

확산계수의 이방성을 이용한 자기공명 신경망조영술

이수열* · 문치웅** · 임태환***

=Abstract=

Magnetic Resonance Neurography Using the Anisotropy of Diffusion Coefficients

Soo Yeol Lee* · Chi-Woong Mun** · Tae Hwan Lim***

A magnetic resonance neurography technique for exclusive imaging of nerve networks is proposed. In the proposed technique, the anisotropy of diffusion coefficients of the molecules inside nerve cells was utilized to effectively suppress the magnetic resonance signal radiating from ones other than nerve tissues. Two images were obtained with diffusion weighting magnetic field gradients applied in the parallel and perpendicular directions with respect to the nerve orientation. One image was then subtracted from the other to form the neurogram. Experimentally obtained neurograms of the squid are presented.

Key words : Neurography, Magnetic resonance, Diffusion, Anisotropy

서론

자기공명영상법(MRI: Magnetic Resonance Imaging)은 1970년대 초 개발된 이래로 비약적인 발전을 거듭하여 현재에는 일반적인 스핀밀도영상(spin density imaging)뿐만 아니라 유속영상(flow imaging), 확산영상(diffusion weighted imaging), 자기공명혈관조영술(MRA: Magnetic Resonance Angiography) 등의 특수영상법들도 개발이 되어 임상에 널리 응용이 되고 있다. 특히 자기공명혈관조영술은 기존의 X-선을 이용한 혈관조영술을 대체할 수 있는 새로운 영상법으로 최근 주목을 받고 있다. 기존의 X-선을 이용한 혈관조영술은 심혈관계의 질병진단에 매우 유용한

정보를 제공하면서도 인체에 매우 해롭다는 문제점이 있기 때문에 자기공명혈관조영술의 임상적인 응용은 급속히 신장될 전망이다.

인체내 신경망은 언급할 필요가 없이 중요한 기능을 담당하고 있어 혈관조영술과 같이 신경망을 영상화하는 기술은 임상적인 측면에서 매우 필요하다. 신경망을 영상으로 볼 수 있게 되면 신경의 병적인 결함을 보다 정확하게 진단할 수 있고 또한 신경 및 그 주위에 대한 수술을 하거나 전제 및 자체로 신경을 자극하여 신경기능을 진단하는 경우 여러가지 형태의 사전 계획을 세울 수 있을 것이다. 이와 같이 신경망조영술의 의학적인 필요성은 크게 있었지만 기존의 X-선 촬영장치나 핵의학 영상장치의 경우 신

* 건국대학교 의과대학 의공학학과
* Dept. of Biomedical Engineering, Konkuk University
** 아산생명과학연구소 NMR연구실
** NMR Lab., Asan Institute for Life Sciences
*** 울산대학교 의과대학 진단방사선과
*** Dept. of Radiology, College of Medicine, University of Ulsan
† 이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.
통신저자: 이수열, (380-701)충북 충주시 단월동 322, Tel. (0441) 40-3764, Fax. (0441) 848-0620

경망은 혈관에서와 같이 조영제를 투입하기가 힘들어 이 장치들을 이용한 신경망조영술의 개발은 미진하였다.

본 논문에서는 자기공명영상장치를 이용하여 신경망을 조영하는 기법을 소개하였다. 최근에 자기공명영상장치를 이용하여 신경망을 영상화하려는 시도는 많이 소개되고 있으나 아직 그 연구 결과는 미미한 형편이다^{1, 2, 3)}. 본 논문에서는 자기공명현상 중에서 자기공명신호를 방출하는 분자들의 확산(diffusion)이 자기공명신호에 미치는 영향을 이용하여 신경망을 조영하는 기법에 관해 탐구하였다. 확산현상이 자기공명신호에 미치는 영향은 오래 전부터 알려져 있어 이를 이용한 자기공명영상기법들도 많이 개발되어 있다. 최근에는 확산현상이 세포에서와 같이 공간적으로 단절된 곳에서 일어나고, 공간적으로 단절된 모양이 구형이 아닐 경우 야기되는 확산계수의 이방성(anisotropy)을 자기공명영상에서 발견하고 이를 이용하려는 시도가 많이 보고되고 있다^{1, 2, 4, 5)}. 본 논문에서는 신경세포의 일부이면서 신경신호의 전송선 역할을 하는 축색돌기(axon)의 구조가 실과 같은 일차원적 구조이면서 수초(myelin)에 싸여 있어 축색돌기내 확산계수의 이방성이 크다는 점을 이용하여 신경망을 2차원적으로 조영하는 방법을 소개하였다.

본 논문에서 제안한 방법으로 아직 인체실험 결과까지는 얻지 못했으나 신경에 관한 연구에 많이 쓰이는 오징어 사체에 대해서 신경망영상(neurogram)을 실험적으로 얻었으며 이를 제시하였다.

확산의 자기공명신호에 대한 영향

자기공명신호는 핵스핀들이 위치한 곳의 자계 세기에 비례하는 주파수의 전자파를 이 핵스핀들이 발생시킴으로써 형성된다. 따라서 어느 특정한 위치의 핵스핀이 이동하지 않고 그 위치에 정지하고 있다면 그 위치의 자계세기에 비례하는 주파수의 전자파를 계속하여 방사할 것이다. 그러나 액체 상태로 있는 분자들은 열에너지에 의해서 항상 무작위한 방향으로 확산운동을 하게됨으로 한 핵스핀에 의해서 발생되는 전자파의 주파수는 그 핵스핀이 운동하면서 경험하는 자계의 세기에 따라 시간적으로 변화하게 된다. 무수히 많은 핵스핀들이 방사하여 형성되는 자기공명신호는 이 확산운동의 영향에 의해서 감쇄현상이 발생하게 된다^{6, 7)}. 자기공명신호의 감쇄는 아래의 식으로 표현된다.

$$S = S_0 \exp[-\gamma^2 G^2 D \delta^2 (\Delta - \delta/3)] \quad (1)$$

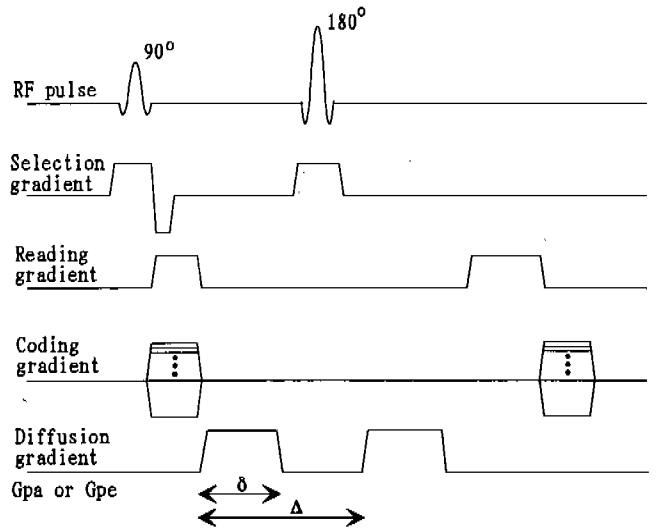


그림 1. 신경망조영을 위한 자기공명영상 펄스열
Fig. 1. MR imaging pulse sequence for the neurography

여기서 S_0 는 확산영향이 없는 상태의 신호의 크기를, S 는 확산영향에 의해 감쇄된 신호의 크기를, γ 는 원자핵의 자기회전을(gyromagnetic ratio)을, D 는 분자의 확산계수를, G 는 확산영향을 유발하기 위해 인가한 확산경사자계(diffusion weighting magnetic field gradient)의 세기를, 그리고 δ 와 Δ 는(그림 1)에 나타난 펄스열에서와 같이 확산경사자계펄스의 폭과 이들 펄스사이의 간격을 각기 나타낸다.

위에서 언급한 확산은 분자들이 무한히 넓은 공간에서 아무런 제약을 받지 않고 확산운동을 하는 상황을 가정한 것이다. 그러나 생체내 세포에서는 세포내 체액을 세포막이 공간적으로 둘러싸고 있기 때문에 세포내에서는 분자들이 자유로운 확산운동을 하지 못하게 된다. 이와 같은 상황하의 확산을 제한된 확산(restricted diffusion)이라 하며 제한된 확산의 영향은 자유공간에서의 확산의 영향과 마찬가지로 자기공명신호의 감쇄를 유발하지만 그 감쇄정도가 작아지게 된다. 일반적으로 아래에 주어진 아인슈타인의 관계식에 의해서 결정되는 분자의 평균자승이동거리 $\langle x^2 \rangle$ 이

$$\langle x^2 \rangle = [2D(\Delta - \delta/3)]^{1/2} \quad (2)$$

확산을 제한하는 구조물 크기의 절반 보다 작으면 자유확산을 하는 상황으로 보고 그렇지 않으면 제한된 확산을 하는 상황이라고 생각할 수 있다⁹⁾.

생체내 세포의 모양은 구모양의 등방성 형태를 갖기 보다는 세포의 기능에 따라 여러가지 형상을 갖는다. 특히 신경세포 부분 중 신경신호의 전송선 역할을 하는 축색돌기는 이것이 진행되는 방향으로 길이가 수십cm까지 될 수 있지만 이것의 직경은 포유동물의 경우 가장 큰 것이 약 20 μm 정도로 가느다란 실모양의 1차원적인 구조를 가지고 있다⁸⁾. 따라서 축색돌기가 진행되는 방향으로 그 길이가 분자들의 평균자승이동거리 보다 훨씬 길어 자유확산을 한다고 가정할 수 있지만 축색돌기의 진행방향과 수직인 방향으로 세포막이 둘러싸고 있어 제한된 확산을 하는 상황을 만들 수 있게 된다. 그러므로 신경세포내 확산에 의해 야기되는 신호의 감쇄 정도를 축색돌기의 진행방향과 평행 및 수직인 방향으로 크게 차이가 나게 할 수 있음을 알 수 있다. 인체 팔부분에 있는 정중신경(median nerve)의 경우 확산경사자계의 세기가 10 Gauss/cm, δ 이 10 msec, 그리고 Δ 가 20 msec일 때 수평 및 수직방향으로의 확산영향의 차이가 약 3배가 된다는 보고도 있었다¹⁾.

신경망조영을 위한 영상변수들의 결정

신경망조영을 위한 자기공명영상 펄스열을 <그림 1>에 나타내었다. 확산의 영향을 나타나게 하기 위해서는 확산경사자계 펄스를 긴 시간동안 인가해야 함으로 주자계의 비균일성에 의한 영향을 자동 보상해주는 스핀에코(spin echo) 영상기법을 채택하였다. 그림에서 G_{pa} 및 G_{pe} 는 자기 신경세포의 진행방향과 평행 및 수직인 방향으로 인가한 확산경사자계를 나타낸다. 확산경사자계는 180° 고주파펄스를 중심으로 대칭적으로 인가하였기 때문에 자기공명신호의 위상에는 영향을 주지 않고 진폭에만 영향을 주게 된다.

본 논문에서는 인체내 신경망조영에 대한 전단계로 오징어의 신경망에 대한 조영을 시도하였다. 오징어를 선택한 이유는 오징어가 상대적으로 짧은 신경다발을 가지고 있어 신경에 관한 연구에 가장 많이 쓰이는 동물시료이기 때문이다. 오징어의 신경망 분포도를 <그림 2>에 나타내었다. 반복적인 실험을 용이하게 할 수 있도록 <그림 2>의 중앙 부분에 사각형으로 표시한 것처럼 내장신경(visceral nerve)이 있는 부분을 도려내어 포르말린 용액에 담구었다.

신경망조영에 적합한 에코시간 TE(echo time) 및 반복시간 TR(repetition time)을 결정하기 위해 오징어의 신경세포 및 근육세포에 대한 스핀격자완화시간(spin-lattice

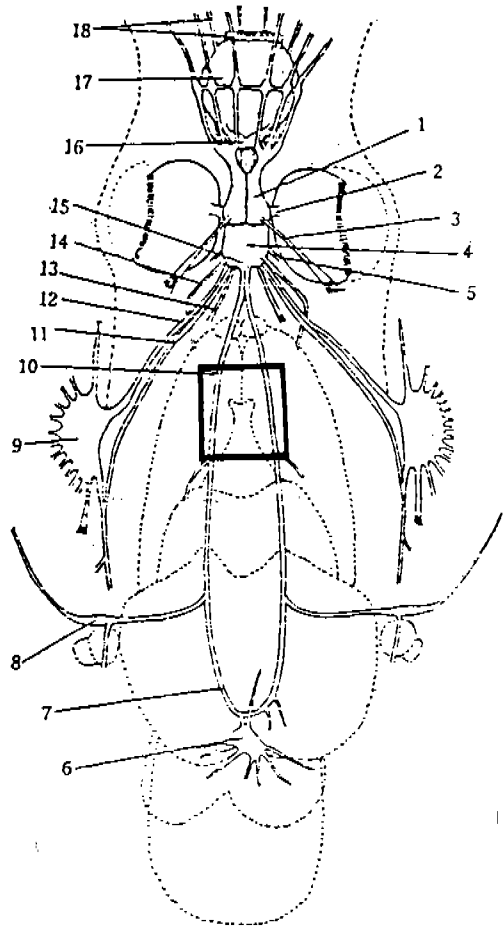


그림 2. 오징어의 신경망 분포도
Fig. 2. Nerve network of the squid

relaxation time) T_1 과 스핀스핀완화시간(spin-spin relaxation time) T_2 에 대하여 조사하였다. 사용한 오징어 팬텀의 모양을 <그림 3>(a)에 나타내었다. 이 그림은 <그림 2>의 중앙부분 사각형내에 있는 두 신경중 한 신경을 따라 수직으로 자른 단면을 보여 주고 있다. 자기공명영상은 내구경이 30 cm인 4.7 Tesla 초전도전자석 자기공명영상장치를 이용하여 실행하였다. T_1 과 T_2 를 구하기 위해 스핀에코 펄스열을 사용하였으며 TE 및 TR을 변화하면서 각 부위의 신호를 계속하였다. 신호의 크기를 계속한 부위들(근육조직, 신경조직, 포르말린)의 위치를 <그림 3>(b)의 자기공명영상 위에 사각형의 커서로 각기 나타내었다. <그림 4>(a)에 TR의 변화에 따른 각 부위의 신호크기 변화를 나타내었다. 이 결과로 커브피팅(curve fitting)을 한 결과 신경조직, 근육조직, 그리고 포르말린의 T_1 값은 각기 1.73 sec, 1.84 sec, 2.41 sec임을 알 수 있었다. 그리고 <그림 4>(b)에

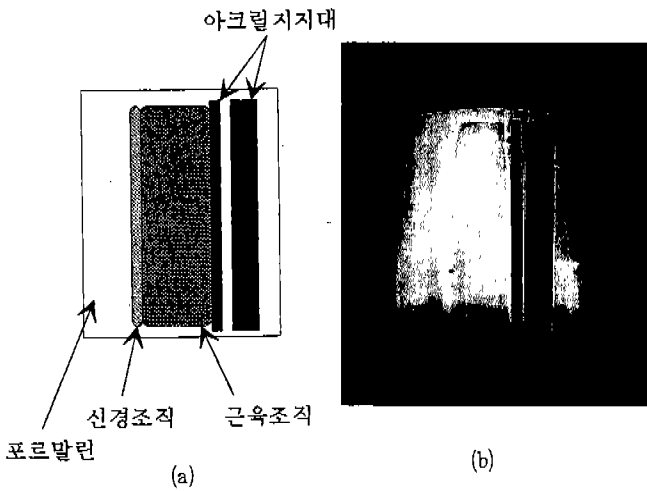


그림 3. (a) 오징어 팬텀의 구조
(b) 영상신호 측정 부위를 알려주는 자기공명영상
Fig. 3. (a) Structure of the squid phantom
(b) The MR image showing the region of interest for signal intensity measurements

TE의 변화에 따른 각 부위의 신호크기 변화를 나타내었다. 이 결과로 커브피팅을 한 결과 신경조직, 근육조직, 그리고 포르말린의 T₂ 값은 각기 43 msec, 33 msec, 56 msec임을 알 수 있었다. 여기서 알 수 있는 것은 T₁값의 경우 신경조직과 근육조직이 거의 같은 값을 갖기 때문에 T₁에 의한 영상의 대조는 매우 빈약하다는 것이다. 반면, T₂의 경우에는 신경조직의 T₂값이 근육조직의 T₂값에 비해 상당히 길기 때문에 에코시간을 길게 하여 T₂에 의한 영상의 대조를 크게 하는 것이 신경망영상을 얻는데 바람직하다는 것을 알 수 있다.

실험결과 및 이의 고찰

자기공명 신경망조영은 내구경이 30 cm인 4.7T 초전도 전자석 자기공명영상장치(스위스 Bruker 사 제품)를 이용하여 실행하였다. (그림 1)에 보인 펄스열을 사용하여 오징어 팬텀에 대한 영상을 획득하였다. 고주파코일은 신호대잡음비를 높이기 위해 시료크기에 맞게 구리판으로 만든 원통형(solenoid type) 고주파코일을 사용하였다. 근육조직에 대비하여 신경조직에서 발생하는 신호를 상대적으로 크게 하기 위하여 에코시간을 길게 하여 80 msec로 하였다. 그리고 반복시간 TR은 1540 msec로 하였다. (그림 5) (a)는 확산경사자계를 인가하지 않고 얻은 일반적인 스펙트럼 영상을 보여 주고 있다. 이 영상의 FOV는 40 mm,

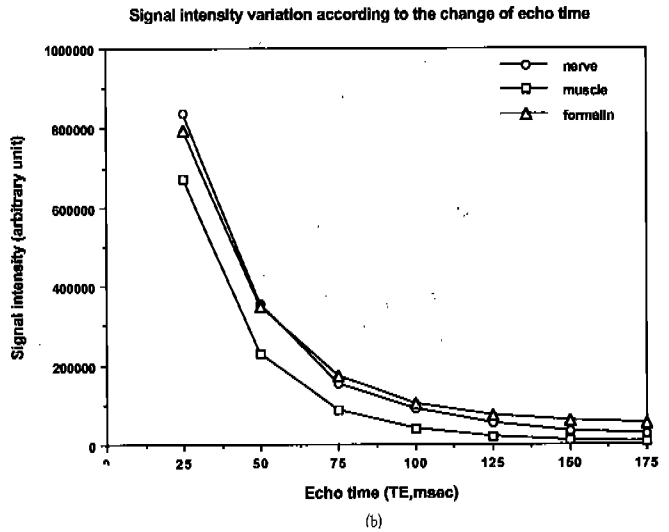
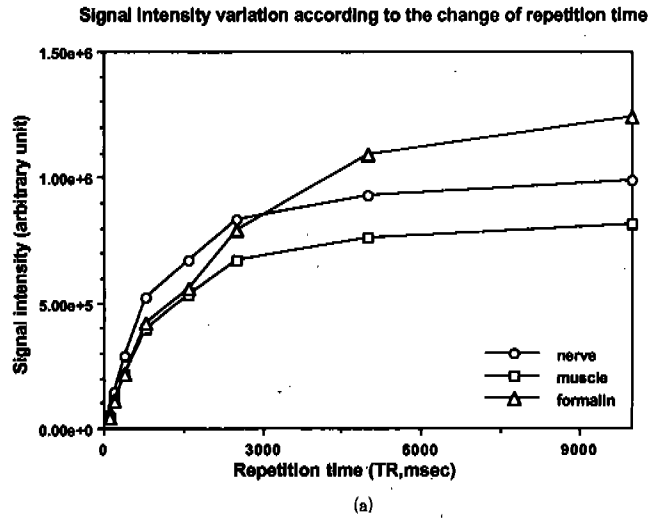


그림 4. (a) 반복시간에 대한 영상신호의 변화
(b) 에코시간에 대한 영상신호의 변화
Fig. 4. (a) Signal intensities with respect to the repetition time
(b) Signal intensities with respect to the echo time

화소수는 256 × 256, 슬라이스 두께는 1 mm이다. 이 영상에서 중앙의 검정색부분은 오징어의 뼈조직을, 그 양 옆의 흰부분은 내장신경을, 그리고 나머지 부분은 근육조직을 각기 보여 주고 있다. 예측한대로 근육조직에 비해 신경조직 영상의 세기가 큼을 알 수 있다. (그림 5) (b)와 (c)는 신경조직과 자기 수직 및 평행인 방향으로 확산경사자계를 인가하여 얻은 영상이다. 사용한 경사자계 펄스의 폭 δ는 13.5 msec였으며 경사자계 펄스 사이의 간격 Δ는 36 msec였다. 그리고 확산경사자계의 세기는 평행 및 수직인 방향으로 모두 10.9 Gauss/cm이었다. 이 값과 물분자의 확산계

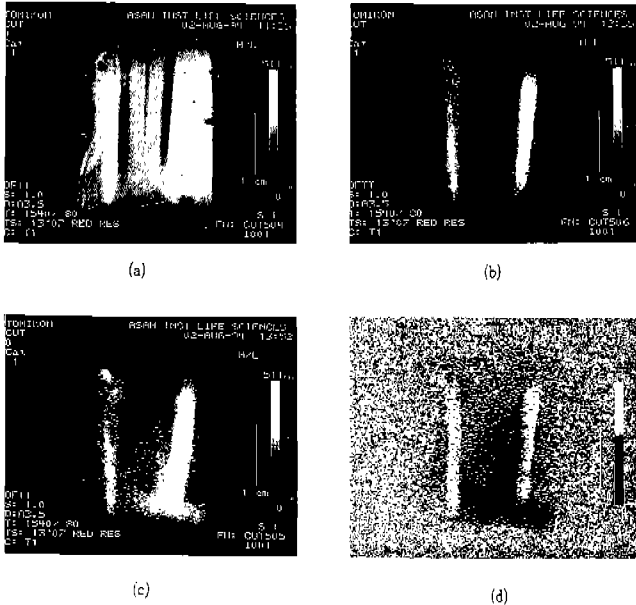


그림 5. (a) 오징어에 대한 T₂ 강화 영상
 (b) 확산경사자계를 수직방향으로 인가하여 얻은 오징어 영상
 (c) 확산경사자계를 수평방향으로 인가하여 얻은 오징어 영상
 (d) 오징어에 대한 신경망영상

Fig. 5. (a) T₂-weighted image of the squid
 (b) The squid image obtained with the diffusion gradient applied to the perpendicular direction
 (c) The squid image obtained with the diffusion gradient applied to the parallel direction
 (d) Neurogram of the squid

수 $D = 2.20 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ 를 식 [2]에 대입하여 분자들의 평균자승거리를 구하면 약 $12 \mu\text{m}$ 임을 알 수 있다. 대부분 신경조직의 직경이 수 μm 이하임을 생각하면 이와 같은 실험 조건은 제한된 확산을 충분히 야기한다고 말할 수 있다. 실제로 신경조직 영상의 경우 확산계수의 이방성 때문에 확산경사자계를 신경의 진행방향과 수직인 방향으로 인가했을 때 신호감쇄의 정도가 작다는 것을 제시한 그림에서 알 수 있다. <그림 5>(d)는 그림 (b)에서 그림 (c)를 뺀 영상, 즉 오징어의 신경망영상(neurogram)을 보여주고 있다. 영상에 잡음이 심하긴 하지만 오징어의 내장신경만을 영상화한 neurogram이 뚜렷이 나타나는 것을 알 수 있다.

결 론

신경조직의 경우 세포막 및 수초에 의해 신경세포내 체액의 확산이 제한되어 있고 신경조직의 형상이 실모양의 1차원적 구조여서 확산계수의 이방성이 심하다는 것을 이용하여 신경망영상을 얻는 것을 시도하였다. 신경조직의 진행 방향과 수평 및 수직방향으로 확산경사자계를 인가함으로써 신경조직에서 발생 하는 자기공명신호의 감쇄 정도를 차등화하고 이들 두 신호를 서로 빼서 신경망만을 영상화한 neurogram을 얻을 수 있었다. 현재까지의 연구 결과는 오징어 사체에 대해서 얻은 것이지만 그 결과는 제안한 방법의 타당성을 잘 보여 주고 있다. 인체내 신경망을 조영하기 위해서는 인체내 혈류 및 지방 조직에서 발생하는 신호를 억압하는 기술이 추가로 연구되어야 할 것이다.

References

1. F. A. Howe, A. G. Filler, B. A. Bell, and J. R. Griffiths, *Magnetic resonance neurography*, *Mag. Reson. Med.*, Vol. 28, pp. 328-338, 1992
2. W. S. Enochs, and R. Weissleder, *MR imaging of the peripheral nervous system*, *JMRI*, Vol. 4, pp. 251-257, 1994
3. 문치용, 이수열, 임태환, 자기공명단층촬영장치를 이용한 신경조영영상의 기초연구, 대한의용생체공학회 춘계 학술대회논문집, 제15권, 제1호, pp. 28-30, 1993
4. M. E. Mosley, J. Kucharczyk, H. S. Asgari, and D. Norman, *Anisotropy in diffusion-weighted MRI*, *Mag. Reson. Med.*, Vol. 19, pp. 321-326, 1991
5. C. H. Sotak, and L. Li, *MR imaging of anisotropic restricted diffusion by simultaneous use of spin and stimulated echoes*, *Mag. Reson. Med.*, Vol. 26, pp. 174-183, 1992
6. E. O. Stejskal, and J. E. Tanner, *Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of time-dependent field gradient*, *J. of Chem. Phys.*, Vol. 42, No. 1, pp. 288-292, 1965
7. C. B. Ahn, S. Y. Lee, O. Nalcioglu, and Z. H. Cho, *An improved nuclear magnetic resonance diffusion coefficient imaging method using an optimized pulse sequence*, *Med. Phys.*, Vol. 13, No. 6, pp. 789-793, 1986
8. S. Deutsch, and A. Deutsch, *Understanding the nervous system*, IEEE press, pp. 70-74, 1992