



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0163057
(43) 공개일자 2022년12월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61B 5/055</i> (2006.01) <i>A61B 5/00</i> (2021.01)
 <i>G01R 33/48</i> (2006.01) <i>G01R 33/56</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61B 5/055</i> (2022.01)
 <i>A61B 5/0042</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-0071471
 (22) 출원일자 2021년06월02일
 심사청구일자 2021년06월02일</p> | <p>(71) 출원인
 울산과학기술원
 울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50</p> <p>(72) 발명자
 조형준
 울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
 진석하
 울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50</p> <p>(74) 대리인
 리엔목특허법인</p> |
|--|---|

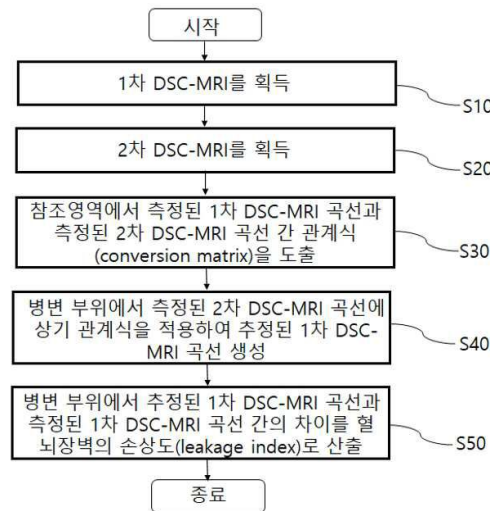
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **이중 동적 자화율 대조도 영상을 이용하여 혈뇌장벽의 손상도를 측정하는 방법 및 장치**

(57) 요약

이중 동적 자화율 대조도 영상을 이용하여 혈뇌장벽의 손상도를 측정하는 방법 및 장치에 관한 것으로, 일 양상에 따른 방법은 1차 및 2차 DSC-MRI 간의 관계식을 이용하여 약물동력학 모델 없이 혈뇌장벽의 손상도를 정량화할 수 있으며, 기존 혈뇌장벽 손상도 측정 기법인 DCE-MRI 및 DSC-MRI보다 각각 민감도는 더 높고 및 ROI 의존성은 더 낮아 초기 허혈성 뇌졸중과 같은 미세한 혈뇌장벽의 손상을 정량화하는데 우수한 효과가 있는 바, 뇌혈관 질환의 진단에 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/4064 (2021.01)

G01R 33/4806 (2013.01)

G01R 33/5601 (2013.01)

G01R 33/5608 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345331105
과제번호	2018R1A6A1A03025810
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	세포간 신호교신에 의한 암제어 연구센터
기 여 율	1/2
과제수행기관명	울산과학기술원
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711125167
과제번호	GIST-22
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	광주과학기술원
연구사업명	광주과학기술원연구원운영비지원(R&D)(주요사업비)
연구과제명	과기원공동연구프로젝트
기 여 율	1/2
과제수행기관명	광주과학기술원
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 프로세서를 포함하는, 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치의 동작 방법에 있어서,

상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 단계;

상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (DSC-MRI)을 획득하는 단계;

상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출하는 단계;

상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 단계; 및

상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 단계;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 참조 영역은 허혈성 병변 부위를 포함하는 반구의 반대측 반구에서 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역 또는 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역과 상이한 영역인 것인 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 1차 주입되는 조영제 및 상기 2차 주입되는 조영제는 가돌리늄(Gadolinium) 계열의 조영제인 것인 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 가돌리늄 계열의 조영제는 Gd-DTPA, Gd-HPD03A, Gd-DOTA, 및 Gd-DTPA-BMA로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것인 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 방법은 약물동력학 모델(pharmacokinetic model)을 사용하지 않는 것인 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 수록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록 매체.

청구항 7

조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 1차 영상 획득부;

조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 2차 영상 획득부;

상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식 (conversion matrix)을 도출하는 관계식 도출부;

상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 추정 데이터 생성부; 및

상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 손상도 산출부;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 참조 영역은 허혈성 병변 부위를 포함하는 반구의 반대측 반구에서 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역 또는 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역과 상이한 영역인 것인 장치.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 1차 주입되는 조영제 및 상기 2차 주입되는 조영제는 가돌리늄(Gadolinium) 계열의 조영제인 것인 장치.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 가돌리늄 계열의 조영제는 Gd-DTPA, Gd-HPDO3A, Gd-DOTA, 및 Gd-DTPA-BMA로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것인 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이중 동적 자화율 대조도 영상을 이용하여 혈뇌장벽의 손상도를 측정하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혈뇌장벽(Blood-Brain Barrier; BBB)은 뇌와 혈액을 보다 격리시키는 혈관 장벽으로 높은 선택적 투과성을 갖고 있어 뇌를 포함한 중추신경계의 조절기능을 세균 등과 같은 혈액으로 운반될 수 있는 병원체와 혈액 내의 잠재적인 위험 물질로부터 격리시키는 역할을 한다. 혈뇌장벽의 변화는 뇌혈관 질환, 특히, 뇌졸중, 뇌종양, 치매, 다발성 경화증에 의한 요인 등에 의해 나타나는 바, 이러한 혈뇌장벽의 손상도는 다양한 뇌혈관 질환을 진단하기 위한 바이오마커로 사용될 수 있다. 또한, 혈뇌장벽은 뇌로 유해 물질이 유입되는 것을 차단하므로, 혈관으로 투여된 치료제가 병변지역인 뇌로 잘 침투되지 않는 사례들이 보고되고 있으며, 그에 따라 최근 혈뇌장벽을 통과하는 약물을 개발하는 연구 등이 진행되고 있는 바, 정확한 혈뇌장벽의 투과성 측정법은 뇌를 표적으로 하는 유효한 약물을 스크리닝하는데 사용될 수 있다.

[0003] 현재 임상에서 혈뇌장벽의 투과성을 직접적으로 측정할 수 있는 비침습적인 방법은 존재하지 않으며, 이를 간접적으로 측정하기 위한 방법으로 조영제를 이용하여 T₁ 강조영상의 변화를 동적으로 측정하는 동적 조영 증강-자기공명영상(dynamic contrast-enhanced-MRI; DCE-MRI)이 유일한 상황이다. DCE-MRI는 가돌리늄(Gd)-기반 조영

제(contrast agent; CA)를 주입하고, 적어도 몇 분 이상 반복적으로 T_1 강조영상을 획득하여, 조영제 주입으로 인한 T_1 신호의 증가를 측정하고 약물동력학적 모델에 기반하여 혈관 투과성을 K^{trans} 파라미터로 추정한다. 한편, DCE-MRI는 CA가 틈새 공간으로 누출되어 T_1 이완 시간 단축에 의존한다. T_1 값이 변화되려면 일정량의 CA 축적이 필요하기 때문에 제한된 DCE-MRI 획득 시간 동안 허혈성 뇌졸중의 초기 단계에서와 같이 미세한 BBB 손상을 감지할 때 민감도가 제한될 수 있다.

[0004] DCE-MRI의 T_1 강조영상이 가지는 근본적인 한계로 인하여 최근에 T_2^* 강조영상을 이용하는 동적 자화율 대조도-자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)으로 혈뇌장벽의 손상도를 측정하는 기법이 시도되고 있다. 그러나, DSC-MRI는 ROI가 달라짐에 따라서 혈뇌장벽의 손상도 값이 달라지기 때문에 혈뇌장벽의 손상도를 정량화 할 수 없다. 또한, 기존의 혈뇌장벽 손상도 측정 기법들은 약물동력학 모델을 이용하여 혈뇌장벽의 손상도를 측정하지만, 이러한 방식은 실제 데이터와 약물동력학 모델의 불일치로 개체간 혹은 개체내 비교할 때 오류를 발생시킨다. 이러한 문제들은 초기 허혈성 뇌졸중과 같은 미세한 혈뇌장벽의 손상도를 정량 및 진단하는데 어려움이 있는 바, 민감도가 우수하되 ROI 의존성이 감소된 약물동력학 모델 없이 혈뇌장벽의 손상도를 정량화할 수 있는 새로운 기법이 요구되는 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Taheri et al., "Quantitative Measurement of Blood-Brain Barrier Permeability in Human Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI with Fast T_1 Mapping", Magnetic Resonance in Medicine 65:1036-1042 (2011)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 양상은 적어도 하나의 프로세서를 포함하는, 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치의 동작 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (DSC-MRI)을 획득하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 단계; 및 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 단계;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법을 제공한다.

[0007] 다른 양상은 상기 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 기록된 컴퓨터로 판독 가능한 기록매체를 제공한다.

[0008] 또 다른 양상은 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 1차 영상 획득부; 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 2차 영상 획득부; 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선

간의 관계식(conversion matrix)을 도출하는 관계식 도출부; 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 추정 데이터 생성부; 및 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 손상도 산출부;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치를 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 일 양상은 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 1차 영상 획득부; 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 2차 영상 획득부; 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출하는 관계식 도출부; 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 추정 데이터 생성부; 및 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 손상도 산출부;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치를 제공하는 것이다.
- [0010] 도 1은 일 실시예에 따른 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치의 구성을 도시한 블록도이다. 도 1을 참조하여 설명하면, 혈뇌장벽(blood-brain barrier) 손상도 측정 장치 (10)는 1차 영상 획득부 (20), 2차 영상 획득부 (30), 관계식 도출부 (40), 추정 데이터 생성부 (50), 및 손상도 산출부 (60)를 포함할 수 있다. 상기 장치는 후술하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법을 구현하며, 컴퓨터 판독 매체 또는 이를 포함하는 시스템을 포괄한다. 한편, 도 1에 도시된 혈뇌장벽 손상도 측정 장치 (10)는 본 실시예의 특징이 흐려지는 것을 방지하기 위하여 본 실시예에 관련된 구성요소들만이 도시되어 있을 뿐이므로, 혈뇌장벽 손상도 측정 장치 (10)는 도 1에 도시된 구성요소들 외에 다른 범용적인 구성요소들이 더 포함될 수 있다.
- [0011] 용어 “혈뇌장벽 (blood-brain barrier; BBB)”은 특수 세포와 특수 성분들이 밀집해 있는 혈관 장벽으로, 영양 소만 선택적으로 뇌로 들여보내고 독성물질이나 바이러스 등 혈액 내 잠재적인 위험 물질이 뇌를 포함한 중추신 경계로 유입되는 것을 차단하는 높은 선택적 투과성을 갖는 혈관 장벽으로서, 뇌와 혈액을 격리시키는 역할을 수행하는 장벽을 의미할 수 있다.
- [0012] 용어 “손상도 (leakage index)”는 용어 “투과도” 또는 “누출 지수”와 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 혈뇌장벽의 손상에 따른 누출 정도를 정량화한 지표로 의미할 수 있다.
- [0013] 용어 “1차 영상 획득부 (20)”는 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명 영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득한다.
- [0014] 용어 “2차 영상 획득부 (30)”은 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명 영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득한다.
- [0015] 용어 “동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)”은 일반적으로 대 뇌 혈관의 대뇌 혈액량 (cerebral blood volume; CBV), 대뇌 혈류 (cerebral blood flow; CBF) 및 평균 이동 시간 (mean transit time; MTT)을 평가하는 데 사용되는 T_2^* -기반 기술로, 일 실시예에서 확인된 바와 같이 DCE-MRI는 T_1 강조영상의 한계로 인해 조영제의 누출이 크지 않은 허혈성 뇌졸중이나 알츠하이머의 병변 등의 진단에 있어 혈뇌장벽의 미세한 손상을 측정하기 어려울 수 있으나, DSC-MRI는 T_2^* 강조영상을 이용함에 따라 항

상된 민감도를 나타내는 것일 수 있다. 상기 DSC-MRI는 조영제를 이용하여 T_2^* 강조영상의 신호 변화를 동적으로 측정하고 약물동력학적 K_2 맵핑을 통해 혈관 투과성을 측정할 수 있다. DSC-MRI는 CA가 혈관에서 유출되지 않는다는 기본 가정을 갖고 있지만, 수많은 연구에서 K_1 , K_2 모델을 사용하여 BBB 손상이 있는 뇌, 특히 종양과 뇌졸중에서 CA 유출의 DSC-MRI 신호에 대한 영향을 연구했다. 특히, 동측 (ipsilateral) 병변의 해당 K_1 및 K_2 값을 도출하려면 정상 반대측 BBB 영역의 ΔR_2^* 곡선을 기준 입력 함수로 미리 결정해야한다. 그러나, 조직 특성 및 해부학적인 위치 차이에 의하여 정상 BBB 참조 영역의 ΔR_2^* 곡선은 반대쪽 뇌에서 ΔR_2^* 곡선을 완전하게 나타내지 않을 수 있다. 따라서, K_2 값은 정상 BBB "참조 영역"의 선택에 따라 모델-의존적인 상대 값을 제공한다. 이러한 문제를 보완하기 위해 참조 영역의 ΔR_2^* 곡선 모양은 종종 추가 시간 스케일링 인자 및 시간 오프셋에 의해 조정되지만, 이러한 보정 방법도 여전히 참조 영역의 의존성에 의한 에러를 가지고 있다. 따라서, 복셀 기준 입력 함수, 즉, BBB 누출이 있는 허혈성 병변의 각 복셀에 대해 조영제 누출 효과가 없는 ΔR_2^* 곡선을 추정할 수 있다면 참조 영역 선택에 대한 DSC-MRI 변수 값의 의존성은 최소화되어 잠재적으로 모델 없는 BBB 누출 지수를 제공할 수 있다.

[0016] 용어 “1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)” 및 “2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)”은 조영제를 2회 순차적으로 주입하여 조영제 주입으로 인한 T_2^* 강조영상의 신호 변화를 동적으로 측정하여 획득한 2가지의 DSC-MRI를 의미할 수 있다.

[0017] 용어 “관계식 도출부 (40)”는 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출한다. 도 3a 및 도 3b를 참조하여 설명하면, 1차 DSC-MRI 및 2차 DSC-MRI에서 정상조직 영역을 참조영역(녹색 영역, 왼쪽 반구)으로 정의한 후, 참조영역에서 1차 및 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 t (시간 지점의 수) x n (참조 영역의 복셀 수) 행렬로 재배열하고, 참조영역의 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식 (conversion matrix)을 하기와 같이 계산할 수 있다.

[0018] [수학식 4]

$$\begin{cases} \Delta R_{2,1st}^* = C_A^{1st} \cdot r_2^* \cdot CBF \cdot R \\ \Delta R_{2,2nd}^* = C_A^{2nd} \cdot r_2^* \cdot CBF \cdot R \end{cases} \quad (4)$$

[0020] 상기 식 중, $\Delta R_{2,1st}^*$ 및 $\Delta R_{2,2nd}^*$ 는 각각 1차 주입된 DSC-MRI 획득에 대해 측정된 ΔR_2^* 곡선과 2차 주입된 DSC-MRI 획득에 대해 측정된 ΔR_2^* 곡선이고, r_2^* 는 CA의 횡축 이완도, CBF는 대뇌 혈류, R은 잔류 함수, C_A^{1st} 및 C_A^{2nd} 는 각각 해당 DSC-MRI에 대한 동맥 주입 함수 (arterial input function; AIF)이다.

[0021] 상기 수학식 4에서, 잔류 함수는 주입된 CA가 혈관에 남아있을 확률을 잔류시간에 따라 나타낸 것이다. 따라서, 동일한 CA가 동일한 조직을 통과하면 잔류 함수는 동일할 것으로 예상된다. 따라서, 1차 및 2차 DSC-MRI 획득에서 대뇌 혈류 (CBF) 및 잔류 함수 (R)이 크게 변하지 않는다고 가정하면 방정식을 하기 수학식 5와 같이 재배열할 수 있다.

[0022] [수학식 5]

$$\Delta R_{2,1st}^* = C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd} \cdot \Delta R_{2,2nd}^* \quad (5)$$

[0024] 상기 식 중, $C_A^{-1,2nd}$ 는 C_A^{2nd} 의 역행렬이다. 수학식 5에서, $C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$ 는 1차와 2차 DSC-MRI 간의 관계를 나

타낸다. 따라서 $C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$ 행렬을 알고 있으면, $\Delta R_{2,2nd}^*$ 를 $\Delta R_{2,1st}^*$ 로 일관되게 변환할 수 있다. 변환 행렬 ($C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$)을 계산하기 위해, BBB가 온전한 왼쪽 반구 (뇌졸중 그룹의 반대측 반구)의 ΔR_2^* 곡선을 이용할 수 있다.

[0025] [수학식 6]

$$\begin{bmatrix} \Delta R_{2,1st}^*(1,1) & \cdots & \Delta R_{2,1st}^*(1,n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta R_{2,1st}^*(t,1) & \cdots & \Delta R_{2,1st}^*(t,n) \end{bmatrix} = C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd} \begin{bmatrix} \Delta R_{2,2nd}^*(1,1) & \cdots & \Delta R_{2,2nd}^*(1,n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta R_{2,2nd}^*(t,1) & \cdots & \Delta R_{2,2nd}^*(t,n) \end{bmatrix} \quad (6)$$

[0027] 다음으로, 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 데이터 행렬에 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 데이터 행렬에 대한 역행렬을 곱하여 변환 행렬을 계산할 수 있다. 역행렬은 특이 값 분해 (singular value decomposition; SVD)를 기반으로 계산할 수 있으며, 계산된 대각행렬의 임계 값을 최대값의 10^{-5} 로 설정할 수 있다.

[0028] 용어 “추정 데이터 생성부 (50)”는 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성한다. 도 3c를 참조하여 설명하면, 상기 참조영역에 대해 계산된 수학식 6의 변환 행렬에 허혈성 병변 부위에서 측정된 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 곱하여 허혈성 병변 부위의 1차 DSC-MRI의 조영제 누출 효과가 없는 ΔR_2^* 곡선을 추정할 수 있다.

[0029] 용어 “손상도 산출부 (60)”는 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출한다. 도 3d를 참조하여 설명하면, 혈뇌장벽이 손상된 병변 데이터에서 CA가 조직으로 유출되면, 상기 추정된 1차 DSC-MRI의 조영제 누출 효과가 없는 ΔR_2^* 곡선 (파란색 실선)과 실제 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 (빨간색 점)의 차이가 발생할 것인 바, 이러한 차이를 하기 수학식 7과 같이 혈뇌장벽의 손상도를 나타내는 지표 (leakage index)로 정의할 수 있다.

[0030] [수학식 7]

$$\text{Leakage index} = \int_0^t (\text{Estimated } \Delta R_2^*(t') - \text{Measured } \Delta R_2^*(t')) / r_2^* dt' \quad (7)$$

[0032] 일 구체예에 있어서, 상기 참조 영역은 혈뇌장벽의 손상이 없다고 판단되는 뇌조직 영역이며, 허혈성 병변 부위를 포함하는 반구의 반대측 반구에서 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역 또는 상기 허혈성 병변 부위에 대응되는 영역과 상이한 영역일 수 있다. 즉, 일 실시예에서는 대뇌피질, 선조체, 및 뇌량 영역을 참조영역으로 사용하였으나, 이에 제한되는 것은 아니며 상기 참조영역은 혈뇌장벽의 손상이 없기만 하면 어떠한 뇌조직 영역도 사용 가능한 것일 수 있다. 일 실시예에서, DSC-MRI에서 허혈성 병변의 K_2 값은 정상 BBB 참조 영역의 관심 영역 (region of interest; ROI) 선택에 따라 달라지나, 이중 DSC-MRI를 이용한 누출 지수(leakage index) 맵은 참조영역의 ROI의 변화에 관계없이 일관된 누출 지수 맵을 획득할 수 있음을 확인하였으며, 누출 지수 (0.97 ~ 1.00)에서 산점도의 기울기는 기존 K_2 값 (0.94 ~ 1.07)보다 참조 영역의 변화에 대해 더 견고한 것으로 확인되었는 바, 일 양상에 따른 이중 DSC-MRI를 이용한 혈뇌장벽 손상도 측정 기법은 약물동력학적 모델링없이 참조 영역 선택에 대해 견고한 혈관 투과성 추정 방법이 될 수 있다.

[0033] 일 구체예에 있어서, 상기 1차 주입되는 조영제 및 상기 2차 주입되는 조영제는 가돌리늄(Gadolinium) 계열의 조영제일 수 있으며, 구체적으로, 동일한 가돌리늄 계열의 조영제일 수 있다. 가돌리늄 계열의 조영제는 킬레이트 화합물로서 물과 혼합되면 T_1 이완 값 (T_1 relaxation)을 짧게 하여 T_1 강조 영상에서 신호 증가를 유발할 수 있으며, T_2^* 강조 영상에서 신호를 감소시킬 수 있다. 상기 가돌리늄 계열의 조영제는 Gd-DTPA, Gd-HPD03A, Gd-

DOTA, 및 Gd-DTPA-BMA로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며 당해 기술 분야에서 혈뇌장벽 손상시에 투과할 수 있는 조영제를 포함하는 것일 수 있다.

[0034] 다른 양상은 적어도 하나의 프로세서를 포함하는, 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치의 동작 방법에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (DSC-MRI)을 획득하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출하는 단계; 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성하는 단계; 및 상기 적어도 하나의 프로세서가 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출하는 단계;를 포함하는 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법을 제공하는 것이다. 상기 방법에 있어서, 혈뇌장벽 손상도 측정 장치 (10), 혈뇌장벽 손상도, DSC-MRI, 1차 DSC-MRI, 2차 DSC-MRI, 관계식, 참조 영역, 조영제에 대해서는 전술한 바와 같다.

[0035] 도 2는 일 실시예에 따른 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법의 순서도를 나타낸 것이다. 도 2를 참조하여 설명하면, 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법은 도 1에서 설명된 혈뇌장벽 손상도 측정 장치 (10)에서 시계열적으로 처리되는 단계들을 포함한다. 따라서, 이하 생략된 내용이라 하더라도 도 1에서 설명되었던 내용들은 도 2의 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법에도 적용될 수 있다.

[0036] S10 단계에서 상기 적어도 하나의 프로세서는 조영제를 1차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 1차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (Dynamic susceptibility contrast-MRI; DSC-MRI)을 획득한다.

[0037] S20 단계에서 상기 적어도 하나의 프로세서는 조영제를 2차 주입하여 개체의 뇌를 촬영한 2차 동적 자화율 대조도 자기공명영상 (DSC-MRI)을 획득한다.

[0038] S30 단계에서 상기 적어도 하나의 프로세서는 상기 획득된 1차 및 2차 DSC-MRI에서, 정상 조직 영역을 참조 영역으로 설정하고 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 참조 영역에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 관계식(conversion matrix)을 도출한다.

[0039] S40 단계에서 상기 적어도 하나의 프로세서는 상기 획득된 2차 DSC-MRI에서, 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 상기 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 상기 참조 영역에서 도출된 관계식에 적용하여 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 생성한다.

[0040] S50 단계에서 상기 적어도 하나의 프로세서는 상기 허혈성 병변 부위에 대해 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 상기 허혈성 병변 부위에 대해 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간의 차이를 혈뇌장벽의 손상도(leakage index)로 산출한다.

[0041] 일 구체예에 있어서, 상기 방법은 약물동력학 모델(pharmacokinetic model)을 사용하지 않는 것일 수 있다.

[0042] 한편, 상술한 본 발명의 실시예들은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 일 양태로서, 상기 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램이 수록된 컴퓨터에서 읽을 수 있는 기록매체를 제공한다. 상기 방법은 다양한 컴

퓨터 수단을 통하여 판독 가능한 소프트웨어 형태로 구현되어 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 기록될 수 있다. 여기서, 기록매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 기록매체에 기록되는 프로그램 명령은 상기에 따른 방법을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다.

[0043] 예컨대 기록매체는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(Magnetic Media), CDROM(Compact Disk Read Only Memory), DVD(Digital Video Disk)와 같은 광 기록 매체(Optical Media), 플롭티컬 디스크(Floptical Disk)와 같은 자기-광 매체(Magneto-Optical Media), 및 롬(ROM), 램(RAM, Random Access Memory), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치를 포함한다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함할 수 있다. 이러한 하드웨어 장치는 상기에 따른 방법의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0044] 비록 본 명세서와 도면에서는 예시적인 장치 구성을 기술하고 있지만, 본 명세서에서 설명하는 기능적인 동작과 주제의 구현물들은 다른 유형의 디지털 전자 회로로 구현되거나, 본 명세서에서 개시하는 구조 및 그 구조적인 등가물들을 포함하는 컴퓨터 소프트웨어, 펌웨어 혹은 하드웨어로 구현되거나, 이들 중 하나 이상의 결합으로 구현 가능하다. 본 명세서에서 설명하는 주제의 구현물들은 하나 이상의 컴퓨터 프로그램 제품, 다시 말해 상기 방법에 따른 장치의 동작을 제어하기 위하여 혹은 이것에 의한 실행을 위하여 유형의 프로그램 저장매체 상에 인코딩된 컴퓨터 프로그램 명령에 관한 하나 이상의 모듈로서 구현될 수 있다. 컴퓨터로 읽을 수 있는 매체는 기계로 판독 가능한 저장 장치, 기계로 판독 가능한 저장 기판, 메모리 장치, 기계로 판독 가능한 전파형 신호에 영향을 미치는 물질의 조성물 혹은 이들 중 하나 이상의 조합일 수 있다.

[0045] 상기 방법에 따른 장치에 탑재되고 상기 방법을 수행하는 컴퓨터 프로그램(프로그램, 소프트웨어, 소프트웨어 어플리케이션, 스크립트 혹은 코드로도 알려져 있음)은 컴파일 되거나 해석된 언어나 선험적 혹은 절차적 언어를 포함하는 프로그래밍 언어의 어떠한 형태로도 작성될 수 있으며, 독립형 프로그램이나 모듈, 컴포넌트, 서브루틴 혹은 컴퓨터 환경에서 사용하기에 적합한 다른 유닛을 포함하여 어떠한 형태로도 전개될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 파일 시스템의 파일에 반드시 대응하는 것은 아니다. 프로그램은 요청된 프로그램에 제공되는 단일 파일 내에, 혹은 다중의 상호 작용하는 파일(예컨대, 하나 이상의 모듈, 하위 프로그램 혹은 코드의 일부를 저장하는 파일) 내에, 혹은 다른 프로그램이나 데이터를 보유하는 파일의 일부(예컨대, 마크업 언어 문서 내에 저장되는 하나 이상의 스크립트) 내에 저장될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 하나의 사이트에 위치하거나 복수의 사이트에 걸쳐서 분산되어 통신 네트워크에 의해 상호 접속된 다중 컴퓨터나 하나의 컴퓨터 상에서 실행되도록 전개될 수 있다.

발명의 효과

[0046] 일 양상에 따른 방법은 1차 및 2차 DSC-MRI 간의 관계식을 이용하여 약물동력학 모델 없이 혈뇌장벽의 손상도를 정량화할 수 있으며, 기존 혈뇌장벽 손상도 측정 기법인 DCE-MRI 및 DSC-MRI보다 각각 민감도는 더 높고 및 ROI 의존성은 더 낮아 초기 허혈성 뇌졸중과 같은 미세한 혈뇌장벽의 손상을 정량화하는데 우수한 효과가 있는 바, 뇌혈관 질환의 진단에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 일 실시예에 따른 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 장치의 구성을 도시한 블록도이다.

도 2는 일 실시예에 따른 이중 동적 자화율 대조도 MRI를 이용하여 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 손상도를 측정하는 방법의 순서도를 나타낸 것이다.

도 3은 변환 행렬(conversion matrix)를 사용하여 2차 DSC-MRI 곡선에서 조영제 누출 효과가 없는 1차 DSC-MRI 곡선을 추정하는 과정을 나타낸 도면이다: 도 3a는 각각 1차 DSC-MRI 및 2차 DSC-MRI의 EPI 이미지에서 참조 영역(녹색)을 나타낸 것이다. 도 3b에 나타난 바와 같이, DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선은 t (시간 지점의 수) x n (참조 영역의 복셀 수) 행렬로 재배열되며, SVD 디콘볼루션을 사용하여 변환 행렬이 계산되었다. 도 3c에 나타난 바와 같이, 1차 DSC-MRI의 조영제 누출 효과가 없는 ΔR_2^* 곡선은 계산된 변환 행렬에 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 곱

하여 추정된다. 도 3d에서 파란색 실선과 빨간색 점은 각각 정상 랫트의 오른쪽 반구 데이터에서 추정된 1차 DSC-MRI 기반의 ΔR_2^* 곡선과 상응하는 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 나타낸 것이다.

도 4는 1-h MCAO 1일 재관류 모델에서 DCE-MRI와 DSC-MRI를 비교한 결과를 나타낸 것이다: 도 4a 및 4b는 각각 ADC 맵, ΔT_1 맵, 및 상응하는 투과율 맵을 나타낸 것으로, 두 ΔT_1 맵은 CA 주입 9분 후 획득되었으며 총 CA 용량은 동일하였다 (0.3 mmol/kg). 도 4c 및 4d는 각각 DCE-MRI 및 DSC-MRI에서 동측 영역 (빨간색 선) 및 반대측 영역 (파란색 선)의 평균 이완률 곡선 (~ 110 복셀 평균)을 나타낸 것으로, 동측 영역과 반대측 영역 간 이완률이 달라지기 시작하는 시간은 검은색 원으로 표시되었다.

도 5는 이중 DSC-MRI 획득의 결과로, 정상 랫트와 tMCAO 랫트에서 2차 DSC-MRI로부터 추정된 1차 DSC-MRI ΔR_2^* 곡선과 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 비교한 결과를 나타낸 것이다: 도 5a, 5c, 및 5d는 각각 정상 랫트, 3일 재관류 모델 랫트, 및 5일 재관류 모델 랫트에서의 누출 지수 맵, 1차 DSC-MRI의 추정된 ΔR_2^* 곡선, 및 상응하는 1차 DSC-MRI의 측정된 ΔR_2^* 곡선을 나타낸 것으로, 각 대표적인 ΔR_2^* 곡선은 빨간색 화살표로 표시된 단일 복셀에서 얻어졌으며, 추정된 ΔR_2^* 곡선 및 측정된 ΔR_2^* 곡선을 각각 파란색 및 빨간색 선으로 표시하였다. 도 5b는 각각 왼쪽 및 오른쪽 반구에 대한 r-제곱 값의 막대 그래프를 나타낸 것으로, 높이와 오차 막대는 3 마리의 정상 랫트에 대한 r-제곱 값의 평균 값과 표준 편차를 나타낸 것이다.

도 6은 K_2 맵과 누출 지수 맵을 시각적으로 비교한 결과 및 관련 상관 산점도를 나타낸 것이다: 도 6a 내지 6d는 각각 3일 재관류 모델에서의 대표적인 T_2 -강조 영상, ADC 맵, K_2 맵, 및 누출 지수 맵을 나타낸 것이다. 도 6e는 해당 맵에 대해 손상된 BBB가 있는 영역에서 K_2 와 누출 지수 값 간의 상관 산점도를 나타낸 것이다 (Pearson의 r은 0.8625). 16 마리 랫트에 대한 Pearson의 r 값의 평균과 표준 편차는 각각 0.649와 0.158였다.

도 7은 K_2 맵과 누출 지수 맵에 대해 참조 영역의 ROI 의존성을 비교한 대표적인 맵핑 결과를 나타낸 것이다. 도 7b 내지 7e는 참조 영역으로 뇌량(corpus callosum) 또는 선조체(striatum)를 사용한 K_2 맵 또는 누출 지수 맵을 나타낸 것이다. 도 7b 및 7c는 반대측 뇌량을 참조 영역으로 사용하여 계산된 K_2 맵 및 누출 지수 맵이며 (참조 영역은 각각 K_2 맵 및 누출 지수 맵에 대한 변환 행렬 및 $\overline{\Delta R_2^*(t)}$ 을 계산하는 데 사용되었다). 도 7d 및 7e는 반대측 선조체를 참조 영역으로 사용하여 계산된 K_2 맵 및 누출 지수 맵이다. 해당 참조 영역은 각각 도 7a에 파란색과 녹색 영역으로 표시되었다.

도 8은 선택된 참조 영역의 K_2 및 누출 지수 값에 대한 영향을 확인한 결과이다: 도 8a는 피질 (빨간색 영역), 뇌량 (파란색 영역), 선조체 (녹색 영역)에 대해 선택된 참조 영역과 전체 반대측 반구의 영역 (빨간색, 녹색, 파란색, 및 노란색 영역을 포함하는 영역)를 나타낸 것이다. 도 8b는 BBB 손상 영역이 있는 영역 (빨간색 영역)을 나타낸 것으로, BBB 손상 영역이 있는 영역은 동일한 기준($\Delta T_1 > 0$, $K_2 > 10^{-4}$, 누출 지수 > 0)에 따라 정의되었다. BBB 손상이 있는 영역의 K_2 또는 누출 지수 값만 도 8c 및 도 8d의 산점도에 사용되었다. 도 8c 및 8d는 각각 BBB 손상이 있는 영역에서 K_2 및 누출 지수의 전체 반대측 영역의 세 개의 서로 다른 참조 영역 간의 다중 산점도를 나타낸 것으로, 도 8c는 다양한 영역에서 유래된 K_2 값과 반대측 영역에서 유래된 K_2 값 간의 상관 산점도, 도 8d는 다양한 영역에서 유래된 누출 지수 값과 반대측 영역에서 유래된 누출 지수 값 간의 상관 산점도를 나타낸 것이다. 각 산점도에서 빨간색, 녹색, 및 파란색은 피질, 선조체, 또는 뇌량을 참조 영역으로 사용한 K_2 값 또는 누출 지수 값을 나타낸 것이다.

도 9는 획득 시간에 따른 ΔT_1 및 K_2 맵 간의 상관 관계를 확인한 결과이다: 도 9a는 tMCAO 그룹에 대한 MRI 스캔 일정을 나타낸 것이다. 도 9b 내지 9d는 각각 5일 재관류 랫트 모델에 대해 대표적인 누출 지수 맵, 주입 전과 주입 라인 세척 후 5 분 사이의 ΔT_1 ($\Delta T_{1, 0min-5min}$), 및 세척 후 5 분과 세척 후 30 분 사이의 ΔT_1 ($\Delta T_{1, 5min-30min}$)을 나타낸 것이다. 도 9e 및 9f는 각각 누출 지수 맵 (> 50 (a.u.))과 $\Delta T_{1, 5min-30min}$ ($> 180ms$) 간 또는

누출 지수 맵 (> 50 (a.u.))과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ ($> 725ms$) 간의 임계 값 마스크의 유사성을 확인한 것으로, 빨간색 영역은 ΔT_1 맵의 임계 값 마스크, 녹색 영역은 누출 지수 맵의 임계 값 마스크, 노란색 영역은 누출 지수와 ΔT_1 맵의 두 마스크가 중첩되는 영역, 및 검은색 영역은 전체 뇌 영역을 표시한 것이다. 도 9g는 16 마리의 랫트에서 BBB 손상이 있는 영역에서 누출 지수의 평균 값과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 사이의 상관 관계 산점도를 나타낸 것이다. 도 9g에서 두 지점 (한 지점은 1일 재관류 [183, 21.6]이고, 다른 지점은 3일 재관류 [184, 21.6])이 중첩된다. 도 10은 누출 지수 맵과 Evans blue 염색 이미지를 비교한 결과이다: 도 10a 내지 10c는 각각 3일 재관류 모델에 대한 누출 지수 맵, T_2 -강조 영상, 및 형광 이미지를 나타낸 것이다. 도 10d는 누출 지수 맵과 Evans blue 염색된 이미지의 유사성을 확인한 것으로, 빨간색, 녹색, 노란색, 및 검은색 영역은 각각 Evans blue 염색된 이미지 및 누출 지수 맵, 두 마스크가 중첩되는 영역, 및 전체 뇌 영역의 임계 값 마스크를 표시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 실시예 1. 일시적인 허혈성 뇌졸중 동물모델의 제작 및 MRI 영상 획득

[0050] 모든 실험은 실험동물운영위원회의 승인을 받아 수행하였다. 동물 실험을 위해 7 주령 암컷 Sprague-Dawley (SD) 랫트를 Orient Bio (경기도, 대한민국)에서 사용하였다. 실험군 ($n=17$)과 대조군 ($n=3$)은 각각 일시적 허혈성 뇌졸중 수술 랫트와 정상 랫트로 구성되었다. 일시적 허혈성 뇌졸중 수술 랫트(tMCAO 그룹)는 모노필라멘트 (0.35mm 직경 필라멘트, Doccol, Sharon, MA)를 사용하여 1 시간 중뇌동맥폐쇄 (MCAO) 수술 및 1일 ($n=6$), 3일 ($n=6$), 및 5일 ($n=5$) 동안 재관류 후 실험을 진행하였다. 7T MRI (Bruker Biospin, Germany) 스캔 동안 랫트를 1-2 % 이소플루란으로 마취하였다. 랫트의 체온은 온수를 순환시켜 37°C 로 유지하였다. 혈관 투과도를 평가하기 위해 순차적 이중 DSC-MRI를 수행하였다. 또한, 부종 영역 및 BBB가 손상된 영역을 확인하기 위해 겔 보기 확산 계수 (apparent diffusion coefficient; ADC)와 T_1 차이 (ΔT_1) 맵을 획득하였다. MRI 스캔 후, 3일 재관류 그룹의 랫트를 Evans blue 염색에 사용하였다. 또한, DCE-MRI의 경우, 0.3mmol/kg의 Gd-DOTA를 1일 재관류 모델 랫트에 주입하였다.

[0051] T_2 -강조 MR 영상은 다음 매개 변수를 사용하여 급속획득이완증강법 (rapid acquisition with relaxation enhancement; RARE)를 사용하여 획득하였다: 반복 시간 (repetition time; TR) = 5000 ms, RARE 인자 = 4, 유효 에코 시간 (effective echo time; TE) = 30ms, 평균 수 (number of averages; NA) = 2, 시야 (field of view; FOV) = $30 \times 30 \text{ mm}^2$, 행렬 크기 = 256×256 , 슬라이스 수 (number of slices; NS) = 3, 슬라이스 간격 (slice gap; SG) = 0.2mm, 및 슬라이스 두께 (slice thickness; ST) = 1mm.

[0052] ADC 맵은 다음 매개 변수와 함께 확산-강조 에코 평면 이미징 (echo planar imaging; EPI)를 사용하여 획득하였다: TR = 5000 ms; 세그먼트 수 = 4; 유효 TE = 20ms; b-값 = 200, 400, 600, 1000 $\text{s} \cdot \text{mm}^{-2}$; NA = 1; FOV = $30 \times 30 \text{ mm}^2$; 행렬 크기 = 96×96 ; NS = 3; SG = 0.2mm; 및 ST = 1mm. 평균 ADC 값을 얻기 위해 x, y, 및 z 평면의 세 ADC 맵을 평균화하였다.

[0053] T_1 맵은 다음 매개 변수와 함께 가변 TR의 RARE (RARE with various TR; RAREVTR)를 사용하여 획득하였다: TR = 80, 150, 200, 400, 800, 1200, 1600, 2000, 2500, 3000 및 4500 ms; RARE 인자 = 4; 유효 TE = 5.9ms; NA = 1; FOV = $30 \times 30 \text{ mm}^2$; 행렬 크기 = 96×96 ; NS = 3; SG = 0.2mm; 및 ST = 1mm. T_1 맵은 주입 라인 세척 전과 5 분, 15 분, 및 30 분 후에 획득하였다.

[0054] DSC-MRI 관류 맵은 다음과 같은 펄스 시퀀스 매개 변수와 함께 경사-에코 EPI 시퀀스를 사용하여 획득하였다: TR = 300ms, 유효 TE = 17ms, NA = 1, FOV = $30 \times 30 \text{ mm}^2$, 행렬 크기 = 96×96 , NS = 3, SG = 0.2mm, ST = 1mm, 대역폭 = $3.5 \times 105\text{Hz}$, 세그먼트 수 = 1, 플립 각도 (flip angle; FA) = 30° , 반복 횟수 (number of repetitions; NR) = 800, 시간 해상도 = 0.3 에스. CA 주입 사전 및 사후 획득 시간은 각각 1 분 및 3 분이었다. 두 DSC-MRI의 경우 0.2mmol/kg의 Gd-DOTA를 순차적으로 주입하고 주입 라인의 사용량에 남아있는 Gd-DOTA ($\sim 0.1\text{mmol/kg}$)를 1차 주입 후 세척하였다. 2차 주입은 1차 주입 후 44 분 (T_1 측정 3 회)에 수행되었다.

[0055] DCE-MRI 데이터는 다음 매개 변수와 함께 고속 저각 샷 (fast low-angle shot; FLASH)을 사용하여 획득되었다: TR = 35ms, TE = 1.9ms, NA = 1, FOV = $30 \times 30\text{mm}^2$, 행렬 크기 = 96×96 , NS = 3, SG = 0.2mm, ST = 1mm, FA = 30° , NR = 180, 및 시간 분해능 = 3.36 초. Gd-DOTA의 주입 양은 0.3mmol/kg이었다. CA 주입 사전 및 사후 획득 시간은 각각 1 분 및 9 분이었다.

[0056] 실시예 2. DCE-MRI와 DSC-MRI의 민감도 비교 평가

[0057] T_2^* 강조영상을 이용하는 DSC-MRI로 혈뇌 장벽의 손상도를 측정하는 기법이 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 T_1 강조영상을 이용하여 혈뇌장벽의 손상도를 측정하는 기법인 DCE-MRI보다 혈뇌장벽의 미세한 손상을 측정하는데 적합한지 확인하기 위하여, 일시적 허혈성 뇌졸중 랫트에서 DCE-MRI와 DSC-MRI로부터의 BBB 투과율 맵 (각각 K^{trans} 맵, K_2 맵)을 비교 분석하였다.

[0058] 구체적으로, 상기 실시예 1에서 제작된 1-h MCAO 1일 재관류 모델의 뇌를 촬영하여 ADC 맵, ΔT_1 맵, K_2 맵, K^{trans} 맵, DCE-MRI와 DSC-MRI의 평균 이완률 곡선을 획득하였다. 3 방향의 (x, y, z)의 겔보기 확산 계수 (apparent diffusion coefficient; ADC) 맵은 각 방향의 확산 강조영상 신호를 단일 지수 함수 모델로 피팅하여 계산되었다. 3 개의 ADC 맵을 평균하여 평균 ADC 값을 얻었다. BBB 손상 영역을 확인하기 위해 조영제 주입 전 T_1 맵에서 주입 후 T_1 맵을 빼서 ΔT_1 맵을 계산하였다. 혈관 투과성을 평가하기 위해, K_2 와 K^{trans} 를 각각 DSC-MRI와 DCE-MRI에서 계산하였다. DSC-MRI 신호는 ΔR_2^* 곡선 ($= -1/TE \cdot \ln(S(t)/S_{pre})$)으로 변환되었고, 여기서 $S(t)$ 는 DSC-MRI 신호이고 S_{pre} 는 DSC-MRI의 주입 전의 평균 신호이다. 주입 K_2 값을 얻기 위해 ΔR_2^* 곡선의 각 복셀을 다음 방정식을 사용하여 피팅하였다:

[0059] [수학식 1]

$$\Delta R_2^*(t) = K_1 \Delta R_2^*\left(\frac{t+\tau}{\alpha}\right) - K_2 \int_0^t \Delta R_2^*\left(\frac{t'+\tau}{\alpha}\right) dt' \quad (1)$$

[0060]

[0061] 상기 식 중, $\overline{\Delta R_2^*(t)}$ 은 정상 BBB를 갖는 뇌 조직 영역에 대한 평균 ΔR_2^* 곡선을 나타내고, α 는 시간 스케일링 인자이고, τ 는 도착 시간이다. $\overline{\Delta R_2^*(t)}$ 은 반대측 반구에서 ΔR_2^* 곡선을 평균하여 계산하였다. DCE-MRI 신호는 다음과 같은 수식을 이용하여 ΔR_1 곡선으로 변환되었다.

[0062] [수학식 2]

$$\Delta R_1 = -\frac{1}{TR} \ln \left(\frac{S_{pre} \left(1 - \cos(\theta) e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \right) - S_{post} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \right)}{S_{pre} \left(1 - \cos(\theta) e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \right) - \cos(\theta) S_{post} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \right)} \right) - \frac{1}{T_{10}} \quad (2)$$

[0063]

[0064] 상기 식 중, S_{pre} 와 S_{post} 는 각각 조영제를 주입하기 전과 후의 DCE-MRI 신호를 나타내고, θ 는 펄스의 기울임각 (flip angle)이고, T_{10} 는 조영제를 주입 하기전의 T_1 값이다. ΔR_1 곡선에서 K^{trans} 값을 계산하기 위해서 다음과 같은 확장된 토프츠 모델 (extended Tofts model)을 사용하였다.

[0065] [수학식 3]

$$\Delta R_{1,tissue} = v_p \Delta R_{1,blood} + K^{trans} \int_0^t \Delta R_{1,blood}(\tau) e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t-\tau)} d\tau \quad (3)$$

[0066]

[0067] 상기 식 중, $\Delta R_{1,blood}$ 는 경동맥의 ΔR_1 곡선을 의미하고, v_p 는 혈관의 부피, v_e 는 혈관외 세포외 부피 (Extracellular Extravascular space), K^{trans} 는 혈관투과도를 의미한다.

[0068] 도 4는 1-h MCAO 1일 재관류 모델에서 DCE-MRI와 DSC-MRI를 비교한 결과를 나타낸 것이다: 도 4a 및 4b는 각각 ADC 맵, ΔT_1 맵, 및 상응하는 투과율 맵을 나타낸 것으로, 두 ΔT_1 맵은 CA 주입 9분 후 획득되었으며 총 CA 용량은 동일하였다 (0.3 mmol/kg). 도 4c 및 4d는 각각 DCE-MRI 및 DSC-MRI에서 동측 영역 (빨간색 선) 및 반대측 영역(파란색 선)의 평균 이완률 곡선 (~ 110 복셀 평균)을 나타낸 것으로, 동측 영역과 반대측 영역 간 이완률이 달라지기 시작하는 시간은 검은색 원으로 표시되었다.

[0069] 그 결과, 도 4a 및 도 4b에 나타난 바와 같이, ADC 맵의 저강도 영역과 ΔT_1 맵의 고강도 영역 (DCE-MRI 또는 DSC-MRI에 대한 주입 전과 1차 주입 후 10 분 사이의 T_1 차이)은 각각 부종의 존재와 BBB 손상 위치를 보여주었고, K_2 맵에서는 반대측 반구와 BBB 손상 영역 간에 뚜렷한 대조가 나타났으나, 상응하는 K^{trans} 맵에서는 이러한 대조가 뚜렷하게 나타나지 않는 것을 확인하였다. 도 4c와 도 4d는 각각 BBB 손상이 있는 영역에 대한 DCE의 평균 ΔR_1 곡선과 DSC의 평균 ΔR_2^* 곡선을 나타낸 것이다. 도 4c 및 도 4d에 나타난 바와 같이, CA 유출에 의한 T_1 -단축 효과가 DCE-MRI에서 획득된 ΔR_1 의 경우 주입 후 ~ 250 초 (도 4c 검은색 원) 후에 나타나기 시작하지만, DSC-MRI에서 획득된 ΔR_2^* 곡선의 경우 이러한 향상은 주입 후~ 50 초 (도 4d 검은색 원)에 관찰되었다. 이는 T_2^* 강조영상을 이용하는 DSC-MRI가 T_1 강조영상을 이용하는 DCE-MRI보다 민감도가 높아 혈뇌장벽의 미세한 손상을 측정하는데 더 적합함을 의미한다.

[0070] **실시예 2. 약물동력학 모델 없이 이중 DSC-MRI 획득을 이용하여 혈뇌장벽 손상도 정량화 가부 평가**

[0071] 이중 DSC-MRI 획득을 이용하여 정상 조직에서 1차 및 2차 DSC-MRI 사이의 관계식을 학습하고, 그 관계식을 허혈성 병변 부위에 적용하여 혈뇌장벽 손상도를 측정할 수 있는지 확인하기 위하여, 정상 랫트와 일시적 허혈성 뇌졸중 랫트에서 측정된 1차 DSC-MRI로부터의 ΔR_2^* 곡선과 측정된 2차 DSC-MRI로부터 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선 간에 BBB 누출로 인한 차이가 나타나는지 평가하였다.

[0072] 구체적으로, 도 3에 나타난 바와 같이, 정상 조직인 왼쪽 반구(참조 영역)의 데이터를 이용하여 1차 및 2차 DSC-MRI 간의 관계식을 학습하고, 그 관계식을 허혈성 병변 부위인 오른쪽 반구의 데이터에 적용하여 측정된 2차 DSC-MRI 데이터로부터 약물동력학 모델 없이 1차 DSC-MRI 데이터를 추정하고, 이를 오른쪽 반구에서 실제 측정된 1차 DSC-MRI 데이터와 비교하였다. 상기 관계식 및 허혈성 병변 부위의 추정된 1차 DSC-MRI 데이터는 하기와 같이 도출하였다.

[0073] 정상 BBB 영역의 경우 ΔR_2^* 곡선은 박셀 내 혈관에 있는 CA에만 영향을 받았기 때문에, DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선은 다음과 같이 이산화된 행렬의 형태로 설명될 수 있다: $\Delta R_2^* = C_A \cdot r_2^* \cdot CBF \cdot R$ 상기 식 중, r_2^* 는 CA의 횡축 이완도, CBF는 대뇌 혈류, R은 잔류 함수, C_A 는 동맥 주입 함수 (arterial input function; AIF)의 행렬 형태이다. 따라서, 두 개의 순차적 DSC-MRI는 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0074] [수학식 4]

$$\begin{cases} \Delta R_{2,1st}^* = C_A^{1st} \cdot r_2^* \cdot CBF \cdot R \\ \Delta R_{2,2nd}^* = C_A^{2nd} \cdot r_2^* \cdot CBF \cdot R \end{cases} \quad (4)$$

[0076] 상기 식 중, $\Delta R_{2,1st}^*$ 및 $\Delta R_{2,2nd}^*$ 는 각각 1차- 및 2차- 주입된 DSC-MRI 획득에 대해 측정된 ΔR_2^* 곡선이다. C_A^{1st} 및 C_A^{2nd} 는 각각 해당 DSC-MRI에 대한 동맥 주입 함수 (AIF)이다.

[0077] 수학식 4에서, 잔류 함수는 주입된 CA가 혈관에 남아있을 확률을 잔류시간에 따라 나타낸 것이다. 따라서, 동일한 CA가 동일한 조직을 통과하면 잔류 함수는 동일할 것으로 예상되었다. 따라서, 1차 및 2차 DSC-MRI 획득에서 대뇌 혈류 (CBF) 및 잔류 함수 (R)이 크게 변하지 않는다고 가정하면 방정식을 다음과 같이 재배열할 수 있다:

[0078] [수학식 5]

$$\Delta R_{2,1st}^* = C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd} \cdot \Delta R_{2,2nd}^* \quad (5)$$

[0079]

[0080] 상기 식 중, $C_A^{-1,2nd}$ 는 C_A^{2nd} 의 역행렬이다. 수학식 5에서, $C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$ 는 1차와 2차 DSC-MRI 간의 관계를 나타낸다. 따라서 $C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$ 행렬을 알고 있으면, $\Delta R_{2,2nd}^*$ 를 $\Delta R_{2,1st}^*$ 로 일관되게 변환할 수 있다. 변환 행렬 ($C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd}$)을 계산하기 위해, 도 3a 및 3b에 나타난 바와 같이, BBB가 온전한 왼쪽 반구 (뇌졸중 그룹의 반대측 반구)의 ΔR_2^* 곡선을 이용할 수 있다.

[0081] [수학식 6]

$$\begin{bmatrix} \Delta R_{2,1st}^*(1,1) & \cdots & \Delta R_{2,1st}^*(1,n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta R_{2,1st}^*(t,1) & \cdots & \Delta R_{2,1st}^*(t,n) \end{bmatrix} = C_A^{1st} \cdot C_A^{-1,2nd} \begin{bmatrix} \Delta R_{2,2nd}^*(1,1) & \cdots & \Delta R_{2,2nd}^*(1,n) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Delta R_{2,2nd}^*(t,1) & \cdots & \Delta R_{2,2nd}^*(t,n) \end{bmatrix} \quad (6)$$

[0083] 다음으로, 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 데이터 행렬에 2차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 데이터 행렬에 대한 역행렬을 곱하여 변환 행렬을 계산하였다. 역행렬은 SVD를 기반으로 계산할 수 있으며 계산된 대각행렬의 임계 값을 최대값의 10^{-5} 로 설정할 수 있다. 2차 주입 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선의 추정치는 도 3c에 나타난 바와 같이 변환 행렬을 사용하여 처리되었다.

[0084] CA가 조직으로 유출되면, 추정된 ΔR_2^* 곡선은 측정된 ΔR_2^* 곡선과 다를 것이다. 따라서, 차이는 BBB 손상 수준을 반영하며 다음의 방정식으로 정의될 수 있다:

[0085] [수학식 7]

$$\text{Leakage index} = \int_0^t (\text{Estimated } \Delta R_2^*(t') - \text{Measured } \Delta R_2^*(t')) / r_2^* dt' \quad (7)$$

[0087] 도 5는 이중 DSC-MRI 획득의 결과로, 정상 랫트와 tMCAO 랫트에서 2차 DSC-MRI로부터 추정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선과 측정된 1차 DSC-MRI의 ΔR_2^* 곡선을 비교한 결과를 나타낸 것이다: 도 5a, 5c, 및 5d는 각각 정상 랫트, 3일 재관류 모델 랫트, 및 5일 재관류 모델 랫트에서의 누출 지수 맵, 1차 DSC-MRI의 추정된 ΔR_2^* 곡선, 및 상응하는 1차 DSC-MRI의 측정된 ΔR_2^* 곡선을 나타낸 것으로, 각 대표적인 ΔR_2^* 곡선은 빨간색 화살표로 표시된 단일 복셀에서 얻어졌으며, 추정된 ΔR_2^* 곡선 및 측정된 ΔR_2^* 곡선을 각각 파란색 및 빨간색 선으로 표시하였다. 도 5b는 각각 왼쪽 및 오른쪽 반구에 대한 r-제곱 값의 막대 그래프를 나타낸 것으로, 높이와 오차 막대는 3 마리의 정상 랫트에 대한 r-제곱 값의 평균 값과 표준 편차를 나타낸 것이다.

[0088] 도 5a는 정상 랫트에서 누출 지수 맵에서 빨간색 화살표로 표시된 단일 복셀의 ΔR_2^* 곡선에 대한 추정 품질을 보여준다. 그 결과, 도 5a에 나타난 바와 같이, 참조 영역 (왼쪽 반구) 및 참조 영역 외 영역 (오른쪽 반구)의 추정 곡선은 BBB가 손상되지 않은 정상 뇌에 대해 높은 r-제곱 값을 갖는 것으로 나타났다 (각각 0.9730 및 0.9648). 또한, 도 5b에 나타난 바와 같이, 3 마리의 정상 랫트에서 왼쪽 반구와 오른쪽 반구 간에는 r-제곱 값에 유의한 차이가 없었다 ($p = 0.109$, 95 % 신뢰 수준의 paired t-test). 그러나, 도 5c 및 도 5d에 나타난 바와 같이, 3일 재관류 모델과 5일 재관류 모델에서는 측정된 1차 DSC-MRI로부터의 ΔR_2^* 곡선 (빨간색 점)과 2차 DSC-MRI로부터 추정된 ΔR_2^* 곡선 (파란색 선)간에 허혈성 병변에서 BBB 누출로 인한 명확한 차이가 있었으며, 5일 재관류 모델의 경우 그 차이가 더 큰 것으로 나타났다. 상기 결과는 추정된 ΔR_2^* 곡선과 측정된 ΔR_2^* 곡선 사이의 차이가 BBB의 손상도를 나타냄을 의미한다.

[0089] **실시예 3. K₂ 맵과의 비교를 통한 누출 지수 맵의 유용성 평가**

[0090] **3.1. K₂ 맵과 누출 지수 맵의 상관관계 분석**

- [0091] 이중 DSC-MRI 방식을 이용한 누출 지수 맵의 유용성을 기존 DSC-MRI 방식에서의 혈뇌장벽 손상도 평가 지수인 K_2 맵과 비교 평가하기 위하여, 일시적 허혈성 뇌졸중 랫트에서 K_2 맵과 누출 지수 맵의 상관관계를 분석하였다.
- [0092] 구체적으로, 3일 재관류 모델에서 K_2 맵과 누출 지수 맵을 비교하기 위해, 고정된 기준 ($\Delta T_1 > 0$, $K_2 > 10^{-4}$, 누출 지수 > 0)을 충족하는 영역을 BBB가 있는 영역으로 정의하고, 정의된 BBB가 손상된 영역에서 모든 박셀의 K_2 와 누출 지수 값을 산점도로 표시하였다. 또한, K_2 와 누출 지수 값 간에 연관성을 보여주기 위해서 피어슨 상관계수를 계산하였다.
- [0093] 도 6은 K_2 맵과 누출 지수 맵을 시각적으로 비교한 결과 및 관련 상관 산점도를 나타낸 것이다: 도 6a 내지 6d는 각각 3일 재관류 모델에서의 대표적인 T_2 -강조 영상, ADC 맵, K_2 맵, 및 누출 지수 맵을 나타낸 것이다. 도 6e는 해당 맵에 대해 손상된 BBB가 있는 영역에서 K_2 와 누출 지수 값 간의 상관 산점도를 나타낸 것이다 (Pearson의 r 은 0.8625). 16 마리 랫트에 대한 Pearson의 r 값의 평균과 표준 편차는 각각 0.649와 0.158였다.
- [0094] 그 결과, 도 6e에 나타난 바와 같이, BBB 손상이 있는 영역에서 K_2 및 누출 지수 값은 상관 관계가 높은 것으로 나타났다 (Pearson's $r = 0.8625$). 16 마리 랫트에 대한 Pearson의 r 의 평균 $\pm$ 표준 편차는 0.649 ± 0.158 이었다. 상기 결과는 누출 지수 값은 K_2 값과 같은 혈관 투과도를 나타냄을 의미한다.
- [0095] **3.2. K_2 맵과 누출 지수 맵의 참조영역 ROI 의존성 평가**
- [0096] K_2 맵과 누출 지수 맵에서 참조영역의 ROI 의존성을 비교 평가하기 위하여, 서로 다른 참조 영역에서 대표적인 K_2 맵과 누출 지수 맵을 비교하였다.
- [0097] 구체적으로, K_2 또는 누출 지수 맵에서 정상 BBB 영역 선택에 따른 영향을 확인하기 위해, 2 개의 다른 ROI (반대측 피질, 반대측 선조체)를 사용하였다. K_2 및 누출 지수의 참조 영역 값을 0으로 만들기 위해, 모든 K_2 및 누출 지수 값을 각각 반대측 반구의 평균 K_2 및 누출 지수 값에서 뺐다.
- [0098] 도 7은 K_2 맵과 누출 지수 맵에 대해 참조 영역의 ROI 의존성을 비교한 대표적인 맵핑 결과를 나타낸 것이다: 도 7b 내지 7e는 참조 영역으로 뇌량(corpus callosum) 또는 선조체(striatum)를 사용한 K_2 맵 또는 누출 지수 맵을 나타낸 것이다. 도 7b 및 7c는 반대측 뇌량을 참조 영역으로 사용하여 계산된 K_2 맵 및 누출 지수 맵이며 (참조 영역은 각각 K_2 맵 및 누출 지수 맵에 대한 변환 행렬 및 $\overline{\Delta R_2^*(t)}$ 을 계산하는 데 사용되었다). 도 7d 및 7e는 반대측 선조체를 참조 영역으로 사용하여 계산된 K_2 맵 및 누출 지수 맵이다. 해당 참조 영역은 각각 도 7a에 파란색과 녹색 영역으로 표시되었다.
- [0099] 그 결과, 도 7b 내지 7e에 나타난 바와 같이, K_2 맵은 참조 영역의 서로 다른 ROI 선택에 따라 눈에 띄는 편향이 관찰된 반면, 누출 지수 맵은 참조 ROI의 변화에 관계없이 일관된 누출 지수 맵을 얻었다.
- [0100] 또한, 다양한 재관류 일수 ($n=16$)에서의 모든 실험에 대한 허혈성 뇌에 대한 K_2 및 누출 지수 맵의 ROI 의존성을 평가하기 위하여, 상관 산점도 평가를 수행하였다.
- [0101] 구체적으로, K_2 또는 누출 지수 맵에서 정상 BBB 영역 선택에 따른 영향을 16마리의 데이터에서 통합적으로 확인하기 위해, 4 개의 다른 ROI (반대측 반구, 반대측 피질, 반대측 선조체, 및 반대측 뇌량)를 사용하였다. K_2 및 누출 지수의 참조 영역 값을 0으로 만들기 위해, 모든 K_2 및 누출 지수 값을 각각 반대측 반구의 평균 K_2 및 누출 지수 값에서 뺐다. 또한, 동일한 기준 ($\Delta T_1 > 0$, $K_2 > 10^{-4}$, 누출 지수 > 0)으로 BBB가 손상된 지역을 정의한 후, 4 개의 다른 ROI로부터 계산된 각각의 K_2 또는 누출 지수 맵들에서 BBB가 손상된 지역의 모든 박셀을 산점도로 표시하였다. 그 후 반대측 반구를 참조영역으로 계산된 K_2 또는 누출 지수와 나머지 3 개의 다른 ROI를 참조영역으로 계산된 K_2 또는 누출 지수간의 관계를 선형적으로 피팅하였다.
- [0102] 도 8은 선택된 참조 영역의 K_2 및 누출 지수 값에 대한 영향을 확인한 결과이다: 도 8a는 피질 (빨간색 영역),

뇌량 (파란색 영역), 선조체 (녹색 영역)에 대해 선택된 참조 영역과 전체 반대측 반구의 영역 (빨간색, 녹색, 파란색, 및 노란색 영역을 포함하는 영역)를 나타낸 것이다. 도 8b는 BBB 손상 영역이 있는 영역 (빨간색 영역)을 나타낸 것으로, BBB 손상 영역이 있는 영역은 동일한 기준($\Delta T_1 > 0$, $K_2 > 10^{-4}$, 누출 지수 > 0)에 따라 정의되었다. BBB 손상이 있는 영역의 K_2 또는 누출 지수 값만 도 8c 및 도 8d의 산점도에 사용되었다. 도 8c 및 8d는 각각 BBB 손상이 있는 영역에서 K_2 및 누출 지수의 전체 반대측 영역의 세 개의 서로 다른 참조 영역 간의 다중 산점도를 나타낸 것으로, 도 8c는 다양한 영역에서 유래된 K_2 값과 반대측 반구 영역에서 유래된 K_2 값 간의 상관 산점도, 도 8d는 다양한 영역에서 유래된 누출 지수 값과 반대측 반구 영역에서 유래된 누출 지수 값 간의 상관 산점도를 나타낸 것이다. 각 산점도에서 빨간색, 녹색, 및 파란색은 피질, 선조체, 또는 뇌량을 참조 영역으로 사용한 K_2 값 또는 누출 지수 값을 나타낸 것이다.

[0103] 그 결과, 도 8c 및 도 8d에 나타난 바와 같이, K_2 에 대한 산점도의 기울기 (0.94-1.07, 14% 오차율)는 누출 지수 (0.97-1.00, 3% 오차율)의 기울기보다 일관되게 낮은 것으로 나타났다. 이는 이중 DSC-MRI 획득에서 추정된 누출 지수의 견고성을 보여주는 것으로, 기존의 DSC-MRI 방식에서의 K_2 맵보다 이중 DSC-MRI 방식을 이용한 누출 지수 맵이 ROI에 대한 의존성이 낮아 개체간 비교에 더 적합함을 의미한다.

[0104] 실시예 4. ΔT_1 맵과의 비교를 통한 누출지수 맵의 유용성 평가

[0105] 이중 DSC-MRI 방식을 이용한 누출 지수 맵이 ΔT_1 맵에서 나타나는 혈뇌장벽 손상 영역과 일치되는지를 확인하기 위하여, 일시적 허혈성 뇌졸중 랫트에서 누출 지수 맵과 ΔT_1 맵 간의 상관관계를 분석하였다.

[0106] 구체적으로, 누출 지수 맵과 ΔT_1 맵 간의 상관 관계를 나타내기 위해, 5일 재관류 랫트 모델에서 두 개의 서로 다른 ΔT_1 맵 (주입 전과 주입 라인 세척 후 5 분 사이의 ΔT_1 맵 [$\Delta T_{1,0min-5min}$ 맵], 주입 라인 세척 후 5 분과 30 분 사이의 ΔT_1 맵 [$\Delta T_{1,5min-30min}$ 맵])을 누출 지수 맵과 비교하였다. ΔT_1 맵과 누출 지수 맵에서 임계값(누출 지수 > 50 [a.u.], $\Delta T_{1,0min-5min} > 725$ ms, $\Delta T_{1,5min-30min} > 180$ ms) 보다 높은 지역을 BBB 손상된 지역으로 정의하고, 정의된 BBB 손상 지역들을 비교하기 위해 서로 간의 다이스 계수(Dice coefficient)를 계산하였다. 또한, 허혈성 뇌에서 BBB 손상된 지역의 평균적인 누출 지수 값과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 값을 비교하기 위해, 16개 랫트 뇌에서 고정된 기준 ($\Delta T_1 > 0$, $K_2 > 10^{-4}$, 누출 지수 > 0)을 만족하는 지역을 BBB 손상 지역으로 정의하고, 각 지역의 평균적인 ΔT_1 값과 K_2 값들의 상관관계를 산점도로 나타냈다.

[0107] 도 9는 획득 시간에 따른 ΔT_1 및 K_2 맵 간의 상관 관계를 확인한 결과이다: 도 9a는 tMCAO 그룹에 대한 MRI 스캔 일정을 나타낸 것이다. 도 9b 내지 9d는 각각 5일 재관류 랫트 모델에 대해 대표적인 누출 지수 맵, 주입 전과 주입 라인 세척 후 5 분 사이의 ΔT_1 ($\Delta T_{1,0min-5min}$), 및 세척 후 5 분과 세척 후 30 분 사이의 ΔT_1 ($\Delta T_{1,5min-30min}$)을 나타낸 것이다. 도 9e 및 9f는 각각 누출 지수 맵 (> 50 (a.u.))과 $\Delta T_{1,5min-30min}$ (> 180 ms) 간 또는 누출 지수 맵 (> 50 (a.u.))과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ (> 725 ms) 간의 임계 값 마스크의 유사성을 확인한 것으로, 빨간색 영역은 ΔT_1 맵의 임계 값 마스크, 녹색 영역은 누출 지수 맵의 임계 값 마스크, 노란색 영역은 누출 지수와 ΔT_1 맵의 두 마스크가 중첩되는 영역, 및 검은색 영역은 전체 뇌 영역을 표시한 것이다. 도 9g는 16 마리의 랫트에서 BBB 손상이 있는 영역에서 누출 지수의 평균 값과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 사이의 상관 관계 산점도를 나타낸 것이다. 도 9g에서 두 지점 (한 지점은 1일 재관류 [183, 21.6]이고, 다른 지점은 3일 재관류 [184, 21.6])이 중첩된다.

[0108] 그 결과, 도 9e에 나타난 바와 같이, 누출 지수 맵의 고강도 영역은 $\Delta T_{1,5min-30min}$ 맵으로 둘러싸인 것으로 관찰되었으나(누출 지수와 $\Delta T_{1,5min-30min}$ 사이의 Dice 상관 관계 = 0.1301), 도 9f에 나타난 바와 같이, 누출 지수 맵과 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 맵은 유사한 대조를 나타내어 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 맵에서 나타나는 혈뇌장벽 손상 영역과 일치함을 확인하였다 (누출 지수와 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 사이의 Dice 상관 관계 = 0.6897). 또한, 도 9g에 나타난 바와 같이, 16 마리의 랫트에 대한 평균 누출 지수와 $\Delta T_{1,0min-5min}$ 간에는 유의한 상관 관계를 나타냈으며 (Pearson의 $r = 0.8279$), 이는 이중 DSC-MRI 획득에서 유래된 누출 지수가 실제 조영제 유출과의 유사성을 보여준다. 특히, 초기의 조영제

유출과 연관이 있기 때문에 누출 지수가 혈관 투과도를 나타냄을 의미한다.

[0109] **실시예 5. 조직 염색 이미지와의 비교를 통한 누출지수 맵의 유용성 평가**

[0110] 이중 DSC-MRI 방식을 이용한 누출 지수 맵이 조직 염색 이미지에서 나타나는 혈뇌장벽 손상 영역과 일치되는지를 확인하기 위하여, 일시적 허혈성 뇌졸중 랫트에서 누출 지수 맵과 Evans blue 염색 이미지의 간의 상관관계를 분석하였다.

[0111] 구체적으로, BBB 손상 영역을 확인하기 위해 3일 재관류 랫트를 Evans blue로 염색하였다. 랫트가 마취되는 동안 2ml/kg의 Evans blue 용액 (4 %)을 꼬리 정맥을 통해 주입하였다. 랫트의 뇌는 주사 30 분 후 식염수로 관류하고 2 일 동안 4 % PFA로 고정시켰다. 뇌는 OCT로 냉동 블록을 만든 후, 냉동 절편기를 사용하여 100 μ m 두께로 슬라이스를 만들었다. 각 슬라이드는 63 ZEISS 필터 (흡광/방출 파장 = 572/629 nm)가 있는 ZEISS Axio Zoom.V16 현미경을 사용하여 형광 이미지를 획득하였다. 획득한 이미지의 공간 해상도는 1 μ m $\times$ 1 μ m였다. 형광 이미지를 동일한 개체의 누출 지수 맵과 비교하기 위해서, 두 가지의 영상을 정합 한 후 BBB가 손상된 지역의 유사성을 다이스 계수로 계산하였다.

[0112] 도 10은 누출 지수 맵과 Evans blue 염색 이미지를 비교한 결과이다: 도 10a 내지 10c는 각각 3일 재관류 모델에 대한 누출 지수 맵, T₂-강조 영상, 및 형광 이미지를 나타낸 것이다. 도 10d는 누출 지수 맵과 Evans blue 염색된 이미지의 유사성을 확인한 것으로, 빨간색, 녹색, 노란색, 및 검은색 영역은 각각 Evans blue 염색된 이미지 및 누출 지수 맵, 두 마스크가 중첩되는 영역, 및 전체 뇌 영역의 임계 값 마스크를 표시한 것이다.

[0113] 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이, 누출 지수 맵과 Evans blue 염색 영역의 마스크는 잘 상응했고, Dice 상관관계는 0.6263인 것으로 나타났다. 상기 결과는 병리학적으로 정의한 BBB의 손상지역(Evans blue)과 자기공명영상을 이용하여 정의한 BBB 손상지역이 유사함을 의미한다.

부호의 설명

[0114] 10: 혈뇌장벽 손상도 측정 장치.

20: 1차 영상 획득부

30: 2차 영상 획득부

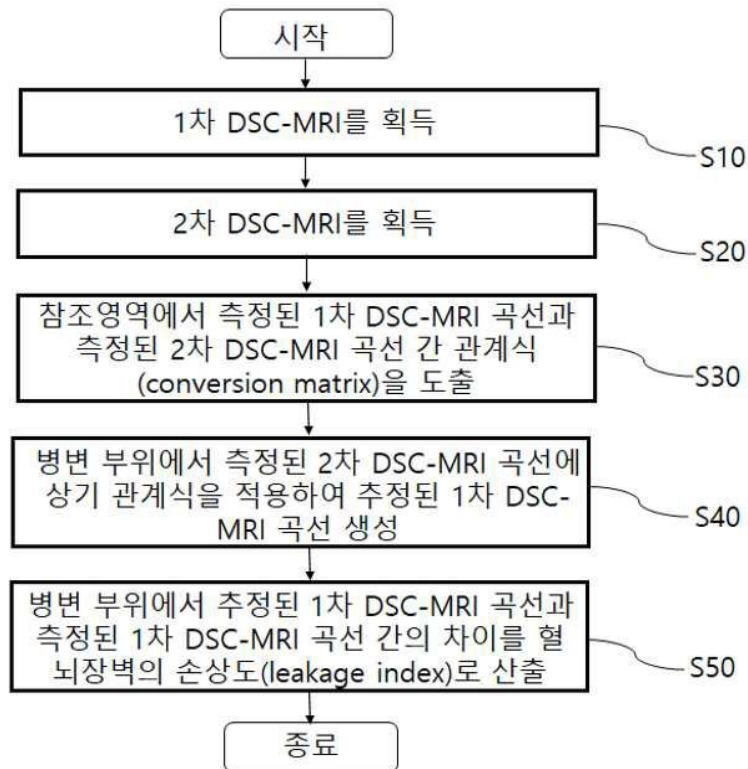
40: 관계식 도출부

50: 추정 데이터 생성부

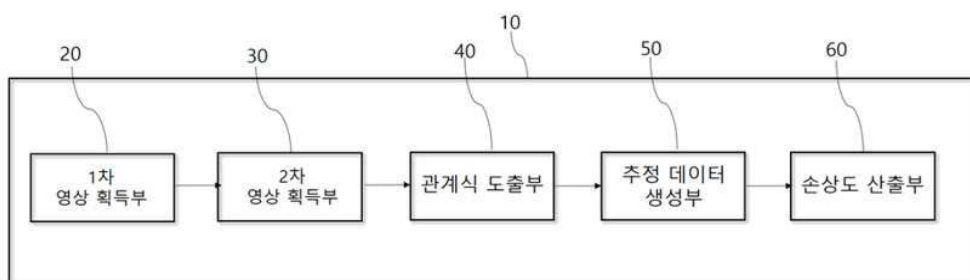
60: 손상도 산출부

도면

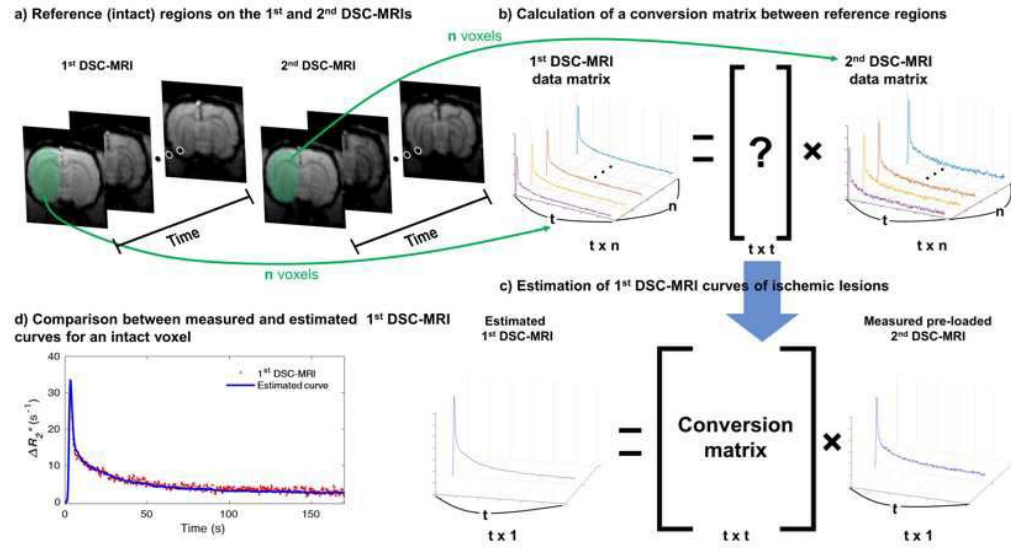
도면1



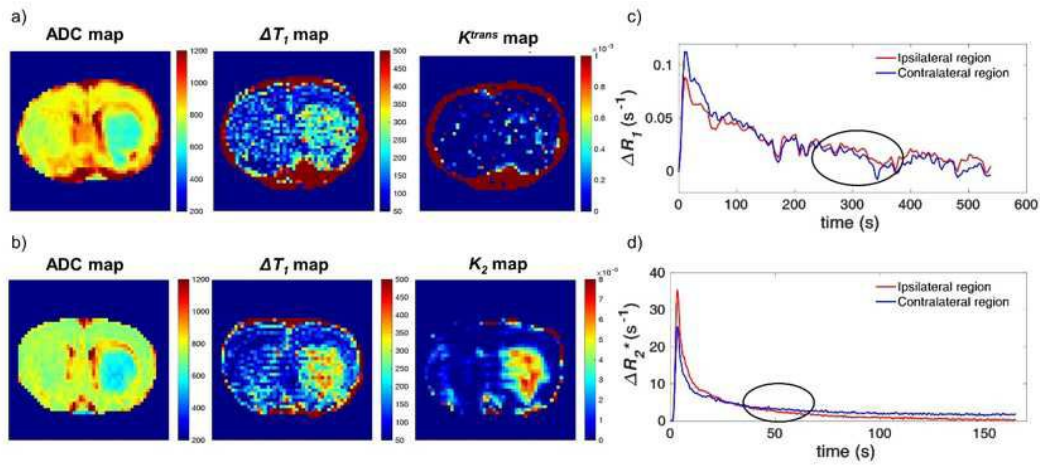
도면2



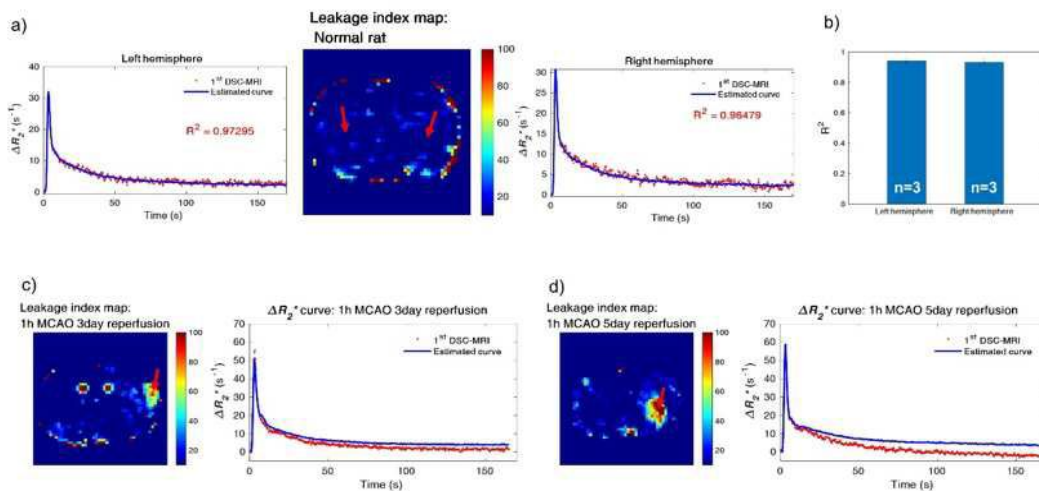
도면3



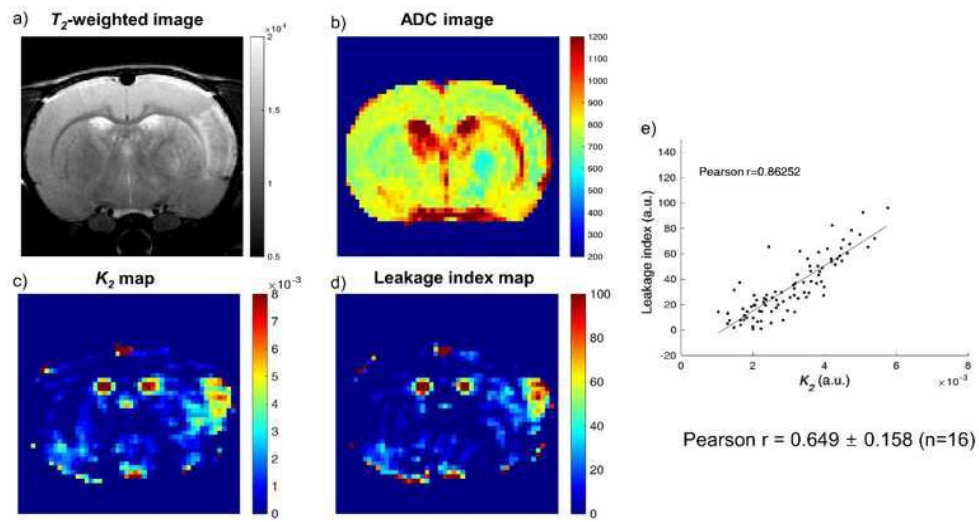
도면4



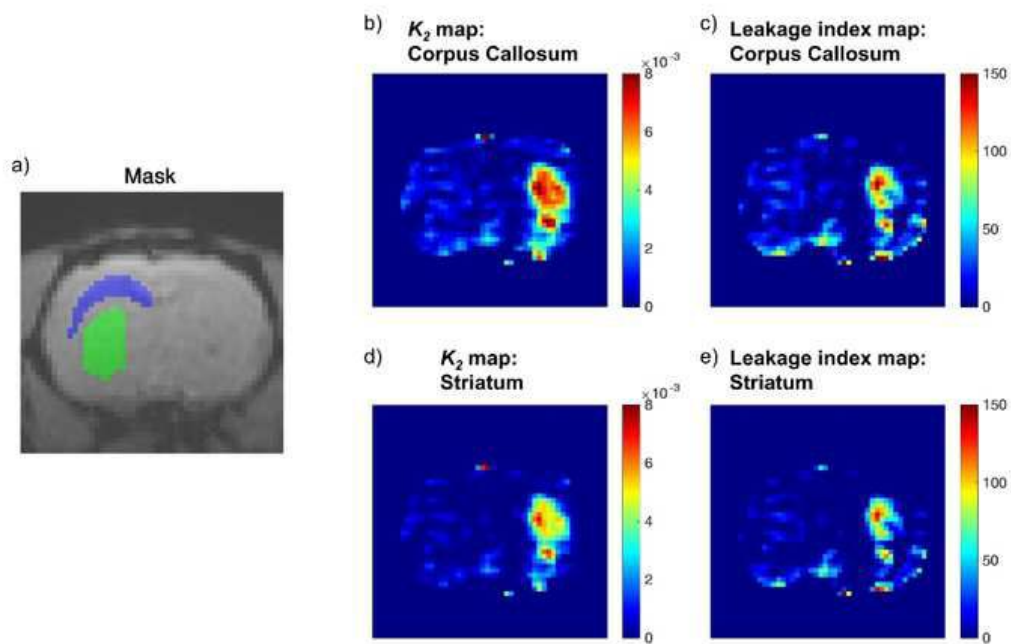
도면5



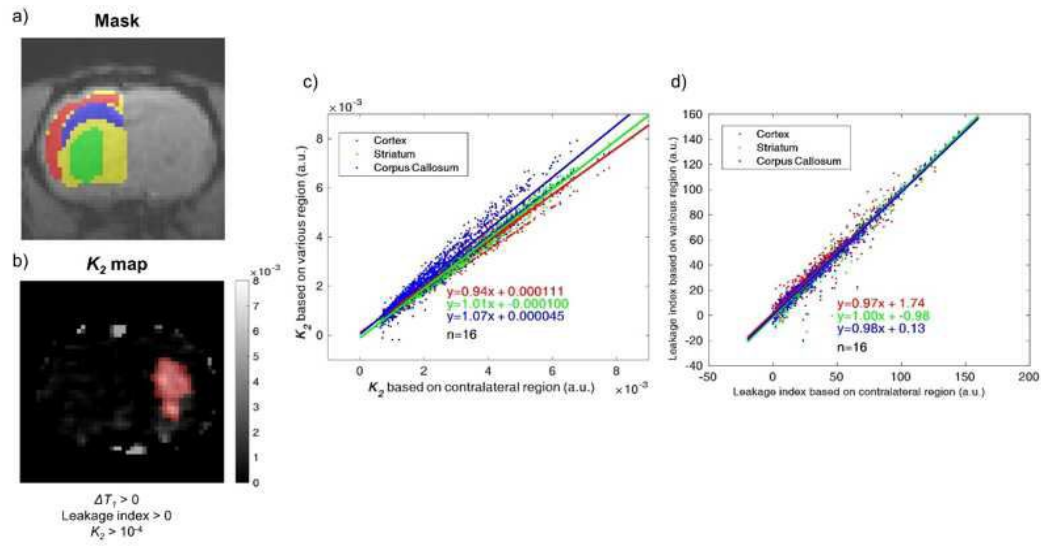
도면6



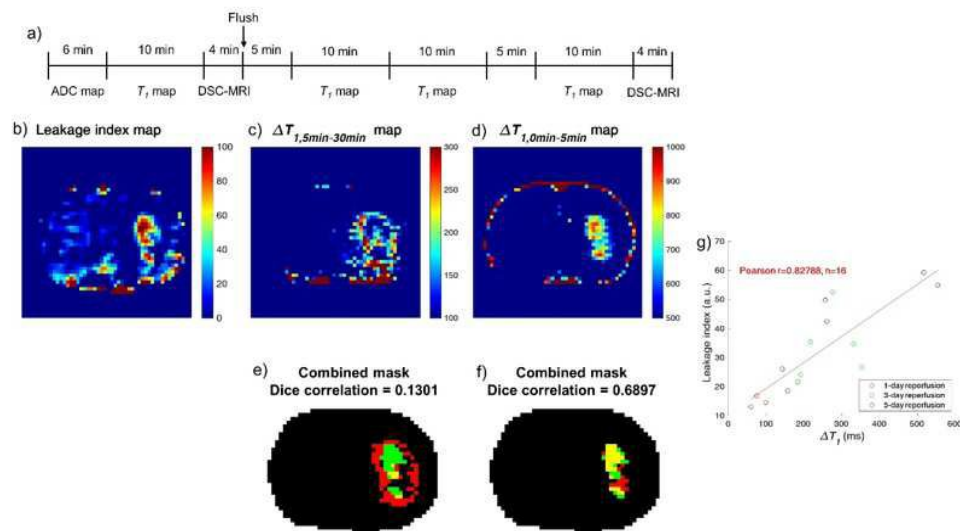
도면7



도면8



도면9



도면10

