

## MR 관류영상을 이용한 고양이 대뇌 혈류량의 동적특성 변화

박병래<sup>1</sup>, 김학진<sup>2</sup>, 전계록<sup>3</sup>

부산가톨릭대학교 방사선학과<sup>1</sup>, 부산대학교 의과대학 방사선과학교실<sup>2</sup>,  
부산대학교 의과대학 의공학교실<sup>3</sup>  
(2004년 3월 29일 접수, 2004년 6월 1일 채택)

### Dynamic Characteristic Change of the Cerebral Blood Volume in Cats Using Perfusion MR Imaging

Byung-Rae Park<sup>1</sup>, Hak-Jin Kim<sup>2</sup>, Gye-Rok Jeon<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Radiological Science, Catholic University of Pusan

<sup>2</sup>Dept. of Radiology, College of Medicine, Pusan National University

<sup>3</sup>Dept. of Biomedical Engr., College of Medicine, Pusan National University

(Received March 29, 2004. Accepted June 1, 2004)

**요약** : 자기공명 관류영상기법을 이용하여 고양이 뇌 지방색전증 유발한 후 대뇌혈류량을 정량적으로 분석하고 동적특성 변화를 구현하고자 하였다. 고양이 44마리를 대상으로 일측 내경동맥에 트리올레인 (n=15), 올레익 (n=9) 및 리놀레익 (n=11)을 주입하여 뇌 지방색전을 유발시켰고, 대조군으로는 이바론 입자 (n=9)를 주입하여 색전이 유발되게 하였다. 그 후 30분과 2시간에 각각 T2강조, 확산강조영상을 획득하고 가장 색전이 많이 일어난 부위에서 관류강조영상을 얻었다. 획득한 데이터는 자체 개발한 영상처리 프로그램과 IDL 소프트웨어를 이용하여 신호강도 곡선을  $\Delta R_2^*$  곡선으로 변환한 후 적분하여 뇌혈류량을 측정하였다. 모든 군에서 병변부위의 뇌혈류량은 정상부위에 비해 감소하였다. 실험 각 군별 뇌혈류량 비는 시간경과에 따라 유의한 차이가 있었으며 ( $P < 0.005$ ), 2시간에서는 30분에 비해 뇌혈류량이 다소 회복되었다. 뇌 지방색전증의 초기에는 혈류량이 감소하였다. 뇌경색 발생시 초기에 DWI와 PWI를 획득하여 뇌 혈류량의 다양한 동적변화 특성 및 혈류역학적 변화에 대한 정보를 임상적으로 제공할 수 있으리라 여겨진다.

**Abstract** : This study was to quantitative analysis compare to dynamic characteristic change of the regional cerebral blood volume (rCBV) after development of cerebral fat embolism in cats using perfusion MR Imaging.

Forty-four adult cats were used. Triolein (n=15), oleic acid (n=9) and linoleic acid (n=11) were injected into the internal carotid artery using microcatheter through the transfemoral approach. Polyvinyl alcohol (Ivalon) (n=9) was injected as a control group. Perfusion MR images were obtained at 30 minutes and 2 hours after embolization, based on T2 and diffusion-weighted images. The data was time-to-signal intensity curve and  $\Delta R_2^*$  curve were obtained continuously with the aid of home-made image process program and IDL (interactive data language, USA) softwares. The ratios of rCBV increased significantly at 2 hours compared with those of 30 minutes ( $P < 0.005$ ). In conclusion, cerebral blood flow decreased in cerebral fat embolism immediately after embolization and recovered remarkably in time course. It is thought that clinically informations to dynamic characteristic change of the cerebral hemodynamics to the early finding in cerebral infarction by DWI and PWI

**Key words** : MRI, Regional cerebral blood volume, Embolism

## 서 론

뇌 지방 색전증은 지방 색전증이 대뇌에 발현될 때 나타나는 질환이다. 현대 사회에서 빈발하고 있는 외상성 질환인 교통사고 및 재해사고로 인하여 장골 골절의 손상시 골수의 지방구 또는 혈관에서 합성되는 지방 색전이 동맥을 물리적으로 폐쇄함에 의해 지방 색전증이 발현되고 심각한 합병증으로 나타난다[1]. 또한 색전된 지방이 분해될 때 생기는 유리 지방산의 독성에 의해 조직의 손상이 발생하므로 지방 색전증이 발현된다고 알려져 있다. 다양한 뇌

졸중에 대한 연구에 따르면 T1강조영상 (T1 weighted imaging, T1WI) 과 T2강조영상 (T2 weighted imaging, T2WI)으로는 초기의 허혈성 부위의 정확한 진단이 어렵고 허혈 발현 후 발생하는 관류 변화에 대한 정보를 얻을 수는 없다[2]. 반면에 동물 모델 실험에서 허혈성 부위의 관류 감소를 진단하는 방법으로 알려진 역동적 관류강조영상 (perfusion weighted imaging, PWI)을 이용하면 초기에 허혈 부위를 확인할 수 있다[3]. 또한 관류에 대한 다양한 정보를 얻을 수 있으므로 허혈 발현 후의 경과에 대한 다양한 정보와 경과에 대한 예측이 가능하다.

본 연구에서는 동물실험을 통하여 뇌 혈류량을 분석하기 위하여 고양이를 대상으로 내경동맥을 통해 세 가지 지방물질과 비지방 색전 물질을 실험적으로 주입하여 뇌 지

통신저자 : 박병래, (609-757) 부산시 금정구 부곡3동 9번지  
부산가톨릭대학교 방사선학과  
Tel. (051)510-0583 Fax. (051)510-0588  
E-mail. brpark@cup.ac.kr

방 색전증을 유발시킨 후 정상 부위와 색전 부위에서 뇌혈류량의 변화를 정량적으로 분석하고자 하였다. 영상 데이터는 뇌경색의 초기 단계인 30분과 2시간에서 T2WI, 확산강조영상 (diffusion weighted imaging, DWI), 그리고 역동적 PWI를 획득하고자 하였다. 색전 유발 후 여러 가지 지방물질별로 획득된 T2WI와 DWI에서 획득한 영상을 정량화하기 위하여 뇌 영역의 경계를 검출하고, 이들 두 영상을 정합한 후 T2WI와 DWI에서 영상들 간 시간대별 신호강도의 변화를 비교하고자 하였다. 또한 획득한 PWI로부터 국소뇌혈류량 (regional cerebral blood volume, rCBV)을 정량적으로 비교, 분석하여 평균뇌혈류량비 (mean rCBV ratio)와 평균통과시간 (mean transit time: MTT)을 측정하였으며, 영상 후처리 프로그램을 개발하여 다양한 정보를 가진 뇌혈류 영상을 이용하여 동적 특성변화를 상대 관류비 지도로 구현하고자 하였다.

## 대 상 및 방 법

### 1. 실험대상

실험동물은 암수 구별 없이 몸무게 1.9-4.0kg (평균 3.14kg)의 정상적인 고양이 44마리를 사용하였다. 실험 대상을 색전 물질에 따라 4 가지 군으로 구분하였다. 제 1군은 15마리에 중성지방인 트레올레인 (triolein, triglycerol, Sigma, MO, USA)을 0.1ml 주입하였고, 제 2군은 9마리에 유리 지방산인 올레익 산 (oleic acid, Sigma, MO, USA)을 0.1ml 주입하였으며, 제 3군은 11마리에 또 다른 유리 지방산인 리노레익 산 (linoleic acid)을 0.03ml 주입하여 뇌 지방색전증을 유발시켰다. 제 4군은 대조군 9마리에 비지방 색전 물질인 이바론 (ivalon, polyvinyl alcohol:PVA, Nycomed, Paris, France) 10mg을 생리식염수 50ml에 혼합하여 주입하였다.

### 2. 편측 내경동맥 폐쇄로 뇌 색전증 유발

뇌 색전증 유발은 김[4]의 방법과 동일하게 편측 내경동맥을 통하여 유발되도록 하였다. 움직임을 방지하기 위하여 Ketamine HCl (ketamin, hydrochloride 50mg/ml, Yuhan Co., Seoul, Korea)와 Xylazine (trompun hydrochloride, Bayer, USA)으로 각각 2.5mg/kg 및 0.125mg/kg을 혼합하여 근육 주사하여 마취하였다. 실험 도중에 고양이가 마취에서 깨어나면 상지에서 언급한 용량의 반을 다시 주사하였다. 고양이를 양와위로 누여 실험용 틀에 고정시킨 후 우측 사타구니 부분의 털을 제거하고 소독한 후 피부부를 약 2cm 절개하고 우측 대퇴동맥을 노출시켰다. 노출된 대퇴동맥의 원위부를 4.0 실크로 결찰하고 18G 정맥주사용 도관을 사용하여 우 대퇴동맥에 삽입하고, 우 대퇴동맥 안으로 3F SP 미세도관 (Terumo, Tokyo, Japan)을 사용하여 편측 내경동맥에 위치시키고 조영제를 주입하였다. 조영제 주입을 확인한 후 100 $\mu$ l Hamilton 주사기를 사용해서 색전 물질을 천천히 주입하여 폐쇄시켰다. 색전술이 끝나면 디지털감산혈관조영기 (digital subtraction angiography, DSA)를 사용하여 X-선 투시 하에 조영제를 내경동맥에 주입하면서 혈관의 폐쇄 여부를 확인한 시점을 색전 시작시간으로 규정하였다.

### 3. MR 영상 획득 기법

임상용 1.5T 초전도형 (1.5T Magnetom Vision, Siemens, Germany) MRI 장비를 사용하였다. 고양이를 소아용 위치잡이에 복와위로 누인 후 지름 8.5cm의 좁은 영상영역용 radio-frequency coil (Siemens, Germany)을 머리 위에 고정시켰다. 뇌 혈류량을 측정하기 위하여 T2WI와 EPI 기법을 적용한 DWI 및 PWI 기법들을 사용하였다.

뇌 색전 유발 후 30분과 2시간에서 T2WI와 DWI를 동일한 조건에서 제 1군 (n=15), 2군 (n=9), 3군 (n=11), 그리고 4군 (n=9, 대조군)에 적용하여 각각 획득하였다. T2WI와 DWI를 기초로 하여 고 신호강도가 가장 크게 보이는 한 부위를 선택한 후 EPI 기법을 이용하여 PWI를 획득하였다. 먼저 T2WI는 turbo spin echo (TSE) 기법을 사용하였다. 사용한 영상 변수는 TR (repetition time, 2500msec)/TE (echo time, 96msec), 숙입각 90°, 화소 수는 210개 $\times$ 256개, 영상영역 (field of view, FOV)은 70-75mm, 절편 두께는 4mm, 절편 간격은 0.1mm, echo train length (ETL)는 7, 여기횟수는 2회, 그리고 스캔시간은 2분 44초이다. 이들 변수를 선택한 후 T2WI를 획득하였다. 다음으로 DWI는 단일-방출 경사 (single-shot gradient) EPI 기법을 이용해서 전, 후 방향으로 경사 펄스의 b 값으로 0-1,000sec/mm<sup>2</sup>를 인가하였다. 변수는 TR (4995msec)/TE (137msec), 절편 두께 4mm, 화소 수는 96개 $\times$ 200개, 영상 영역은 210mm, 그리고 스캔시간은 14초로 선택하고 DWI를 획득하였다. 마지막으로 PWI의 변수는 TR (1200msec)/TE (33msec), 절편 두께 4mm, 숙입각 90°, 화소 수는 104개 $\times$ 160개, 영상영역은 123mm, 그리고 스캔시간은 0.19초로 선택하였다. 또한 초기 위상신호로부터 TR 1.2초에 정상상태를 만들기 위해 스캔을 시작하여 약 3-4 위상 후에 조영제 (Gadopentetate Dimeglumine, Gd-DTPA, Magnevist®, Schering, Germany) 1ml를 빠른 속도로 경동맥에 주입한 후 연속하여 식염수 5ml를 경동맥에 주입하여 40 위상까지 영상을 획득하였다.

### 4. PWI 획득 기법 및 First-pass 관류 기법

PWI 기법은 상자성 조영제를 사용하여 자화율 (susceptibility) 차이를 유도하고 여기에 따라 T2\*가 짧아지는 현상을 이용하는 기법이다. 즉 자기감수성이 매우 높은 상자성 물질인 조영제를 다량으로 신속하게 혈관 내 주입하면 고농도의 조영제가 뇌혈관으로 이동하면서 혈관 주위에 국소적인 자기장 기울기를 형성하게 된다. 이러한 국소적 자기장 기울기는 상자성 조영제의 높은 자기감수성과 주변 조직의 낮은 자기감수성의 차이에 의해 형성되며, 미세 자기장의 불균질성을 발생시켜 결과적으로는 T2와 T2\* 강조영상의 신호강도를 감소시키는 현상을 일으키게 된다. First-pass 관류 기법은 PWI 기법의 대표적인 기법으로 조영제에 의한 뇌 조직의 T2 또는 T2\* 이완시간의 단축을 기본 원리로 하고 있다[5].

조영제가 대뇌 국소 부위에 유입된 후 1차 통과되어 일어나는 신호강도의 변화를 측정하여 시간-신호강도 곡선을 구한다. 시간에 따른 신호강도의 변화와 일정시간 t에서의 신호강도는 초기 신호강도와 에코시간 및 그 부위에서의 T2\* 값으로 이루어진 자연로그 함수로 표현되며 다음과 같은 수식으로 나타낼 수 있다.

$$S(t) = S(0)e^{-TE/T2^*(t)} \quad (1)$$

식 (1)을 수식 변환하여 시간-이완율 곡선 즉,  $\Delta R2^*$ 와 상대 혈류량을 측정하기 위해 다음의 수식을 사용하였다.

$$\Delta R2^*(t) = \frac{1}{T2^*} = -\ln\left(\frac{S(t)}{S(0)}\right)/TE \quad (2)$$

$$rCBV = \int \Delta R2^* dt \quad (3)$$

수식 (2)에서  $\Delta R2^*$ 는  $\Delta(1/T2^*)$ 으로서 상대 변화 즉, 조영제 주입 전과 후의 조직에서 발생하는 이완시간의 차이를 나타내며,  $\ln$ 은 자연로그,  $S(0)$ 는 조영제 주입 전의 신호강도, 그리고  $S(t)$ 는 조영제 주입 후  $t$  시간이 경과 한 후 신호강도를 나타낸다. 수식 (2)을 사용하여  $\Delta R2^*$  값을 구하여 시간과의 관계를 그래프로 표시하고, 이를 적분하면 수식 (3)의 형태로 표현되며 이 값은 상대적 혹은 국소 뇌혈류량으로 용적을 의미한다.

수식 (3)의  $\Delta R2^*$  값은 주변 모세혈관 내의 조영제 농도  $C(x, y)$ 에 선형적으로 비례한다고 알려져 있으므로 다음과 같은 수식으로 나타낼 수 있다.

$$C(x, y; t) \propto \Delta R2^*(x, y; t) = \frac{1}{T2^*(x, y; t)} = \left\{ -\ln \frac{S_{x, y}(TE, TR; t)}{S_{x, y}(TE, TR; 0)} \right\} / TE \quad (4)$$

$\Delta R2^*$ 에서 1차 통과 시 각 시점 별로 미분값 즉, 기울기를 구하면 이완시간 변화율의 최대치를 알 수 있다. 일정 시간  $t$ 에서 대뇌 국소 조직의 조영제 농도  $C_{tis}(t)$ 는 동맥 유입함수  $C_a(t)$ , 잉여함수  $R(t-\tau)$ 의 적분으로 표현되므로, 다음과 같은 수식으로 표현할 수 있다.

$$C_{tis}(t) = F_{tis} \int_0^t C_a(\tau) R(t-\tau) d\tau \quad (5)$$

여기서  $F_{tis}$ 는 혈류량을 의미한다.

만약 조영제가 혈관 내에만 국한되어 존재한다면 다음과 같은 수식으로 표현할 수 있다.

$$C_{tis}(t) = \sim R_2'(t) = -\frac{1}{TE} \ln \left[ \frac{S_{tis}(t)}{S_{tis}(0)} \right] \quad (6)$$

수식 (6)을 사용하여 관심영역 (region of interest, ROI) 내의 각 화소별로 농도 곡선을 얻을 수 있다.

수식 (5)의  $R(t-\tau)$ 은 시간에 따른 붕괴함수이므로 다음과 같은 수식으로 표현할 수 있다.

$$\lim_{t \rightarrow 0} R(t-\tau) \Rightarrow 1 \quad (7)$$

PWI를 시행하는 시간 중 초기 짧은 시간에 변화하는 조영제의 농도는 유입되는 혈류량에 의해 결정된다고 볼 수 있다. 따라서 국소 혈류량은 다음과 같은 수식의 관계를 사용하여 계산할 수 있다.

$$\frac{d}{dt} C_{tis}(t) = \frac{d}{dt} \left\{ F_{tis} \int_0^t C_a(\tau) R(t-\tau) d\tau \right\} \quad (8)$$

$$\frac{d}{dt} C_{tis}(t) = F_{tis} \frac{d}{dt} \int_0^t C_a(\tau) R(t-\tau) d\tau = \sim F_{tis} \quad (9)$$

시간-농도 곡선에서 각 시점 별로 나타나는 최대 기울기는 혈류량을 대변할 수 있다[6]. 이완시간 변화율이 최대 기울기에 이르기까지의 시간은 1차 통과 효과가 얼마나 빨리 진행되는지 여부와 관계가 있다. 즉 최대 관류도에 이르는 시간이 빠르면 빠를 수록 1차 통과효과는 더욱 가파른 곡선을 그리며 빠른 시간 내에 나타나게 된다. 따라서 최대 기울기에 이르기까지의 시간을 영상화하면 대뇌 어느 부위에 혈류가 더욱 빠른 속도로 전달되는지 혹은 다른 부위에 비해 지연되게 전달되는지 쉽게 알 수 있다. 또한 특정 부위에서의 평균 통과시간을 반영하는 인자로 활용 할 수 있다. 상대적 국소 뇌혈류량 즉, rCBV는 100g 조직 내의 혈류량으로 시간-신호강도 곡선에서 곡선을 적분한 값으로  $\Delta R2^*$ 의 면적을 의미한다. 그리고 상대적인 국소 뇌혈류 즉, rCBF는 100g 조직을 시간당 통과하는 혈류량으로 rCBV를 MTT로 나누어 구한다. 최고치 도달시간 (time to peak, TTP)은 스캔을 시작한 후부터 조영제가 최고 농도까지 도달하는 시간을 의미한다.

### 5. 영상 후처리

MRI 기기에서 획득된 데이터를 영상 후처리 과정에 의해 분석하기 위하여 워크스테이션 (magic view 1000™, Siemens, Germany), 영상저장장치 ( $\pi$  view spectra server, Mediface, Korea), 그리고 개인용 PC를 사용하여 미니 영상저장전송시스템 (picture archive and communication system, PACS)을 구성하였다. 미니 PACS에 의해 MR 영상을 획득한 후 그림 1과 같은 일련의 영상 후처리 과정을 수행하였다.

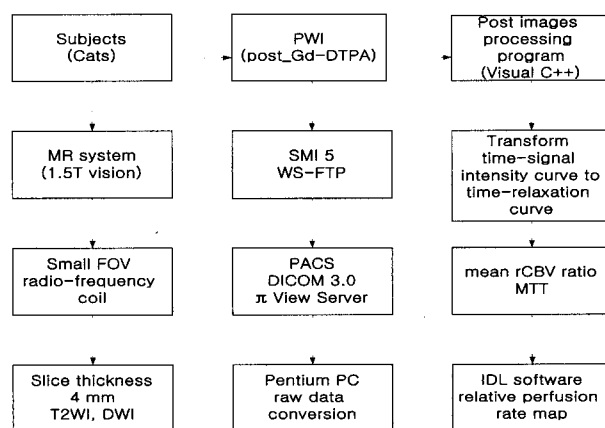


그림 1. MRI 획득 후 영상 후처리 과정의 구성도  
Fig. 1. Block diagram of post images processing after MRI acquisition.

#### 1) 뇌 영역의 경계검출

T2WI와 DWI 기법으로 획득된 MRI를 이용하여 뇌 색전 부위의 시간대별 정량화를 위하여 뇌 영역의 경계 검출

과 두 가지 기법에 의한 MR 영상간의 영상정합 과정을 수행하고자 하였다. 이를 위해 먼저 T2WI에서 두개골 부위의 영상을 제거한 영상과 DWI의 형태 구조학적인 특징을 추출하였다. 그리고 추출된 결과를 이용하여 영상정합을 수행하고자 동일한 시기 및 색전 부위의 T2WI와 두개골을 제외한 형태인 DWI에서 뇌 색전 부위를 비교하였다. 그러나 동일한 크기 및 위치에서 신호가 관찰되지 않았다. 이는 각 영상 획득 시 ROI에 차이가 있기 때문이다. 그러므로 추출된 결과를 이용한 영상정합 과정이 요구되므로, 본 연구에서는 DWI에서 뇌의 경계 추출 및 위치정보를 획득하기 위하여 가우시안 잡음의 영향을 적게 받는 Canny 경계 검출 기법을 사용하였고, 적용된 알고리즘은 아래와 같다.

1. 가우시안 필터로 영상의 평활화 작업을 수행한다.
2. 구배 연산자를 다음과 같은 수식을 적용하여 크기 영상과 방향 영상을 구한다.

$$Mag(x, y) = \sqrt{H(x, y)^2 + V(x, y)} \quad (10)$$

$$Ang(x, y) = \arctan\{V(x, y), H(x, y)\} \quad (11)$$

3. 방향을 나타내는 Ang(x, y) 영상을 15°각도로 분할하여 색터 번호를 부여한다.
4. 이중 임계 처리 작업을 수행하여 세선화 작업을 수행한다.

Canny 연산자를 사용하여 DWI의 뇌 영역의 경계를 검출한 결과는 그림 2와 같으며 뇌 영역의 위치정보도 알 수 있었다.

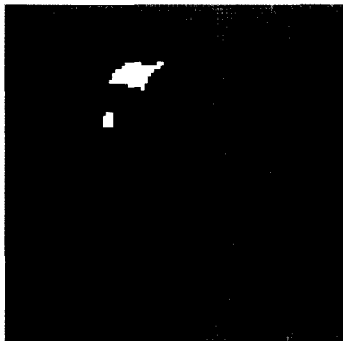


그림 2. DWI에 Canny 연산자를 사용한 결과 검출된 뇌 영역의 경계  
Fig. 2. Detected edge of brain applied to Canny operator in DWI.

## 2) T2WI와 DWI의 영상정합

형태가 유사한 영상 간의 정합에 사용되는 다항 워핑 알고리즘을 적용하여 T2WI와 DWI 간의 영상정합을 다음과 같은 일련의 과정에 의해 수행하였다. 먼저 T2WI와 DWI의 뇌 영역을 검출하고, 검출된 뇌 영역의 위치정보를 이용하여 영상 워핑을 수행하였다. 영상 워핑 수행 후 나타나는 일그러짐 현상을 방지하기 위하여 팬트 보간 알고리즘 (Fant's interpolation algorithm)을 사용하였다. 다항 워핑은 기준점에 의해 제어되므로 변환되지 않는 기준점을 설정하고 기준점들 사이 영상을 변환시키는 기법으로 다항 워핑 중 3 차 워핑을 사용하였다. 그리고 워핑에서 발생하는 왜곡 현상을 방지하기 위하여 저역통과 필터와 선형 보간 과정을 수행하였다. 적용된 3차 워핑은 다음 식

과 같다.

$$I(x, y) \rightarrow O(x', y') \quad (12)$$

$$x' = a_9x^3 + a_8y^3 + a_7x^2y + a_6xy^2 + a_5x^2 + a_4y^2 + a_3x + a_2y + a_1xy + a_0 \quad (13)$$

$$y' = b_9x^3 + b_8y^3 + b_7x^2y + b_6xy^2 + b_5x^2 + b_4y^2 + b_3x + b_2y + b_1xy + b_0 \quad (14)$$

여기서  $I(x, y)$ 는 정합 전의 영상을 의미하고,  $O(x', y')$ 는 정합 후의 영상을 의미한다. 그리고  $x'$ 는 식 (13)와 같고,  $y'$ 는 식 (14)와 같다.

T2WI와 DWI 간의 영상정합은 기준점을 두 영상의 뇌 영역에 45°씩 배열하여 8개로 설정한 후 각 기준점에 대해 영상정합 과정을 수행하였다. 다항 워핑 기법을 적용한 결과 변환된 DWI는 그림 3과 같다.

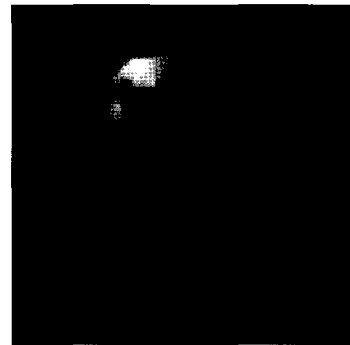


그림 3. 다항 워핑 알고리즘을 적용한 후 정합된 확산강조영상  
Fig. 3. Matched DWI applied to polynomial warping algorithm.

## 3) 시간-신호강도 곡선

획득한 PWI에 평균곡선 (mean curve)을 적용하면 영상의 각 화소당 시간경과에 따른 신호강도 크기를 계산할 수 있다. 병변 부위와 반대편 부위의 대뇌피질에서 약 5-8mm<sup>2</sup>의 면적으로 최소 5-8개의 화소를 포함하는 원형의 ROI을 설정한 후, 시간 경과에 따른 각 화소별 신호강도의 변화를 보여주는 시간-신호강도 곡선을 구하였다.

## 4) Raw 데이터 변환

영상획득 과정을 통해 획득한 40개의 단면 PWI들로부터 관류 정보를 구하기 위하여 다음과 같은 raw 데이터 변환 과정을 수행하였다. 먼저 MRI 기기의 콘솔에서 워크스테이션\_화일전송 프로토콜(workstation\_file transfer protocol, WS\_FTP) 및 의료영상전송 프로토콜 (digital imaging and communications in medicine, DICOM) 3.0을 이용하여 MR 영상을 Microsoft Windows NT로 구현되는 PC와 PACS 용 πView Server로 전송 및 저장하였다. 그리고 PC에서 Ima2.tif를 이용하여 tif 화일로 변환시킨 후 Adobe Photoshop에서 raw 데이터로 변환하였다[7].

## 5) 시간-이완율 곡선으로 변환

상기 식 (2), (3)에 의해  $\Delta R2^*$  곡선과 상대적 및 국소 뇌혈류량을 정량적으로 산출하고자 Visual C++ 언어를 이용하여 영상 후처리 프로그램을 개발하였다. 변환된 raw 데이터 PWI에서 각 화소별로 구한 시간-신호강도 곡선을 개발된 영상 후처리 프로그램을 사용하여  $\Delta R2^*$  곡선으로 변환시켰다.

## 6) 평균 뇌 혈류량 비와 조영제 평균 통과시간 측정

평균 뇌 혈류량 비는 네 가지 색전 물질별로 측정하였으며, 정상 부위의 혈류량을 100%로 하였을 때 반대측 병변 부위인 대뇌피질의 혈류량을 나타내었다. 조영제 평균 통과시간은 PWI의 시간-신호강도 곡선으로부터 구한 곡선이 기준선에서 하방으로 굴절되는 시점에서 다시 기준선으로 복귀되는 시점 사이의 시간으로 정의하였다. 이를 자체 개발한 영상 후처리 프로그램을 이용하여 측정하였다.

대조군에 대한 제 1군, 2군 및 3군의 뇌 혈류량 비는 분산분석 즉, ANOVA를 이용하여 통계학적으로 검증하였고, 실험 각 군별 시간경과에 따른 뇌 혈류량 비와 통과시간은 paired student t-test를 이용하여 통계학적 유의성을 검증하였다.

## 7) 뇌 혈류의 상대 관류도 지도

영상처리 소프트웨어 (interactive data language, IDL, Research Systems Inc., Colorado, USA)를 이용하여 뇌 혈류량의 상대적 관류도 지도를 다음과 같이 측정하였다. 시간-신호강도 곡선에서 조영제가 들어가기 전의 정상상태를 기준 신호의 위상을 설정하고, 40초 동안에 획득한 PWI 상의 대뇌피질 영상에서의 동적 신호를 측정하였다. 그리고 평균 통과시간 이내에 있는 화소들에 대한 시간-신호강도 곡선을  $\Delta R2^*$  곡선 변환식에 적용하였다. 잡음이 발생할 경우 경사도 계산 시에 오류가 발생할 수 있기 때문에 시간-신호강도 곡선이 잡음에 의해 나타나는 불규칙한 영상 신호 곡선을 미분하여 매끄러운 영상신호 곡선으로 전환하였다. 1 차 관류곡선은 혈류의 1 차 관류를 나타내기 때문에  $\gamma$ -variate 함수 즉,  $\Delta R2^*(t) = \Delta R2^*(0)t^\alpha e^{-\beta t}$  ( $t > 0$ )을 적용하였다. 그리고 초기 위상 값을 10 정도로 두고 시간-신호강도 곡선을 최소 제곱법 알고리즘으로 비선형 곡선 피팅 (fitting)하여  $\Delta R2^*(0)$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  등의 매개변수를 구하였다[8]. 만일 시간-신호강도 곡선이 잡음이 많이 함유된 경우에는 초기 위상 값 10 정도를 적분하였으며, 피팅한 후의 적분 값이 raw 데이터의 적분 값보다 큰 경우는 부적절한 피팅으로 간주하고 raw 데이터의 적분 값을 이용하였다.  $\Delta R2^*$ 의 raw 데이터를 적분하여 총관류량 영상을 측정하였고,  $\gamma$ -variate 함수를 피팅한 곡선으로부터 1 차 관류영상을 구하였다. 이때 적분구간은 1 차 관류의 최대값 이후 즉, 재순환에 의해 감소하던 값이 다시 증가하기 시작하는 시간까지로 정하였다. 즉 정상부위에 상응하는  $\Delta R2^*$  곡선의 최대 값으로부터 약 10초 지난 부분을 구해 적분구간으로 삼았다.  $\Delta R2^*(t)$  곡선에서 값이 변하기 시작할 때부터 최대 신호강도 변화까지의 시간을 최고치 도달시간 (time to peak, TTP) 지도로 영상화하였다.

## 실험 및 결과

### 1. T2WI와 DWI의 시간대별 신호-강도 특성 변화

실험군별 정량적인 신호강도는 뇌 지방 색전증 유발 후 30분과 2시간의 T2WI와 DWI에서 ROI 즉, 색전 부위와 그에 상응하는 반대측 정상부위에서 측정하였다. 실험 제 1, 2, 그리고 3군의 T2WI와 DWI의 시간대별 신호강도는 서로 비슷하게 관측되었다. 즉 T2WI와 DWI 두 가지 영상에서 색전 부위는 고 신호 강도를 나타내었고, 뇌 편측의 색

전 부위는 대부분 대뇌피질을 침범하는 현상을 보였다. 각각의 실험군에 대한 시간대별 시간-신호강도의 특성 변화는 다음과 같다.

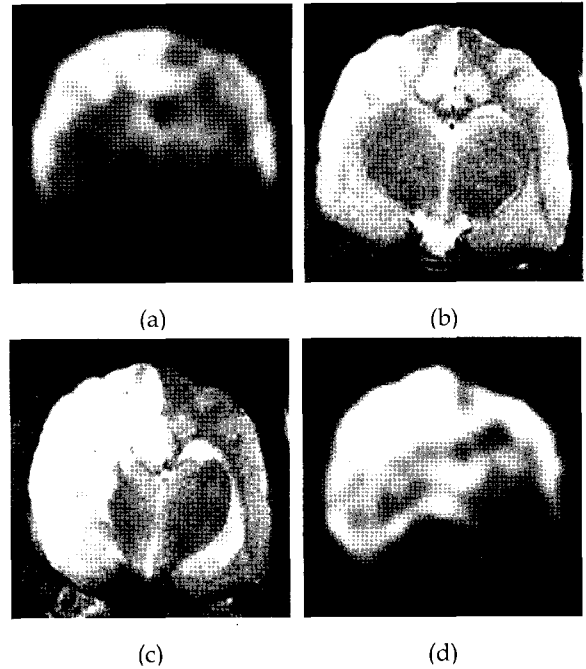


그림 4. 트리올레인 색전술 후 획득한 영상들: (a) 30분 후의 T2강조영상, (b) 30분 후의 확산강조영상, (c) 2시간 후의 T2강조영상, 그리고 (d) 2시간 후의 확산강조영상

Fig. 4. MR images in acquired after triolein fat embolization: (a) T2WI after at 30 minutes, (b) DWI after at 30 minutes, (c) T2WI after at 2 hours, and (d) DWI after at 2 hours.

제 1군 증성 지방물질 트리올레인을 주입한 후 30분에 획득한 T2WI에서는 우측 대뇌피질의 두정부위 회백질에 미약하게 신호가 나타났으며, DWI에서도 동일부위의 경색 색전 부위에서 미약한 신호가 관찰되었다. 하지만 2시간 후의 영상에서는 경색 색전 부위가 두정부위 뿐만 아니라 측두엽까지 확장되어 관찰되었으며, 일부 우측 대뇌 백질까지 고 신호로 나타나므로 경색 범위가 퍼져 나가는 현상을 알 수 있었다 (그림 4). 제 2군 유리 지방산 물질 올레익 산을 주입한 후 30분에 획득한 T2WI에서는 우측 대뇌피질의 두정 부위 회백질에 국소적으로 미약하게 신호가 나타났으며, DWI에서는 동일 국소 부위에 경색 색전 부위가 확연하게 나타나는 고 신호강도가 관측되었다. 2시간 경과 후의 T2WI에서는 국소적으로 두정 부위에 경색 색전 부위가 뚜렷이 구분되어 관찰되었으며, 주변 회백질로 미소하게 확장됨을 관찰할 수 있었다. DWI에서도 동일 국소 부위에 경색 색전 부위가 확연하게 나타나는 고 신호강도가 관측됨을 알 수 있었다. 제 3군 유리 지방산 물질 리노레익을 주입한 후 30분에 획득한 T2WI에서는 우측 대뇌피질의 두정 부위 회백질에 국소적으로 중등도의 고 신호강도가 나타났으며, DWI에서도 동일 국소 부위에 경색 색전 부위가 중등도의 고 신호강도로 관측되었다. 2시간 경과 후의 T2WI에서는 국소적으로 두정 부위에 경색 색전 부위가 뚜렷이 구분되는 고 신호강도로 나타났으며, 주변 회백질로 미소하게 확장됨을 관찰할 수 있었다. DWI에서도 동

일 국소 부위에 경색 색전 부위가 확연하게 나타나는 고 신호강도가 관측되었고, T2WI에서 중등도로 관찰되었던 회백질 부위가 강한 고 신호강도로 관측됨을 알 수 있었다. 그리고 대조군인 제 4군 비지방 물질 이바론을 주입한 후 30분에 획득한 T2WI에서는 정상부위인 좌측 대뇌피질과 비교할 때 신호강도의 차이는 거의 없는 것으로 판단되며, DWI에서는 국소 부위에 경색 색전 부위가 고 신호강도로 관측되었다.

2시간 경과 후의 T2WI에서는 두정 부위와 측두엽 부위의 회백질에 중등도로 확장되어 관찰되었고, DWI에서는 두정 국소 부위에 경색 색전 부위가 확연하게 나타나는 고

신호강도가 관측됨을 알 수 있었다. 그러므로 30분과 2시간에서 신호강도의 특성 변화는 각 색전 물질별로 시간이 경과할 수록 T2WI와 DWI에서 신호강도가 증가되어 관측됨을 알 수 있었다.

각 실험군 별로 색전술 후 30분에 측정된 T2WI 및 DWI에서의 신호강도의 변화 특성(표 1)과, 2시간 경과 후 측정된 T2WI 및 DWI에서의 신호강도의 변화 특성은 표 2와 같이 관측되었다. 각 색전 물질별 시간에 따라  $\Delta R2^*$  곡선을 변환하였으며, 이를 그림 5에 나타내었다.

Table 1. COMPARISON of SIGNAL INTENSITY at 30 MINUTES

Parameters Group		30 minutes					
		T2 weighted image (T2WI)			Diffusion weighted image (DWI)		
Group	n	Normal	Embolization	n*	Normal	Embolization	n*
1	15	693.1±1.1**	781.2±1.3	11	685.1±0.1	1861.3±2.1	12
2	9	680.3±0.1	770.2±2.2	8	773.4±0.3	2852.0±1.3	6
3	11	730.3±0.2	980.1±1.2	11	710.1±0.2	1911.1±2.1	9
4	9	671.2±0.2	685.2±1.0	9	681.3±0.2	1910.2±1.1	9

n : number of total cats.

n\* : number of cats measure at 30 minutes after embolization.

\*\* : mean±standard deviation.

Table 2. COMPARISON of SIGNAL INTENSITY at 2 HOURS

Parameters Group		2 hours					
		T2 weighted image (T2WI)			Diffusion weighted image (DWI)		
Group	n	Normal	Embolization	n*	Normal	Embolization	n*
1	15	673.3±1.2**	1691.2±1.1	11	723.1±0.2	3154.3±1.1	12
2	9	685.2±0.1	1980.2±2.2	8	753.2±0.1	3492.0±1.2	6
3	11	740.3±0.2	1992.1±1.3	11	730.2±0.3	3611.1±1.1	9
4	9	691.2±0.1	1261.2±1.1	9	710.3±0.2	3120.3±1.2	9

n : number of total cats.

n\* : number of cats measure at 30 minutes after embolization.

\*\* : mean±standard deviation.

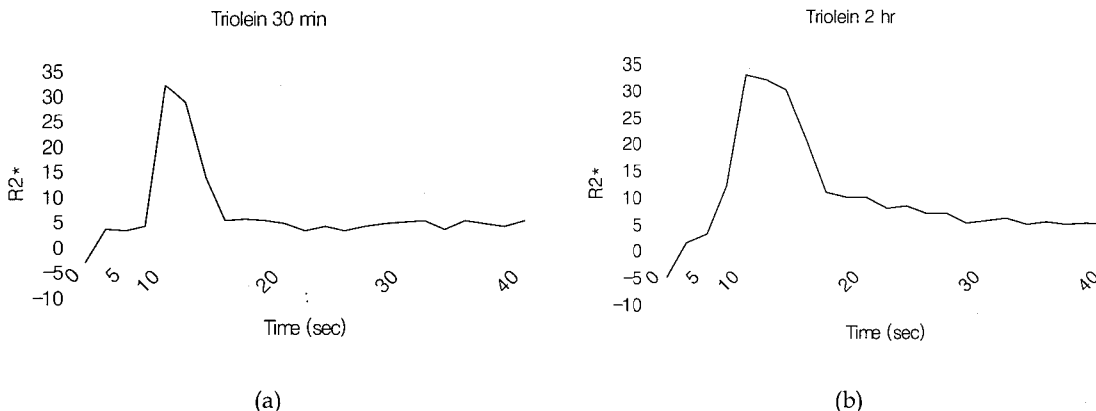


그림 5. 트리올레인 색전술 후 병변부위의 시간-신호 강도 곡선을 시간-이완율 곡선으로 변환: (a) 30분, (b) 2시간

Fig. 5. Transformed trajectory from time-signal intensity to relaxation-time acquired of lesion after triolein embolization: (a) at 30 minutes and (b) at 2 hours.

Table 3. COMPARISON of MEAN REGIONAL CEREBRAL BLOOD VOLUME and MEAN TRANSIT TIME MEASURE at 30 MINUTES and 2 HOURS AFTER MATERIALS EMBOLIZATION

Parameter		30 minutes			2 hours		
Group	n	rCBVratio	MTT	n*	rCBVratio	MTT*	n**
1	15	0.32±0.18***	11.27±0.2	11	0.51±0.15	11.33±0.2	12
2	9	0.30±0.20	10.25±0.2	8	0.44±0.31	12.50±0.1	6
3	11	0.39±0.27	10.27±0.1	11	0.61±0.24	11.11±0.2	9
4	9	0.21±0.20	10.22±0.3	9	0.36±0.25	10.33±0.1	9

n : number of total cats.

rCBV ratio = rCBV of lesion / rCBV of normal ×100 %

MTT\* : mean transit time of lesion at 2 hours after embolization.

n\* : number of cats at 30 minutes after embolization.

n\*\* : number of cats at 2 hours after embolization.

\*\*\* : mean±standard deviation.

## 2. 평균 뇌 혈류량비 측정 결과

시간-신호강도 곡선을 자체 개발한 프로그램을 사용하여  $\Delta R2^*$  곡선으로 변환하고 이를 적분하여 뇌 혈류량을 구하였다. 색전 물질별들을 실험군인 각 고양이에게 주입한 후 30분과 2시간이 경과한 시점에서 국소 뇌 혈류량 및 평균

뇌 혈류량의 비를 측정하여 비교 검토한 결과는 그림 6과 같으며 편측 내경동맥에 여러 가지 색전물질을 주입한 후 30분과 2시간이 경과된 시점에서 측정된 뇌 혈류량은 모든 실험군에서 병변 부위의 뇌 혈류량이 정상부위에 비해 감소되었다. 그리고 평균 뇌 혈류량의 비는 제 1, 2, 3 실험군에서 30분에는 30~39%로 감소되었다가, 2시간에는 44~61%로 다소 혈류량이 회복됨을 알 수 있었다. 그러나 제 4 실험군인 대조군에서는 30분에 21%, 2시간에는 36%로 타 지방 색전물질에 비해 혈류량이 적게 측정되었다 ( $p < 0.005$ ).

조영제의 평균 통과시간은 유리 지방산 올레익 산과 리노레익은 비지방 물질인 대조군에 비하여 혈류가 다소 지연되게 전달되는 것을 알 수 있었다 ( $p > 0.005$ ). 이와 같은 결과는 색전 시간이 오래될 수록 조영제의 평균 통과시간이 늘어나는 현상으로 판단되었다. 또한 각 색전 물질로 색전술을 시행한 후 30분과 2시간이 경과한 시점에서의 조영제 평균 통과시간을 측정하여 비교 검토한 결과를 표 3에 나타내었다.

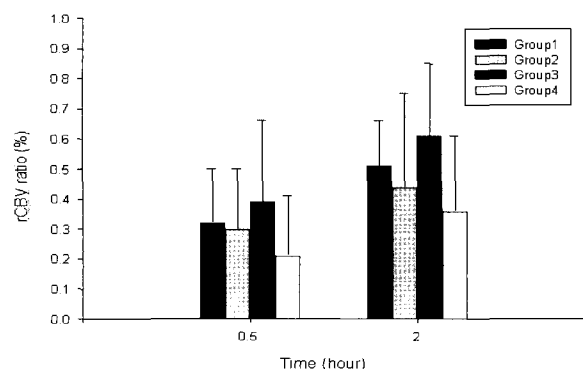
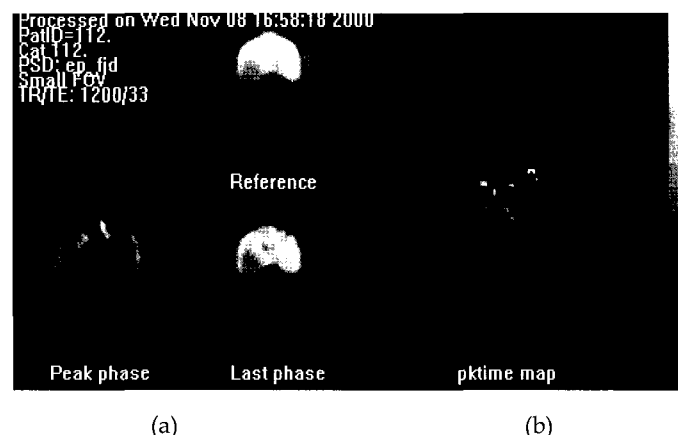


그림 6. 여러 가지 지방 색전물질에 대한 대조군에서의 평균 뇌혈류량 비  
Fig. 6. Mean rCBV ratios in various fat embolic materials on account to 4 control groups.

## 3. 뇌 혈류의 상대 관류도 지도 획득

중성 지방 색전 물질인 트리올레인을 제 1 실험군에 주입하여 색전술을 시행한 후 30분과 2시간이 경과된 시점에서 다음과 같은 세 가지 PWI를 획득하여 그림 7에 나타내었다. 즉 조영제가 뇌 혈관에 유입되기 전의 기준영상,  $\Delta R2^*$  곡선에서 신호강도의 변화가 최대인 위상영상, 그리고 마지막 위상에서의 PWI를 획득하였다. 상대 관류도 지도에서 색전 물질에 의해 경색된 대뇌피질 부위에서는 혈류 폐쇄로 인하여 관류결손이 관찰되었으며, 30분에 비하여 2시간의 영상에서 더욱더 저 신호강도로 관측되었다. 또한 허혈 변화가 미약하거나 초기인 경우라도 변화를 명확하게 영상으로 나타낼 수 있었다. 올레익 색전술 후 30분에 비하여 2시간이 경과된 시점의 영상에서 더욱 더 넓은 범위에서 저 신호강도로 관측되었다. 리노레익과 이바론 색전술 후 30분에 비하여 2시간이 경과된 시점의 영상에서 더욱 더 넓은 범위에서 우측 측두엽까지 저 신호강도로 관측되었다.



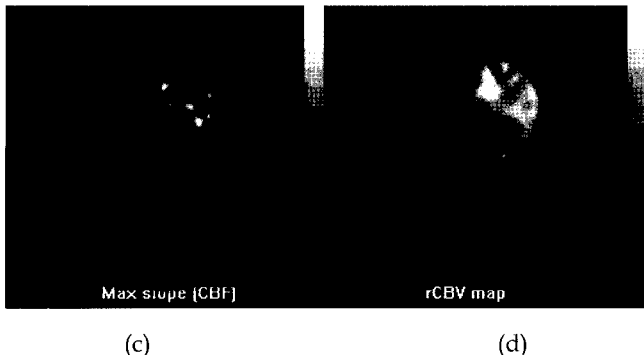


그림 7. 트리올레인으로 색전술 후 2시간에 획득한 PWI의 관류도 지도: (a) 기준영상 및 신호변화가 최대인 위상영상과 마지막 위상의 관류영상, (b) 최고치 도달시간 지도, (c) 국소 뇌혈류 지도, 그리고 (d) 상대 관류도 지도

Fig. 7. Cerebral blood volume maps of PWI acquired at 2 hours after triolein fat embolization: (a) GD-enhanced (reference), and peak phase and last phase images, (b) TTP map, (c) regional cerebral blood map, and (d) relative perfusion rate map.

### 고찰 및 결론

T2WI의 시간대별 신호강도의 변화 현상을 서[9]가 보고한 내용과 비교하면 30분과 2시간이 경과된 시점에서 정상 부위의 신호강도 변화는 시간경과에 따라 신호강도의 범위가 더 넓게 관측되고 신호강도가 증가되는 점은 일치하였다. 그러나 색전 부위에서의 신호강도의 값이 서[9]의 보고에 비해 30분과 2시간이 경과된 시점에서 모두 높게 관측되었다. 이러한 실험 결과의 차이는 서[9]는 한 가지의 지방 색전물질만 사용하였으며, 색전술 실험 방법이 총경동맥을 노출한 후 색전물질을 주입하여 결찰하는 방법을 시행함으로써 본 연구의 실험 방법과 차이가 나기 때문이라 여겨진다.

동맥에 축적된 지방이 제거되는 기전에 대한 연구로 Robinson 등[10]과 Heinemann 등[11]은 lipase에 의한 지방의 가수분해설과 식작용을 주장하였고, Soloway 등[12]은 혈관 내에 지속되는 기계적인 관류 때문이라고 연구결과를 보고하였다. 이러한 연구보고는 본 연구에서 수행한 지방 색전물질들의 시간경과에 따른 뇌 혈류량을 측정하기 위하여 시행한 색전술 후의 혈류량이 회복되어 가는 결과와 일치함을 알 수 있었다. Wenz 등[13]은 회백질의 혈류량을  $8.4 \pm 2.9 \text{ ml}/100\text{g}$ , 백질의 혈류량을  $4.2 \pm 1.7 \text{ ml}/100\text{g}$ 으로 보고하였고, Kuppusamy 등[14]은 회백질/백질 혈류량의 비율이  $2.38 \pm 0.14 \text{ ml}/100\text{g}$ 로 보고하였다. 이들의 보고와 본 연구의 대뇌피질 뇌 혈류량의 결과는 차이가 있으나, 이 차이는 실험을 수행한 방법이 다르기 때문에 발생하였다고 생각된다. 즉 여러 가지 지방 색전물질을 주입하여 뇌 지방 색전증을 유발한 후 30분과 2시간이 경과된 시점에서 시간경과에 대한 뇌 혈류량의 차이를 측정본 연구의 결과와 타 연구자에 의해 수행된 연구 결과와는 직접적으로 비교하기에는 무리가 있다고 사려된다. 하지만 대뇌피질의 정상 부위와 색전 부위의 뇌 혈류량을 각각 측정하여 백분율로 나타낸 결과에 의해 지방 시간경과에 따라 혈류량이 점차 늘어나 회복됨을 알 수 있었던 것에 의의가 있다고 생각된다.

본 연구의 결과에 의해 고양이의 정확한 뇌혈류의 수치를 산출할 수는 없다고 하더라도 뇌 지방 색전증 부위의 뇌 혈류량의 동적 변화 특성을 관측할 수 있다고 생각된다. 왜냐하면 뇌 혈류량을 측정하는 원리는 기본적으로 동일하나 영상 후처리 과정이 객관적인 방법으로 정립되어 있지 않아 각 연구자들 별로 다른 프로그램을 이용하기 때문에 수학적 계산 방법에 다소 차이가 있을 것으로 생각된다. 그러나 이는 상대적 혈류량이므로 같은 대상체의 동일한 단면에 대해 동일한 영상 후처리 방법으로 만들어진 혈류 영상이라면 서로 비교가 가능하다고 여겨진다.

본 연구의 결과는 뇌 지방색전증에 의한 혈류량의 동적 특성 변화를 판별 할 수 있다. 그리고 동물을 대상으로 여러 가지 지방물질들을 주입하여 뇌 지방 색전증을 유발한 후 각 물질별 뇌 혈류량을 정량적으로 측정하였고, 허혈질환의 초기 발견 및 치료에 매우 중요한 관류결손 부위의 대뇌 혈류량을 측정하여 이를 영상정보인 상대 관류도 지도로 구현 하므로써 기존의 해부학적 정보 외에 혈류 역학적 정보를 구현한 점이 특이하다 할 수 있겠다.

향후 본 동물연구를 바탕으로 다양한 임상적 적용을 거쳐 지속적으로 연구를 수행하면 사람에게 있어서 정상 조직과 뇌경색이 유발된 조직의 rCBV 차이를 정확히 비교할 수 있으리라 여겨진다. 또한 뇌경색 환자 발생시 조기에 DWI와 PWI을 획득하여 뇌 혈류량의 다양한 동적변화 특성 및 혈류역학적 변화에 대한 정보를 임상적으로 제공할 수 있으며, 경색 시기별 진단기준을 마련할 수 있으리라 사려된다.

### 참고 문헌

1. D. Levy, "The fat embolism syndrome. A review ", Clin. Orthop, vol. 261, pp. 281-286, 1990
2. W. Reith, S. Heiland, and G. Erb, "Dynamic contrast enhanced T2\* weighted MRI in patients with cerebrovascular disease", Neuroradiology, vol. 39, pp. 250-257, 1997
3. J. W. Belliveau, B. R. Rosen, H. L. Kantor, R. R. Rzedzian, D. N. Kennedy, and R. C. Mckinstry, "Functional cerebral imaging by susceptibility contrast NMR," Mag Reson Med, vol. 14, pp. 538-546, 1990
4. 김학진, 이준우, 이창훈, "토끼 뇌경색의 확산 및 T2강조 MR 영상: 시간경과에 따른 영상 소견과 조직학적 연관관계 ", 대한방사선의학회지, vol. 40, pp. 1011-1017, 1999
5. T. Villafana, In H. L. Lee, KCVG. Rao, and R. A. Zimmerman, "Physics and instrumentation magnetic resonance imaging ", Cranial MRI and CT. 3rd. McGRAW-Hill, Inc. pp. 39-62, 1992
6. 이승구, 김동익, 정은기, "조영증강경사에코 Echo Planar Imaging을 이용한 대뇌 혈액량 및 상대적 관류도 영상", 대한방사선의학회지, vol. 39, pp. 249-255, 1998
7. 박병래, 이석홍, 전계록, "자기공명영상의 시간적 변화에 따른 초급성 토끼 뇌경색의 실험", 대한PACS학회지, vol. 5, pp. 43-49, 1999
8. Kazuro Iwata., "Alternative method for calculating right ventricular ejection fraction from first-pass time-activity



- curves", J Nucl Med, vol. 29, pp. 1990-1997, 1990
9. 서대철, 최기영, 문치웅, "고양이에서 Lipiodol로 유발시킨 뇌경색의 확산 및 T2강조 자기공명영상: 3시간 이내의 조기 소견", 대한방사선의학회지, vol. 36, pp. 921-932, 1997
  10. D. S. Robinson and J. E. French, "Heparin the clearing factor lipase and fat transport", Pharmacol Rev, vol. 12, pp. 241-263, 1960
  11. H. O. Heinemann and A. P. Fishman, "Nonrespiratory functions of mammalian lung", Physiol Rev, vol. 49, pp. 1-47, 1969
  12. H. B. Soloway, E. F. Robinson, H. K. Sleeman, K. L. Huyser, and H. V. Hufnagel, "Resolution of experimental fat embolism", Arch Path, vol. 90, pp. 230-234, 1970
  13. F. Wenz, K. Rempp, and G. Brix, "Age dependency of the regional cerebral blood volume measured with dynamic susceptibility contrast MR imaging", Magn Reson Imaging, vol. 14, pp. 157-162, 1996
  14. K. Kuppusamy, W. Lin, G. R. Cizek, and E. M. Haacke, "In vivo regional cerebral blood volume: quantitative assessment with 3D T1 weighted precontrast and postcontrast MR imaging", Radiology, vol. 201, pp. 106-112, 1996