



Brain Iron Imaging in Aging and Cognitive Disorders: MRI Approaches

노화 및 인지기능장애에서 뇌 철 영상 기법: 자기공명영상을 이용한 접근

Jinhee Jang, MD^{1*} , Junghwa Kang, MS² , Yoonho Nam, PhD² 

¹Department of Radiology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Division of Biomedical Engineering, Hankuk University of Foreign Studies, Yongin, Korea

Iron has a vital role in the human body, including the central nervous system. Increased deposition of iron in the brain has been reported in aging and important neurodegenerative diseases. Owing to the unique magnetic resonance properties of iron, MRI has great potential for *in vivo* assessment of iron deposition, distribution, and non-invasive quantification. In this paper, we will review the MRI methods for iron assessment and their changes in aging and neurodegenerative diseases, focusing on Alzheimer's disease. In addition, we will summarize the limitations of current approaches and introduce new areas and MRI methods for iron imaging that are expected in the future.

Index terms Iron; Magnetic Resonance Imaging; Aging; Alzheimer Disease; Vascular Dementia

서론

철(iron)은 뇌를 포함한 중추신경계 및 인체에 필수적인 금속 성분으로 여러 효소의 산화 작용에 필수적인 역할을 한다(1). 철은 신경계의 조직에 주로 상자성물질의 형태로 존재하며, 주변 자기장 및 주위 수소 원자의 자기공명 현상에 상대적으로 큰 영향을 주는 특징이 있다(2). 이러한 특징들을 잘 반영하는 MRI 영상 기법을 활용하면 철의 침착 등을 매우 민감하게 비침습적으로 확인할 수 있어 많은 관심을 받고 있다(3-5). 최근 노화와 관련된 변화 및 인지기능장애를 동반하는 퇴행성 뇌질환에서 이러한 철 침착과 관련된 다양한 연구들이 보고되고 있다. 본 종설에서는 MRI 기반의 철 영상 기법(iron imaging)으로 관찰 가능한 노화 및 인지기능장애를 동반하는 퇴행성 뇌질환, 특히 알츠하이머병과 연관된 소견을 고찰해 보고자 한다.

Received March 29, 2022

Revised May 9, 2022

Accepted May 16, 2022

*Corresponding author

Jinhee Jang, MD

Department of Radiology,
Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 06591, Korea.


Tel 82-2-2258-5799

Fax 82-2-599-6771

E-mail znee@catholic.ac.kr


This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Jinhee Jang 


[https://](https://orcid.org/0000-0002-3386-1208)

orcid.org/0000-0002-3386-1208

Junghwa Kang 

[https://](https://orcid.org/0000-0003-4923-8338)

orcid.org/0000-0003-4923-8338

Yoonho Nam 

[https://](https://orcid.org/0000-0003-2149-0072)

orcid.org/0000-0003-2149-0072

신경계 철의 분포(Iron in CNS)

철은 인체에 필수적인 금속 성분으로 적혈구의 헤모글로빈에서 산소 운반에 사용되거나 다양한 대사 반응에 보조 인자로 작용한다(1, 6, 7). 철은 뇌에서 페리틴(ferritin)의 형태로 기저핵에 주로 존재하고 있으며(2, 8), 뇌백질에서는 주로 희소돌기세포(oligodendrocyte)에 분포하고 있다(1, 7). 창백핵(globus pallidus)은 신경계의 주된 철 저장소로 알려져 있으며, 그 외에도 조가비핵(putamen) 및 적색핵(red nucleus)에 철 침착이 있다. 이러한 위치의 철 침착은 임상 MRI 영상에서도 확인할 수 있다(8, 9). 노화와 관련된 철분 침착은 주로 운동 영역과 관련된 기저핵에서 관찰되나, 그 기전은 아직 명확하게 알려져 있지 않다(1). 흑질(substantia nigra)의 나이그로좀 1의 손상과 연관된 철 분포의 변화를 MRI를 통해 확인할 수 있고, 이를 통한 파킨슨병 및 여러 운동실조 질환의 진단적 가치가 보고되고 있다(10, 11). 간경화 환자를 대상으로 한 정량적 자화율 맵핑(quantitative susceptibility mapping; 이하 QSM)을 이용한 연구에서는 창백핵의 T1 고신호강도가 있는 환자에서 철 침착이 감소되어 있어, 전신의 대사 이상이 뇌내 철 침착에 영향을 미치는 것으로 보고하였다(9).

철 영상 기법(Iron Imaging)

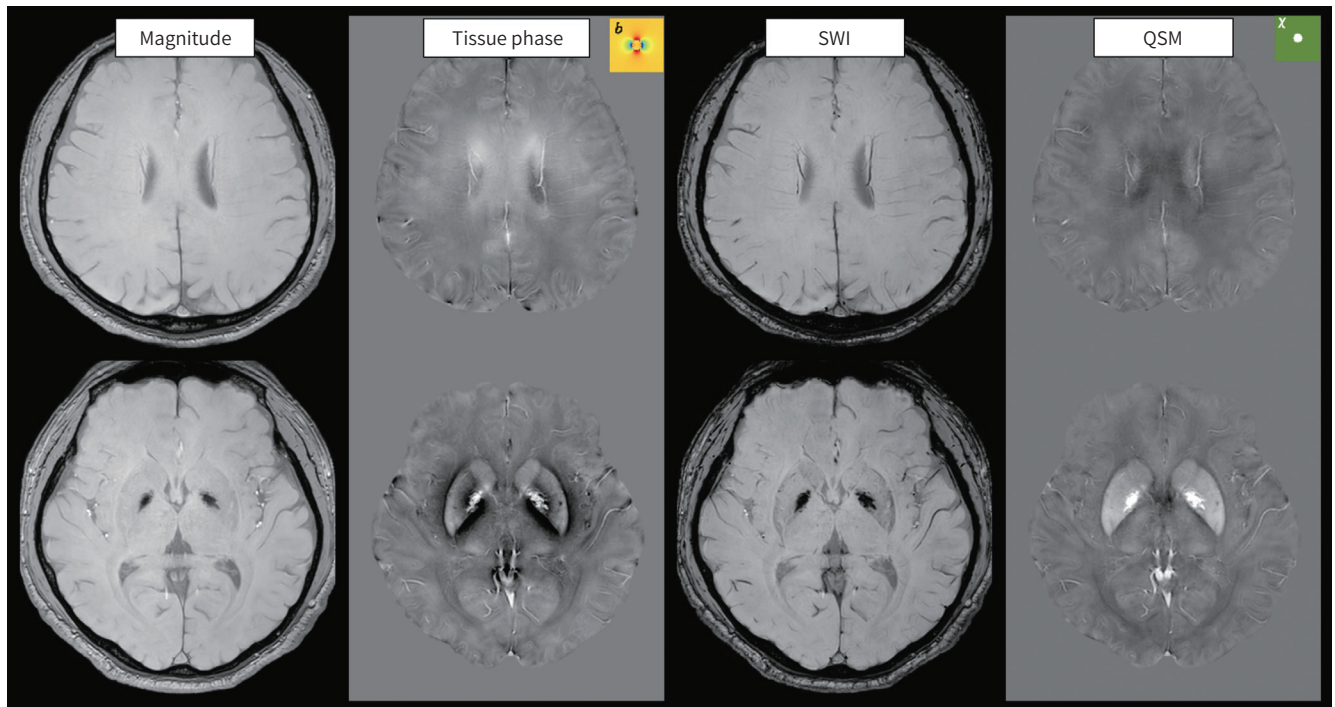
MRI에서 철을 영상화하기 위해서 주로 사용되는 특징은 상자성(paramagnetism) 및 매우 짧은 $T2^*$ 이완 시간이다(2, 12, 13). 뇌신경계에 존재하는 대부분의 철은 이와 같은 특징을 보여주고 있는데, 예외적으로 산소 분자와 결합된 산화혈색소(oxyhemoglobin)는 반자성(diamagnetism) 및 비교적 긴 $T2^*$ 이완시간을 가진다. 즉 뇌신경계 실질에 위치하는 철의 주된 형태(ferritin 및 deoxyhemoglobin)의 특징을 고려할 때, $T2^*$ 대조도를 보여줄 수 있는 상대적으로 긴 반복시간(repetition time) 및 에코 시간(echo time)의 기울기예코영상(gradient echo image; 이하 GRE) 기반의 기법들이 활용된다(14). 자화강조영상(susceptibility-weighted images; 이하 SWI)은 철과 같은 상자성 물질을 민감하게 영상화할 수 있는데, 출혈 진단뿐 아니라 신경계 철 침착의 영상화가 가능하다(4, 15, 16). SWI는 기존 GRE 영상과 비교하여 크게 두 가지의 차이점이 있다. 첫째, 기존 영상에서 활용되지 않던 위상(phase) 정보를 이용하여 상자성 물질의 대조도를 강조한다. 둘째, 혈류 보상(flow-compensation)을 통한 혈관 내 혈류신호가 다른 위치에 나타나게 되는 인공물을 줄여준다. 특히 위상 정보의 활용은 추가적인 촬영 없이 개선된 철 영상을 가능하게 해준다(4). MRI 신호의 위상은 여러 요인에 영향을 받는데, 조직의 자화율(magnetic susceptibility)이 그중 대표적인 요인이며, SWI의 경우 이러한 자화율에 의한 위상신호의 변화를 대조도를 증폭하는 형식으로 처리한다. 구체적으로, 철의 짧은 $T2^*$ 에 의한 신호감소에 철의 상자성에 의해 유발된 위상의 변화를 더하여 철을 포함한 주위의 신호 감소를 극대화하게 된다(Fig. 1). 다중 에코(multi-echo) GRE 영상을 획득할 경우, $R2^*$ ($= 1/T2^*$) 이완율 값의 계산이 가능하며 기저핵에 위치한 철 침착을 정량적으로 평가할 수 있다(13).

정량적 자화율 맵핑(QSM)은 자기장으로부터 유도되는 위상신호의 변화에 대한 물리적인 관계

Fig. 1. Comparison of magnitude images of GRE, tissue phase images, SWIs, and QSM in a normal brain.

The magnitude images, tissue phase images, SWI, and QSM show hypointensity of the basal ganglia, overlapped dipole patterns (b, yellow box) with good contrast along the basal ganglia and venous structures, enhanced contrast of these structures, and local magnetic susceptibility from dipole inversion (χ , green box), respectively. Note the excellent contrast between gray and white matters, as well as deep gray matter substructures.

GRE = gradient recalled echo, QSM = quantitative susceptibility mapping, SWI = susceptibility-weighted image



를 바탕으로 위상 정보를 보다 적극적으로 활용한다(Fig. 2). 적절한 전처리를 통하여 위상신호에서 조직의 자화율과 연관된 신호를 선택적으로 추출하고(background field removal), 다이폴 역전(dipole inversion) 과정을 통하여 각 영상화소(imaging voxel)의 자화율(magnetic susceptibility, χ)을 추정한다(17). 임상적인 환경에서 획득한 정보(예를 들어 3D single echo GRE)를 이용할 경우, 다이폴 역전 과정에서 활용 가능한 정보의 한계로 인하여 정확한 추정에 한계가 있는데, 이를 극복하기 위하여 몇 가지 방법들이 제시되었으며 최근에는 딥러닝 등 기계학습 기법도 활용되고 있다(18). QSM은 조직의 자화율에 비례하는 정량적인 정보를 제공하며 이 정보가 철 농도와 높은 상관관계를 보여(8) 그 가치가 주목받고 있다.

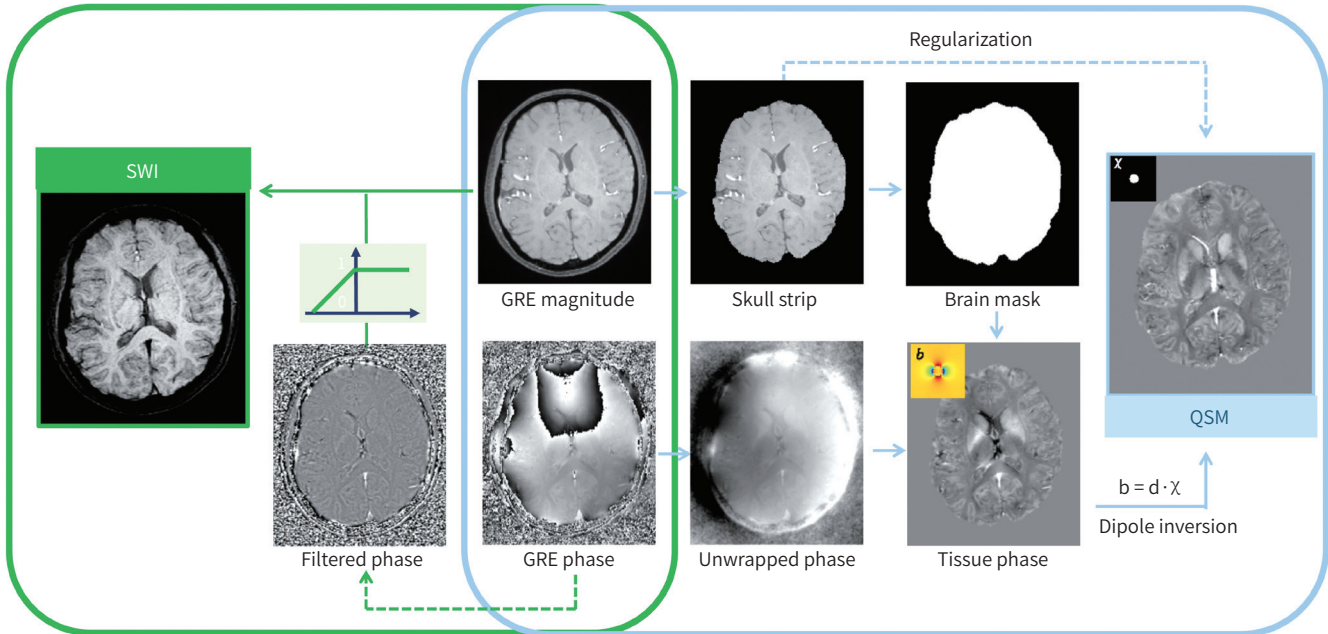
노화(Aging)

노화가 진행되면서 뇌에서 여러 가지 변화가 일어나고(19) 그중 하나로 뇌의 여러 위치에서 철의 침착이 보고되었다(8, 20-22). 노화와 관련된 철 침착 중 가장 흔히 보고된 것은 기존 철이 침착된 부위에서 그 양이 증가하는 것이다(Fig. 3). 노화와 관련된 철 침착은 주로 운동 영역과 관련된 기저핵에서 관찰되나, 그 기전은 아직 명확하게 알려지지 않다(1). 노화에 따른 뇌의 철 침착 증가는 선형적인 증가를 보이지 않고, 약 60세 이후에서 뚜렷한 증가를 보인다(13, 20). 이에 더하여

Fig. 2. A scheme for processing pipeline of SWIs and QSM.

Both SWI and QSM use magnitude and phase images of gradient echo images. For SWI (green box), attenuation of paramagnetic tissue signals is achieved using combination of filtered phase information, and for QSM (blue box), preprocessing is performed to extract phase information from the tissue of interest (tissue phase); from this, QSM is calculated using dipole inversion, and information from magnitude images is exploited for preprocessing and dipole inversion.

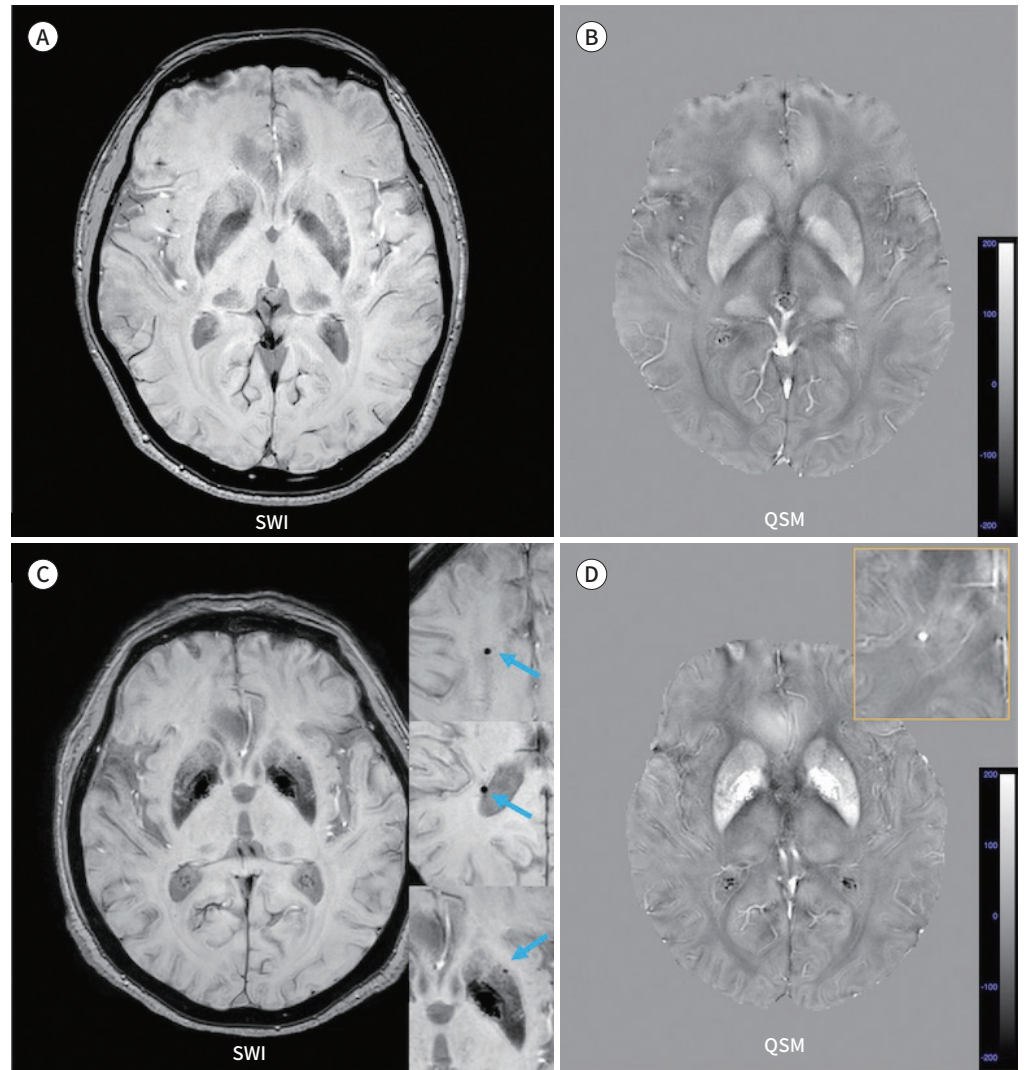
QSM = quantitative susceptibility mapping, SWI = susceptibility-weighted image



창백핵 내측에 선형 혹은 곡선형으로 나타나는 철 혹은 금속성분침착이 보고되었는데, 이는 나이의 증가에 따라 정도와 빈도가 증가하였다(21). 시신을 이용한 영상 및 병리 비교 연구에 따르면, 이는 창백핵 내측에 위치하는 혈관 벽의 철 및 석회질의 동시 침착으로, 혈관의 노화 역시 MRI 상 뇌의 특정 부위에 철 침착의 소견을 보일 수 있으며(23), CT와 철 영상 기법을 복합적으로 이용하여 확인 가능하다. 이러한 소견은 나이에 따라 정도가 증가할 뿐 아니라 뇌혈관 위험인자들과의 연관성도 제시되어 추후 뇌혈관 질환의 영상 표지자로서 가능성이 제시되고 있다(24).

미세출혈은 작은 뇌혈관의 출혈에 의해 생성되며, 병리적으로 뇌실질에서 관찰되는 페리틴(fer-ritin) 형태와 달리 혈철소(hemosiderin)의 침착으로 이루어져 있다(25). 혈철소 역시 상자성으로 영상에서는 2-10 mm 크기의 작은 출혈성 병변으로 나타나며 SWI가 가장 민감한 영상 기법이나 T2* 강조영상에서도 확인 가능하다(26). SWI의 임상 적용 이후 미세출혈에 대한 보고 및 연구가 활발하게 진행 중이다. 45세 이상의 3979명의 인구를 대상으로 한 연구에 따르면 전체 참여 인원의 15.3%에서 적어도 1개 이상의 미세출혈이 있었으며, 45-50세 사이에서는 약 6.5%의 유병률을 보이나 노화에 따라 유병률은 급격하게 증가하여 80세 이상의 대상자에서는 35.7%의 유병률을 보였다(27). 2600 명의 노령군(66-93세)을 평균 5년간 추적 관찰한 연구(28)에서 약 18%의 피험자들로부터 새로운 미세출혈의 발생을 확인하였으며, 이 중 60%는 뇌엽(lobar)에서 발생하였고 나머지 40%는 심부(기저핵 등)에 발생하였다. 주로 무증상인 경우가 많기 때문에 미세출혈의 임상적 의미에 대한 논의가 있어왔으며, 소혈관 질환의 소견 중 하나로 제시되었고(29), 인지기능 저

Fig. 3. Images of a 40-year-old male patient with normal cognition (A, B) and a 72-year-old male patient with mild cognitive impairment (C, D). On SWI, both basal ganglia of the patient with mild cognitive impairment are hypointense (C), suggesting increased iron deposition compared to that in the person with normal cognition (A); more profound paramagnetic characters of the basal ganglia are observed on QSM in the patient with mild cognitive impairment (D) as compared to the person with normal cognition (B). There are three microbleeds (right column in C, arrows) in the patient with mild cognitive impairment. Note the paramagnetic property of a microbleed (box in D). QSM = quantitative susceptibility mapping, SWI = susceptibility-weighted image



하, 특히 혈관성 치매와의 관계가 보고되었다(30). 이에 더하여 대규모 관찰 연구들(27, 28)에 따르면 미세출혈의 발생과 연관된 위험인자들이 기존 뇌출혈의 위험인자와 유사한 것으로 밝혀져 미세출혈은 뇌내출혈(intracranial hemorrhage)의 무증상 상대(counterpart)로 제시되었다(31). 요약하면, 미세출혈은 뇌의 퇴행성 변화 특히 소혈관 질환의 영상 표지자로 미세 혈관의 손상과의 연관성이 제시되고 있다(29, 32).

퇴행성 뇌질환에서 철 침착의 변화 (Alzheimer's Diseases and Other Dementia)

알츠하이머병은 아밀로이드 및 타우 단백질의 침착이 중요한 병태생리적 변화로 알려져 있으나 (33), 두 단백질의 침착을 직접 영상화하기 어렵기 때문에 인지기능 저하 환자에서 MRI는 다른 원인 질환을 배제하고 뇌의 해부학적 변화를 감지하여 퇴행성 질환을 감별 진단하는데 사용되어왔다(34). 표본(specimen)을 통한 연구에서 알츠하이머병에서 뇌의 철은 미세돌기세포(microglia)에 주로 침착되고 앞서 언급한 정상 뇌 조직의 철 침착과 그 양상이나 범위가 다를 것을 보여주었다(35). 이러한 형태의 철은 철의 산화 작용에 의한 조직 손상의 가능성을 시사한다(36, 37). 따라서 철이 알츠하이머병의 진행 과정에서 의미 있는 역할을 할 것으로 제시되었다(38). 특히 MRI를 이용한 연구들에 따르면, 알츠하이머병 환자는 대조군과 비교하여 대뇌피질뿐 아니라 기저핵에서 철 침착이 증가되었으며, 특히 질환이 더 진행된 경우 이러한 철 침착이 더욱 뚜렷하게 나타났다(39). 이러한 철 침착은 QSM을 이용한 연구에서도 비슷한 결과를 보여주었다(40, 41). 또한 철 침착 증가는 알츠하이머병 이외에 혈관성 치매에서도 비슷한 양상을 보여(42), 철 침착이 퇴행성 뇌 질환에서 흔히 관찰되지만 특이적이지는 않은 것으로 보인다.

알츠하이머병 환자들의 측두엽 조직에서 얻은 고해상도 체외(ex vivo) MRI 연구에서 해마 주위 특히 지지물(subiculum)의 철 침착이 확인되었으며, 이는 아밀로이드 침착보다는 타우 침착과 좀 더 일치한다고 보고하였다(43). 특히 흥미로운 것은 이러한 철 침착은 세포내 페리틴(ferritin)의 증가보다는 앞서 언급한 미세출혈과 비슷한 형태의 철철소 침착이었다는 사실이다(35). 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 연구에서 대식세포 및 미세돌기아세포(microglia)의 철 침착 특히 미세출혈 형태의 철철소 증가가 보고되었는데, 이는 단순 철 대사의 변화보다는 세포의 손상 및 철 자유기(free radical)에 의한 손상 및 퇴행성 변화와의 연관성을 시사하는 소견일 수 있다(37). Amyloid PET와 QSM을 이용한 연구에서 아밀로이드 침착이 있는 경우에는 QSM을 이용한 해마 및 측두엽의 철 침착 정도가 여러 인지기능과 강한 상관관계를 보였으나(44), 아밀로이드 침착이 없는 경우에는 이러한 상관관계가 관찰되지 않았다. 따라서 철 침착이 알츠하이머병의 진행 과정에서 중요한 역할을 할 가능성이 있으며(38) 이에 대해서는 추후 연구가 필요하다.

미세출혈은 SWI 등 여러 출혈에 민감한 영상 기법(14, 26)이 임상적으로 널리 활용되면서 실제 판독하는 과정에서 흔하게 확인된다. 최근 대규모의 관찰 연구들(27, 28, 30, 45)은 미세출혈의 임상적인 의미를 제시하고 있다. 2602명의 66-93세를 대상으로 한 지역사회 연구에서는 약 16.8% ($n = 437$)의 참가자가 미세출혈을 보였고 인지기능의 저하가 있었으며, 특히 심부 혹은 혼합된 위치(13.3%, $n = 58$)의 미세출혈을 가진 참가자가 더욱 가파른 전반적인 인지기능 저하를 보였다(30). 또한 최근에 발표된 대규모 코호트 연구에서도 뇌엽의 미세출혈이 인지기능 저하, 실행능력 및 정보 처리 속도와 연관이 있다고 보고하였다(46). 45세 이상의 지역사회 주민 4000명을 대상으로 한 연구에서 약 15%에서 1개 이상의 미세출혈이 있었으며, 빈도는 나이에 따라 증가하였다(27). 심혈관 위험인자, 열공경색 및 뇌백질 병변(white matter lesion)은 미세출혈과 관계있었으며, 흥미롭게도 APOE4와 이완기 혈압은 뇌엽(lobar)에 위치한 미세출혈과 관계있었다(27). 연구의 결

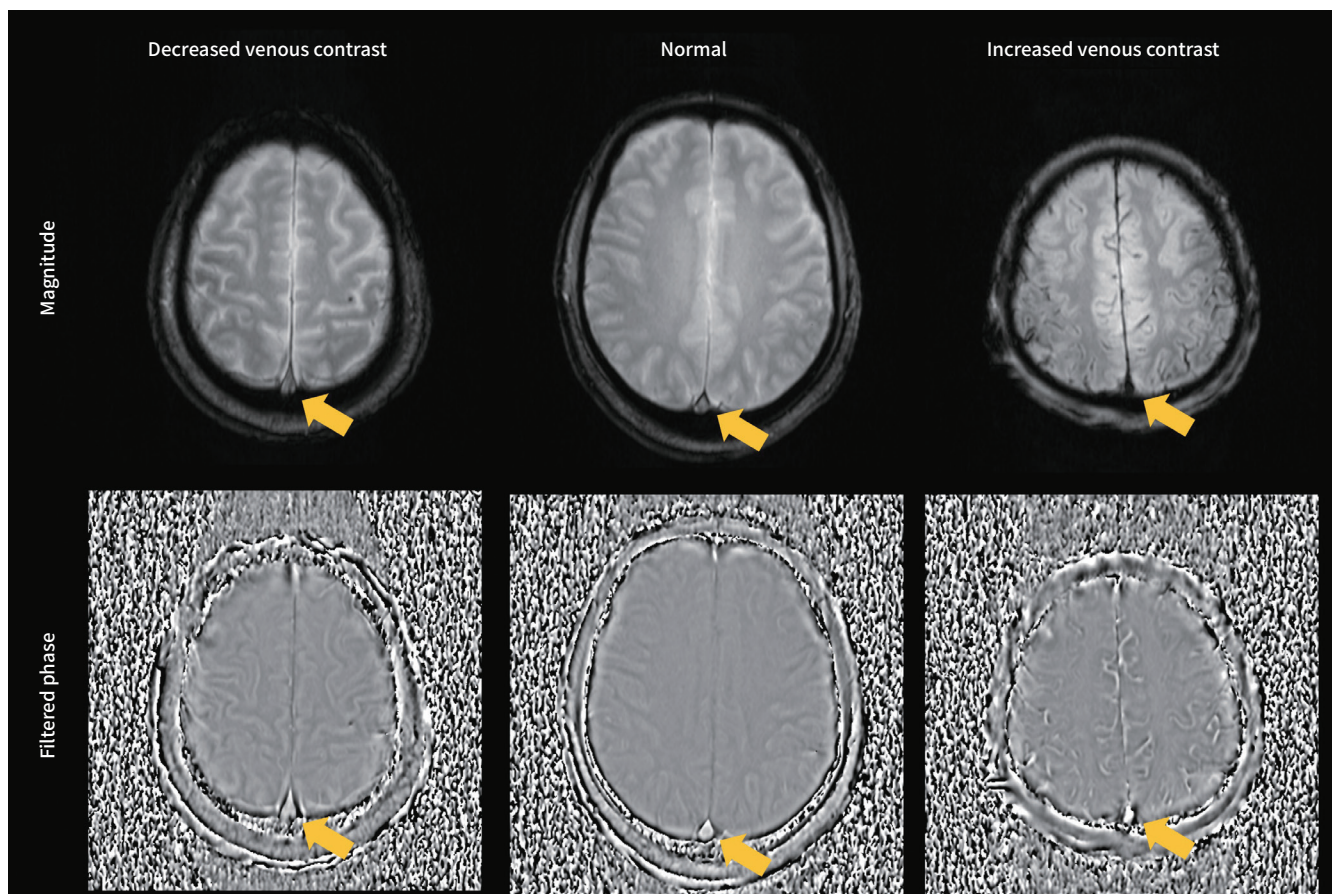
과는 서로 다른 혈관 손상 기전(고혈압성 혹은 아밀로이드성)에 따라 미세출혈의 위치가 다르게 분포할 수 있으나, 그럼에도 불구하고 미세출혈이 가지는 뇌출혈과의 연관성을 시사한다(31). 미세출혈과 인지기능 저하에 관한 보고들을 살펴보면, 3개 이상의 미세출혈이 발견될 경우 인지기능 저하와 관계있으며, 해당 그룹에서 치매의 빈도가 높았다(30). 특히 혈관성 치매의 빈도가 높아서 의미 있는 혈관 손상을 시사할 수 있다고 보고 하였다. 최근 시행된 메타분석(47)에서도 이러한 경향성을 확인하였고, 따라서 미세출혈은 특이성은 떨어지지만 혈관손상 및 연관된 뇌의 퇴행성 변화를 나타내는 영상 표지자로 가치가 있어 많은 연구가 기대된다.

새로운 접근-산소대사율 및 개선된 자화율 영상기법

QSM, SWI 혹은 R2* 정량화 등이 철 영상으로 가치를 인정받는 것은 관심 영역에 철 침착이 집중되어 있어 철이 해당 영역의 영상 신호에 주도적인 영향을 미치기 때문이다(2, 14, 20). 그러나 경우에 따라서 철 이외의 물질이 동시에 침착될 수 있으며(9, 23, 48), 이러한 물질들의 자기공명영상

Fig. 4. Variable contrast of venous structures in flow-compensated GRE images, as well as superior sagittal sinuses (arrows) and cortical veins (left column). The deoxy-hemoglobin in venous blood causes good contrast on GRE, including phase images, and the contrast varies according to the subjects' cerebral oxygen metabolism.

GRE = gradient echo image



학적 특징이 철과 상이할 경우, 앞서 언급한 영상의 철에 대한 민감도가 감소할 수 있다(23, 49, 50). Langkammer 등(8)은 13명의 사후 검사를 통해 MRI에서 보인 철 침착 정도가 대뇌 피질에서는 강한 상관관계를 보였으나 백질에서는 낮은 상관관계를 보였으며 이는 철과 함께 존재하는 미엘린(myelin)에 의한 영향이다. 특히 아밀로이드는 반자성(diamagnetic)의 성질을 가지고 있어(51) 해마나 뇌피질에 아밀로이드 침착이 동반될 경우 QSM 등에 의한 철 정량화에 영향을 줄 수 있다(50, 51). 이러한 문제는 상자성의 철 침착과 반자성의 미엘린(myelin) 감소가 동시에 나타나는 다발성 경화증에서 먼저 보고되었는데, 이후 이를 극복 가능한 영상 기법이 제시되었고(49), 이를 이용한 보다 정확한 철 정량화는 알츠하이머병에도 적용 가능성이 있을 것으로 보인다.

지금까지 언급한 철 영상 기법은 실질에 위치한 철의 분포 및 그 정도를 영상화하는 것에 중점을 두었다. 그러나 우리 몸의 많은 양의 철은 적혈구 내 헤모글로빈에 위치하고 있으며(1, 52), 헤모글로빈의 산소 결합 상태에 따라 매우 상이한 자기공명영상 특징을 가질 수 있다(12). 이러한 차이는 앞서 언급한 철 영상 기법에도 반영되는데, 관심 영역에 차이가 있어(뇌 실질 vs. 정맥혈) 서로 다른 연구 분야로 인식되어왔다. 자기공명영상을 이용하여 정맥혈에 위치한 탈화혈색소(deoxyhemoglobin)와 산화혈색소(oxyhemoglobin)의 비율, 즉 정맥산소포화도(S_vO_2)를 추정할 수 있으며(Fig. 4), 이를 바탕으로 뇌의 산소 대사율을 추정할 수 있다(53, 54). 이렇게 추정된 뇌산소대사율은 퇴행성 뇌질환 또는 여러 뇌질환의 새로운 영상 표지자로서의 가치가 기대된다(55, 56).

요약 및 결론

철은 뇌 대사 및 항상성 유지에 필수불가결하다. 하지만 과도한 철의 침착은 산화 스트레스를 야기하여 뇌의 노화 및 퇴행성 뇌질환과 연관되어 있다. 철의 상자성 성질을 이용하여 MRI로 시각화하거나(SWI) 철의 침착 정도를 정량화하는 방법들(QSM, $R2^*$ mapping)이 활용되고 있으며, 이를 이용하여 노화 및 퇴행성 뇌질환에서 뇌의 철 침착의 패턴에 관련된 보고들이 있다. 특히 SWI는 임상적으로 널리 쓰이고 있으며, 혈관의 미세출혈에 의한 혈관 주위의 혈철소(hemosiderin) 침착을 민감하게 영상화하여, 노화 및 다양한 퇴행성 뇌질환에서 활용되고 있다. MRI를 통해 관찰된 뇌의 철 침착은 노화 및 퇴행성 변화의 일부를 반영하지만 아직 이러한 소견들이 특별한 진단적 가치를 지닌다고 하기는 어렵다. 그러나 추후 철 영상은 퇴행성 뇌질환의 영상 진단 및 영상 표지자 발굴에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

Author Contributions

Funding acquisition, J.J., N.Y.; writing—original draft, all authors; and writing—review & editing, all authors.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

This work was supported by National Research Foundation of Korea funded by the Korea government (MSIT) (NRF-2020R1C1C1012320) and Hankuk University of Foreign Studies Research Fund (20211238001).

Acknowledgments

Thanks to Hyebin Lee for proofreading the article.

REFERENCES

1. Rouault TA. Iron metabolism in the CNS: implications for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:551-564
2. Ropele S, Langkammer C. Iron quantification with susceptibility. *NMR Biomed* 2017;30:e3534
3. Wang Y, Spincemaille P, Liu Z, Dimov A, Deh K, Li J, et al. Clinical quantitative susceptibility mapping (QSM): biometal imaging and its emerging roles in patient care. *J Magn Reson Imaging* 2017;46:951-971
4. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 2004; 52:612-618
5. Jeon BU, Yu IK, Kim TK, Kim HY, Hwang S. Susceptibility-weighted imaging as a distinctive imaging technique for providing complementary information for precise diagnosis of neurologic disorder. *J Korean Soc Radiol* 2021;82:99-115
6. Connor JR, Menzies SL. Cellular management of iron in the brain. *J Neurol Sci* 1995;134 Suppl:33-44
7. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia* 2009;57:467-478
8. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage* 2012;62: 1593-1599
9. Lee S, Nam Y, Jang J, Na GH, Kim DG, Shin NY, et al. Deep gray matter iron measurement in patients with liver cirrhosis using quantitative susceptibility mapping: relationship with pallidal T1 hyperintensity. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1342-1349
10. Nam Y, Gho SM, Kim DH, Kim EY, Lee J. Imaging of nigrosome 1 in substantia nigra at 3T using multiecho susceptibility map-weighted imaging (SMWI). *J Magn Reson Imaging* 2017;46:528-536
11. Bae YJ, Kim JM, Sohn CH, Choi JH, Choi BS, Song YS, et al. Imaging the substantia nigra in Parkinson disease and other Parkinsonian syndromes. *Radiology* 2021;300:260-278
12. Duyn JH, Schenck J. Contributions to magnetic susceptibility of brain tissue. *NMR Biomed* 2017;30:e3546
13. Treit S, Najji N, Seres P, Rickard J, Stolz E, Wilman AH, et al. R2' and quantitative susceptibility mapping in deep gray matter of 498 healthy controls from 5 to 90 years. *Hum Brain Mapp* 2021;42:4597-4610
14. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics* 2009;29:1433-1449
15. Roh K, Kang H, Kim I. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility weighted imaging. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2014;18:290-302
16. Haller S, Haacke EM, Thurnher MM, Barkhof F. Susceptibility-weighted imaging: technical essentials and clinical neurologic applications. *Radiology* 2021;299:3-26
17. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: a consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med* 2015;73:102-116
18. Jung W, Yoon J, Ji S, Choi JY, Kim JM, Nam Y, et al. Exploring linearity of deep neural network trained QSM: QSMnet. *Neuroimage* 2020;211:116619
19. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:1269-1275
20. Bilgic B, Pfefferbaum A, Rohlfing T, Sullivan EV, Adalsteinsson E. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage* 2012;59:2625-2635
21. Harder SL, Hopp KM, Ward H, Neglio H, Gitlin J, Kido D. Mineralization of the deep gray matter with age: a retrospective review with susceptibility-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:176-183
22. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem* 1958;3: 41-51
23. Jang J, Nam Y, Jung SW, Riew TR, Kim SH, Kim IB. Paradoxical paramagnetic calcifications in the globus pallidus: an ex vivo MR investigation and histological validation study. *NMR Biomed* 2021;34:e4571
24. Kim H, Jang J, Kang J, Jang S, Nam Y, Choi Y, et al. Clinical implications of focal mineral deposition in the

- globus pallidus on CT and quantitative susceptibility mapping of MRI. *Korean J Radiol* 2022 Jun [Epub]. <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0003>
25. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:528-534
 26. Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska imaging dementia study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1089-1095
 27. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S103-S106
 28. Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, Phillips CL, Eiriksdottir G, Gudnason V, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: the age, gene/environment susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *JAMA Neurol* 2015;72:682-688
 29. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-838
 30. Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, Eiriksdottir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 2017;88:2089-2097
 31. Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Yoon BW, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;62:72-76
 32. Byun H, Jang J, Choi HS, Jung SL, Ahn KJ, Kim BS. Associations between morphological characteristics of intracranial arteries and atherosclerosis risk factors in subjects with less than 50% intracranial arterial stenosis. *Investig Magn Reson Imaging* 2018;22:150-157
 33. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-216
 34. Park M, Moon WJ. Structural MR imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementia: current imaging approach and future perspectives. *Korean J Radiol* 2016;17:827-845
 35. Lopes KO, Sparks DL, Streit WJ. Microglial dystrophy in the aged and Alzheimer's disease brain is associated with ferritin immunoreactivity. *Glia* 2008;56:1048-1060
 36. Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2013;74:848-861
 37. Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, Dunn JF, Yong VW. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nat Rev Neurol* 2014;10:459-468
 38. Bush AI. The metal theory of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;33 Suppl 1:S277-S281
 39. Zhu WZ, Zhong WD, Wang W, Zhan CJ, Wang CY, Qi JP, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology* 2009;253:497-504
 40. Acosta-Cabronero J, Williams GB, Cardenas-Blanco A, Arnold RJ, Lupson V, Nestor PJ. In vivo quantitative susceptibility mapping (QSM) in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e81093
 41. Kim HG, Park S, Rhee HY, Lee KM, Ryu CW, Rhee SJ, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2017;16:429-438
 42. Moon Y, Han SH, Moon WJ. Patterns of brain iron accumulation in vascular dementia and Alzheimer's dementia using quantitative susceptibility mapping imaging. *J Alzheimers Dis* 2016;51:737-745
 43. Zeineh MM, Chen Y, Kitzler HH, Hammond R, Vogel H, Rutt BK. Activated iron-containing microglia in the human hippocampus identified by magnetic resonance imaging in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2015;36:2483-2500
 44. Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P, Raniga P, Ng A, Lim YY, et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain* 2017;140:2112-2119
 45. Wang M, Hu HY, Wang ZT, Ou YN, Qu Y, Ma YH, et al. Association of cerebral microbleeds with risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Brain Disorders* 2021;2:100010
 46. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol* 2016;73:934-943
 47. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, Van Rheen TE, Bush AI, Desmond P, et al. Systematic review: quantitative

- susceptibility mapping (QSM) of brain iron profile in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2021;15:618435
48. Choi Y, Jang J, Kim J, Nam Y, Shin NY, Ahn KJ, et al. MRI and quantitative magnetic susceptibility maps of the brain after serial administration of gadobutrol: a longitudinal follow-up study. *Radiology* 2020;297:143-150
 49. Shin HG, Lee J, Yun YH, Yoo SH, Jang J, Oh SH, et al. χ -separation: magnetic susceptibility source separation toward iron and myelin mapping in the brain. *Neuroimage* 2021;240:118371
 50. Hametner S, Endmayr V, Deistung A, Palmrich P, Prihoda M, Haimburger E, et al. The influence of brain iron and myelin on magnetic susceptibility and effective transverse relaxation - A biochemical and histological validation study. *Neuroimage* 2018;179:117-133
 51. Gong NJ, Dibb R, Bulk M, van der Weerd L, Liu C. Imaging beta amyloid aggregation and iron accumulation in Alzheimer's disease using quantitative susceptibility mapping MRI. *Neuroimage* 2019;191:176-185
 52. Hametner S, Dal Bianco A, Trattinig S, Lassmann H. Iron related changes in MS lesions and their validity to characterize MS lesion types and dynamics with ultra-high field magnetic resonance imaging. *Brain Pathol* 2018;28:743-749
 53. Wehrli FW, Fan AP, Rodgers ZB, Englund EK, Langham MC. Susceptibility-based time-resolved whole-organ and regional tissue oximetry. *NMR Biomed* 2017;30:e3495
 54. Lee H, Englund EK, Wehrli FW. Interleaved quantitative BOLD: combining extravascular R2'- and intravascular R2-measurements for estimation of deoxygenated blood volume and hemoglobin oxygen saturation. *Neuroimage* 2018;174:420-431
 55. Lin Z, Sur S, Soldan A, Pettigrew C, Miller M, Oishi K, et al. Brain oxygen extraction by using MRI in older individuals: relationship to apolipoprotein E genotype and amyloid burden. *Radiology* 2019;292:140-148
 56. Jang J, Oh SH, Nam Y, Lee K, Choi HS, Jung SL, et al. Prognostic value of phase information of 2D T2'-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: a preliminary study. *Resuscitation* 2019;140:142-149

노화 및 인지기능장애에서 뇌 철 영상 기법: 자기공명영상을 이용한 접근

장진희^{1*} · 강정화² · 남윤호²

철은 중추신경계 및 인체에 필수적인 성분으로 노화 및 다양한 퇴행성 뇌질환에서 뇌의 철 침착이 증가된다. 철은 MRI에서 독특한 특성을 가지고 있어 인체의 철 침착과 분포를 비침습적으로 평가 및 정량화가 가능하다. 이 종설에서는 철 영상을 위한 MRI 기법에 대하여 알아보고, 노화 및 알츠하이머병을 포함한 퇴행성 뇌질환에서 변화를 고찰해 보고자 한다. 또한 현재 접근법의 제한점과 앞으로 기대되는 새로운 접근도 확인해 보고자 한다.

¹가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 영상의학과,
²한국외국어대학교 바이오메디컬공학부