확산텐서영상 (DT-MRI : Diffusion Tensor Imaging)

박해정
연세대학교 영상의학과

강의목표
1. 확산텐서영상의 측정원리를 이해한다. 2. 확산텐서영상의 정량적 평가 기법을 이해한다. 3. 신경다발추적 및 응용에 대해 이해한다.

Ⅰ. 서론

확산강조 자기공명영상(DWI: Diffusion Weighted Imaging)은 물 분자의 확산성을 생체 내에서 정량화 함으로서 생체 조직의 생리학적 특성과 이상 유무를 판단하는 자기공명영상 기법의 한 종류이다. 대뇌에서의 물분자의 확산은 물분자가 놓여 있는 대뇌 조직의 구성에 따라 달라지게 된다 (그림 1). 예를 들어 뇌척수액과 같은 액체에서의 물 분자는 모든 방향에 대해 같은 확률로 확산되는 등방성 확산 형태를 보인다. 그러나 말이집 신경 섬유 (myelinated nerve fiber) 다발에서는 뇌신경이나 말이집(myelin sheath)과 같이 방향성을 가진 구성 요소들로 인하여 물 분자들은 축삭의 수직 방향으로의 움직임에 제한을 받고 신경섬유에 평행한 방향으로 움직이는 비등방성 확산을 하게 된다. 대뇌 회질에서는 축삭, 가지돌기, 세포체가 겉질층을 따라 서로 복잡하게 연결되어 있기 때문에 물 분자의 자유로운 확산에는 제약이 있지만 전체적으로 등방성을 가지게 된다. 대뇌에서의 확산 영상을 통해 우리는 특정 조직에서의 확산성과 나아가서는 해부학적인 연결 관계에 대한 정량화된 정보를 얻을 수 있는데, 이번 강의에서는 확산강조영상의 삼차원적 확장이라고 할 수 있는 확산텐서영상(DTI: Diffusion Tensor Imaging)의 기본 원리를 이해하는데 중점을 두고 확산텐서영상의 최신 기법 및 각종 임상 질환에 대한 적용 가능성을 간단히 소개할 것이다.

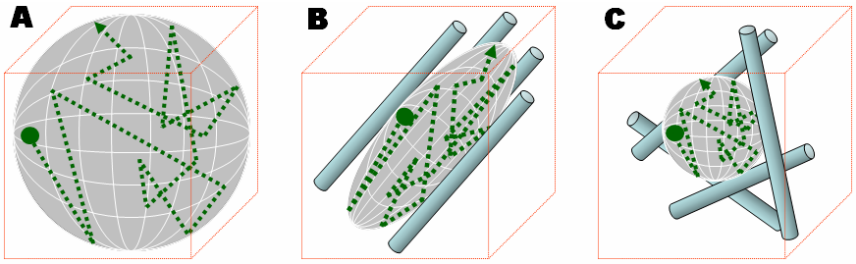

그림 1. 생체 내에서 물 분자의 확산. (a) 등방성 확산, (b) 방향성을 가진 조직에서의 비등방성 확산, (c) 복잡한 조직 내에서의 확산.

Ⅱ. 확산강조영상

A. 확산 신호의 검출

확산강조영상 측정 기법에는 여러가지가 있지만 기울기에코(gradient-echo)와 스핀에코(spin-echo)를 이용한 방법을 통해서 주로 사용한다. 기울기에코 기법에서는 세기와 지속 시간은 같지만 서로 반대 방향의 기울기를 가지는 두 개의 확산강조 경사 자장을 가해줌으로 확산을 측정하고, 스핀에코 기법에서는 서로 같은 방향을 가지는 확산강조 경사자장을 180° RF 펄스의 전후에 대칭이 되는 시점에서 가해줌으로 확산을 측정한다 (Stejskal and Tanner, 1965)(그림 2). 기울기 에코와 스핀 에코는 기본적으로 같은 원리로 확산을 검출하게 되나 스핀에코 기법에서는 확산 경사 자장의 방향을 같이 하되 180° RF 펄스를 가함으로 스핀의 방향을 역전시킴으로 기울기 에코에서의 반대 경사자계 효과를 만들어 내는 것이다.

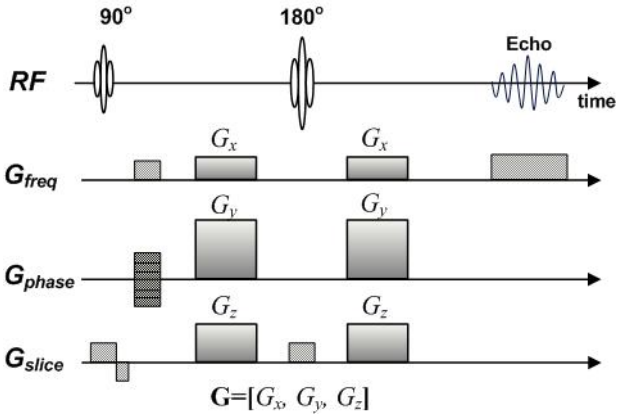

그림 2. 스핀에코에 의한 확산텐서영상 신호

일반적인 구조 영상측정에서는 스핀의 위치가 측정기간 동안 변하지 않는다는 가정에서 영상을 얻게 되나 확산강조영상은 스핀의 위치가 확산에 의해 변화할 경우에 발생하는 신호 감쇄를 이용하게 된다. 확산경사자장이 가해지고 난 이후 일정한 확산 시간 Δ 동안 각 스핀의 위치는 불규칙적으로 변할 수 있고 각 스핀의 움직인 경로에 따라 원 위치와 다른 속도의 회전을 하게 된다. 그 결과 두번째 경사자장이 가해지고 난 이후에도 스핀간에는 동일한 위상으로 회복되지 못하게 되어 이로 인해 검출되는 자기 공명 신호의 세기는 스핀들간의 위상 차이로 인하여 경사 자장을 가해주기 전보다 감쇄하게 된다.

B. 확산 계수의 측정

물 분자의 확산에 의한 자기 공명 신호의 감쇄에 대한 모델은 스핀에코 기법을 사용하여 1965 년 처음으로 소개되었는데 (Stejskal and Tanner, 1965), 확산경사자장을 부여하여 얻어진 확산 강조 신호 S와 확산경사자장을 부여하지 않고 얻어진 비확산 강조 신호 S_0 간의 관계식은 다음과 같다.

$$S = S_0 \exp(-\mathbf{b}D) \qquad (1)$$
$$\mathbf{b} \equiv \gamma^2 |\mathbf{G}|^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

여기서 b값은 사용자에 의해 결정되는 확산경사자장의 자장 경사의 세기(G)와 지속시간(δ), 그리고 확산 시간 간격(Δ)에 의해 정의되고 그 방향은 3 차원 벡터로서 표현된다. 비확산 강조 신호 S_0는 확산경사자장이 없을 때의 자기 공명 신호이며 최종적으로 확산 계수 D가 경사자장의 방향에 대한 물 분자의 확산성을 반영한다. 확산강조영상을 통해 구해진 확산 계수는 순수한 물분자의 확산 외에도 다른 요소들이 포함되어 있고 방향에 따라 그 값이 달라질 수 있기 때문에 일반적으로 겉보기 확산 계수(ADC: apparent diffusion coefficient)라고 불린다. 확산강조영상의 전체 복셀에 대해 ADC 값을 구하여 생체 조직의 확산 특성을 나타내는 또 다른 영상을 만들 수 있는데 임상적으로 중요한 정보를 제공한다(Le Bihan et al., 1986). 확산강조영상에서 구해진 겉보기 확산 계수 ADC는 일반적으로 확산 계수 D와 혼용하여 사용되곤하는데 중요한 것은 가해진 경사자계의 방향에 따른 확산 계수로 이해해야 할 것이다. 다음과 같이 서로 크기가 다른 b값을 가지는 2 개 이상의 확산강조영상을 이용하여 확산 계수 D를 구하는 것이 가능하다.

$$S(b_0) = S_0 \exp(-b_0 D) \qquad (2)$$
$$S(b_1) = S_0 \exp(-b_1 D)$$
$$D = -\frac{1}{b_1 - b_0} \ln\left(\frac{S(b_1)}{S(b_0)}\right)$$

여기서 확산 계수 D는 서로 다른 b값을 가지는 확산 강조 영상 신호의 로그값 기울기로서 이해할 수 있다. 그러므로 확산계수를 구하기 위해서는 최소한 서로 다른 b 값이 필요한데 일반적으로b=0 인 확산강조영상, 즉 확산강조경사자계를 주지 않았을때에 얻어진 기준 영상 S_0와 특정 b값(일반적으로 1000 sec/mm2 정도)을 가지는 확산강조영상을 얻음으로 경사자계가 가해진 방향에 대한 확산계수를 구하고 있다.

Ⅲ. 확산텐서영상

3 차원 공간에서의 확산을 표현하기 위해서는 삼차원 좌표축 방향의 확산 계수(Dxx, Dyy, Dzz) 뿐 만 아니라 추가적으로 공분산 확산 계수(D_{xy}, D_{xz}, D_{yz})를 구해야만 하는데 이렇게 해서 얻어진 정보로 나타내어진 3 차원 확산을 수학적으로 표시할 때 3×3 대칭 행렬의 텐서를 사용하고 있다.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \tag{3}$$

즉 x-축, y-축, z-축 방향뿐 만 아니라 xy-방향, yz-방향, xz-방향으로의 확산 계수를 구해야만 3 차원 공간 상에서의 확산을 올바르게 표현할 수 있다. 여기서 확산계수 $D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$ 로 대칭 행렬을 구성한다. 그러므로 이러한 확산계수를 구하기 위해서는 최소한 6 방향 이상에서의 확산강조영상을 측정해야 한다.
수식 (2)에서 확산 텐서 D의 6 개 확산 계수를 구하기 위해서는 각기 다른 방향의 6 개 확산가중영상(S_1~S_6)과 확산가중이 되지 않은 기준 영상(S_0)을 포함하여 총 7 개의 영상이 필요하다.

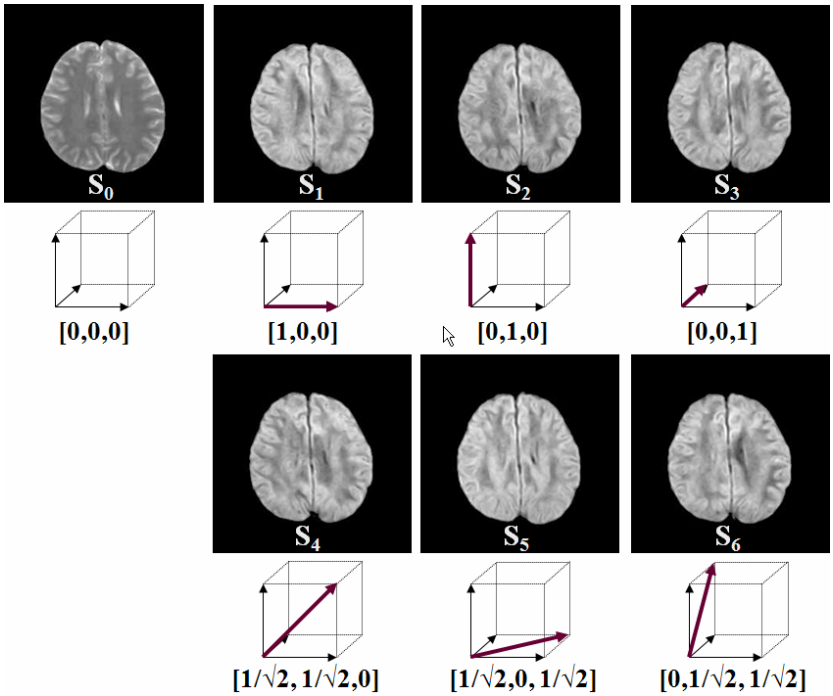

그림 3. 확산강조 영상의 예. 확산 비강조영상(S_0)과 6 방향의 확산강조영상(S_1~S_6)이 사용되었다.

그림 (3)은 확산 텐서를 구하기 위해 얻어진 7 개 확산 영상의 예를 보이고 있다. 기준 영상 S_0와 미리 정의된 확산 가중치 b_1~b_6에 따라 각기 다른 방향의 확산강조영상 S_1~S_6을 측정한 데이터로부터 6 개의 확산 계수를 선형 방정식의 해로서 유도할 수 있다.

C. 확산텐서의 정량화 및 가시화

텐서는 본질적으로 다차원 정보를 포함하는 물리량인데 다음과 같은 수학적 과정을 통하여 고유벡터(eigenvector)와 고유치(eigenvalue)로 분해할 수 있고 이를 그림 4 에서와 같이 타원형으로 모델을 세울수 있다.

그림 4 에서 e_1~e_3은 고유벡터이고 각각에 해당하는 λ_1~λ_3는 각 고유벡터에 대한 고유치이다. 확산텐서에서 λ_1~λ_3는 각각의 고유벡터 방향으로의 확산성을 의미한다. 각 고유치들은 크기 순서대로 정렬하여 표현되고 ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$), 가장 큰 고유치 λ_1에 대응하는 고유벡터 e_1의 방향을 확산의 주 방향(principal direction)이라 하며 대뇌 백질을 추출해 낼 때 중요한 정보로서 사용된다.

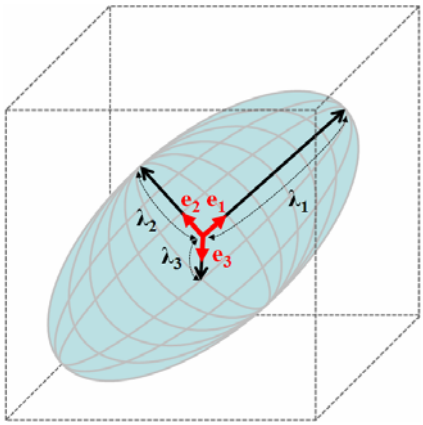

그림 4. 확산 텐서의 고유벡터(e_1~e_3)와 고유치(λ_1~λ_3).

확산텐서가 제공하는 정보는 해당 위치에서의 확산의 크기, 확산의 모양 및 확산의 방향이다. 확산의 방향은 고유벡터(e1)에 의해 결정되고 확산의 크기와 모양은 고유치를 이용하여 정의할수 있다. 확산텐서의 고유치는 생체 조직의 확산 방향, 가해진 경사 자장, 실험 좌표의 방향 등에 상관 없이 일정하기 때문에 확산 특성을 정량화 하는데 중요하게 사용된다. 고유치를 사용하여 확산 특성을 나타낼 때 평균 ADC 와 비등방성(anisotropy) 두 가지가 가장 많이 사용된다.

1. 평균 확산계수 (ADC: apparent diffusion coefficient)

평균 ADC 는 각 다음과 같은 수식에 의해 계산된다.

$$\langle ADC \rangle = Trace(\mathbf{D})/3 = \left(D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}\right)/3 = \left(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3\right)/3 = \langle \lambda \rangle \quad (4)$$

등방성 확산의 경우 평균 ADC 는 임의의 한 방향에 대해 구한 ADC 의 값과 같다. 평균 ADC 는 확산의 크기를 나타내는 지표일 뿐 확산이 얼마나 방향성을 가지는 지는 나타내지 않는다.

2. 비등방성 지수 (Anisotropic index)

확산 텐서가 표현하는 타원이 얼마나 방향성을 가지는 지를 나타내는 것이 비등방성 값이 된다. RA(relative anisotropy)와 FA(fractional anisotropy)가 널리 사용되는 확산 비등방성 값의 대표적인 예인데 최근에는 FA 가 주로 사용되고 있다(Basser and Pierpaoli, 1996).

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}}{\sqrt{2}\sqrt{\lambda_1^{\,2} + \lambda_2^{\,2} + \lambda_3^{\,2}}} \quad (5)$$

FA의 값이 0 일 경우 확산 텐서는 등방성 확산($\lambda_1=\lambda_2=\lambda_3$)으로 생각할 수 있고, 값이 1 일 경우는 아주 가느다란 바늘과 같이 확산 텐서에 단지 비등방성 확산만 존재하는 것으로 간주 할 수 있다 ($\lambda_2=\lambda_3=0$).

Ⅴ. 신경경로추적기법(Tractography)

앞 장에서 언급하였듯이 확산텐서는 각 복셀의 위치에서 확산의 주 방향 정보를 제공한다. 삼차원 대뇌 공간에 분포하는 신경 다발의 연결성을 보기 위해서는 각 복셀의 텐서가 주는 주요 방향 정보를 이용하여 신경다발을 재구성하는 기법이 필요하다. 확산의 방향을 기반으로 신경다발의 경로를 추적하는 기법을 트랙토그래피(tractography)라 하는데 이는 확산 텐서에서 얻어진 확산의 주 방향이 실제 신경 다발의 방향과 일치한다는 가정에 근거한다. 확산텐서영상이 등장한 이후로 수많은 신경 경로 추적 기법이 개발되었다 (Basser et al., 2000; Conturo et al., 1999; Jones et al., 1999; Mori et al., 1999; Poupon et al., 2000). 본 연구 그룹에서 개발한 확산텐서분석 프로그램 DoDTI는 http://neuroimage.yonsei.ac.kr/dodti 에서 구할수 있다.
신경다발재구성 원리는 한 초기 점에서 출발한 유선이 현 지점에서 텐서의 가장 큰 고유 벡터를 구하고, 그 벡터의 방향으로 일정한 거리를 진행한 후 그 지점에서 다시 고유 벡터를 구하여 진행을 계속 반복함으로 경로를 재구성하는 것이다. 신경 경로 상의 위치 r 과 그 위치에서의 경로의 진행 방향 v 는 다음과 같은 관계식을 가진다.

$$\mathbf{r}_{s+1} = \mathbf{r}_s + h \cdot \mathbf{v}_s \qquad (6)$$

즉 신경 경로의 다음 위치는 현재 위치에서 특정 벡터의 방향으로 일정한 간격 h 만큼 이동함으로 구해질 수 있다. 각 위치에서의 진행 방향 v 를 구하는 방식에 따라 Euler 방식과 Runge-Kutta 기법이 있는데 그림 5 에서는 이러한 신경다발경로추적에 의해 생성된 신경다발이다.

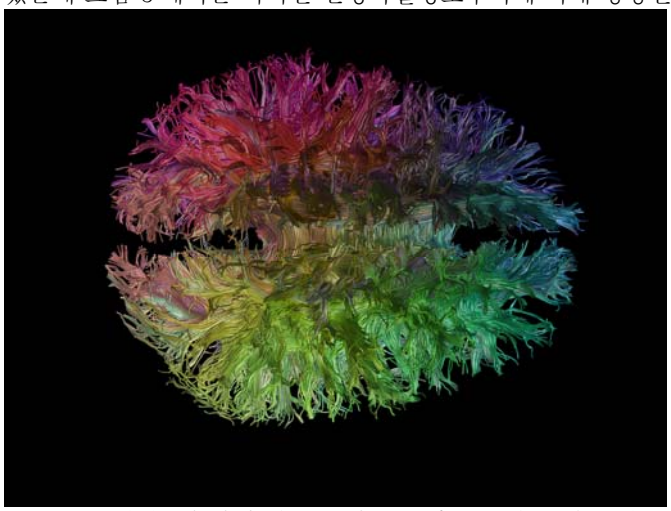

그림 5. 신경경로추적에 의해 생성된 대뇌 백질의 전체 신경다발

Ⅵ. 확산텐서영상의 고려사항 및 응용

확산 텐서에 영향을 줄 수 있는 요소로는 생체 조직의 구조, 성분, 및 확산 특성 등이 있기 때문에 확산텐서영상을 통해 얻어진 비등방성 등의 확산 지수는 염증(implammation), 말이집탈락(demyelination), 축삭 손실(axonal loss), 재구성(reorganization), 세포독성부종(cytotoxic edema), 종양에 의한 백질 조직의 침윤(infiltration) 등을 분석할 때 유용하게 사용될 수 있다. 또한 허혈(ischemia), 외상(trauma), 종양(tumor), 국소성 간질(focal epilepsy), 다발성 경화증 (multiple sclerosis), 알츠하이머병 (Alzheimer’s disease), 정신분열병 (schizophrenia) 등의 질환과 정상 대뇌의 발달(development), 노화(aging) 연구에도 적용이 가능하다. 복셀 단위의 확산 지수에서 더 나아가 경로 추적

기법을 통해 구한 신경 다발이 대뇌 연구에 점점 더 많이 사용되고 있는데 종양(tumor), 손상(lesion)과 관련된 뇌수술 계획 (Clark et al., 2003; Mori et al., 2002; Park et al., 2004), 신생종양(neoplasm), 변성(degeneration), 월러 변성(Wallerian degeneration), 소아의 뇌 이상, 뇌성마비(cerebral palsy), 백질연화증(periventricular leukomalacia) 등에 성공적으로 사용되었다. 그림 (13)은 몇가지 질환에 대한 신경 다발의 분석 기법이 적용된 사례를 보여주고 있다.

지금까지 확산텐서영상의 원리, 분석 방법 및 응용 분야에 대해 소개하였다. 확산텐서영상은 대뇌 백질을 생체 내에서 분석할 수 있는 유일한 기법으로 그 가능성이 매우 크다고 할 수 있다. 또한 PET, fMRI 등의 기능 영상과 결합하여 대뇌의 연결성을 분석하는 수많은 연구가 활발히 진행되고 있는 분야이기도 하다. 현재 몇가지 기술적인 한계가 있기는 하지만 최신 기법이 계속해서 소개되면서 확산텐서영상의 임상적 적용이 점차 확대되고 있다. 영상 획득 방법과 분석 기법이 더 발전할수록 대뇌 백질과 관련된 질환을 분석하는데 확산텐서영상은 더 많이 사용될 것이다.

참고문헌

Basser, P.J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., Aldroubi, A., 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. Magn Reson Med 44, 625-632.

Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson B 111, 209-219.

Clark, C.A., Barrick, T.R., Murphy, M.M., Bell, B.A., 2003. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? Neuroimage 20, 1601-1608.

Conturo, T.E., Lori, N.F., Cull, T.S., Akbudak, E., Snyder, A.Z., Shimony, J.S., McKinstry, R.C., Burton, H., Raichle, M.E., 1999. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 96, 10422-10427.

Jones, D.K., Simmons, A., Williams, S.C., Horsfield, M.A., 1999. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. Magn Reson Med 42, 37-41.

Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 161, 401-407.

Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P., van Zijl, P.C., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. Ann Neurol 45, 265-269.

Mori, S., Frederiksen, K., van Zijl, P.C., Stieltjes, B., Kraut, M.A., Solaiyappan, M., Pomper, M.G., 2002. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. Ann Neurol 51, 377-380.

Stejskal, E.O., Tanner, J.E., 1965. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. J Chem Phys 42, 288-292.