임상용 3T MRI를 이용한 마우스 뇌의 영상

이화여자대학교 의학전문대학원 이대목동병원 *영상의학과, †약리학교실

임수미* · 박은미†

임상적용 전 단계에서 마우스와 같은 작은 설치류를 이용한 신경학적 실험의 필요성이 높아지면서 임상용 3T MRI를 이용한 마우스 뇌 영상의 요구가 높아지고 있다. 본 연구에서는 임상용 3T MRI를 이용한 마우스 뇌 영상의 가능성과 기술적인 적용과 최적화에 대해 알아보고자 하였다. 20~25g 체중 마우스 3마리에서 임상용 3T MRI를 이용하여 T1 강조영상(T1WI), T2 강조영상(T2WI), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) 영상, 가돌리늄 조영 T1 강조영상(Gd-T1WI), 확산강조영상(DWI)을 시행하였다. 대상이 되었던 마우스 1마리는 뇌 경색을 유발시키지 않았으며 2마리는 우측 중대뇌동맥을 결찰하여 일측 뇌경색을 유발하고 1시간, 24시간, 72시간에 각각의 MRI 영상을 시행하였으며 각 영상에서 마우스 뇌의 striatum, 뇌실, 대뇌 피질의 해부학적 구별, 뇌 경색 부위의 진단 가능성 등을 분석하였다. T2WI에서 마우스 뇌의 striatum, 뇌실, 대뇌 피질의 해부학적 구별이 모두 가능하였고 T1WI, FLAIR, DWI 영상에서는 위의 해부학적 경계부위의 해상도는 감소하였다. 뇌경색 부위는 경색 후 1시간, 24시간, 72시간 영상 모두에서 발견되었고 T2WI, FLAIR에서는 24시간, 72시간에서만 구분되었다. 임상용 3T MRI를 이용한 마우스 뇌 영상에서 해부학적 부위의 구별이 가능하였고 특히 DWI를 이용하여 급성기 뇌 경색의 진단이 가능하였다. 앞으로 기술적인 적용과 최적화를 위한 노력이 계속 진행된다면 임상 실험에 큰 도움을 줄 수 있을 것이라 생각된다.

중심단어: Magnetic resonance imaging (MRI), Small animal, Brain, Imaging diagnosis

서 론

허혈성 뇌경색은 한국인 사망원인의 수위를 차지하는 뇌혈관 질환이다. 뇌졸중은 대개 노령 인구에서 흔히 발생하는 것으로 알려져 왔으나, 최근 진단 기술의 발달과 더불어 젊은 연령에서 발생하는 뇌졸중도 상당수 된다는 것이 밝혀지고 있다. 이렇게 증가하고 있는 뇌경색의 치료를 위해 여러 임상시험들이 시행되었고 현재 진행 중이다.[1-4)]

허혈성 뇌경색의 진단에는 컴퓨터 촬영 및 자기공명영상이 이용되고 있다. 자기공명영상은 정상 혹은 생물학적 이상이 있는 조직체계에서 형태학적 혹은 기능적 변화를 비침습적으로 검사할 수 있는 영상 방법의 하나이다. 약 20년 동안의 연구로 자기공명영상 기법의 하나인 확산강조영상(Diffusion weighted image: DWI)이 개발되었고 실험적 영역에서 임상적 영역으로의 사용이 확대되면서 뇌경색의 진단에 획기적 영향을 미치게 되었다.[5)] DWI는 조직의 물 확산 정도를 비침습적으로 평가함으로써 허혈성 뇌경색이나 일과성 허혈성 뇌경색의 진단뿐 아니라 양성과 악성 종양의 감별진단, 생존가능 혹은 괴사성 조직의 감별, 병리학적 기능평가, 치료에 대한 종양의 반응평가 등 여러 방면에 이용되고 있다.[6-10)] 물 확산 정도에 의한 신호강도의 결손을 양적으로 계산할 수 있고 이를 apparent diffusion coefficient (ADC)라고 하며 DWI와 ADC를 결합하여 평가할 경우 뇌경색의 정도, 시기 및 일과성 허혈성 뇌경색에서의 예후도 예측가능하게 되었다.[6-10)]

작은 설치류(실험용 쥐)를 이용한 모델이 뇌경색의 생체학적 연구에 광범위하게 이용 되고 있고 이동물의 영상을 위해 고자장(3T 이상) 자기공명영상 기기와 기법들의 개발이 진행되고 있다. 그러나 대부분의 이런 기기들은 실험동물만을 위한 MRI로 실제 임상에서 사용이 불가능하고 개발된 sequences가 사람에서는 사용 불가능한 경우가 대부분이라 마우스 뇌를 이용한 뇌경색 모델과 실험들은 임상적용이 되지 못한 채 실험으로만 끝나고 있는 상황이다. 그 대안으로 3T 이하의 자기공명영상기기를 이용하여 사용가

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2010-0003447).
이 논문은 2010년 11월 26일 접수하여 2010년 12월 13일 채택되었음.
책임저자 : 임수미, 서울시 양천구 목동 911-1
이대목동병원 영상의학과
Tel: 02)2650-2838, Fax: 02)2650-5302
E-mail: soomee@ewha.ac.kr

능한 코일과 기법을 개발함으로써 작은 설치류의 이미지가 가능하게 되었다.[11] 본 연구에서는 마우스 뇌의 정상적 해부학과 급성 뇌경색의 진단에 임상적 3T MRI를 이용하였던 경험을 발표하고자 한다.

대상 및 방법

최대 자장경사 80 mT/m이 가능한 3T whole body system (Intera, Philips, Germany)을 이용하여 4CH-Animal Coil (Philips, Germany)을 이용하여(Fig. 1) 마우스 뇌의 자기공명영상을 시행하였다. 3마리의 마우스 뇌에서 DWI, T1-weighted image (T1WI), T2-weighted image (T2WI), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) image, Gd enhanced T1-weighted image (Gd-T1WI)를 시행하였다. DWI는 spine echo-echo planar image (SE-EPI)로 TR/TE=2002/83 ms, FOV 50×50, 1.0 mm slice thickness, no gap, voxel 0.78×0.78×1.0, Band width 631.3 Hz, scan time 4분 46초, x, y, z directions sequences로 시행하였다. T1WI는 TR/TE=14/6.9 ms, FOV 50×50, 1.0 mm slice thickness, matrix 250×250, scan time 5분 27초, T2WI는 TR/TE=4,000/100 ms, FOV 50×50, 1.0 mm slice thickness, matrix 200×200, scan time 5분 4초, FLAIR는 TR/TE=8,000/2,400 ms, FOV 50×50, 1.0 mm slice thickness, matrix 128×128, scan time 4분 48초로 시행하였다(Table 1). 조영증강은 꼬리 정맥에 가돌리늄(Gadovist, Schering, Germany) 0.1 mol/kg를 주입 한 후 시행하였다.

2마리의 마우스에서는 뇌경색을 유발하였고 1마리에서는 어떠한 처치도 시행하지 않았다. 뇌 경색 유발은 다음과 같

Table 1. Parameters at 3T MRI for mouse brain imaging.

	DWI	T1WI	T2WI	FLAIR
Sequence	SE-EPI	TFE	TFE	TFE
TR/TE	2,600/93	14/6.9	4,000/100	8,000/2,400
FOV	50×50	50×50	50×50	50×50
Matrix	64×64	250×250	200×200	128×128
Slice thickeness	1	1	1	1
Scan time	3 : 46	5 : 27	5 : 04	4 : 48
b value (s/mm^2)	0, 800			
Directions	Trace in x,y,z			

DWI: diffusion weighted image, T1WI: T1-weighted image, T2WI: T2-weighted image, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery image, TFE: turbo field echo, TR: repetition time, TE: echo time, FOV: field of view.

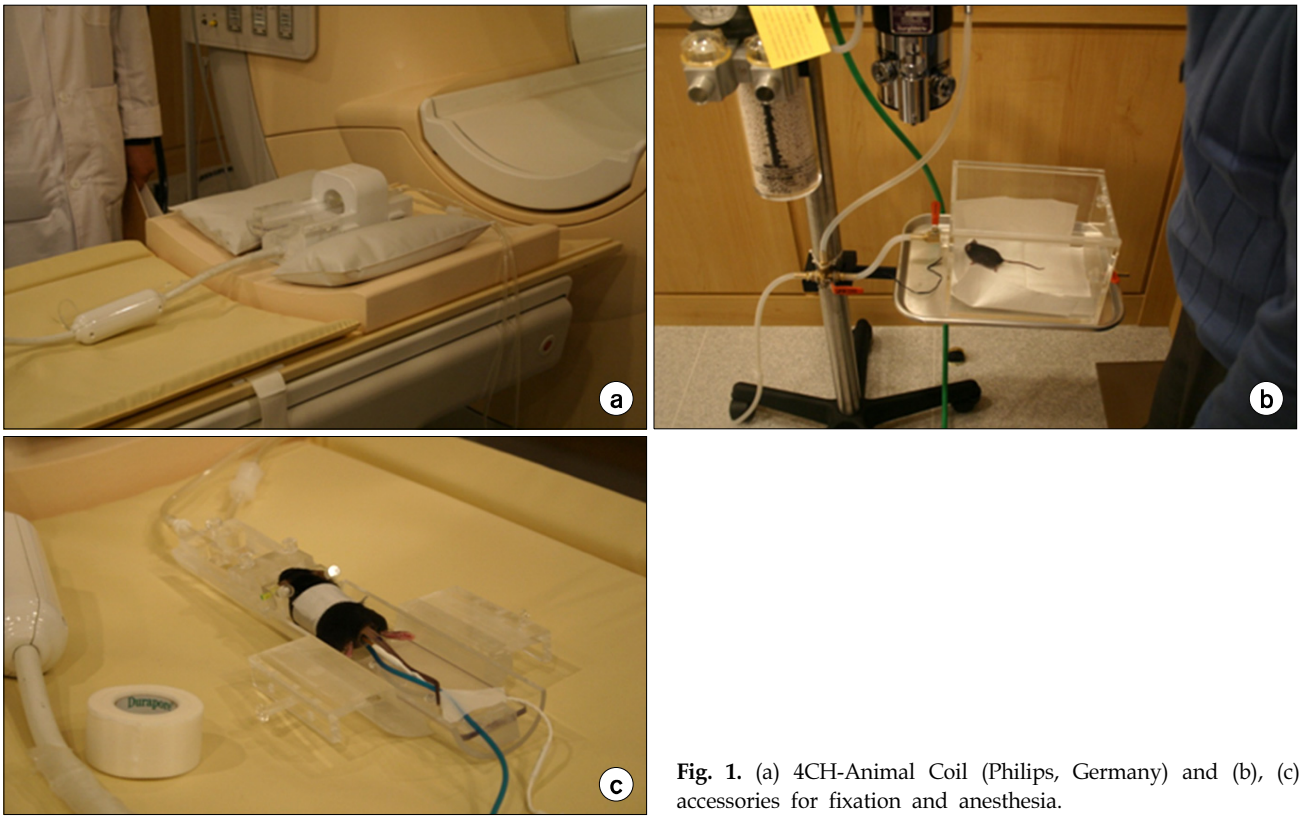

Fig. 1. (a) 4CH-Animal Coil (Philips, Germany) and (b), (c) accessories for fixation and anesthesia.

은 방법을 이용하였다. 전신마취하에 두피를 절개하여 정수리점의 같은 위치에 fiber-optic probe를 접착제로 고정한다. 경부 절개를 통하여 우측의 총경동맥과 외경동맥을 박리한 후 외경동맥에 동맥절개하여 끝을 둥글게 처리한 monofilament를 집어넣어 내경동맥을 경유, laser Doppler에서 80% 이상 뇌혈류가 감소하는 지점까지 filament를 진행시킨다. 이후 20분간 허혈을 유도한 후 filament를 다시 천천히 빼낸 다음 외경동맥을 묶는다.[12] 수술을 시행한 1시간, 24시간, 72시간에 같은 기법의 자기공명영상을 얻었다. 각각의 영상에서 striatum, 뇌실, 대뇌 피질의 해부학적 경계가 구분되는지 알아 보았고 선행연구에서 알려진 중뇌동맥 폐색으로 유발되는 striatum, 대뇌 피질과 수질 부위의 급성 뇌경색을 구분 할 수 있는지 알아보았다.

결 과

2마리의 마우스에서 우측 중뇌동맥 폐색은 성공적으로 시행되었고 2마리에서는 수술 후 1, 24, 72 시간 후에, 수술을 시행하지 않은 마우스에서는 1회 움직임 허상 없이 MR 영상을 얻을 수 있었다. MR 영상을 얻는데 걸리는 시간은 DWI, T1WI, T2WI, FLAIR, Gd-T1WI를 포함하여 약 19분이 소요되었다.

Striatum, 뇌실, 대뇌 피질의 구분은 T2WI에서 가능하였고(Fig. 2) T1WI, FLAIR, DWI b=800에서는 각각의 해부학

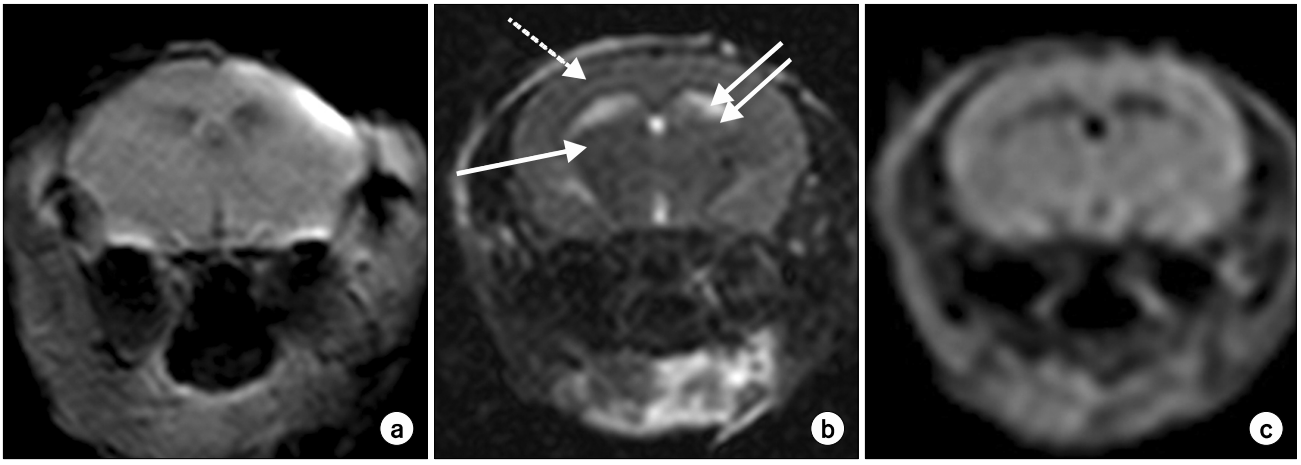

Fig. 2. (a) T1-weighted image and (b) T2-weighted image and (c) FLAIR image of mouse brain with 3T clinical MRI. On T2-weighted image (b), striatum (white arrow), ventricle (double white arrow), and cortex (dashed arrow) are differentiated.

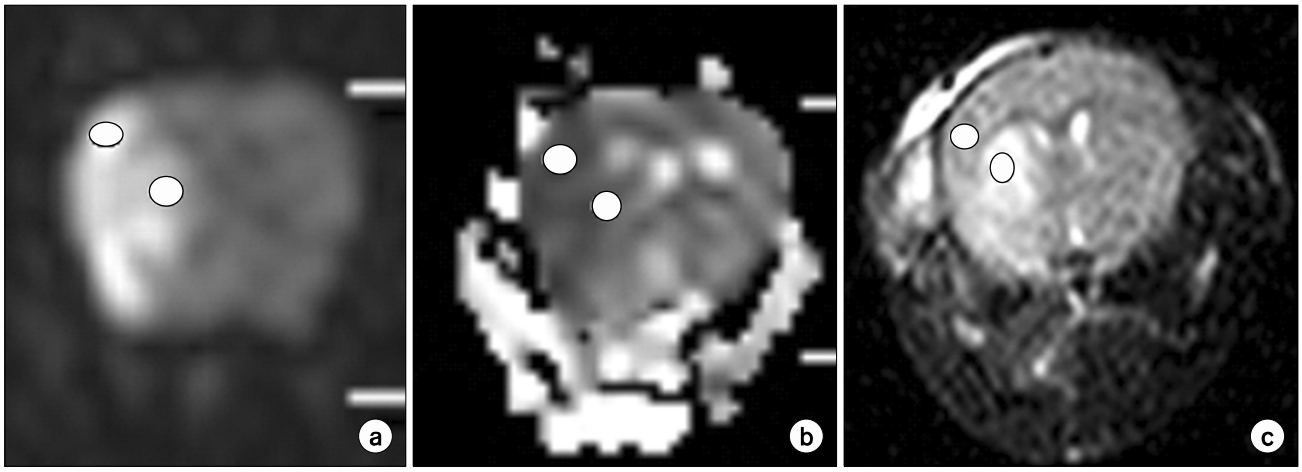

Fig. 3. 24 hr DWI (a) b=800, (b) ADC map, (c) FLAIR images of acute cerebral infarction (circles) in mouse brain.

적 구분이 어려웠다(Fig. 2, 3). 그러나 급성 뇌경색 부위는 DWI b value 800에서는 고신호 강도로 ADC 감소와 함께 수술 후 1, 24 (Fig. 3), 72 시간 DWI에서 모두 보였고 T2WI, FLAIR 영상에서는 24, 72시간에서만 뇌경색 부위가 고신호 강도로 구분 가능하였다.

고찰 및 결론

최근 심뇌혈관 질환에 관심이 집중되고 세계적으로 뇌졸중의 중재적 치료 방법이 개발되고 있는 실정에서 우리나라에서도 뇌졸중에 관한 동물 실험 및 임상 연구가 늘어나고 있다. 뇌경색은 임상 실험이 불가능하고 대부분 후향적 연구 및 제한된 전향적 연구가 전부인 현 상황에서 임상에서 사용하는 MRI를 이용하여 뇌경색 마우스 모델의 영상화를 얻고 영상 sequences를 개발하여 이를 직접 임상에 응용한다면 실험적 연구의 임상화가 한층 쉬워지리라 생각된다.

본 연구에서는 마우스 뇌에서 MRI 영상을 얻을 수 있도록 제작된 4CH-Animal Coil (Philips, Germany)을 이용하여 성공적으로 T1WI, T2WI, FLAIR, DWI 영상을 얻을 수 있었으며 마우스 뇌에서 얻은 정상 뇌의 해부학과 뇌 경색 영상을 보고하고자 한다.

사용된 코일은 4-channel phased array design (2 loops-2 saddles) 코일이며 synergy detection, receive-only 타입으로 1.5T와 3T에서 모두 사용 가능하고 박스의 크기는 37×25×17 cm이다. 이미지 크기는 70 mm 정도로 마우스 몸체나 쥐의 뇌 이미지가 가능하다. 작은 설치류의 MR 영상화를 위해 Park 등[13], Christian 등[14]은 각각 1.5 T, 3T MR에서 small field of radiofrequency coils (flexible coil: Siemens, Germany)과 endorectal coil (Philips, Germany)을 이용하였다. park 등[13]의 mouse brain에서는 고해상도의 뇌 해부학적 구조의 구별보다는 조영증강 여부를 보는 연구였으며 Christian 등[14]의 연구도 심장 영상화로 해상도가 연구에 큰 영향을 미치지 않았다. 그러나 본 연구에서는 mouse MR을 위해 특수 제작된 mouse coil을 이용하여 striatum, 대뇌피질과 수질 부위를 구별 할 수 있어 앞서 시행된 연구보다 고해상도의 MR 영상을 얻을 수 있었다.

In vivo MRI의 장점은 비 침습적으로 뇌조직의 형태학적, 기능적 변화를 알아 낼 수 있고 특히 요즘 DWI가 실험적 시도에서 임상적 분야로 급속한 발전이 이뤄지고 있는 실정에서 특히 뇌조직의 영상 진단에 큰 장점을 주고 있다. DWI는 조직의 수소원자의 자유로운 브라운 운동 개념에 기초를 둔 MRI기술이다. 이것을 가능하게 해준 것이 빠른 MRI sequence로 두 개의 동일 크기의 반대 자장경사가 움직이는 수소원자는 신호 감쇄가 있고 움직이지 않는 수소원자는 신호 감쇄 현상이 없음을 보여 줄 수 있게 한다. 즉 움직임이 있는 수소원자는 신호가 감소하고 움직임이 제한된 수소원자는 신호소실이 일어나지 않는다. 그리고 움직임의 감수성을 의미하는 *b* values값이 두 개 이상 있다면 apparent diffusion coefficient (ADC)를 사용하여 조직의 신호감소의 양적 계산이 가능하다.[15]

우선 시상면, 관상면, 축상면의 예비 스캔으로 마우스 뇌의 위치를 얻고 DWI 영상을 스캔하게 된다. DWI sequences의 지표는 Table 1에서와 같이 시행하였고 에코타임(echo time, TE)을 짧게 하여 신호대잡음비를 향상시키고 EPI (echo planar image) 방법을 이용하여 영상을 빠른 시간 내에 얻을 수 있도록 하였다. EPI 방법은 경사에코를 기본으로 하는 MRI sequence로 공기-조직 경계면에서 인공물을 생성하고 특히 움직임에 민감한 방법이다.[16] 본 연구에서는 전신마취 하에 영상을 얻어 움직임 인공물은 없었으며 공기-조직 경계면 인공물은 수술 부위에서 발생하였다.

b value는 수소원소의 확산 정도의 정확도에 중요한 값이며[17] 3개의 다른 방향의b value를 이용하였고 본 연구에서 *b* value 0, 800으로 영상을 얻었다. 두 개의 *b* value값을 바탕으로 pixel by pixel 계산으로 ADC map을 얻었으며 *b*=800과 ADC map을 기초로 물 분자의 확산 제한을 보이는 급성 뇌경색을 진단할 수 있었다. *b* values는 임상에서 1,000 정도를 이용하며 마우스 뇌 영상에서는 신호대잡음비가 낮아 신호대잡음비와 세포성 부종의 발견 사이의 평형성을 고려하여 800으로 하였다. *b*=800 영상에서의 고신호 강도는 수술 후 1시간보다 24시간과 72시간에서 더 민감하게 나타났다. DWI는 이론상 급성 뇌 경색의 진단이 15분 후부터 가능하며 본 연구에서도 뇌 경색 24시간이나 72시간에서 더 확실한 고신호 강도를 보이기는 하지만 1시간에서도 2마리 마우스 모두에서 양성 소견을 보여 DWI가 급성 뇌 경색을 진단하는데 중요한 역할을 하였다.

T2WI는 해부학적 구조물을 구분하는데 문제가 없었으며 T1WI와 FLAIR에서는 그 경계가 T2WI만큼 뚜렷하지는 않았다. T2WI와 FLAIR에서는 1시간 급성 뇌 경색 병변을 구별 할 수 없었으나 24, 72시간에서는 고신호 강도로 보여 뇌 경색 병변을 진단할 수 있었다.

DWI가 연구나 임상에서 중요한 역할을 하고 있지만 아직도 인공물이나 허상에 의해 영상 판독에 문제점을 야기하고 있는 것은 사실이다. 본 연구에서도 eddy current 인공물에 의해 공기와 접촉하는 조직에서 영상 왜곡이 일어나

수술 부위 근처의 병변에서 인공물이 발생하였으며 해부학적 경계를 정확히 구분할 수 있는 정도의 해상도를 보이지 않아 정확한 병변의 경계를 기술하는 데 한계를 나타내었다. 앞으로 이와 같은 문제점을 극복하기 위한 기술의 발전이 요구되고 마우스와 같은 작은 설치류에서 MRI영상이 임상 전 실험에 큰 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 3T 임상용 MRI를 이용하여 실험용 마우스 뇌의 영상화를 도입하여 DWI를 포함하는 여러 sequences의 영상을 성공적으로 얻었으며 급성 뇌 경색의 진단에 DWI의 유용성을 확인하였다. 아직 영상의 질에 제한은 있지만 앞으로 기술적 발전이 이루어 진다면 임상용 3T MRI를 마우스와 같은 작은 설치류에서도 더욱 폭넓게 이용 할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB: Preconditioning the human myocardium. Lancet 342:276-277 (1993)
2. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, et al: A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. Ann Surg 238:843-850 (2003)
3. Weih M, Bergk A, Isaev NK, et al: Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain. Stroke 30:1851-1854 (1999)
4. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, et al: Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. Stroke 35:616-621 (2004)
5. Bihan DL, Poupon A, Amadon A, Lethimonnier F: Artifacts and fitfalls in diffusion MRI. J Magn Reson Imaging 24:478-488 (2006)
6. Huisman TA: Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. Eur Radiol 13:2283-2297 (2003)
7. Thoeny HC, Keyzer FD: Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance image. Eur Radiol 17:1385-1393 (2007)
8. Hayashida Y, Hiral T, Morishita S, et al: Diffusion-weighted image in metastatic brain tumors: comparison of histologic type and tumor cellularity. Am J Neuroradiol 27:1419-1425 (2006)
9. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T: Apparent diffusion coefficient maping of salivary tumors: Prediction of benignancy and malignancy. Am J Neuroradiol 28: 116-121 (2007)
10. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M: Apparent diffusion coefficient for differentiation of cerebellar tumors in children: Am J Neuroradiol 27:1362-1369 (2006)
11. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S: Ischemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. Eur J Vasc Endovasc Surg 29:106-115 (2005)
12. Part EM, Cho S, Frys K, et al: Interaction between inducible nitric oxide synthase and poly(ADP-ribose) polymerase in focal ischemic brain injury. Stroke 35:2896-2901 (2004)
13. Park JW, Kim HJ, Song GS, Han HS: Blood-brain barrier experiments with clinical magnetic resomance imaging and and immunohistochemical study. J Korean Neurosurg Soc 47:203-209 (2010)
14. Christian TF, Gonyea J, Bell SP, Andrews T: Mouse cardiac MRI on a 3T clinical system using a low cost setup. J of Cardiovascular Magnetic Resomance 11:253 (2009)
15. Chen F, Keyzer FD, Wang H, et al: Diffusion weighted imaging in small rodents using clinical MRI scanners. Methods 43:12-20 (2007)
16. Bammer R: Principles of diffusion weighted image. Eur J Radiol 45:169-184 (2003)
17. Thoeny HC, Keyzer FD, Chen F, et al: Diffusion-weighted MR imaging in monitoring the effect of a vascular targeting agent on rhabdomyosarcoma in rats. Radiology 234:756-764 (2005)

Imaging Studies in Mouse Brain Using Clinical 3T MRI Scanner

Soo Mee Lim*, Eun-Mi Park†

Departments of *Radiology, †Pharmacology, Ewha University Mokdong Hospital,
School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

The purpose of this study was to explore the potentials of a clinical 3T MRI in mouse brains and technical adaptation and optimization. T1-weighted images (T1WI), T2-weighted images (T2WI), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) images, Gadolinium enhanced T1-weighted images (Gd-T1WI), Diffusion weighted images (DWI) were acquired in brain of 2 mice (weight 20～25 g) with cerebral infarction by occlusion of right middle cerebral artery, 1 hour, 24 hours, 72 hours after infarction and 1 normal mouse brain using clinical 3T MRI scanner. We analyzed differentiation of striatum, ventricle, cerebral cortex, and possibility of detection of acute cerebral infarction. We could differentiate the striatum, ventricle, cerebral cortex on T2WI and on DWI, FLAIR, T1WI, the differentiation of each anatomy of brain was not definite, but acute cerebral infarction was detected on DWI of 1 hour, 24 hours, 72 hours after infarction and on T2WI, FLAIR of 24 hours, 72 hours after infarction. Clinical 3T MRI can be used in differentiation of anatomy of mouse brains and DWI can be helpul in detection of acute cerebral infarction in acute phase. With technical adaptation and optimization clinical 3T MRI can be useful tool for provide preclinical and clinical small animal studies.

Key Words: Magnetic resonance imaging (MRI), Small animal, Brain, Imaging diagnosis