

기능적 자기공명영상법과 양성자 자기공명분광법을 이용한 시각자극에 의한 후두엽 피질의 대사물질 변화

김 태¹ · 서태석¹ · 최보영¹ · 김성은² · 이흥규¹ · 신경섭¹

목적 : 시각자극을 이용하여 대뇌 후두엽에서 BOLD(blood oxygen level dependent)효과에 의한 기능적 자기공명영상과 양성자 자기공명분광법을 이용한 대사물질영상(metabolic image)을 얻어 그 결과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법 : 24세에서 30세 사이의 8명의 남자와 2명의 여자를 포함하는 10명의 정상 성인 남녀를 대상으로 1.5T MRI에서 시각 자극을 이용하여 echo planar imaging 펄스시퀀스를 사용하여 BOLD효과에 의한 영상들을 대뇌 후두엽에서 얻었다. 시각자극은 8Hz의 red flicker를 이용한 광 자극을 주었다. MR에서 얻어진 영상들을 workstation으로 전송한 뒤 자체 개발한 분석프로그램을 사용하여 상관계수방법을 이용하여 기능적 영상을 구하였다. 그리고 얻어진 영상의 활성화 부위를 선정된 뒤 양성자 자기공명 분광법을 사용하여 시각 자극에 의한 뇌 활성화 시 대사물질의 변화를 분석했다. 그 후 자기공명분광영상법(magnetic resonance spectroscopic imaging)를 실행하여 젖산(lactate)의 대사물질영상을 얻었다.

결과 : 시각 자극에 따른 BOLD효과에 의한 뚜렷한 활성화 부위가 후두엽 대뇌피질에 나타났다. 또한 이들 활성화 부위에서 자기공명분광법을 시행한 결과 휴식상태와 시각자극상태에서 NAA(N-acetylcysteine aspartate)/Cr(creatine)이 1.79 ± 0.28 에서 1.88 ± 0.20 으로 거의 변화가 없는 것에 반해 lactate는 자극 전후 9.48 ± 4.38 배로 증가하였으며 이를 바탕으로 lactate에 대한 대사물질영상을 얻을 수 있었다.

결론 : 시각자극에 의한 뇌 활성화 시 BOLD효과를 이용한 자기공명영상법으로 활성화 부위를 확인할 수 있었고, 같은 부위에서 자기공명분광법을 이용하여 lactate의 증가를 확인하였다. 또한 lactate의 증가를 대사물질영상으로 표현함으로써 두 결과에 대한 상관관계 및 뇌 기능적영상에 대한 신뢰성을 높일 수 있게 되었다.

서 론

사람의 국소적인 뇌기능 변화에 대한 연구는 과거 PET(position emission tomography)를 중심으로 이루어졌으나 최근 기능적 자기공명영상(functional MRI(fMRI))의 급속한 기술 발달과 함께 임상에 응용되고 있다. 뇌가 특정 기능을 수행할 때 그 기능별로 특정부위가 반응을 하며 그 부위의 국소적 뇌 혈류 및 대사가 변화하는데 fMRI는 이를 이용하여 특정부위의 기능적 영상을 획득하는 기법이며 일반적으로 뇌기능적 영상의

신호변화는 BOLD(blood oxygen level dependent) 효과에 의해 나타난다고 보고되고 있다(1). 한편, PET에 의한 연구에서는 뇌의 기능적 변화에 따른 방사성 동위원소 대사물질의 변화를 이용하고 있는데 시각 자극을 주었을 때 뇌 활성화(brain activation) 상태에서 국소적인 포도당 신진 대사율(glucose metabolic rate [CMRglu])과 뇌 혈류량(cerebral blood flow [CBF])은 급격히 증가하는 반면에 산소의 신진 대사율(cerebral metabolic rate of oxygen[CMRo2])은 이 보다 적게 증가한다는 보고가 있다(2,3). 여기서 CMRglu의 증가는 membrane ionic gradient의 유지에 필요한 거대한 에너지

대한자기공명의과학회지 3:47-52(1999)

¹가톨릭대학교 의과대학 의공학교실

²가톨릭대학교 자기공명연구소

접수 : 1998년 7월 3일, 채택 : 98년 12월 8일

통신저자 : 김 태 서울시 서초구 반포동 505 가톨릭대학교 의과대학 의공학교실

Tel. 82-2-590-2418 Fax. 82-2-532-1779

소비를 유지하기 위한 포도당 산화(glucose oxidation)의 국소적인 증가를 의미한다. 따라서, 뇌 활성화 상태에서는 산소의 소비보다 포도당 신진대사(glucose metabolism)가 증가하면 lactate(젖산)의 생산을 초래하게 된다.

본 연구에서는 BOLD효과에 의한 기능적 영상과 함께 양성자 자기공명분광법을 이용하여 시각 자극에 의한 뇌 기능적 대사물질의 변화를 관찰하고자 하였다. 그리고 이 변화에 따른 lactate 성분의 대사물질영상(metabolite map)을 작성하여 BOLD 효과에 의한 기능적 영상과 비교하고자 하였다.

시각적 자극에 의한 기능적 영상에서 BOLD효과를 이용한 fMRI와 생화학적 변화를 산출할 수 있는 1H MRS를 함께 이용함으로써 기능적 자기공명영상에 대한 신뢰성을 높이고자 하였다.

대상 및 방법

시각자극에 대한 기능적 자기공명영상을 얻기 위하여 24세에서 30세 사이의 건강한 지원자 남녀 10명(남자 8명, 여자 2명)을 대상으로 1.5T Magnetom Vision(Siemens AG, Erlangen, Germany) 과 표준 두부코일(head coil)을 사용하였다. 그리고 경사자계(gradient)에서 발생하는 소리에 의하여 청각에 미치는 효과를 줄이기 위해 귀마개를 사용하고 대상자의 움직임 줄이기 위해 머리주위에 foam pad를 사용하였다. Gradient EPI sequence(TR:1000msec, TE:66msec, FA:90°, FOV:220mm, matrix:128×128, slice number:10)를 사용하고 자장의 균질성을 위하여 shimming을 한 뒤 최대한 시각자극을 주기 위하여 자체 제작한 8Hz의 red flicker를 사용하여 (4) 번저 불을 끈 상태의 휴식상태에서 20series(10영상/series)의 영상을 얻은 뒤 활성화상태 20series의 영상을 두 번씩 반복하여 총 80series의 영상을 얻었다. 한 series에 걸린 시간은 1초 였다.

MR에서 얻어진 경사예코 영상을 network을 이용하여

SUN workstation(Ultra Sparc 1, SUN Microsystems, Palo Alto, CA, U.S.A.)으로 전송한 뒤 IDL(Interactive Data Language, Research Systems Inc., Wilderness Place Boulder, Colorado)영상처리 개발언어를 사용하여 자체 개발한 프로그램으로 상관관계 영상을 제작하여 뇌기능의 활성화되는 부분만을 얻었다(5,6). 이후 이 영상을 같은 국소부위에서 미리 얻은 스핀에코 영상을 배경으로 중첩시켜 threshold 0.45의 상관관계 영상을 구하였다.

양성자 자기공명분광은 기능적 자기공명영상에서 얻은 뇌 활성화 부위를 정위선정하여 먼저 대상자 3명에서 STEAM(stimulated echo acquisition mode) (TR: 2000ms, TE: 20ms, FA: 90°, voxel size : 2×2×2cm, No of acquisition : 128, Acquisition time: 4min 23sec) 기법으로 방안을 불을 완전히 끈 휴식상태에서 스펙트럼을 얻은 뒤 곧 이어 바로 시각자극을 주어 활성화 상태에서 스펙트럼을 각각 한 번씩 얻어 lactate의 변화를 관찰하였다. 다음 lactate의 정확한 확인을 위해서 나머지 대상자는 PRESS(point resolved spectroscopy)(TR : 2000ms, TE : 135ms, voxel size : 2×2×2cm, No of acquisition : 128, acquisition time: 4min 23sec)을 사용하였다.

그 뒤 시각자극에 의한 효과를 없애기 위하여 약 15분 가량 휴식을 취한 뒤 2차원 스핀에코 화학적 이동영상(chemical shift imaging(CSI)) 시퀀스(TR : 1500ms, TE : 135ms, No of acquisition : 1, Matrix : 16×16, FOV : 160mm, voxel size : 73.5cm³, acquisition time : 6min 31sec)를 사용하여 스펙트럼들을 얻고 lactate성분에 대한 대사물질영상을 구하였다.

데이터처리는 Siemens사에서 자체 제공하는 자기공명분광 분석 소프트웨어를 이용하여 STEAM과 PRESS를 사용하여 시각자극 전후 얻은 각각의 스펙트럼에서 NAA, Cho, Cr,에 대한 integration area를 측정하였고 대사물질 중 가장 안정된 물질로 알려진 Cr에 대해 자극전후 NAA/Cr비를 구하였다.

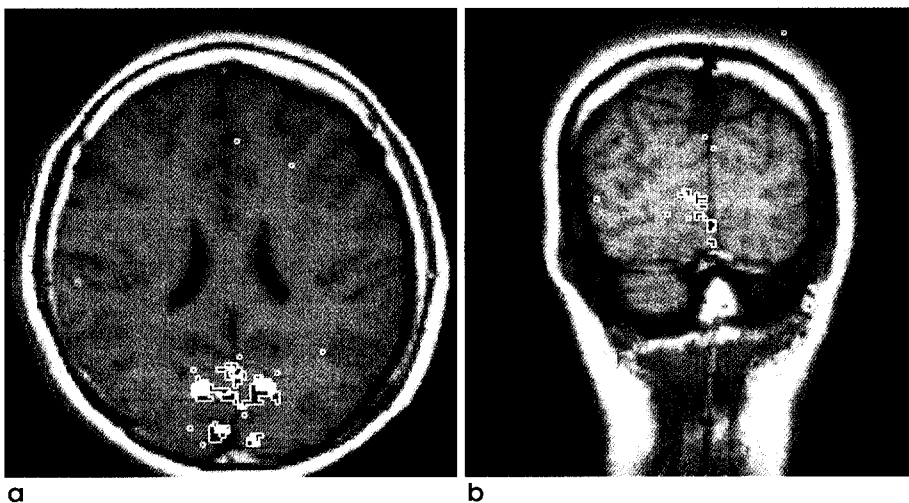


Fig. 1. Functional activation maps with visual stimulation. (a) oblique axial image, (b) coronal image. Axial (a) and coronal (b) functional MR images show activation areas in occipital lobes bilaterally.

lactate의 양은 자극전후 integration area를 측정하여 전과 후의 비를 구하였다.

결 과

기능적 자기공명영상에서 자원자 10명중 모두에서 후두엽 대뇌 피질에서 시각자극에 의한 뚜렷한 활성화부위를 얻었다(Fig. 1).

이 영상을 바탕으로 자기공명분광법을 정위선정을 하여 대상자 3명으로부터 스펙트럼을 얻은 결과 Fig. 2에서 나타난 바와 같이 뇌의 활성화 영역에서 어두운 상태와 약 4분 동안 시각자극을 주었을 때 STEAM(TR/TE 2000/20) 펄스 방법에 대해 각각의 양성자 스펙트럼의 결과에서 시각자극을 주었을 때 lactate peak가 증가함을 발견 할 수 있었다(Fig. 2). 여기서 얻

은 lactate peak를 확인하기 위하여 나머지 대상자 7명에 대해 PRESS(TR/TE 2000/135)를 사용하여 얻은 스펙트럼에서 자극 후 STEAM에서 관찰된 lactate peak가 반전됨으로써 실제 lactate peak임이 증명되었다(Fig. 3). PRESS 스펙트럼의 자극전후의 NAA(N-acetylcysteine)와 Creatine 비율을 구한 결과 NAA/Creatine의 비가 시각자극을 주기전 평균 1.79(표준편차: 0.28)에서 시각자극을 주었을 때 평균 1.88(표준 편차: 0.20) 으로 거의 변화가 없는 반면에 lactate는 자극 전후비를 비교한 결과 평균 9.48(표준편차: 4.38)배로 증가하였고 이를 표-1에 요약하였다.

이와 같은 lactate증가를 바탕으로 화학적 이동영상을 시행하여 lactate에 대한 metabolite image를 구하였으며 Fig. 4에서와 같이 Fig. 1 a, b의 기능적 자기공명영상의 활성화 부위에서 lactate가 증가되었다.

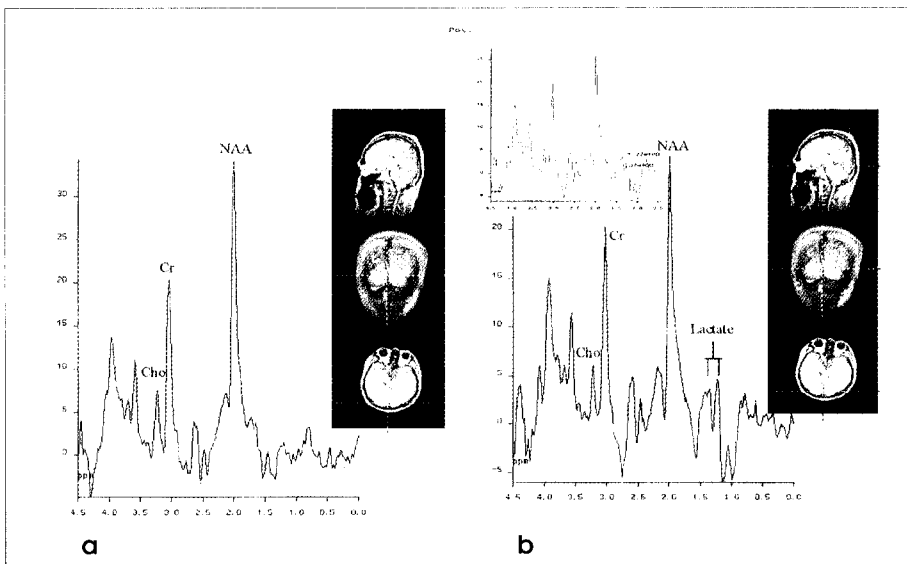


Fig. 2. The proton spectrum from single voxel using STEAM pulse (2000/20) for MR spectroscopy guided by activation mapping. (a) before visual stimulation (b) after visual stimulation. Lactate peak is elevated after visual stimulation but NAA/Cr ratio is not changed ;

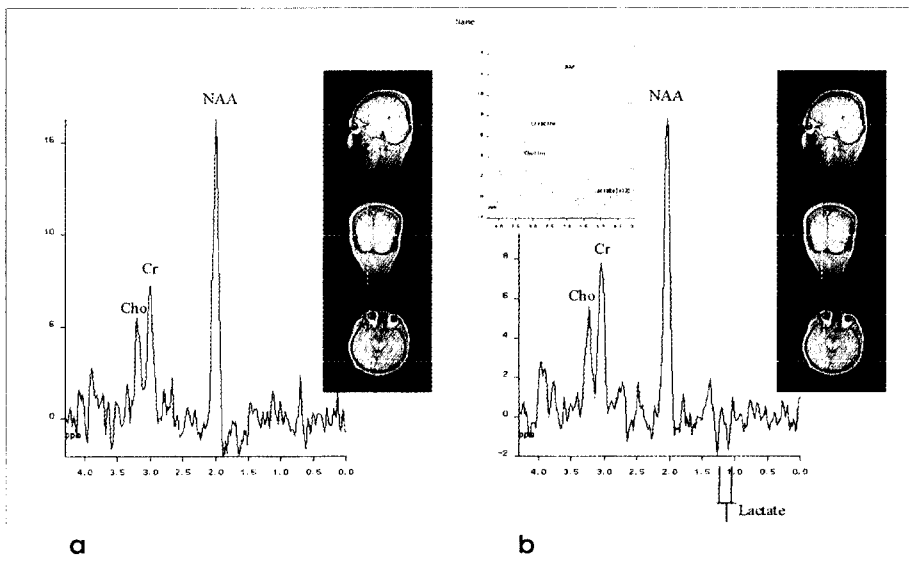


Fig. 3. The proton spectrum from single voxel using PRESS pulse (2000/135) for MR spectroscopy guided by activation mapping. (a) before visual stimulation. (b) after visual stimulation. Lactate peak is elevated after visual stimulation shows inversion on PRESS pulse sequence with TE of 135.

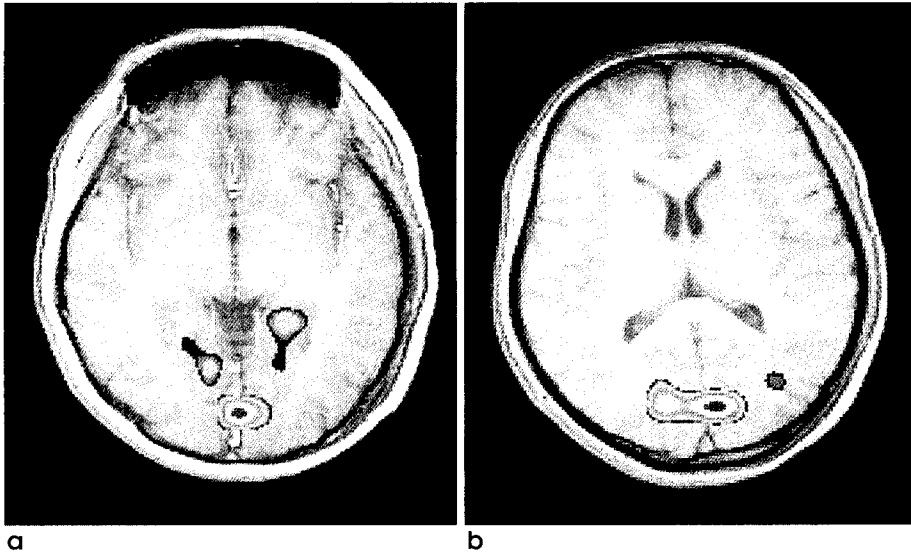


Fig. 4. Lactate metabolite images (a, b) after visual stimulation. These maps present the evidence of lactate elevation in both occipital lobes and are consistent with BOLD effect images in Fig. 1.

Table 1. The Change of NAA/Cr Ratio and Lactate Elevation in MR Spectroscopy with PRESS Sequence Using Visual Stimulation

Subjects	NAA/Cr		Lactate elevation
	Before	After	(After / Before)
1	1.84	2.05	11.92
2	2.00	1.73	14.96
3	1.82	1.91	8.14
4	1.72	1.82	6.49
5	2.07	2.00	14.08
6	1.86	2.15	2.75
7	1.22	1.55	8.03
Mean	1.79±0.27	1.88±0.20	9.48±4.38

고찰

포도당과 산소는 뇌 에너지 대사(brain energy metabolism)의 중요한 기질로서 안정된 lactate 농도를 적절하게 유지시키기 위하여 조직에서 소비된다. 뇌 조직 내 lactate의 증가는 산소의 부족이나 증가된 에너지 요구에 의해 일어나는 것으로 lactate의 증가는 병적신호로서 알려져 있다(7).

그러나 시각 자극을 주었을 때 뇌의 에너지 요구에 의해 혈류량과 포도당대사는 크게 증가하나 이와 상응하는 산소의 소모량은 그 만큼 증가하지 않아 결국 보세혈관과 정맥에서 과산화(hyperoxygenation)를 유발하게 되며 이와 동시에 상자성(paramagnetic)물질인 탈산화헤모글로빈(deoxyhemoglobin)은 감소하게 된다. 이는 자장의 균질성(magnetic field inhomogeneity)이나 자화율(susceptibility)에 민감한 gradient-echo MRI에서 신호를 증가시켜 이를 기능적영상(functional mapping)으로 표현하게 되며 이를 BOLD효과

라 부른다. 한편 이때 산소소비에 비해 포도당(glucose) 대사가 높으므로 이는 lactate의 생산을 초래하게 된다(8 - 13).

그리고 위에서 설명 한 바와 같이 뇌 활성화는 순간적인 산소의 공급과 소모의 불일치에 의해 일어나며 얼마정도의 시간이 지나면 다시 이 현상이 회복되는 것으로 알려져 있다(10).

이 같은 현상을 바탕으로 할 때 자극을 주는 시간이 길게 되면 다시 회복현상이 일어나 뇌 활성화 현상을 제대로 반영하지 못한 다는 결과를 유출할 수 있다.

Prichard등의 결과에 의하면 시각자극 지속되는 동안 6분후 최대의 lactate증가를 관찰하였으며 자극 전에 비해 자극 직후 57%의 증가량을 가져왔다고 보고하고 있으며(9). Frahm등 역시 자극을 시작한 2.5분 뒤 0.38mM에서 0.64mM의 lactate증가를 관찰하고 4-6분 후 감소함을 보고하고 있다(10).

한편 뇌 내 대사물질의 변화에서 관심의 대상은 포도당과 lactate 두가지 였으나 1.5T에서는 포도당의 검출이 실제로 어렵기 때문에 그 부산물인 lactate를 관찰해야만 했다. 자극후 lactate증가량 역시 NAA나Cr같은 다른 물질에 비해 소량이고 시간이 지남에 따라 이 현상들이 회복되는 것을 방지하기 위해 acquisition횟수를 줄임으로서 noise level과의 구별이 힘들었으나 STEAM과 PRESS 두 가지 결과들을 상호 비교함으로써 신뢰성을 높일 수 있었다. 또한 위에서 보고된 Prichard와 Frahm등의 결과들은 2.0T에서 수행된 것이므로 앞으로 고자장에서의 검증이 필요하다고 사료된다.

시각적 자극에 의한 대사산물의 변화를 관찰하기 위하여 Tc-99m-HMPAO등위원소를 주입하여 대뇌에서의 동위원소의 분포를 SPECT를 통해 알아보는 핵의학적인 방법은 이미 보고된바가 있으나(14,15). 그 방법이 복잡하고 시간이 걸리므로 fMRI를 이용한 방법이 더 부각되고 있다.

현재BOLD효과의 fMRI는 뇌기능을 밝히기 위한 수단으로 많이 이용되고 있지만 뇌 활성화의 결과가 정확히 얼마나 영상에 반응한 것에 대한 낮은 신뢰도 때문에 임상적용에 어려움이 있

며 이에 따라 높은 자화율을 반영할 수 있는 고자장에서의 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나, 본 연구처럼 BOLD효과 이외에 MRS, 대사물질영상처럼 다른 매체를 추가적으로 이용함으로써 뇌 기능적 영상에 대한 신뢰성을 높일 수 있으나 대사물질영상은 matrix size가 16×16 으로 해상력이 떨어지므로 추후에 보다 높은 해상력을 가진 시퀀스를 사용하여 정확성을 높일 수 있도록 하여야겠다. 특히 MR영상을 이용한 tissue characterization방법인 T1, T2값의 변화 비교는 물론 SPECT/fMRI/fMRS에 의한 세가지 결과를 상호 비교하여 더 정확한 뇌기능 분석을 위한 자료제시와 임상에 응용할 수 있는 기틀이 마련될 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- Ogawa S, Tank TW, Menon R, et al. Intrinsic signal change accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5951-5955
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988;241:462-464
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1140-1144
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:5675-5679
- Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993;30:161-173
- Baumgartner R, Scarth G, Teichtmeister C, Somorjai R, Moser E. Fuzzy clustering of gradient echo functional MRI in the human visual cortex. *JMRI* 1997;7:1094-1101
- Choe BY, Hahn SR, Lee KS, Choi KH, Kim BS, Shinn KS. Metabolic alteration of acute cerebral infarction evaluated by localized, after-suppressed in vivo ^1H MRS. *Journal of the Korean Neurology* 1995;13:417-424
- Chen W, Novotny EJ, Zhu XH, Rothman DL, Shulman RG. Localized ^1H NMR measurement of glucose consumption in the human brain during visual stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9686-9900
- Prichard J, Rothman D, Novotny E, et al. Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5829-5831
- Frahm J, Kruger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med* 1996;35:143-148
- Hennig J, Ernst Th, Speck O, Deuschl G, Feifel E. Detection of brain activation using oxygenation sensitive functional spectroscopy. *Magn Reson Med* 1994;31:85-90
- Kruger G, Kleinschmidt A, Frahm J. Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. *Magn Reson Med* 1996;35:797-800
- Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W, Kleinschmidt A, Boecker H. Brain or vein-oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed* 1994;7:45-53
- Woods SW, Hegeman IM, Zubal IG, et al. Visual stimulation increase Technetium-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med* 1991; 32:210-215
- Weber DA, Cabahug C, Klieger P, et al. Effect of visual stimulation on the redistribution of iodine-123-IMP in the brain using SPECT imaging. *J Nucl Med* 1991;32:1866-1872

Metabolic Changes on Occipital Cortex during Visual Stimulation with Functional MR Imaging and ^1H MR Spectroscopy

Tae Kim¹, Tae Suk Suh¹, Bo Young Choe¹, Sung Eun Kim²
Heung Kyu Lee¹, Kyung Sub Shinn¹

¹Department of Biomedical engineering, Catholic University Medical College

²Magnetic Resonance Imaging Center, Catholic University Medical College

Purpose : The purpose of this study was aimed to evaluate the BOLD(blood oxygen level dependent) contrast fMRI(functional MR imaging) in the occipital lobe and to compare with the metabolic changes based on ^1H MRS (MR spectroscopy) and MRSI (MR spectroscopic imaging) before and after visual stimulation

Materials and Methods : Healthy human volunteers(eight males and two females with 24-30 year age) participated in this study. All of the BOLD fMRI were acquired on a 1.5T MR with EPI during supervised visual stimulation in the occipital lobe. The red flicker with 8Hz was used for visual stimulation. After imaging acquisition, the MR images were transferred into unix workstation and processed with home made analysis software based on the correlation coefficient method. Proton MRS data sets were acquired from the same location based on the activation map. MRSI (magnetic resonance spectroscopic imaging) was also acquired to analyze the lactate changes before and after stimulation.

Results : The activation maps were successfully produced by BOLD effect due to visual stimulation. NAA (N-acetyl aspartate)/Cr (creatine) ratio varied only from 1.79 ± 0.28 to 1.88 ± 0.20 in activation area before and after stimulation. However, the signal intensity of lactate was elevated 9.48 ± 4.38 times higher than before activation. Lactate metabolite images were consistent with the activation maps.

Conclusion : The BOLD contrast fMRI is enough sensitive to detect the activated area in human brain during the visual stimulation. Lactate metabolite map presents the evidence of lactate elevation on the same area of activation.

Index words : functional MRI, spectroscopy, metabolic image, lactate

Address reprint requests to : Tae Kim, Department of Biomedical Engineering, Catholic University, Medical College,
#505, Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul 137-701, Korea
Tel. 82-02-590-2418 Fax. 82-02-532-1776