

MR Elastography

연세대학교 전기전자공학부¹, 영상의학과²

김동현¹, 양재원¹, 김명진²

강 의 목 표

1. *Magnetic Resonance Elastography*의 동작 원리를 이해한다.
2. *Magnetic Resonance Elastography*의 수행에 필요한 요소들을 이해한다.
3. *Magnetic Resonance Elastography*의 잠재적 임상 응용을 안다.

1. 서론

울산의대, 서울의대, 고려의대 예방의학교실 연구팀은 한국인 120만 969명을 무작위 추출하여 140여개 질병에 대하여 1998년부터 2002년까지 5년간 추적 조사한 끝에 ‘한국인의 질병 부담 (Burden) 2005년 보고서’를 작성하였다. 이 보고서에서 위궤양과 간경화가 30대와 40대에 속한 한국인이 가장 주의해야 할 질병으로 분류되었다. 여기서 볼 수 있듯이 산업화와 도시화, 평균수명의 증가 등에 따라 질병구조가 변화하고 있으며 전염성 질환의 중요성이 감소하고 있는 반면 간경화와 같은 비전염성, 만성 퇴행성 질환의 비율이 높아지고 있다. 그러므로 병이 악화된 이후에는 회복이 어려운 경우가 많으므로 병의 예방과 초기 진단의 중요성이 더욱 강조되고 있는 실정이다.

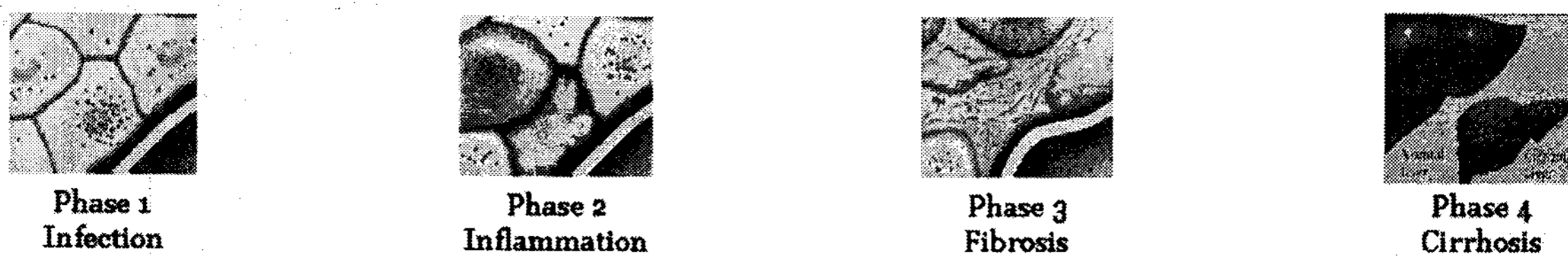


Figure 1. 간경화의 진행 단계.

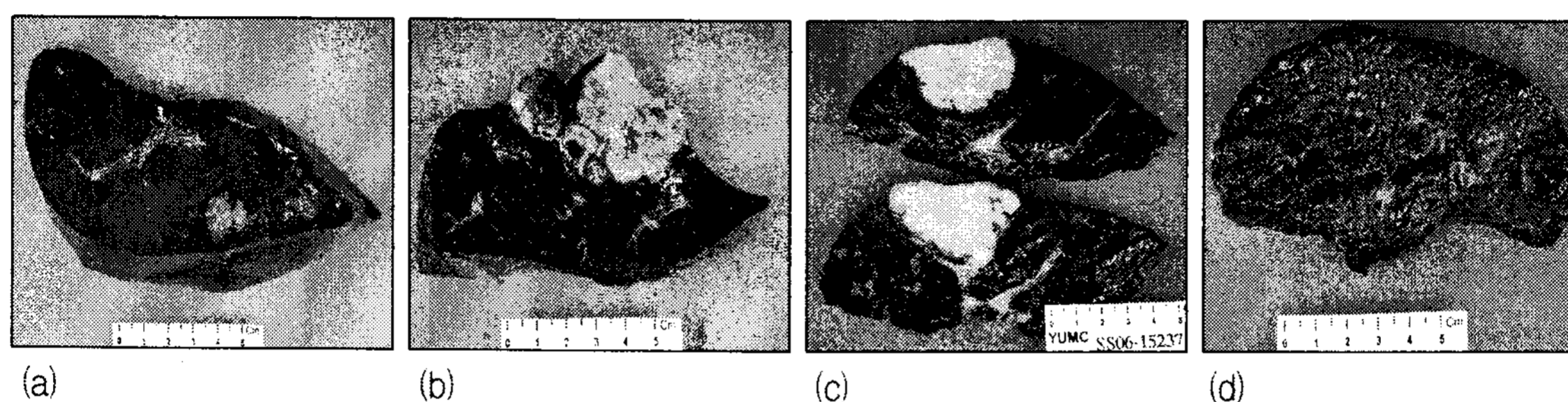


Figure 2. 간섬유화의 진행 단계. (a) normal liver, (b) fibrosis stage 2, (c), fibrosis stage 3, (d) fibrosis stage 4.

간경화는 크게 4가지 진행단계를 거친다(Figure 1). Infection(감염) → Inflammation(염증) → Fibrosis(섬유화) → Cirrhosis(간경화)의 순서로 진행되며 이 중에서 Fibrosis는 Figure 2에서 볼 수 있듯이 4 단계를 거치게 된다. 의학계에서는 간경화로 진행되기 이전에 초기 단계에서 Fibrosis를 발견하기 위하여 많은 노력을 하고 있으며, 이를 위해서 크게 3가지 방법(Blood Analysis, Liver Biopsy, Fibroscan)이 이용되고 있다. 이 세 가지 방법의 장단점에 대해서 간단히 짚고 넘어가도록 하겠다. (1)

1) Blood Test: 혈액을 분석하여 간섬유화의 단계를 추정하는 방법이다. 최근 여러 보고들에 의하면 간섬유화 병태생리의 마지막 단계는 간경변으로 이때 콜라겐형성이 최대로 증가한다고 한다. 따라서, 혈중 콜라겐의 농도 측정과 같은 방법을 이용하여 간섬유화의 진행단계를 예상할 수 있으나 이러한 방법은 다른 방법에 비해서 상대적으로 정확성이 떨어진다고 알려져 있다.

2) Liver biopsy (생검-생체조직의 현미경 검사): 상대적으로 혈액검사보다 정확성이 높다고 알려져 있다. 그러나 간에서 직접 조직을 떼어내야 하므로 환자에게 매우 고통스럽다. 또한 간의 모든 부분에서 조금씩 떼어내는 것은 불가능하기 때문에 간의 일부분으로 전체 상태를 추정해야 하는 한계가 있다. 그러므로 말기 환자의 상태는 정확히 알아낼 수 있으나 초기 진단에서 사용하

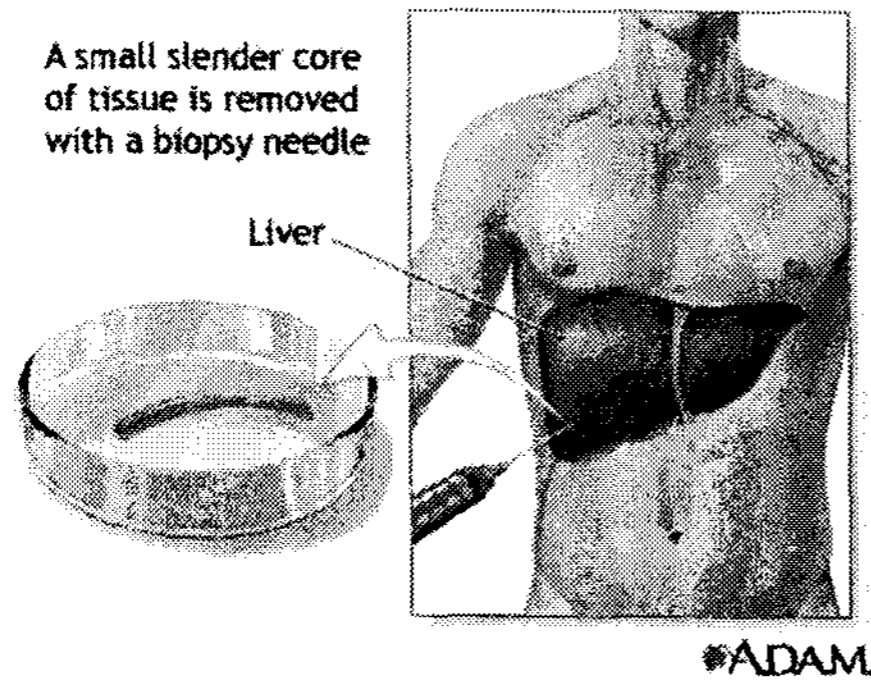


Figure 3. Liver biopsy.

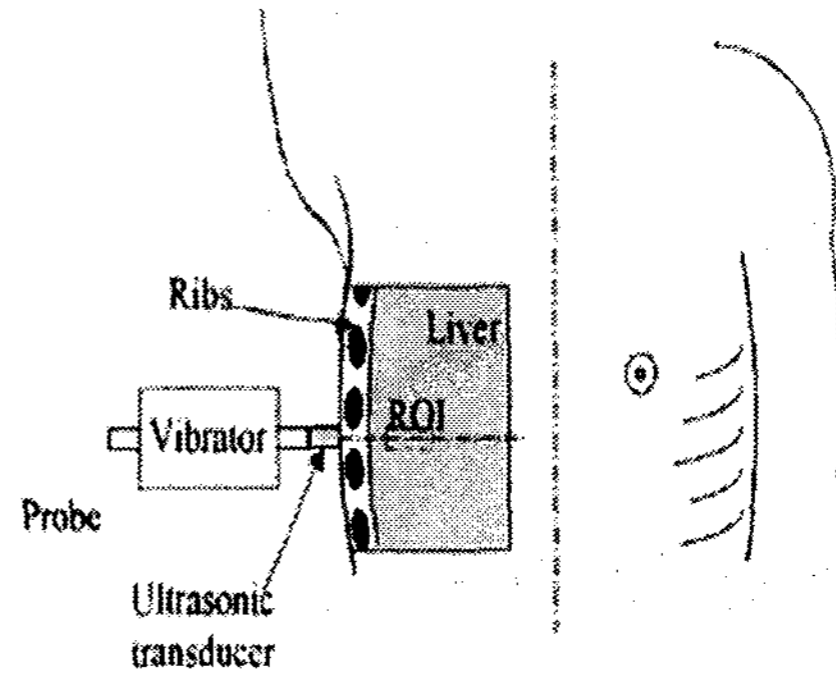


Figure 4. Fibroscan

기는 쉽지 않다(Figure 3).

3) Fibroscan (1-dimension, transient elastography, ultra-sonic waves): 간섬유화를 영상으로 확인할 수 있기 때문에 효과적인 뿐만 아니라 앞의 두 방법에 비해서 간단하여 선호되고 있다. 그러나 이 방법은 초음파의 감쇄 때문에 Obesity (비만), Ascites (복수) 환자에게는 적용하기 어렵고 간섬유화의 초기단계 (1단계와 2단계)를 정상상태로 판별할 확률이 높기 때문에 현재로서 완벽한 대안은 아니다(Figure 4).

최근 MRI를 이용한 Elastography (탄성측정법)에 관심을 갖게 되었다. MRE (Magnetic Resonance Elastography)라고 불리는 이 방법은 장거나 조직의 물리적 특성을 의사의 'Palpation (촉진: 손으로 만져봄)' 없이 가능하게 하는 방법이다. 일반적으로 상대적요소가 있는 촉진으로 중

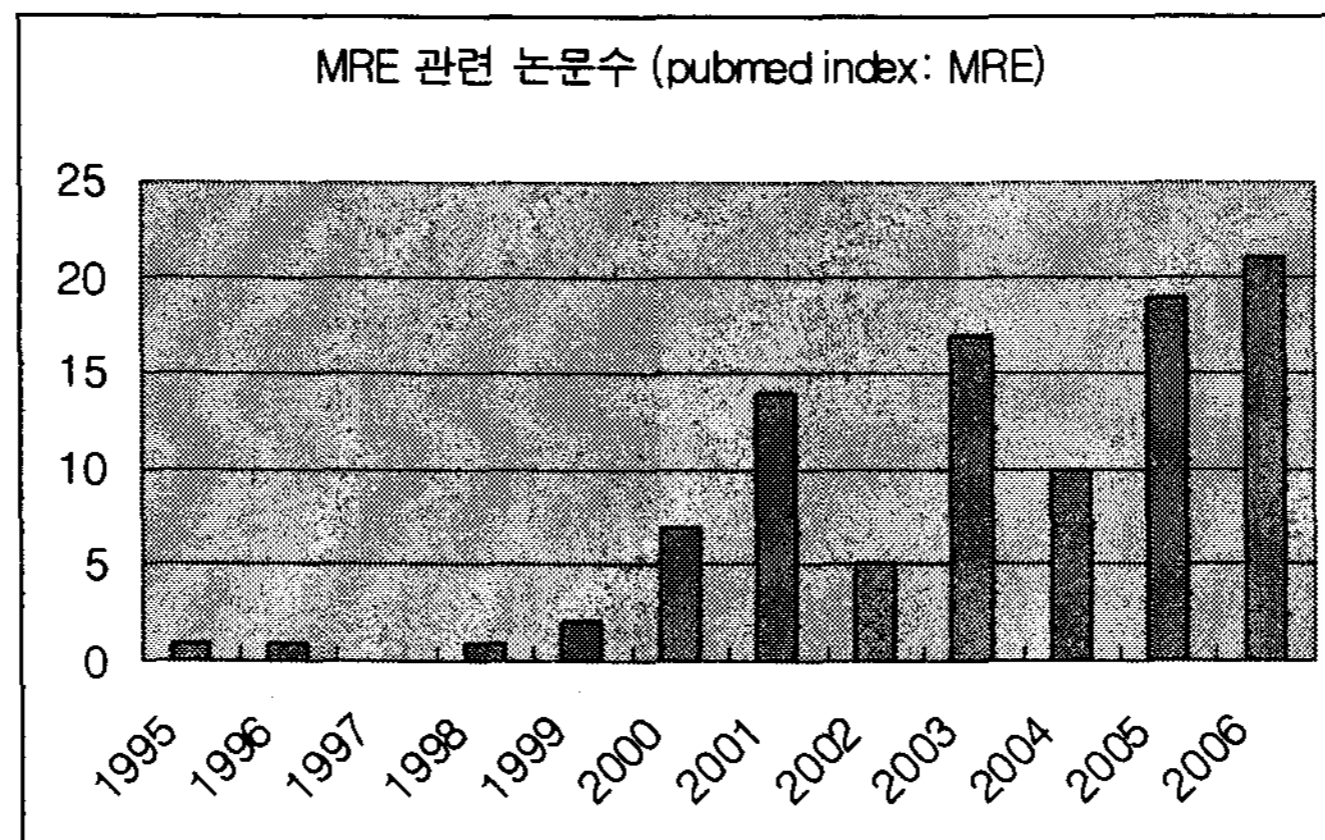


Figure 5. MRE 관련 논문수.

양이나 신체 내부의 물리적 이상을 알아내는 방법을 지나 MRE를 이용하면 객관적인 2차원이나 3차원 영상을 통해서 조직의 Stiffness(경도)를 측정할 수 있다. 이러한 관심의 증가는 최근 pubmed를 통해 나타나는 MRE관련 논문수에서 반영이 된다(Figure 5).

2. MRE의 동작 원리

MRE의 기본 원리는 다음과 같다. MRI가 동작하는 상태에서 탄성도를 측정하고자 하는 부위에 Mechanical Vibration (기계적 진동)을 준다. 이 진동이 전달되어서 피부속 조직에 미세 진동이 일어난다. 이 진동은 조직 내부를 통과하면서 매질인 피부의 탄성도에 따라서 진행속도가 달라지게 된다. 예를 들면, 딱딱한 부분에서는 파의 진행속도가 느려지게 되고 상대적으로 부드러운

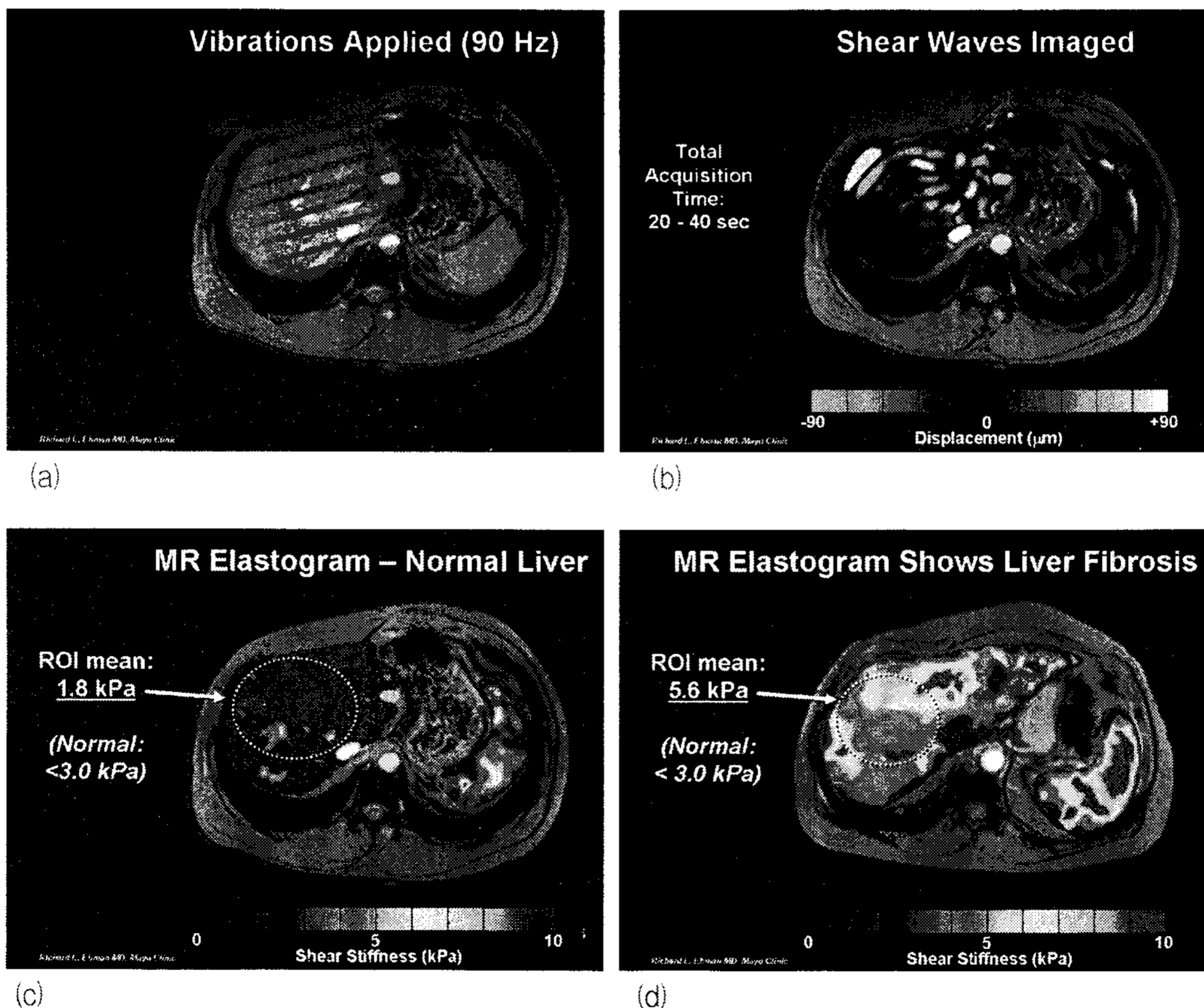


Figure 6. MRE를 인체에 적용했을 때(a)와 displacement image(b), displacement 값을 이용하여 구한 탄성도((c) 정상 간, (d) 비정상간 - 섬유화 진행 중)

* 참고 자료; Richard Ehman, M.D., Mayo Clinic

부분에서는 파의 진행속도가 빠르게 된다. MRI를 이용해 미세 진동을 측정하고 정해진 알고리즘으로 영상처리 하면 결국 정량적인 stiffness 값을 도출해 낼 수 있는 것이다(Figure 6).

MRE의 장점은 환자의 건강에 손상을 주지 않으면서 근육이나 장기 조직의 탄성도 차이에 따른 wave propagation 의 속도차를 이용하여 2차원, 3차원 영상까지도 얻어낼 수 있다는 것이다. 물론, 환자의 몸에 Mechanical Vibration 을 주어야 하기 때문에 비만환자에게 적용하기 힘든 단점이 있으나 Fibroscan에 비해서 더 선명한 2차원 영상을 얻어낼 수 있다.

MRE 임상실험을 성공적으로 수행하기 위해서는 몇 가지 하드웨어와 소프트웨어가 구비되어야 한다. Figure 7은 성공적인 MRE를 위한 요소들을 잘 보여준다 (2,3).

(1) Transducer (Mechanical Vibrator)

트랜스듀서는 인체에 진동을 전달해주는 부분으로 MRE에서 가장 중요한 부분이라고 할 수 있다. 효과적으로 진동을 전달하는 트랜스듀서를 만들기 위해서는 MRI system의 자기장과 인체의 골격을 고려하여 housing을 설계하고 트랜스듀서를 구성하는 내부 요소들을 최적화 시켜야 한

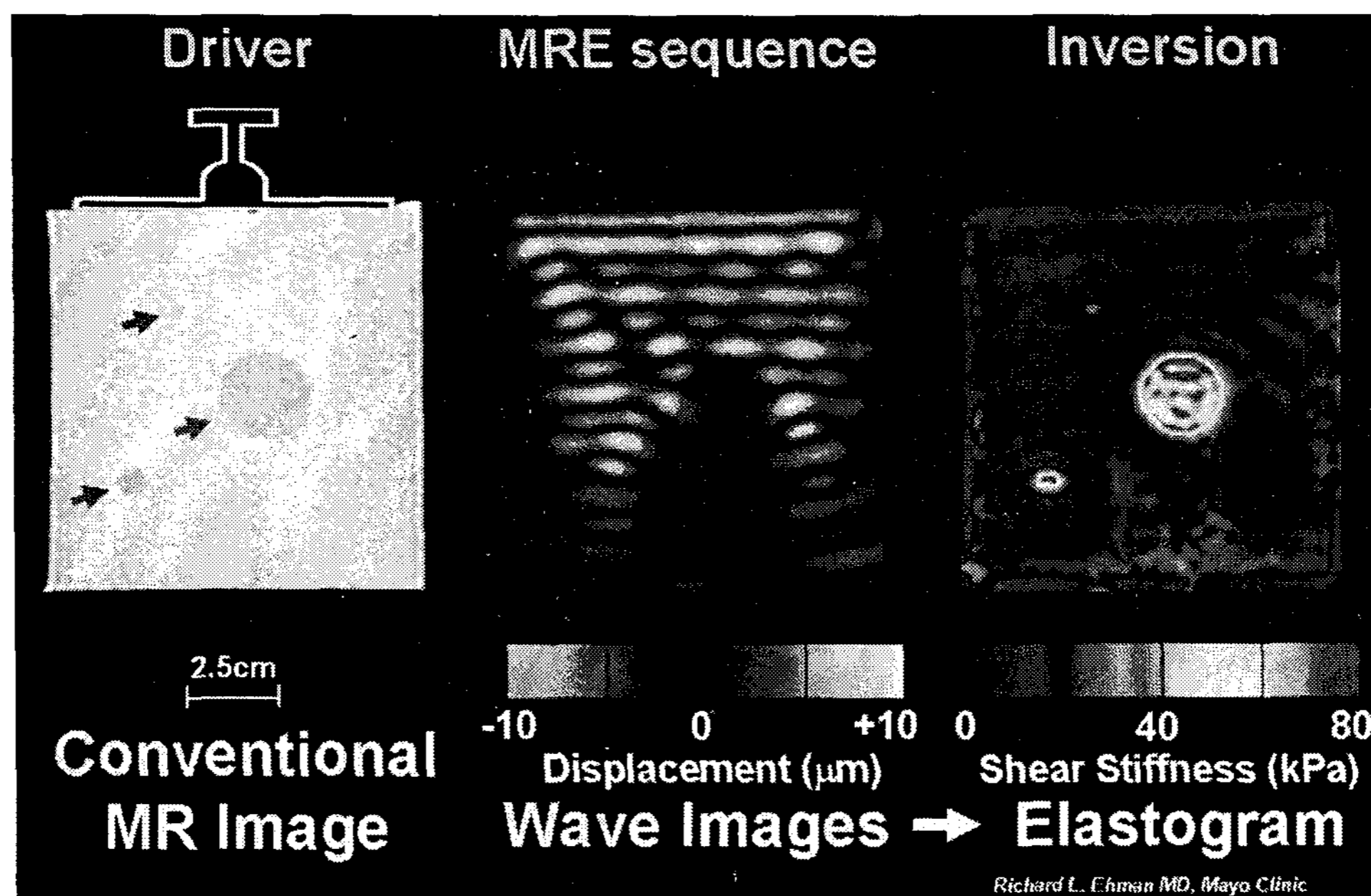


Figure 7. MRE 수행에 필요한 요소. 1) driver(shear wave를 발생시키는 장비), 2) displacement image를 만들어 낼 수 있는 pulse sequence, 3) displacement image로부터 shear map(elastogram)을 계산하는 image procession 기술 개발.

* 참고 자료; Richard Ehman, M.D., Mayo Clinic

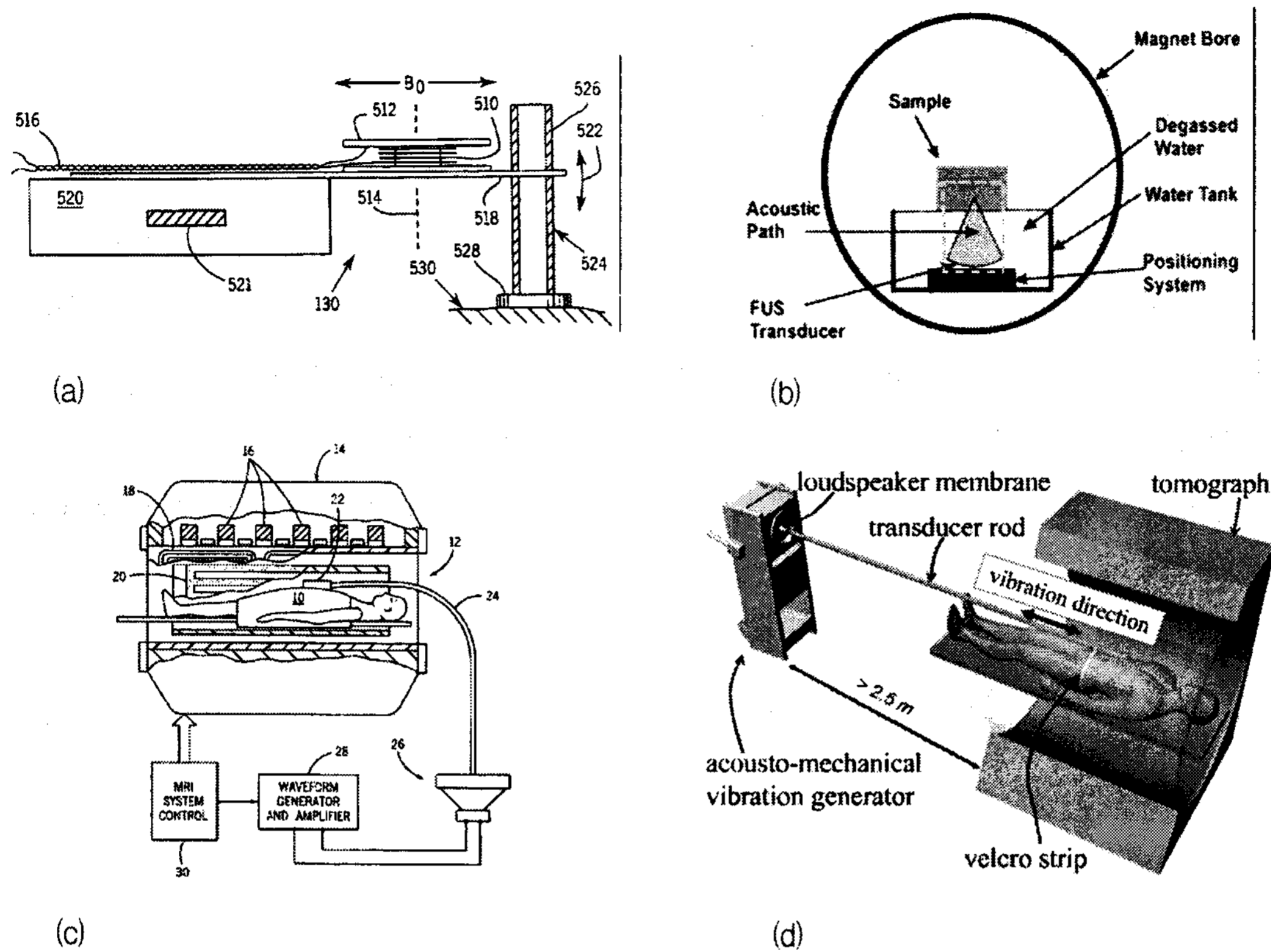


Figure 8. Mechanical driver design. (a) AC motor coil의 원리를 이용한 mechanical vibrator, (b) Focused ultrasound에 의해 wave 전달, (c) pressure-activated driver, (d) acoustio-mechanical vibration generator

* 참고 문헌; (4-6)

다. 접촉면은 진동이 피부 내부로 잘 전달되도록 피부와 트랜스듀서와 접촉면의 압력, 마찰을 고려하여야 한다(Figure 8).

(2) Data acquisition using MRI

Figure 9에서 (b)의 경우를 살펴보면 phase contrast sequence로부터 displacement 정보를 얻어낼 수 있다. Mechanical vibrator에 의해서 조직이 움직이는 주파수와 같은 주파수를 갖는 motion sensitizing gradient를 사용하면 데이터의 위상은 다음과 같은 식으로 모델링이 될 수 있다.

$$\phi(r, \theta) = \frac{\gamma N T (G_0 \cdot \xi_0)}{2} \cos(\vec{k} \cdot \vec{r} + \theta)$$

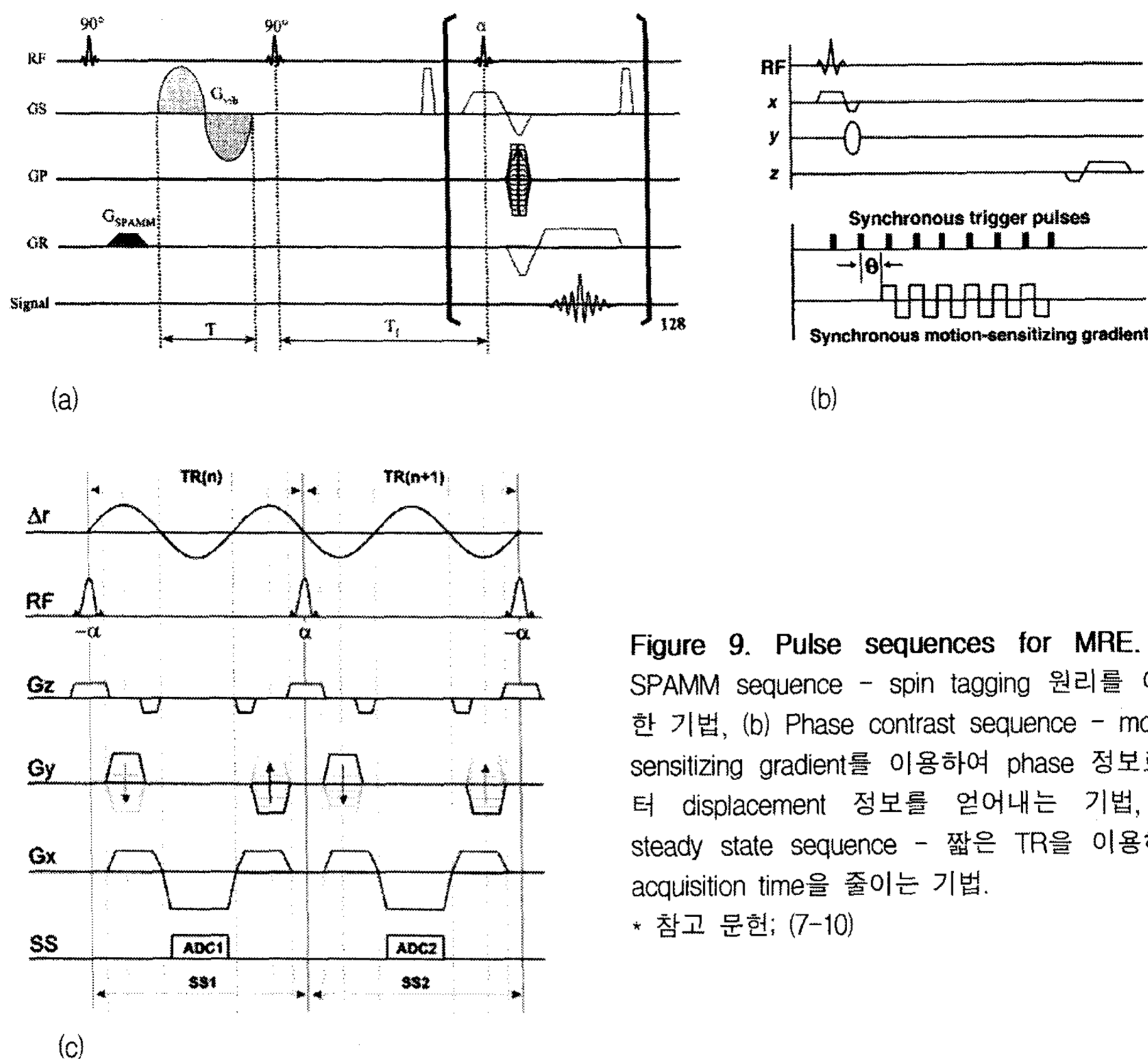


Figure 9. Pulse sequences for MRE. (a) SPAMM sequence - spin tagging 원리를 이용한 기법, (b) Phase contrast sequence - motion sensitizing gradient를 이용하여 phase 정보로부터 displacement 정보를 얻어내는 기법, (c) steady state sequence - 짧은 TR을 이용하여 acquisition time을 줄이는 기법.
* 참고 문헌; (7-10)

식에서 $r(t)$ 를 (:조직의 움직임) 단순한 조화 진동 (harmonic motion like sine waves) 이라고 가정하면 phase contrast sequence 신호의 결과적인 위상변화 (phase shift: θ)는 $r(t)$ 의 크기 (amplitude: ξ_0)와 $G(t)$ 와의 내적에 비례한다는 것을 알 수 있다. 그리고 위상변화는 $r(t)$ 와 $G(t)$ 의 초기 위상차이 (phase offset: θ)에도 의존한다. (N: motion gradient의 개수, G_0 : gradient의 크기).

여기서 고려해야 할 사항은 같은 주파수 상에서 경사 자기장과 기계적 진동의 시작점의 동기를 정확히 맞추는 방법을 고안해야 한다는 것이다. 또한, 진동을 주는 여러 가지 방법 (여러 곳에서 동시에 진동을 주기 등)을 고안해보고 측정결과의 변화를 확인하도록 하며 진동방법과 위치의 차이에 따른 매질 내부의 전달(propagation), 감쇄(attenuation), 반사(reflection), 회절(diffraction) 등 파장의 변화를 수학적으로 접근해볼 수 있다.

(3) Image Processing Algorithm

앞에서 언급한 phase contrast sequence로부터 위상변화를 MRI 촬영으로 측정할 수 있으며 이것을 통해서 각 위치에서의 변이 (displacement: ξ_0 or u)를 구할 수 있다 (위의 식 참조). 이 식을 통해서 구한 변이 (r)를 이용하여 우리가 궁극적으로 알고자 하는 탄성도 (단위: Pascal [Pa])를 아래의 식을 이용하여 계산할 수 있다.

$$\begin{aligned} \mu &= -\rho\omega^2 \frac{u_i}{\nabla^2 u_i} \\ &= \rho \cdot f^2 \cdot \lambda^2 \end{aligned}$$

Stiffness Calculation (Unit: Pa=N/m²)

(ρ : 밀도 (~1Kg/m³), f : mechanical vibrator의 주파수, λ : 매질의 파장의 길이)

여러 가지 물질에 대한 가정 (isotropic, homogeneous, incompressible medium)하에서 탄성도 (elasticity or modulus)는 위의 Helmholtz equation으로 구할 수 있다. 그러나 noisy data로부터 비균질한 (heterogeneous) 물질의 탄성도를 높은 해상도로 정확히 추출하는 것은 여전히 어려운 일이다. 그러므로 탄성도의 상대적 차이(stiffness contrast)를 최대로 높일 수 있는 알고리즘을 찾는 것이 중요하다. 현재도 이와 관련하여 image processing algorithm에 대한 논문들이 계속 나오고 있는 실정이다. (참고문헌: (11-16))

Refine Search		"magnetic resonance elastography"
PAT. NO.	Title	
1 7,154,812	Method for retrieving local near-surface material information	
2 7,117,026	Physiological model based non-rigid image registration	
3 7,034,534	Pressure activated driver for magnetic resonance elastography	
4 6,974,415	Electromagnetic-acoustic imaging	
5 6,879,155	Magnetic resonance acoustography	
6 6,862,468	Systems and methods for magnetic resonance imaging elastography	
7 6,770,033	Imaging method and device using shearing waves	
8 6,764,448	Methods, systems, and computer program products for imaging using virtual extended shear wave sources	
9 6,535,625	Magneto-acoustic imaging	
10 6,494,840	Portable ultrasonic palpation system	
11 6,486,669	MR elastography method	
12 6,246,895	Imaging of ultrasonic fields with MRI	
13 6,037,774	Inertial driver device for MR elastography	
14 5,899,858	MR imaging with enhanced sensitivity of specific spin motion	
15 5,810,731	Method and apparatus for elasticity imaging using remotely induced shear wave	
16 5,606,971	Method and device for shear wave elasticity imaging	

Figure 10. U.S. patent office database에서 keyword 'magnetic resonance elastography'로 찾을 수 있는 특허들.

* 참고 링크; <http://patft.uspto.gov/>

3. MRE 관련 특허 현황

현재 위에서 언급한 여러 요소들에서 아직 추가적으로 개발되어야 할 기술들이 많다. 이와 관련 현재 나와 있는 몇 가지 특허들을 살펴보면 Figure 10과 같다. (본 교재에서도 특허에 나와 있는 여러 그림들을 인용하였음)

4. Applications of MRE

MRE의 기술적 원리가 처음 등장한 것이 1995년이다 (3). 그 이후 여러 가지 기술적인 발전들이 있었음에도 임상적인 실험이 나온 적은 아직 몇 개 없다. (Figure 11-14)

이 외에도 MRE of the prostate (21), MRE of the lung (22), microscopic MRE (23), MRE of the cartilage (24) 등의 응용에서 계속해서 논문들이 나오고 있다. 향후 transducer 의 발달, image processing 기법 개선, 그리고 high field high SNR 를 이용한 영상이 개발되면서 MRE를 이용한 여러 다른 application에서 많은 연구들이 진행되리라 예상이 된다.

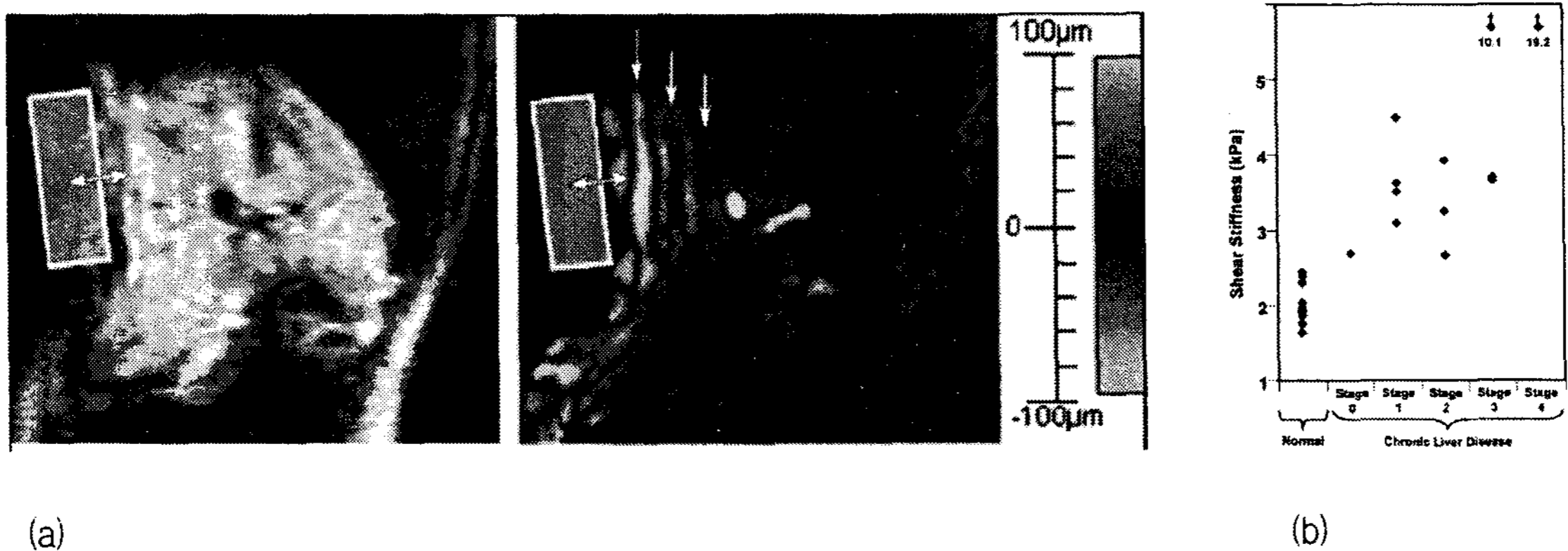
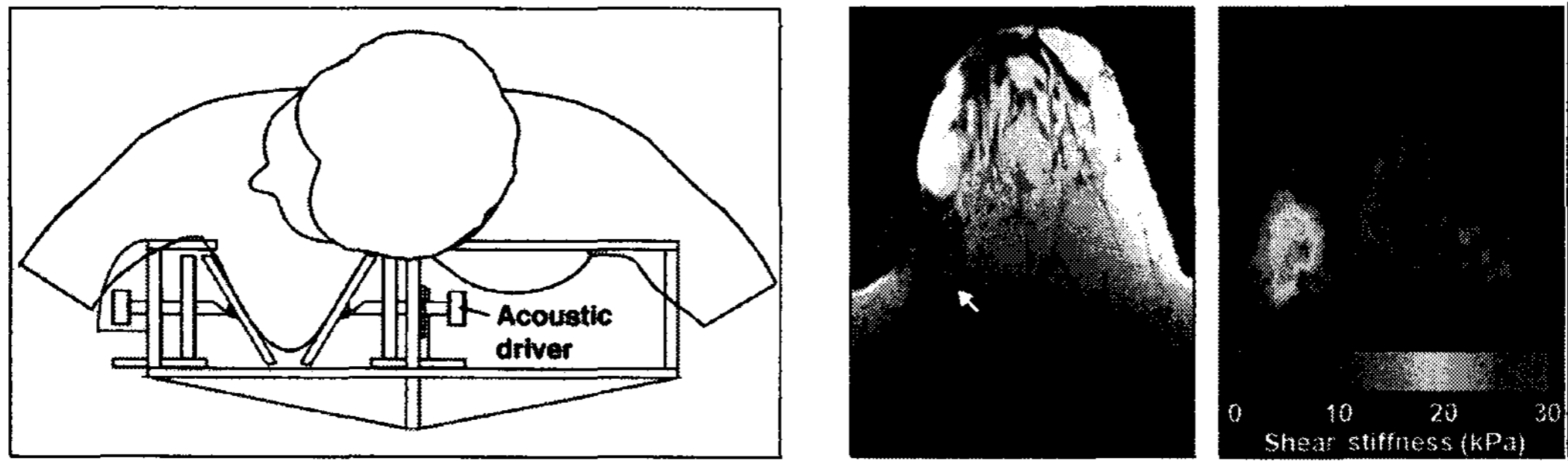
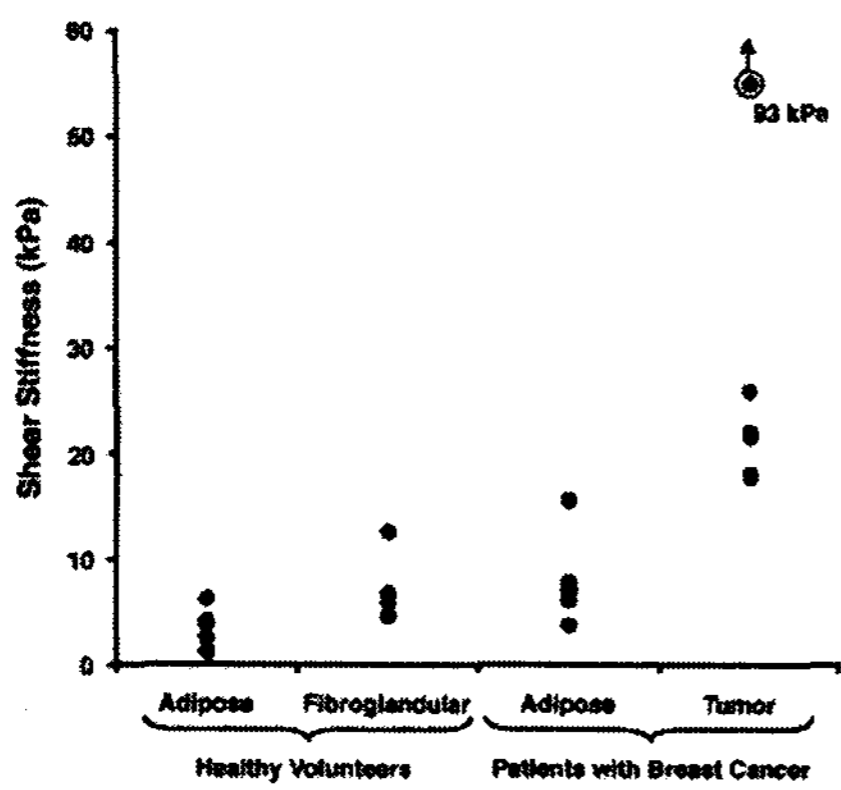


Figure 11. Non-invasive measurement for the assessment of liver fibrosis. (a) MRE from 21 year old healthy volunteer. (b) Graph distribution of liver stiffness in 12 healthy volunteers and 12 patients with chronic liver disease and varying degrees of liver fibrosis proved with biopsy result. (17)



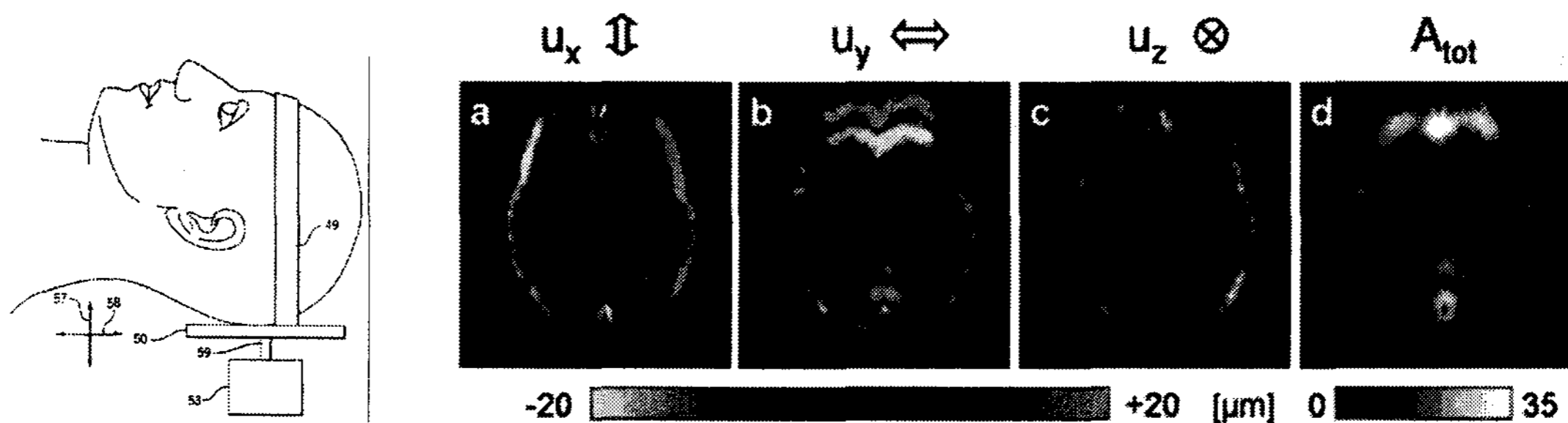
(a)

(b)



(c)

Figure 12. (a) MR elastography of the breast, (b) 43-year old woman with invasive ductal breast carcinoma in lateral breast, (c) MRE based shear stiffness of adipose and fibroglandular breast tissue (from volunteer series) and adipose tissue and breast carcinoma (from patient series) (18, 19)



(a)

(b)

Figure 13. (a) MRE of the brain, (b) Example of wave images and the corresponding total amplitude image for an image slice in transverse orientation. (Harnhabar, Brtaun, et. al. Acta-biomaterialia, 2007)

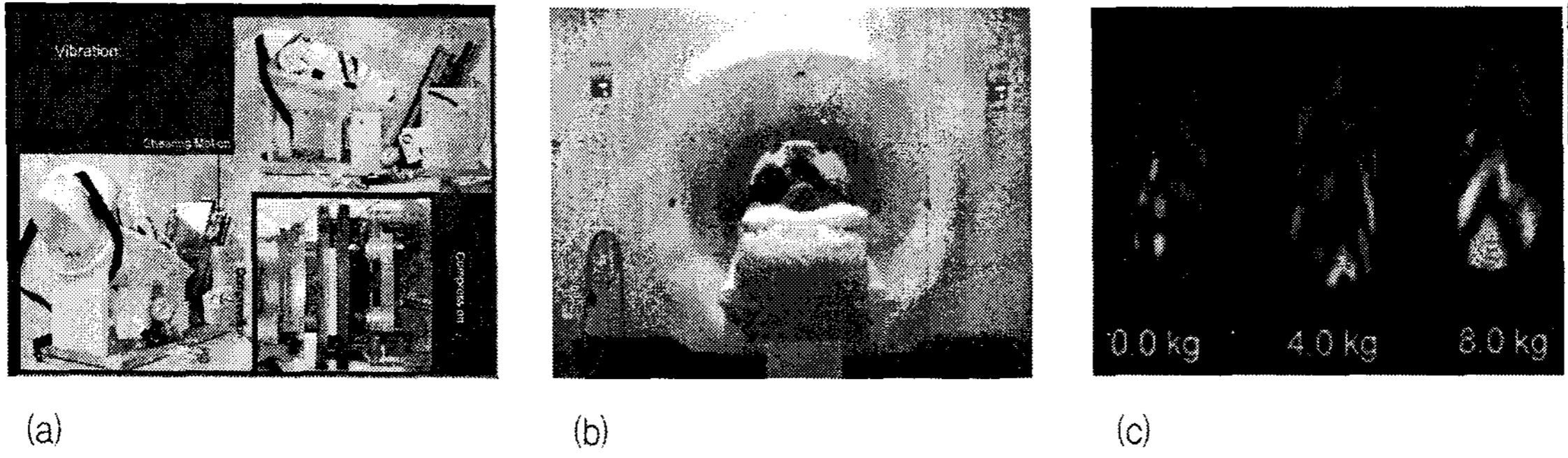


Figure 14. (a, b) Muscle load transducer and its application inside an MRI magnet, (c) Wave images obtained in a coronal plane through the biceps of a volunteer under loading conditions. Shear wavelength increases with load. (20)

참 고 문 헌

1. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-1713.
2. Muthupillai R, Ehman RL. Magnetic resonance elastography. *Nat Med* 1996;2(5):601-603.
3. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science* 1995;269(5232):1854-1857.
4. Braun J, Braun K, Sack I. Electromagnetic actuator for generating variably oriented shear waves in MR elastography. *Magn Reson Med* 2003;50(1):220-222.
5. Chan QC, Li G, Ehman RL, Grimm RC, Li R, Yang ES. Needle shear wave driver for magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2006;55(5):1175-1179.
6. Wu T, Felmlee JP, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL. MR imaging of shear waves generated by focused ultrasound. *Magn Reson Med* 2000;43(1):111-115.
7. Bieri O, Maderwald S, Ladd ME, Scheffler K. Balanced alternating steady-state elastography. *Magn Reson Med* 2006;55(2):233-241.
8. Lewa CJ, Roth M, Nicol L, Franconi JM, de Certaines JD. A new fast and unsynchronized method for MRI of viscoelastic properties of soft tissues. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(5):784-789.
9. Manduca A, Oliphant TE, Dresner MA, Mahowald JL, Kruse SA, Amromin E, Felmlee JP, Greenleaf JF, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: non-invasive mapping of tissue elasticity. *Med Image Anal* 2001;5(4):237-254.
10. Maderwald S, Uffmann K, Galban CJ, de Greiff A, Ladd ME. Accelerating MR elastography: a multiecho phase-contrast gradient-echo sequence. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(5):774-780.
11. Suga M, Matsuda T, Minato K, Oshiro O, Chihara K, Okamoto J, Takizawa O, Komori M, Takahashi T. Measurement of in-vivo local shear modulus by combining multiple phase offsets mr elastography. *Medinfo* 2001;10(Pt 2):933-937.
12. Papazoglou S, Rump J, Braun J, Sack I. Shear wave group velocity inversion in MR elastography of human skeletal muscle. *Magn Reson Med* 2006;56(3):489-497.
13. Park E, Maniatty AM. Shear modulus reconstruction in dynamic elastography: time harmonic case. *Phys Med Biol* 2006;51(15):3697-3721.
14. Romano AJ, Abraham PB, Rossman PJ, Bucaro JA, Ehman RL. Determination and analysis of

- guided wave propagation using magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2005;54(4):893-900.
15. Glaser KJ, Felmlee JP, Manduca A, Ehman RL. Shear stiffness estimation using intravoxel phase dispersion in magnetic resonance elastography. *Magn Reson Med* 2003;50(6):1256-1265.
 16. Oliphant TE, Manduca A, Ehman RL, Greenleaf JF. Complex-valued stiffness reconstruction for magnetic resonance elastography by algebraic inversion of the differential equation. *Magn Reson Med* 2001;45(2):299-310.
 17. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, Ehman RL. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240(2):440-448.
 18. Lorenzen J, Sinkus R, Lorenzen M, Dargatz M, Leussler C, Roschmann P, Adam G. MR elastography of the breast: preliminary clinical results. *Rofo* 2002;174(7):830-834.
 19. McKnight AL, Kugel JL, Rossman PJ, Manduca A, Hartmann LC, Ehman RL. MR elastography of breast cancer: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6):1411-1417.
 20. Papazoglou S, Braun J, Hamhaber U, Sack I. Two-dimensional waveform analysis in MR elastography of skeletal muscles. *Phys Med Biol* 2005;50(6):1313-1325.
 21. Kemper J, Sinkus R, Lorenzen J, Nolte-Ernsting C, Stork A, Adam G. MR elastography of the prostate: initial in-vivo application. *Rofo* 2004;176(8):1094-1099.
 22. Goss BC, McGee KP, Ehman EC, Manduca A, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of the lung: technical feasibility. *Magn Reson Med* 2006;56(5):1060-1066.
 23. Othman SF, Xu H, Royston TJ, Magin RL. Microscopic magnetic resonance elastography (microMRE). *Magn Reson Med* 2005;54(3):605-615.
 24. Hardy PA, Ridler AC, Chiarot CB, Plewes DB, Henkelman RM. Imaging articular cartilage under compression--cartilage elastography. *Magn Reson Med* 2005;53(5):1065-1073.