

## A State-of-the-Art MRI of the Lungs Using Hyperpolarized Gas

이동훈

배재대학교 물리학과

허파에 대한 수소 자기공명영상은 현재까지 거의 불가능한 것으로 알려져 있다. 허파의 조직과 비어있는 공간 사이의 심한 자화율(susceptibility) 차이로 인해서 영상왜곡 현상이 유발되어 그릇된 영상정보를 만들기 때문이다. 본 강좌에서는 이러한 문제를 해결할 수 있는 레이저 광펌핑 방법으로 초편극화된 비활성기체를 이용한 자기공명연구를 소개한다. 일반적인 자기공명 신호와 초편극화 기체를 이용한 신호의 차이와 물리적인 원리를 고찰할 것이다. 비활성기체가 초편극화 되었을 때, 일반적인 자기공명의 경우에 (자기장: 1 Tesla, 온도는 30°C의 열평형상태) 비해서 약 $10^5$  정도의 magnetization향상을 기대할 수 있으며, 기체상태라는 점이 감안된다 해도 의미 있는 자기공명신호를 획득할 수 있다. 비활성기체를 초편극화 시키는 방법에는 기체를 직접 초편극화 시키는 metastability exchange 방법과 spin exchange 방법을 통하여 간접적으로 가스를 편극화 시키는 두 가지 방법이 있다. 이들의 기본적인 원리와 두 방법의 장단점 등을 알아 볼 것이다. 더불어, 초편극화 정도가 외부자기장의 세기 차이에 의한 영향을 받지 않는다는 특성을 이용하는 경우, 비용을 최소화 하면서 고해상도의 영상을 얻을 수 있으며, 이동성이 용이한 낮은 자기장 자기공명진단기가 가능한데 이에 대한 소개를 할 것이다. 그리고, 초편극화가스를 이용한 자기공명영상 연구의 현재 동향 및 미래에 대해서 논의한다.

### 1. 자기공명의 신호대잡음비(signal-to-noise ratio)

자기공명분광법과 영상법을 이용한 인체 진단 시 신뢰도 향상을 위해서는 이들 기법으로부터 획득되는 신호의 신호대잡음비를 증가시켜야 한다. 이를 위한 몇 가지 방법 중에는 신호 획득 장치의 감도를 높이는 방법과 신호에 기여하는 자기화(magnetization)를 증가시키는 방법이 있다. 전자의 경우, 신호획득 장치에서 발생하는 유효저항을 줄이는 것과 같은 다양한 방법이 이용된다. 최근에 진행 되어지고 있는 고온초전도체 코일을 이용하여 코일의 잡음을 감소시켜 궁극적인 자기공명신호의 신호대잡음비를 향상시킬 수 있다. 이러한 고온초전도체를 이용해서 잡음을 줄이는 방법에서는 코일잡음이 시료잡음 보다 더 큰 경우에만 신호대잡음비를 높일 수 있다.[1-3] 즉, 진단대상체 보다는 신호획득장치에서 잡음이 주로 발생하는 경우가 되는데, 고자기장 내의 미세시료에 대한 현미영상법과 1 Tesla 보다 훨씬 낮은 자기장에서의 인체진단 시에 매우 적절하다.

신호대잡음비 향상의 다른 방법인 자기화 자체의 증강의 경우, 외부자기장을 높이거나, 레이저 펄스를 이용하여 시료 내의 핵자들의 편극상태를 증가시키는 방법을 이용한다. 그런데, 외부자기장이 높아지는 경우, 자기화의 증가와 더불어 자화율(susceptibility) 효과의 증가로

인해서 획득 신호가 영향을 받게 된다. 반면에 레이저를 이용한 광펌핑(optical pumping)에 의해서 핵의 초편극상태를 얻는 경우, 자기장을 높이지 않고도 자기화를 획기적으로 높일 수 있다.[4] 이때, 광펌핑의 방법은 대상 기체의 편극상태를 직, 간접적으로 증가시키게 된다.

## 2. 왜 초편극화(Hyperpolarization)을 하는가?

광펌핑을 이용한 비활성기체의 초편극화에 대해서 알아보기 전에 자기공명신호의 물리적인 의미를 편극이라는 개념과 더불어 이해하도록 한다.  $^1\text{H}$ 와 같이 스핀이 1/2인 핵의 경우, 외부에서 자기장이 인가되면, 에너지 상태가 자기양자수  $m = \pm \frac{1}{2}$ 에 따라 두 가지의 에너지 준위로 갈라지게 된다. 각 자기양자수 상태에 있는 스핀의 수를 각각  $N_+$ ,  $N_-$ 라고 할 때, 열평

형상태에서 획득되는 자기공명신호는 이 두 양자수의 비인  $\frac{N_-}{N_+} = \exp(-\frac{\gamma\hbar B_0}{kT})$ 에 비례하게 된다. 예를 들어, 외부자기장이 1 Tesla, 온도가 30°C인 경우, 높은 에너지 상태의 스핀수( $N_-$ )가 1,000,000이라고 가정하면, 낮은 에너지 상태의 스핀수( $N_+$ )는 1,000,007 정도가 된다. 이때, 자기공명법에서는 이러한 두 준위간의 밀도차를 이용하게 되는데, 밀도의 차이 정도가 7/1000,000 밖에 되지 않으므로 공명 신호는 미약할 것이다. 따라서, 자기공명법에서는 이렇게 미약한 신호를 증강하기 위해서 시료 내에 스핀의 수를 높이거나 신호획득의 평균수(number of averaging)를 증가시킨다. 그러나, 신호획득 회수를 증가시키면 영상획득 시간이 증가하게 되기 때문에, 짧은 영상획득시간을 요구하는 경우나 시간에 따른 영상변화를 관찰

해야 할 경우에 문제가 발생될 수 있다. 이때, 편극화(polarization)  $P$ 는  $P = \frac{N_- - N_+}{N_- + N_+} \times 100\%$ 로 정의되며, 앞의 예에서 보인 외부자기장이 1 Tesla, 온도가 30°C인 경우, 자기공명신호

의 편극화를 계산해 보면,  $P_{NMR} \approx \frac{1}{2} \frac{\gamma\hbar B_0}{kT} \times 100\%$ 라는 간단한 관계를 얻어 낼 수 있으며, 자기공명신호의 편극화는  $P_{NMR} \approx 10^{-4}\%$ 가 된다. 자기공명신호의 신호대잡음비에 있어서 자기화

(magnetization)  $M_0$ 는 신호대잡음비에 비례하며,  $M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)B_0}{3kT}$ 로 주어진다. 그리고, 스

핀이 1/2인 경우, 자기화와 편극화의 관계는  $M_0 = \frac{N\gamma\hbar}{2} P_{NMR}$ 로 기술될 수 있다.

레이저를 이용한 광펌핑의 경우, 레이저 용량에 따라서 10 ~ 60%의 편극화를 얻을 수 있는데, 자기공명신호의 편극화에 비하면  $10^5$ 배라는 획기적인 신호향상을 예상할 수 있다. 따라서, 신호를 얻고자 하는 시료가 기체와 같이 밀도가 낮은 경우라 할지라도 의미 있는 신호를 얻을 수 있게 된다. 더불어, 광펌핑을 이용한 편극화의 경우, 편극화 정도는 자기공명신호의 경우와는 달리, 외부자기장의 세기에 영향을 받지 않는다. 이는 앞으로 설명하게 되며, 또 다른 중요한 응용 가능성을 가진다.

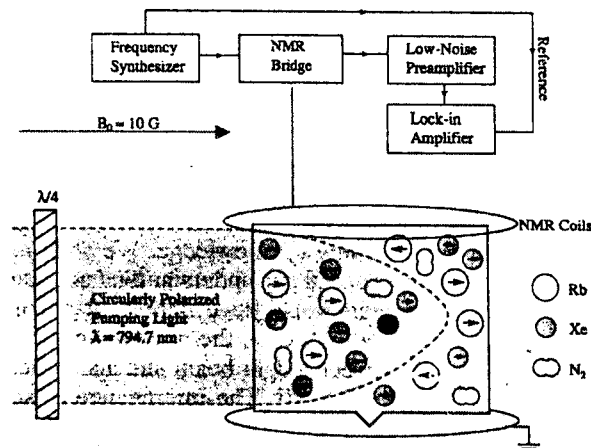
## 3. 레이저를 이용한 초편극화 방법

비활성기체를 초편극화 시키는 방법에는 알칼리금속을 광펌핑을 시키고 금속 내 전자의 편극상태를 비활성기체 핵자의 편극상태로의 전이를 유발시키는 간접적인 방법인 spin

exchange 방법과 기체에 직접적인 광펌핑을 통해 초편극화 시키는 metastability exchange 방법이 있다.

### 3-1. Spin exchange 방법[5,6]

최초의 자기공명영상을 얻었던 초편극화된  $^{129}\text{Xe}$  기체의 경우 spin exchange 방법이 이용되었다.[7] 그림1에서는 spin exchange 방법을 간략하게 나타내고 있다. 비활성기체의 초편극화를 위해서 모든 알칼리금속이 가능하지만, 적당한 온도에서도 높은 증기압상태를 유지할 수 있는 루비듐(Rb) 금속을 보통 이용한다. 루비듐 금속을 이용하는 또 다른 이유는 공명선이 795 nm로서 얻기가 용이한 tunable light source를 이용할 수 있기 때문이다. 이때, 셀의 온도는 80 ~ 130°C 를 유지한다. 수 W ~ 수십 W의 원편광원(circularly polarized) 레이저를 이용하여 루비듐 금속을 광펌핑시키면, 이 알칼리금속의 전자와 비활성기체 핵 사이의 초미세상호작용(hyperfine interaction)이 일어난다. 이러한 상호작용을 통하여, 비활성기체 핵으로 편극전이(polarization transfer)가 이루어지게 되며, 비활성기체 핵의 편극상태는 수 % ~ 수십 % 까지 높아지게 된다. 이때, 비활성기체는 자기공명법에 적당한  $^{129}\text{Xe}$ 과  $^3\text{He}$  두 가지 기체가 모두 가능하다.



<그림 1>

### 3-2. Metastability-exchange 방법[8]

이 방법은  $^3\text{He}$  기체의 경우에만 가능한 방법이다. 최초로 독일 Mainz 대학의 Heil을 중심으로 자기공명과 관련된 연구가 이루어졌다.[9,10] 광펌핑을 통하여  $^3\text{He}$  원자를 metastable 상태인  $^3\text{S}_1$ 에서  $^3\text{P}_0$ 로 여기(excite)시킨다. 낮은 압력 상태에서 이러한 metastable 상태 원자와 바닥상태 원자들 간의 충돌로 인해서 바닥상태로의 각운동량 전이가 일어나게 된다. 이러한 현상을 metastability exchange 충돌이라고 하며, 이때 바닥상태의  $^3\text{He}$ 원자가 초편극화된다. 이때, 광펌핑을 위해서 파장이 1083 nm인 레이저를 이용하며, 큰 특징은 매우 짧은 시간에 많은 양의 초편극화된  $^3\text{He}$  기체를 얻을 수 있다는 장점을 가진다. 실제, 1083 nm의 파장과 8 W 용량의 LNA 레이저를 이용하여 65 %의 편극화를 갖는  $^3\text{He}$  기체 6 리터를 단

30초 만에 획득할 수 있었다.[10]

#### 4. $^{129}\text{Xe}$ 대 $^3\text{He}$

현재까지 자기공명영상법에 이용되고 있는 비활성기체에는  $^{129}\text{Xe}$ 와  $^3\text{He}$ 가 두 기체 만의 비방사(nonradiative)의 비활성물질이며, 스핀이 1/2 이기 때문에 사중극모멘트를 갖지 않으며 충돌로 생긴 자기장에 의한 작은 토크에도 매우 민감하다.

표1에서는  $^{129}\text{Xe}$ 와  $^3\text{He}$ 를  $^1\text{H}$ 와 더불어 핵의 특성을 비교한 결과를 보이고 있다.

<표1>

| Nucleus                              | $^1\text{H}$ | $^3\text{He}$        | $^{129}\text{Xe}$ |
|--------------------------------------|--------------|----------------------|-------------------|
| Resonance Frequency (MHz) at 1 Tesla | 42.6         | 32.4                 | 11.8              |
| Natural Abundance (%)                | 99.99        | $1.4 \times 10^{-4}$ | 26.4              |

표2에서는 이들 두 기체에 대한 자기공명연구와 관련된 비교 결과를 요약해 보았다.

<표2>

|  | $^{129}\text{Xe}$  | $^3\text{He}$  |
|--|--|--|
| Preparation Methods                                | - Spin Exchange Method   | - Spin Exchange Method<br>- Metastability Exchange Method  |
| Source   | By-product of $\text{O}_2$ and $\text{N}_2$ purification from the air (common isotope) | From the decay of $^3\text{H}$ (tritium)<br>i.e. $\beta$ decay: $^3\text{H} \rightarrow ^3\text{He} + e + \bar{\nu}$ |
| Depolarization rate                                | A few minutes  | A few hours  |
| Solubility   | High solubility in blood and tissue  | Low solubility   |
| Anesthetic   | Yes  | No   |
| Diffusion Coefficient ( $\text{cm}^2/\text{sec}$ ) | 0.06   | 1.6  |

## 5. 연구 동향

1994년에 최초로 미국의 Princeton 대학의 Happer 등과 SUNY(State University in New York)의 Albert 등에 의해서 광펌핑에 의해 초편극화된  $^{129}\text{Xe}$  기체를 이용한 쥐의 허파와 심장의 핵자기공명 영상을 최초로 얻었다는 발표가 있었다.[7] 그리고 Princeton의 Happer 연구팀과 Duke 대학의 Johnson 연구팀에 의해서 초편극화된  $^3\text{He}$  기체를 이용한 핵자기공명 영상의 가능성을 보인 발표가 있었다.[11] 이상의 두 가지 연구는 핵자기공명 영상법에 있어서 중요한 대전환의 계기가 될 수 있을 것이라 평가되고 있다.

$^{129}\text{Xe}$  자기공명분광법(NMR Spectroscopy) 연구는 비교적 오래 전부터 zeolite와 같은 물질에서 입자표면에 대한 정보나 물질 내의 동공(pore) 등에 대한 연구에 이용되어 오고 있다.[12,13] 초편극화 되지 않는  $^{129}\text{Xe}$ 의 경우 신호대잡음비가 매우 낮아 신빙성 있는 정보를 얻어내기 힘든 반면에 광펌핑을 이용해서  $^{129}\text{Xe}$  기체를 초편극화 시키면  $^{129}\text{Xe}$ 의 자기화(magnetization)를  $10^4 \sim 10^5$ 배 정도까지 증가시킬 수 있고 궁극적으로는 자기공명 신호를 크게 향상시킬 수 있다. 이를 zeolite나 clathrates의 표면에 침투시켜  $^{129}\text{Xe}$  입자에서 나오는 강한 신호를 이용하여 재료의 구조나 동공이 함유한 흩어져있는 금속(dispersed metal)의 특성을 알 수 있다.[14]

어떤 핵의 자기 공명 신호의 세기는 일반적으로 선택된 부위의 총 자기화에 비례하는데 이는 핵자의 농도와 깊은 관련이 있다.  $^{129}\text{Xe}$  보통 가스의 자연존재비(natural abundance)는 약 26 %이며( $^1\text{H}_2\text{O}$  몰농도의 0.04%) 자기회전비율(gyromagnetic ratio)이  $^1\text{H}$ 의 약 1/4로서 가스상태의 낮은 밀도 상태에서 영상법에 대한 하드웨어의 획기적인 돌파구가 없는 한, 자기공명영상을 얻는 것은 불가능할 것이다. 그러나  $^{129}\text{Xe}$  이나 스핀 1/2인 다른 불활성 기체( $^3\text{He}$ ,  $^{83}\text{Kr}$ ,  $^{21}\text{Ne}$ )를 광펌핑된 알칼리계 금속을 편극화(polarization)시킬 경우 신호가 편극화되지 않은 경우에 대비해  $10^4 \sim 10^5$ 까지 신호를 향상시킬 수 있고 다른 자기회전 비율로 인해 같은 체적의 물보다 한 차수 높은 신호를 얻을 수 있다.(예를 들어  $^3\text{He}$ 가 30 % 편극화 되었을 때 1기압 하에서 10.3 배의 신호를 얻을 수 있다.)[11]  $^{129}\text{Xe}$ 는 스핀이 1/2이며 지방질에 친화적인(lipophilic) 성질과 작은 자기확산 계수를 갖으며, 편극화가 빠르고 수 분 정도의 수명(life time)을 갖는다. 그리고 인체에 무해하고 마취성분이 있으며 상대적으로 높은 용해성을 갖고 있다. 이러한 성질을 이용할 경우  $^1\text{H}$  자기공명영상하기 어려운 단백질이나 폐 그리고 지질이 함유된 뇌 부위등에 대한 영상 획득이 가능해질 것이다. 초편극화된  $^3\text{He}$ 의 경우  $^{129}\text{Xe}$ 과 같은 스핀 1/2이며, 초편극화된  $^{129}\text{Xe}$  보다 긴 수명을 갖고 있으며  $^{129}\text{Xe}$ 보다 2.7배 정도 큰 자기모멘트(magnetic moment, 자기공명의 신호전압은 자기모멘트의 제곱에 비례하기 때문에  $^3\text{He}$ 는  $^{129}\text{Xe}$ 의 7.6배의 신호를 갖는다.)와 가스상태에서 보다 서서히 탈편극화하기 때문에  $^{129}\text{Xe}$ 과 같이 가스를 액화시킬 필요가 없다. 또한  $^3\text{He}$ 을 호흡하여도 인체에 아무런 영향이 없다.[11]

초편극화 기체를 이용한 자기공명연구 중에서 매우 높은 중요성을 갖는 분야는 낮은 자기장에서의 응용이다.[15] 여기서 의미하는 낮은 자기장이란 수십 Gauss 정도로서 기존 자기공명영상기의 1 ~ 3 Tesla에 비해 1/100 정도의 낮은 세기를 갖는 경우이다. 이와 같이 낮은 자기장에서도 자기공명신호를 얻을 수 있는 근본적인 이유는 레이저 광펌핑을 이용한 기체의 편극화 정도가 자기공명신호의 경우처럼 외부자기장의 세기 변화와는 무관하기 때문이다. 더불어, 자기장이 이와 같이 낮아지는 경우,  $T_2^*$ 도 함께 감소하기 때문에 EPI 영상이 가능하며, 시간에 의존적인 확산측정과 같은 다양한 spectroscopic 방법이 가능하게 될 것이

다. 더불어, 낮은 자기장의 영상시스템의 가격이 고자장에 비해 현저히 감소되며, 이동성이 용이한 시스템도 가능하게 된다.

## 6. 맺음말

지금까지 초편극화 기체를 이용한 자기공명연구에 대한 전반적인 소개를 했다. Metastability exchange 방법이나 spin exchange 방법을 이용한 레이저 광펌핑으로 비활성기체의 편극화정도를 수십 %까지 향상시키고, 초편극화된 기체를 이용하여 허파와 같이 비어 있는 공간에 대한 고해상도의 자기공명기체영상이 가능하다는 것을 보았다. 더불어, 인체진단과 관련하여 다양한 응용 가능성도 함께 확인할 수 있었다. 이 연구분야는 1994년에 처음 발표 이후로 지속적인 연구가 지속되어 오고 있으며, 이제 시작 단계라고 할 수 있다. 미국에서 약 10개 안팎의 연구팀, 독일, 프랑스의 극소수 연구팀에서 연구가 이루어지고 있고 많은 발전 가능성을 가지며, 인체진단에 중요한 역할을 할 수 있는 분야로 판단되어진다.

## 7. 참고문헌

1. R.D. Black, T.A. Early, P.B. Roemer, O. M. Mueller, A. Mogro-Campero, L. G. Turner, and G. A. Johnson, A high-temperature superconducting receiver for nuclear magnetic resonance microscopy. *Science* 259, 793-795 (1995).
2. R.D. Black, T.A. Early, and G.A. Johnson, Performance of a high-temperature superconducting resonator for high-field imaging. *J. Magn. Reson. A* 113, 74-80 (1995).
3. S. E. Hurlston, W. W. Brey, S. A. Suddarth, and G. A. Johnson, A high-temperature superconducting helmholtz probe for microscopy at 9.4 T. *Magn. Reson. Med.* 41, 1032-1038 (1999).
4. W. Happer, Optical pumping. *Rev. Mod. Phys.* 44, 169-249 (1972).
5. T. G. Walker and W. Happer, Spin-exchange optical pumping of noble gas nuclei. *Rev. Mod. Phys.* 69, 629-642 (1997).
6. E. Brunner, Enhanced of surface and biological magnetic resonance using laser-polarized noble gases. *Concepts in Magn. Reson.* 11, 313-335 (1999).
7. M.S. Albert, G.D. Cates, B. Driehuys, W. Happer, B. Saam, G. S. Springer, Jr., A. Wishnia, Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Nature* 370, 199-201 (1994).
8. F. D. Colegrove, L. D. Scheerer and G. K. Walters, Polarization of  $^3\text{He}$  gas by optical pumping. *Phys. Rev.* 132, 2561-2572 (1963).
9. W. Heil, H. Humblot, E. W. Otten, M. Schafer, R. Surkau, M. Leduc, Very long nuclear relaxation times of spin polarized helium 3 in metal coated cells. *Phys. Lett. A*201, 337-343 (1995).
10. M. Ebert, T. Grossmann, W. Heil, E. W. Otten, R. Surkau, M. Leduc, O. Bachert, M. V. Knopp, L. R. Schad, and M. Thelen, Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarized helium-3. *Lancet* 347, 1297-1299 (1996).
11. H. Middleton, R. D. Black, B. Saam, G. D. Cates, G. P. Cofer, R. Guenther, W.

- Happer, L. W. Hedlund, G. A. Johnson, K. Juvan, and J. Swartz, MR Imaging with Hyperpolarized  $^3\text{He}$  Gas. *Magn. Reson. Med.* 33, 271-275 (1995)
12. T. Ito and J. Fraissard,  $^{129}\text{Xe}$  NMR study of xenon adsorbed on Y zeolites. *J. Chem. Phys.* 76, 5225-5229 (1982).
  13. C. J. Jameson, A. K. Jameson, and S. M. Cohen, Temperature and density dependence of  $^{129}\text{Xe}$  chemical shift in xenon gas. *J. Chem. Phys.* 59, 4540-4546 (1973).
  14. B. F. Chmelka, D. Rafferty, A. V. McCormick, L. C. de Menorval, R. D. Levine, and A. Pines, Measurement of xenon distribution statistics in Na-A zeolite cavities. *Phys. Rev. Lett.* 66, 580-583 (1991).
  15. C. H. Tseng, G. P. Wong, V. R. Pomeroy, R. W. Mair, D. P. Hinton, D. Hoffmann, R. E. Stoner, F. W. Hersman, D. G. Cory, and R. L. Walsworth, Low-Field MRI of Laser Polarized Noble Gas. *Phys. Rev. Lett.* 81(17), 3785-3788 (1998).