK, Polzin JA. Concomitant magnetic-field-induced artifacts in axial echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1998;39(4):596-605.
43. Haselgrove JC, Moore JR. Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Med* 1996;36(6):960-964.
44. Trampel R, Jensen JH, Lee RF, Kamenetskiy I, McGuinness G, Johnson G. Diffusional kurtosis imaging in the lung using hyperpolarized ^3He . *Magn Reson Med* 2006;56(4):733-737.
45. Lu H, Jensen JH, Ramani A, Helpert JA. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR Biomed* 2006;19(2):236-247.
46. Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53(6):1432-1440.
47. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66(1):259-267.
48. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201(3):637-648.
49. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995;8(7-8):333-344.
50. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996;111(3):209-219.
51. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996;36(6):893-906.
52. Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999;42(3):526-540.
53. Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R, Williams SC. Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets. *Neuroimage* 2002;17(2):592-617.
54. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14(1 Pt 1):21-36.
55. Xu D, Mori S, Shen D, van Zijl PC, Davatzikos C. Spatial normalization of diffusion tensor fields. *Magn Reson Med* 2003;50(1):175-182.
56. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in

- the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45(2):265-269.
57. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, McKinstry RC, Burton H, Raichle ME. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(18):10422-10427.
58. Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ. Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21(5):505-512.
59. Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CA. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *J Magn Reson Imaging* 2003;18(2):242-254.
60. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. *Neuroimage* 2003;20(1):276-288.
61. Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med* 2001;45(5):770-780.
62. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002;48(4):577-582.
63. Hosey T, Williams G, Ansorge R. Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med* 2005;54(6):1480-1489.
64. Kreher BW, Schneider JF, Mader I, Martin E, Hennig J, Il'yasov KA. Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations. *Magn Reson Med* 2005;54(5):1216-1225.
65. Anderson AW. Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med* 2005;54(5):1194-1206.
66. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 2002;17(1):77-94.
67. Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002;16(1):241-250.
68. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003;50(5):1077-1088.
69. Hagmann P, Thiran JP, Jonasson L, Vandergheynst P, Clarke S, Maeder P, Meuli R. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *Neuroimage* 2003;19(3):545-554.

70. Parker GJ, Stephan KE, Barker GJ, Rowe JB, MacManus DG, Wheeler-Kingshott CA, Ciccarelli O, Passingham RE, Spinks RL, Lemon RN, Turner R. Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *Neuroimage* 2002;15(4):797-809.
71. Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;54(6):1377-1386.
72. Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004;52(6):1358-1372.
73. Parker GJ, Alexander DC. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360(1457):893-902.
74. Tournier JD, Calamante F, Gadian DG, Connelly A. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage* 2004;23(3):1176-1185.
75. Toosy AT, Ciccarelli O, Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Miller DH, Thompson AJ. Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2004;21(4):1452-1463.
76. Pagani E, Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005;26(1):258-265.
77. Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Drobnjak I, Rushworth MF, Brady JM, Smith SM, Higham DJ, Matthews PM. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13335-13340.