

Quantitative Analysis of Brain Metabolite Spectrum Depending on the Concentration of the Contrast Media in Phantom

WoonJae Shin*, EunBo Gang*, SongI Chun**

Department of Radiological Technology*, Dong-Eui Institute of Technology*,
Department of Biomedical Engineering, Inje University**

팬텀 내 조영제 농도에 따른 뇌 대사물질 Spectrum의 정량분석

신운재*, 강은보*, 천송이**

동의과학대학교 방사선과*, 인제대학교 의용공학과**

Abstract

Quantitative analysis of MR spectrum depending on mole concentration of the contrast media in cerebral metabolite phantom was performed. PRESS pulse sequence was used to obtain MR spectrum at 3.0T MRI system (Archieva, Philips Healthcare, Best, Netherland), and the phantom contains brain metabolites such as N-Acetyl Asparatate (NAA), Choline (Cho), Creatine (Cr) and Lactate (Lac). In this study, optimization of MRS PRESS pulse sequency depending on the concentration of contrast media (0, 0.1 and 0.3 mmol/ℓ) was evaluated for various repetition time(TR; 1500, 1700 and 2000 ms).

In control (cotrast-media-free) group, NAA and Cho signals were the highest at TR 2000 ms than at 1700 and 1500 ms. Cr had the highest peak signal at TR 1500 ms. When concentration of contrast media was 0.1 mmol/ℓ, the metabolites were increased NAA 73%, Cho 249%, Cr 37% at TR 1700 ms compared with other TR, and also signal increased at 0.3 mmol/ℓ, In 0.5 mmol/ℓ of contrast agent, cerebral metabolite peaks reduced, especially when TR 1500 ms and 2000 ms they decreased below those of control group. The ratio of metabolite peaks such as NAA/Cr and Cho/Cr decreased as the concentration of the contrast agent increased from 0.1 to 0.5 mmol/ℓ. Authors found that the optimization of PRESS sequence for 0.3T MRS was as follows: low density of contrast agent (0.1 mmol/ℓ and 0.3 mmol/ℓ) made the highest signal intensity, while high density of contrast agent reveals the least reduction of signal intensity at 1700 ms. In conclusion, authors believe that it is helpful to reduce TR for acquiring maximum signal intensity.

Keyword : Magnetic resonance spectroscopy, Contrast media, Brain Metabolites, Repetition time

요 약

본 연구에서 3.0 T에서 조영제 몰 농도에 따른 뇌 대사물질의 MR spectrum을 Phantom에서 PRESS 펄스 파형으로 분석하고자 하였다. 뇌 대사물질인 N-Acetyl Asparatate(NAA), Choline(Cho), Creatine(Cr)의 spectrum은 획득할 수 있었지만, Lactate(Lac)는 획득할 수 없었다. 조영제가 없는 대조군의 TR 2000 ms가 NAA, Cho에서 TR 1700 ms

와 TR 1500 ms보다 높게 측정되었고, Cr에서는 TR 1500 ms에서 높게 측정되었다. 조영제가 희석된 TR 1700 ms에서 0.1 mmol/ℓ의 NAA 73%, Cho 249%, Cr 37%로 다른 TR 값보다 가장 높게 측정되었고, 0.3 mmol/ℓ에서도 신호크기가 증가하였다. 0.5 mmol/ℓ에서는 뇌 대사물질들의 신호크기가 감소하였으며, 특히 TR 1500 ms과 TR 2000 ms에서는 대조군보다도 감소하였다. NAA/Cr, Cho/Cr에서도 조영제 농도가 0.1 mmol/ℓ, 0.3 mmol/ℓ, 0.5 mmol/ℓ로 증가할수록 신호크기가 감소하였다. 조영제에 의한 MRS PRESS 펄스파형의 적정화를 위하여 3.0T에서 TR 2000 ms보다 조영제 농도가 낮은 0.1 mmol/ℓ와 0.3 mmol/ℓ에서 신호크기가 가장 높고, 조영제 농도가 높은 0.5 mmol/ℓ에서는 신호크기가 가장 적게 감소한 TR 1700 ms로 반복시간을 단축시켜 사용하는 것이 유용할 것으로 사료된다.

중심단어: 자기공명분광분석, 조영제, 뇌 대사물질, 반복시간

I. INTRODUCTION

양성자 자기공명분광법(Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, ¹H MRS)은 조직의 생김을 시행하지 않고 비침습적으로 인체 내의 세포 단위 대사과정의 정량적인 변화과정에 기초를 두고 있으므로 조직의 대사화학물질의 정보뿐만 아니라 각 대사물질의 변화량을 시간에 따라 측정할 수 있다^[1].

최근 3.0 T(Tesla)의 고자장 자기공명분광법은 대사물질들의 신호대잡음비(signal to noise ratio)와 분광 해상도(spectral resolution)의 향상으로 많이 이용되고 있다^[2]. 호흡을 보정해주는 방법과 정확한 정위 선정법이 개발되어 임상에서 사용되고 있지만 자장의 세기가 높아짐에 따라 자화율 인공물(susceptibility artifact)이 증가하고, 자장의 균질화가 어렵고 T1 이완시간과 T2 이완시간의 변화에 따른 MRS의 적정 펄스 시퀀스를 규명하기가 어렵다는 보고가 있다^{[3]-[4]}. MRS에서 PRESS (Point Resolved Spectroscopy)로 얻은 분광이 STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode)로 얻은 분광보다 신호 대 잡음비가 높으며, 뇌 대사물질들의 관찰이 용이하여 많이 이용되고 있다.

MRI 검사 시 사용되는 조영제(Contrast agent)는 영상의 대조도를 변화시키는 목적으로 사용되는데, 인체 내의 주입하면 정상 조직과 비정상 조직의 물 분자 이완시간이 달라지고, 이때 강력한 외부 자기장과 고주파 에너지로 T1과 T2 이완시간을 줄임으로써 대조도가 증가한 해부학적 영상화를 가능하게 하는 것이다. 3.0 T 자기공명분광법에서 조영제 사용 이후에 Breast Spectroscopy에서 Choline peak의 감소가 이루어진다는 연구결과와^[5], 최근 1.5 T와 3.0 T에서 Echo time에 따른 뇌 대사물질의 변화를 PRESS기법과 STEAM기법으

로 분석한 보고가 있다^[6]. 또한 조영제가 뇌의 주요대사물질인 N-Acetyl Asparatate(NAA), Choline(Cho), Creatine(Cr), Lactate(Lac)에 미치는 영향에 대한 보고가 있다^{[7]-[8]}. 임상에서는 MRI 검사와 MRS 검사를 동시에 실시하는 경우에 조영제에 의한 영향을 고려하는 경우와 조영제 주입과 상관없이 검사를 실시하고 있는 추세이다. 따라서 조영제 주입 후 혈액 내 잔류시간에 따라 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)와 대조도 잡음비(contrast to noise ratio)가 발생하게 되는데, 조영제의 농도 변화에 따른 MR 스펙트럼의 보고는 거의 알려져 있지 않다.

이에 본 연구에서는 3.0 T에서 조영제 희석 농도에 따른 차이를 정량적으로 분석하여, 뇌의 주요 대사물질의 스펙트럼 분석에 결정적 요인이 되는 펄스 시퀀스의 적절한 반복시간(Repetition time)의 적정화를 위한 기본 자료를 얻고자 하였다.

II. MATERIAL AND METHOD

1. 연구대상

조영제의 몰농도에 따른 주요 뇌대사물질을 비교 분석하기 위한 Phantom (특히 10-0623090, 가톨릭대)의 내용물은 NAA 12.5 mM, Cho 3.75 mM, Cr 10.0 mM, Lac 5.0 mM로 제작하였으며, 조영제는 GD-DOTA (Dotarem, Guerbet, France)를 사용하여 0.1 mmol/ℓ, 0.3 mmol/ℓ, 0.5 mmol/ℓ로 희석하여 2014년 3월부터 10월까지 대조군과 비교 연구하였다.

2. 연구방법

본 연구에서는 3.0T MRI 장비 (Philips Achieva 3.0 T

Tx series Netherlands)와 SENSE Head 코일을 사용하였다[Fig. 1]. Phantom을 이용하여 스펙트럼을 얻기 위해 해부학적 영상인 Axial T1WI과 Sagittal T1WI을 획득한 후, Single Volume PRESS 펄스 파형을 이용하여 스펙트럼을 획득하였다. 매개변수는 TE를 140 ms로 고정하여 TR은 각각 2000 ms, 1700 ms, 1500 ms로 하였고, 데이터 수집 횟수(number of averaging)은 128번, Voxel Size는 12×12×12 mm³로 획득시간은 4분 52초, 4분 08초, 3분 39초였다. MRS의 정량적 분석을 위하여 JMRUI (Magnetic Resonance User Interface) 프로그램을 사용하여 후처리 과정을 통해 나타나지 않는 Lac를 제외한 NAA, Cho, Cr의 신호크기와 NAA/Cr, Cho/Cr 상대적인 농도비를 비교 분석하였다.



Fig. 1. MRS equipment setting for spectrum measurement.

III. RESULTS

1. Phantom 실험

뇌 대사물질인 NAA, Cho, Cr의 spectrum은 측정할 수 있었고, Lac는 측정되지 않았다[Fig. 2]. Phantom을 이용하여 3.0 T에서 조영제가 희석되지 않은 대조군과 조영제가 희석된 샘플의 MRS 피크를 비교할 수 있었다[Table 1].

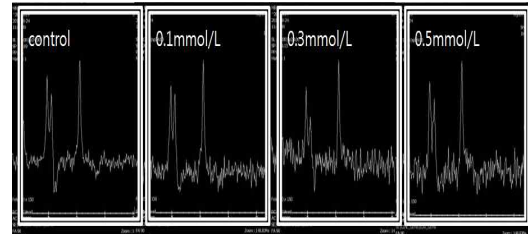


Fig. 2. The MRS spectra obtained with various concentration of contrast agent at 3 T.

Table 1. Comparison results of the major cerebral metabolites at 3 T.

	Parameter			Signal intensity		
	TR (ms)	TE (ms)	Voxel (mm ³)	NAA	Cho	Cr
Control	1500	144	12	4.81	1.91	3.73
	1700	144	12	4.65	1.71	3.63
	2000	144	12	4.95	1.97	4.71
0.1 mmol	1500	144	12	8.31	2.85	1.30
	1700	144	12	8.05	5.96	4.98
	2000	144	12	7.94	4.99	5.55
0.3 mmol	1500	144	12	5.73	2.78	5.50
	1700	144	12	4.98	2.82	4.06
	2000	144	12	5.82	2.31	4.88
0.5 mmol	1500	144	12	2.96	1.02	2.00
	1700	144	12	4.17	1.80	3.80
	2000	144	12	4.49	1.63	3.33

2. 대조군에서 획득한 분광

조영제가 희석되지 않은 대조군 TR 2000 ms에서 NAA는 4.95, Cho는 1.97로 가장 높게 나타났고, Cr은 TR 1500 ms에서 3.73으로 높게 나타났다. 뇌 대사산물인 NAA, Cho, Cr의 신호강도와 TR과의 상관관계를 보면 TR 1700 ms에서 NAA, Cho, Cr 모두 낮게 측정되었고, TR 2000 ms는 NAA, Cho이 TR 1500 ms에서는 Cr이 가장 높게 측정되었다.

3. 조영제의 희석 농도에 따른 분광

조영제의 희석 농도에 따른 NAA, Cho, Cr의 신호크기를 Fig. 3(a)에서 보면 TR 2000 ms에서 NAA 신호

크기가 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 7.94로 60% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 5.82로 18% 증가하였고, 0.5 mmol/ℓ에서는 4.49로 9% 감소하였다. Cho 신호크기는 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 4.99로 153% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 2.31로 17% 증가하였고, 0.5 mmol/ℓ에서는 1.63으로 17% 감소하였다. Cr 신호크기는 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 5.55로 18% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 4.88로 4% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서 3.33으로 29% 감소하여 조영제 희석 농도가 낮을 때는 증가하였고, 조영제 농도가 높아지면 대조군보다 신호크기가 감소하였다.

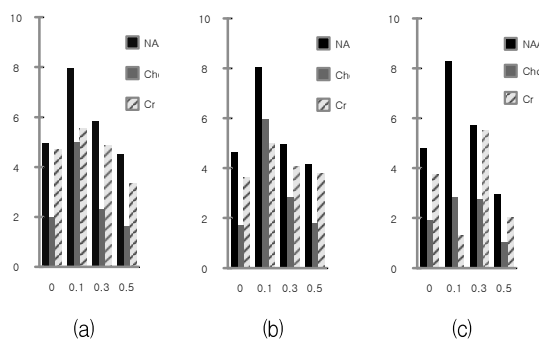


Fig. 3. Comparison of the cerebral metabolite for various repetition times: 2000 ms (a), 1700 ms (b) and 1500 ms (c).

TR 1700 ms에서 NAA, Cho, Cr의 신호크기를 Fig. 3(b)에서 보면 NAA 신호크기가 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 8.05로 73% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 4.98로 7% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서는 4.17로 10% 감소하였다. Cho 신호크기는 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 5.96로 249% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 2.82로 65% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서 1.80으로 5% 증가하여 모두 대조군보다 증가하였다. Cr 신호크기는 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 4.98로 37% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 4.06로 12% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서 3.80으로 5% 증가되었다. 대조군에 비교하여 0.1 mmol/ℓ에서 가장 높게 증가하였고, 조영제 희석 농도가 높아질수록 신호크기는 감소하는 경향이 있었다.

TR 1500 ms에서 NAA, Cho, Cr의 신호크기를 Fig. 3(c)에서 보면 NAA의 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 8.31로 73% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 5.73로 19% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서는 2.96으로 38% 감소하였다. Cho의 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 2.85로 49% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 2.78로 46% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서 1.02로 47% 감소하였다. Cr의 조영제 0.1 mmol/ℓ에서 1.30 65% 감소,

0.3 mmol/ℓ에서 5.50으로 47% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서 2.0으로 46% 감소되어 Cr에서는 불규칙적으로 측정되었다.

4. 조영제에서 획득한 분광의 상대적 농도비

NAA/Cr의 상대적인 농도비는 조영제가 희석되지 않은 대조군에서 TR 2000 ms에서 1.05, TR 1700 ms에서 1.28, TR 1500 ms에서 1.28로 측정되었다. Cho/Cr Ratio는 TR 2000 ms에서 0.41, TR 1700 ms에서 0.47, TR 1500 ms에서 0.51로 측정되었다[Table. 2].

조영제가 있는 TR 2000 ms에서 NAA/Cr의 상대적인 농도비를 Fig. 4(a)에서 보면 대조군 1.05보다 0.1 mmol/ℓ에서 1.43으로 36% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 1.19로 13% 증가, 0.5 mmol/ℓ에서는 1.34로 28% 모두 증가하였다. TR 1700 ms에서는 대조군 1.28보다 Fig. 4(b)에서 0.1 mmol/ℓ에서 1.61로 26% 증가, 0.3 mmol/ℓ에서 1.22로 5% 감소, 0.5 mmol/ℓ에서는 1.09로 15% 감소되었다. TR 1500 ms는 대조군 1.28보다 Fig. 4(c)에서 0.1 mmol/ℓ에서 6.39으로 399%로 매우 높게 증가하였고, 0.3 mmol/ℓ에서 1.04로 19% 감소하였고, 0.5 mmol/ℓ에서는 1.48로 16% 증가하였다[Fig 4].

Table. 2. Comparison of the major cerebral metabolite ratios at 3T.

		concentration			
		Control	0.1 mmol	0.3 mmol	0.5 mmol
Metabolites					
NAA/Cr	1500	1.28	6.39	1.04	1.48
	1700	1.28	1.61	1.22	1.09
	2000	1.05	1.43	1.19	1.34
Cho/Cr	1500	0.51	2.19	0.50	0.51
	1700	0.47	1.19	0.69	0.47
	2000	0.41	0.89	0.47	0.48

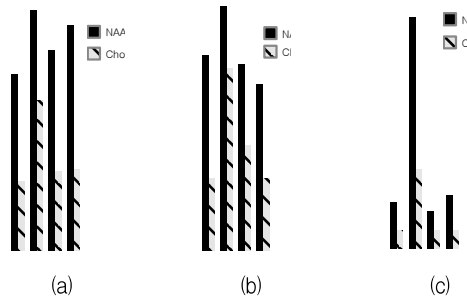


Fig. 4. Comparison of the cerebral metabolite ratios for various repetition times: 2000 ms (a), 1700 ms (b) and 1500 ms (c).

IV. CONCLUSION AND DISCUSSION

MRS는 조직 내의 형태, 해부학적인 변화가 오기 전에 세포 대사과정의 변화가 먼저 일어나는 병리학적인 사실에 근거하여 대사산물의 정량적이 생화학 정보를 제공한다. 특히 뇌질환의 진단에 있어서 MRS는 정상 조직과 병변 부위에서의 생화학적 물질대사에 관한 농도의 변화 정보를 제공하므로, MRI와 함께 상호 보완적으로 이용되어 종양의 악성도를 평가하여 수술 및 치료 계획에 기여할 수 있다.

MR spectrum의 정확한 정성, 정량 분석을 위하여 고자장이 요구되며, 임상에서 1.5 T 보다는 3.0 T가 화합물의 공명주파수 정보를 보다 정확하게 측정할 수 있게 된다. MRS에서 저 농도의 대사물질들을 검출할 수 있도록 고안된 PRESS 펄스 파형은 STEAM 펄스 파형보다 긴 TE를 주로 사용하여 후처리 과정에 어려움이 없이 주요 대사물질의 SNR이 높아 농도를 비교적 정확하게 정량화 할 수 있는 장점이 있다. 모형을 이용한 뇌의 주요 대사물질들이 조영제에 의한 영향이 T1 이완시간은 1.5 T에서와 비교하여 3.0 T에서 증가되고, T2이완시간은 감소하는 것으로 보고되고 있다^[3]. 연구에 사용한 조영제는 GD-DOTA 상자성체 물질로서 T1 이완시간과 T2 이완시간을 단축하게 된다. 따라서 이 연구에서는 3.0 T 자기공명 장치에서 PRESS 기법으로 단일 신호로 잘 관찰되는 NAA, Cho, Cr이 인체에 주입된 조영제에 의한 spectrum을 비교하고자 조영제의 희석농도를 구분하여 긴 TE인 140 ms로 고정하고 TR 2000 ms, 1700 ms, 1500 ms로 신호크기의 변화를 알아보려고 하였다.

본 연구에서 조영제가 없는 대조군에서 Lac를 제외한 NAA, Cr, Cho 순으로 높게 나타남을 알 수 있었고, NAA는 대뇌에서 신경 단위로서 대표적으로 높은 크기로 나타났다. Kim 등^[6]의 실험 결과에서 NAA가 TR 1500 ms에서는 낮은 값을 나타내었으나 TR 2000 ms, 2500 ms, 3000 ms에서는 높은 대등한 신호강도를 보였다고 하였으며, 본 실험의 TR 2000 ms에서 신호강도가 높게 측정되어 차이가 없음을 알 수 있었다. Cho는 세포막 지질의 생합성 전조체이며 아세틸콜린(acetylcholine)을 생산하므로 Cho의 신호강도 변화는 뇌세포들 사이에 세포막의 합성과 아세틸콜린의 생성에 관한 변화를 암시하는 것으로서 에너지 대사에 중요한 화합물인 Cr보다도 낮게 신호강도가 나타났다. TR 1700 ms에서 TR 1500ms 보다 NAA, Cho, Cr의 대사물질들이 낮게 측정되었다.

상자성체 조영제가 체내에 주입되어 시간이 경과됨에 따라 조직에서의 농도가 감소함으로 인한 신호감소가 일어난다. Mathias 등^[7]은 가돌리늄 함유량이 높은 조영제 사용 시 높은 대조도 영상을 얻을 수 있다고 하였으며, Seo 등^[8]은 MR Angiography 영상의 신호강도 팬텀 연구에서 0.0125 mmol에서 신호강도가 급격히 증가하다가 20 mmol에서 최고점을 이룬 후 완만하게 감소하다가 200 mmol에서 평형을 이룬다고 하였다. 본 연구에서 조영제 0.1 mmol/ℓ의 TR 1700 ms에서 NAA 73%, Cho 249%, Cr 37%로 모든 대사물질들의 신호가 증가하였고, 0.3 mmol/ℓ에서 0.5 mmol/ℓ로 농도가 증가할수록 대사물질들의 신호크기가 감소하였다. 다만 0.1 mmol/ℓ의 TR 1500 ms에서 NAA가 8.31로 대조군 대비 73%로 TR 1700 ms와 동일하게 측정되었음을 알 수 있었다.

TR 2000 ms에서는 0.1 mmol/ℓ에서 NAA 60%, Cho 153%, Cr 18%로 증가하였지만, 0.3 mmol/ℓ과 0.5 mmol/ℓ로 조영제 농도가 증가할수록 신호크기는 감소하였다. 임상에서 PRESS 기법의 TR 2000 ms가 주로 사용되고 있는데, 조영제가 주입된 경우에는 TR 2000ms 보다는 조영제 주입 경과 시간에 따라 변화하는 농도를 고려하여 TR의 단축이 필요하다고 할 수 있다.

TR 1500 ms에서는 조영제에 의한 상대적으로 TR 1700 ms, TR 2000 ms에 비교하여 신호크기의 증감의 변동 폭이 불규칙적으로 발생되었다. 특히 0.5 mmol/

ℓ에서는 TR 2000 ms와 TR 1700 ms에서도 대사물질들이 감소하는 추세이며, 대조군의 TR 1500 ms와 비교하여 NAA 38%, Cho 47%, Cr 46%로 크게 감소하였고, 0.1 mmol/ℓ에서 NAA와 Cho이 증가할 때 Cr값이 65% 감소되어 증감되는 변동 폭이 넓다고 볼 수 있다.

뇌 질환에서 Cr 신호강도는 거의 변화되지 않은 것으로 보고되기 때문에 기준 피크로 사용하여 상대 농도를 구하는데 사용되고 있다. NAA/Cr의 상대적인 농도는 TR 2000 ms에서 0.1 mmol/ℓ에서 36%, 0.3 mmol/ℓ에서 13%, 0.5 mmol/ℓ에서 28%로 모두 증가하였고, TR 1700 ms에서는 0.1 mmol/ℓ에서 26% 증가하였지만 0.3 mmol/ℓ에서 5%, 0.5 mmol/ℓ에서 15%가 감소되었다. Cho/Cr의 상대적인 농도는 TR 2000 ms에서 0.1 mmol/ℓ에서 117%, 0.3 mmol/ℓ에서 15%, 0.5 mmol/ℓ에서 17%로 모두 증가하였고, TR 1700 ms에서는 0.1 mmol/ℓ에서 153%, 0.1 mmol/ℓ에서 47%로 가장 높게 측정되었고, 0.5 mmol/ℓ에서는 증감되지 않았다. Caroline 등^[9]은 Cho/Cr의 상대적인 농도비에서 감소된다고 하였으며, 본 실험 TR 2000 ms의 0.1 mmol/ℓ과 0.3 mmol/ℓ의 증가되는 결과와 차이가 있지만, TR TR 1500 ms에서는 감소되는 경우가 있었다.

본 실험의 한계점으로 모형에서 대사물질들이 T1이완시간들이 사람 뇌에서의 대사물질들의 T1이완시간들과 비교할 때 Brief 등^[10]은 더 길었다고 하였는데, 사람의 뇌에서 자장의 불 균질성 등을 반영하지 못하였다. 아직까지 조영제 주입 후 경과 시간에 따른 혈액과 희석된 조영제의 농도에 대해서는 언급이 없었다.

결론적으로 3.0 T에서 실제 임상 응용의 기초자료로 이용하기 위하여 상자성체 조영제 농도에 따른 MRS 모형을 이용한 실험으로 뇌 대사물질들의 MR spectrum을 획득한 결과, 조영제 희석 농도 0.1 mmol/ℓ에서 TR 1500 ms과 TR 2000 ms보다 TR 1700 ms에서 NAA 73%, Cho 249%, Cr 37%로 신호크기가 가장 높게 측정되었다. 0.3 mmol/ℓ에서는 TR 1500 ms와 TR 1700 ms에서 TR 2000 ms보다 대사물질의 신호들이 증가하였고, 0.5 mmol/ℓ에서는 대사물질의 신호크기가 감소하는 추세로 나타났다. NAA/Cr과 Cho/Cr의 상대적인 농도에서도 0.1 mmol/ℓ, 0.3 mmol/ℓ, 0.5 mmol/ℓ로 조영제 희석 농도가 증가할수록 신호크기

가 감소하였다. 조영제에 의한 MRS PRESS 펄스 파형의 적정화를 위하여 3.0T에서 TR 2000 ms보다 조영제 0.1 mmol/ℓ와 0.3 mmol/ℓ에서는 신호크기가 가장 높은 TR 1700 ms, 조영제 농도가 높은 0.5 mmol/ℓ에서는 신호크기가 가장 작게 감소한 TR 1700 ms로 반복시간을 단축시켜 사용하는 것이 유용할 것으로 사료된다.

Reference

- [1] Rachel Karz-Brull, Philip T, Lavin, Robert E.Lenkinski. "Clinical Utility of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Characterizing Breast Lesions", J. National Cancer Institute, Vol. 94, No. 16, pp.1197, 2002.
- [2] Barker PB, Hearsen, DO, Boska MD. "Single-voxel Proton MRS of the human brain at 1.5T and 3T", Magn Resonan Med, Vol. 14, pp.765, 2001.
- [3] Kim JH, M.D., Chang KH, M.D., Song IC, PhD. "Comparison of Proton T1 and T2 Relaxation Times of Cerebral Metabolites between 1.5T and 3.0T MRI using a Phantom", J. Korean Soc. Magn Reson Med., Vol. 12, pp.20, 2008.
- [4] Ethofer T, Mader I, Seeger U,et al. Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3Tesla. Magn Reson Med 2003;50:1296-1301.
- [5] Kim MH, Choi JU, Oh JW. "The Study of Appropriate Time for Spectroscopy Recording According to the Effect of Contrast Agent in Breast Ductal Carcinoma Patients", J. Soc MR Technology, Vol. 22, No. 1, pp.29, 2012
- [6] Kim SS, Lee KS, Rim CY. "Signal to Noise Ratio of MR Spectrum by variation echo time ; comparison of 1.5T and 3.0T", J. Korea Soc Radiol, Vol. 5, No. 6, pp.401, 2012.
- [7] Mathias F, Tomas CL, Dhristoph UH, Jorg FD, MBA, Silke B, Stefan G, Ruehm, "0.5M Gd chelate(Magnevist) Versus 1.0M Gd Chelate(Gadivist): Dose-Independent Effect on Image Quality of Pelvic Three-Dimensional MR-Angiography", J. Magn Reson Imaging, Vol. 14, pp.602, 2001.
- [8] Seo SM, Choi KW, Seo DK. "The analysis of the signal intensity affected by the contrast agent molarity change to improve the image quality of CE MRA", J. Korean Soc. MR Technology, Vol. 24, pp.52, 2014.
- [9] Caroline Loos, Eric Achten, Patrick Santens. "Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's disease, a review", Acta Neurol. Belg., Vol. 110, pp.291, 2010.
- [10] Brief FE, Whittall KP, Li DK, MacKay A. "Proton T1

relaxation times of cerebral metabolites differ within and between regions of normal human brain". NMR Biomed. Vol. 16, pp.503, 2003.