

## Original Article

## 다 기관의 자기공명영상장치에서 측정된 뇌 조직 체적의 재현성 분석

정원범<sup>1</sup> · 강민재<sup>1</sup> · 손두범<sup>2</sup> · 김영주<sup>2</sup> · 이영민<sup>3</sup> · 김영훈<sup>4</sup> · 은총기<sup>5</sup> · 문치웅<sup>1</sup><sup>1</sup>인제대학교 의용공학과, UHRC<sup>2</sup>해운대백병원 영상의학과<sup>3</sup>부산대학교 의과대학 부산대학교병원 정신과<sup>4</sup>인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신과<sup>5</sup>인제대학교 의과대학 해운대백병원 영상의학과

**목적 :** 뇌 자기공명영상 기반의 다 기관 연구 구축을 위해 장치 차이에 따른 동일인의 자기공명영상에서 측정된 뇌 조직의 체적 차이를 확인함으로써 체적 변화에 따른 뇌 질환의 임상적 진단에 대한 유의성 평가 자료를 마련하고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 정상 남녀 10명에 대해 시스템 사양이 같은 장치 2대를 포함한 전체 4대의 자기공명장치에서 3D T1 강조 영상을 획득하여, 자동화 분할 S/W를 통해 회백질 및 하부 구조를 분할하였으며, 급내상관계수와 변이계수를 통해 체적의 일치성 및 차이를 확인하고, 통계적 유의성을 확인하기 위한 시스템간 체적 차 오프셋을 측정하였다.

**결과 :** 모든 영역에 대해 MRI 장치간 평균 0.837의 체적 일치성과 평균 4.310%의 체적 변화 범위가 측정되었고, 같은 MRI 장치 간 전체 영역에서 평균 3.611%의 체적 차이가 발생하였으며, 평균 7.079%의 오프셋이 요구되었다. 또한 시스템 사양 및 영상 획득 인자가 다른 MRI 장치 간 전체 영역에 대해 약 5.785%의 체적 차이가 발생하였으며, 이에 대한 오프셋은 약 11.340%로 확인되었다.

**결론 :** 다 기관 뇌 연구의 기반을 구축하기 위해서는 MRI 장치 간에 발생하는 체적 측정 결과의 변동을 최소화하는 하드웨어와 소프트웨어의 최적화가 필요하며, 데이터 관리 및 고속 영상처리 방법 또한 필요한 것으로 판단된다.

## 서론

복잡한 신경망으로 구성된 인간의 뇌를 비침습적으로 관찰하고 진단할 수 있는 자기공명영상 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)은 구조적 또는 기능적 영상 기법을 이용하여 병리학적 변화를 평가할 수 있다 (1-4). 노화에 따른 전반적인 뇌의 위축과 비교하여 (5-7), 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's disease) (8), 파킨슨병 (Parkinson's disease) (9), 헌팅턴 병 (Huntington's disease) (10) 등의 신경퇴행성 뇌 질환 및 정신분열증 (Schizophrenia) (11), 우울증 (Depressive disorder) (12), 조울증 (Bipolar disorder) (13) 과 같은 정신 질환에

의해 뇌 구조의 특정 영역에서의 변화와 함께 전체적인 뇌의 위축이 발생하는 것으로 알려져 있다 (8-14). 또한 MRI를 이용한 구조적 영상 분석의 경우, 알츠하이머성 치매에 대해 뇌의 구조적 연결성을 평가하는 확산텐서영상 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 및 기능적 관계를 나타내는 기능적 자기공명영상 (Functional MRI, fMRI) 보다 질환의 진행 과정에 따른 뇌의 병리학적 변화 (intermediate phenotypes)를 특징적으로 나타내는데 유용한 것으로 알려져 있다 (15). 이에 따라 임상적 증상 (Clinical symptom)이 감지되기 이전의 조기 진단을 통한 질환 진행의 지연 및 치료 계획 수립을 위해 연부조직에 대한 대조도가 뛰어난 MR영상을 이용하여 뇌 구조의 변화 양상을 분석하고, 뇌질환의 특성을 직관적으로 나타낼 수 있는 영상 마커 (image-marker)의 정립이 필요하다.

하지만 현재 뇌 질환에 대한 연구는 영상학적 및 임상적 관점에 따른 분석 방법의 차이로 인해 같은 분야의 연구임에도 상이한 결과를 도출할 수 있고 (16-18), 분석 대상의 수가 적거나 단발성 연구 (Cross-sectional study)를 수행함에 따라 그 결과의 신뢰성에 한계를 가질 수 있다 (19, 20). 그러므로 통계적 검증력을 확보하기 위해 통일된 연구

• Received; August 13, 2012 • Revised; September 24, 2012

• Accepted; December 13, 2012

Corresponding author : Chi Woong Mun, Ph.D., Department of Biomedical Engineering and UHRC, Inje University, 607, Obang-dong, Gimhae-si, Gyeongnam 621-749, South Korea.

Tel. 82-55-320-3297, Fax. 82-55-327-3292

E-mail : mcw@inje.ac.kr

프로토콜 및 대량의 데이터를 이용한 영상 분석이 요구되며, 동일한 연구 목적을 가진 여러 기관이 참여하는 공동연구 (multi-center study)가 제안된다 (21, 22). 다 기관 연구는 단일 기관 연구에 비해 대상자를 수집하는데 있어 시간적으로 효율적일 뿐만 아니라, 특정 지역 내의 대상자만을 선별하는 것이 아니므로 질환의 일반성을 가질 수 있다 (23, 24). 그러나 영상의 질은 MRI 제조사, 주 자장 강도 등의 시스템 종류 및 영상 획득 조건에 따라 다르므로 질환의 영향으로 인한 실질적 변화 추정에 대해 혼동을 야기할 수 있고 (25, 26), 그에 따라 통계적인 결론을 도출하는데 제한을 줄 수 있다 (27). 따라서 시스템에 의한 측정 결과 차이를 최소화하고 정량적인 영상 분석을 도출하기 위해서는 반드시 영상 획득 인자, MRI 장치의 사양 및 특성에 따른 영향이 확인되어야 한다.

본 연구에서는 다 기관 연구 구축을 위한 기초 연구로서 자동화 분할 S/W를 이용하여 동일인에 대해 다른 시스템의 자기공명영상 장치 및 영상 획득 인자에서 발생하는 각 영역별 체적의 차이를 확인하고, 이를 기반으로 질환에 따른 변화를 감지할 수 있는 시스템 간의 유의성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 가. 영상 획득

정상 성인 남녀 10명을 (남/녀=6/4명, 나이=26.60±3.86세) 대상으로 다른 기관에 설치되어 있는 4대의 임상용 MRI 장치에서 3차원 T1 강조 영상 (3D T1 weighted imaging)을 획득하였다. 본 연구에 사용된 MRI 장치는 다음과 같으며, 동일인에 대해 획득된 영상은 기술된 MRI 장치의 순서대로 MR(a), MR(b), MR(c), MR(d)라 정의하였다: 2대의 Philips Achieva Tx 3T (Philips, Healthcare, Best, The Netherlands), Siemens Verio 3T (Siemens, Erlangen, Germany), GE Signa HDxt 1.5T (GE

Healthcare, Waukesha, WI, USA). 영상의 획득 조건은 Table 1에 나타내었다.

### 나. 영상 분석

획득된 MR 영상은 자동화 분할 S/W를 사용하여 Figure 1과 같은 영역의 분할 및 체적 분석을 실시하였다. 전반적인 뇌의 변화를 확인하기 위해 회백질 (gray matter, GM) 영역과 퇴행성 뇌질환의 영향으로 인해 유의한 변화가 많은 하부 구조를 관심영역으로 선정하였으며 (8-13), 이러한 영역들에서 동일인에 대해 MRI 장치의 시스템적 차이로 인한 체적 변화를 확인하였다. SPM 8 (Statistical Parametric Mapping 8, Welcome Department of Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) (28)에서 연동 가능한 VBM 8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>) (29) S/W를 이용하여 WM, GM 및 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF) 등 조직 별 영역 분할 및 체적 분석을 하였고, 기저핵 (basal ganglia) 및 해마 (hippocampus) 등의 뇌 하부구조에 대한 분석은 FreeSurfer v.5.1 (MGH, Harvard, Boston, MA, USA, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) (30, 31)를 이용하여 수행하였다. SPM 및 FreeSurfer는 자동적 영상 분할 S/W로서 뇌 조직 별 영역의 체적 크기가 정해진 가상 MR 영상 (simulated brain MR database) (32)을 이용한 영상 분할 결과와 실제 MR 영상을 이용한 수동적 관심영역 분할 방법과 자동적 관심영역 분할 방법에 대한 비교 결과를 미루어 보아, SPM은 하부구조에 대한 영역 분할은 할 수 없지만 뇌 조직 별 영역에 대한 분할 정확성이 우수하며 (33), 하부구조에 대한 분할 및 체적 분석은 FreeSurfer가 우수한 것으로 알려져 있다 (34, 35). SPM/VBM8을 이용한 MR 영상 처리는 뇌 조직에 따른 영상 신호 강도의 차이에 대한 영역별 신호 분포 조절, 신호 잡음 제거, 불균일한 영상 밝기 조절, 뇌 표준판 (IXI-brain template, <http://dbm.neuro.uni-jena.de>)으로의 공간 정규화 및 영역별 조직 분류화 등의 영상 분할을 위한 조건을 기본 값

Table 1. MR Scanners and Protocols

MRI Scanners	Philips Achieva Tx	Siemens Verio	GE Signa HDxt
Field Strength (T)	3	3	1.5
Sequence Type <sup>1)</sup>	3D T1-TFE	3D T1-MPRAGE	3D T1-SPGR
TR (ms)/TE (ms)	8.6/3.96	1800/2.22	5.7/1.69
TI (ms)	1300	1000	-
Flip Angle(°)	8	9	10
FOV (mm <sup>2</sup> )	256 × 256	256 × 256	250 × 250
Matrix	256 × 256	256 × 256	256 × 256
Voxel size (mm <sup>3</sup> )	1 × 1 × 1	1 × 1 × 1	0.98 × 0.98 × 1
Slice thickness (mm)	1	1	1
Angulation	Sagittal	Sagittal	Sagittal
Total scan time (min:s)	6:18	7:42	7:13

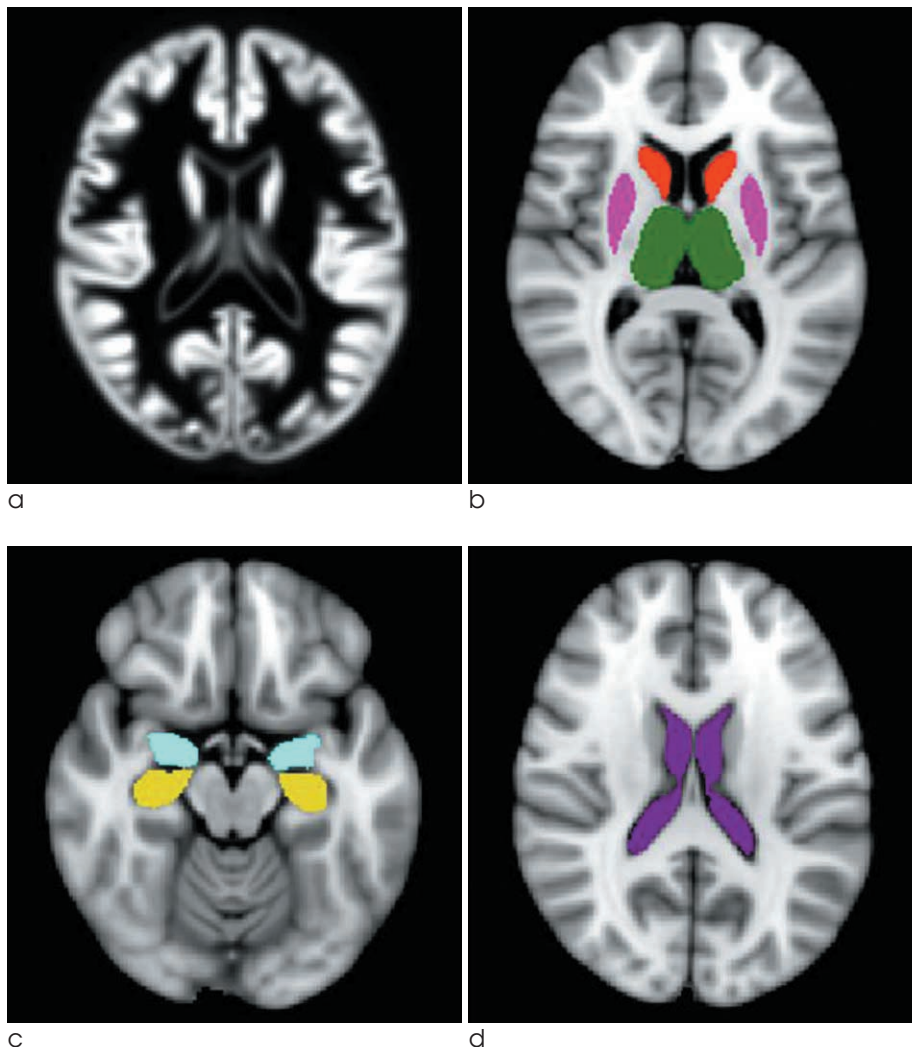
Note: <sup>1)</sup> TFE = turbo field echo, MPRAGE = magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo, SPGR = spoiled gradient echo

으로 설정하여 (Default parameter settings) 일률적으로 실시하였다. 또한, 뇌 하부구조에 대한 자동적 영상 분할은 FreeSurfer의 Cross-sectional stream 과정을 이용하였으며, SPM과 같이 분할 이전의 전처리 과정을 실시한 후, Talairach 좌표공간으로 공간 정규화된 뇌 영상을 수동 분할된 하부 구조 표준판 (Manual labeling by Center for Morphometric Analysis)과의 공간적 관계에 대한 정보와 영상의 신호 강도의 확률적 분포 정보를 결합하여 반복적 계산 방법 (Iterative method)을 통해 영역 분할을 수행하였다. 분할된 영역의 체적은 공간 정규화 과정의 변환 행렬을 역 변환하여 원 영상의 공간 위치 (Native image space)에서 측정하였다.

#### 다. 통계 분석

동일 대상자의 뇌 조직 및 하부 구조 분할에 의해 측정된 뇌 조직의 체적에 대해 4개의 MRI 장치 간 (inter MR scanner) 일치도 및 그에 따른 체적 결과의 신뢰성을 평가하기 위해 급내상관계수 (Intra-class Correlation Coefficient, ICC)를 이용하였다. ICC 측정 모형은 혼합 이

원배치 (two-way mixed model)로 설정하고, 유형은 일치 (consistency)로 구성하여, 4개의 MRI 장치는 고정된 변수 (fixed factor)로 지정하고 대상자는 확률적으로 (randomly) 선택되는 변수로 적용하여 신뢰도를 계산하였다. 또한, 각 대상자들의 영역별 체적에 대해 변이계수 (Coefficient of variation, CV)를 측정하여 4개의 MRI 장치에서 발생하는 전반적인 체적의 차이를 확인하였으며, 통계적으로 유의한 차이가 있는지 판단하기 위해 Bonferoni 사후검증을 통한 반복측정 분산분석 (repeated measures ANOVA)을 수행하였다. 추가적으로 Eq. [1]과 같이 정의된 PVD (Percent volume difference)를 이용하여 각 MRI 장치 간에 발생하는 체적의 차이를 측정하였고, 이를 기초로 뇌 조직의 체적 변화를 측정하기 위해 동일 대상자에서 최소 2개의 다른 MRI 장치에서 요구되는 각 영역에서의 체적의 차이에 오프셋 ( $p < 0.05$ )의 범위를 측정하였다. MR 영상을 이용하여 측정된 관심 뇌 조직들의 체적 ( $V_1$ )이 실제의 각 체적에 대해 정규분포를 형성한다고 가정할 때, 동일인에 대해 2개의 MRI 장치에서 획득된 관심영역의 체적  $V_1$ ,  $V_2$ 의 분산이 각각  $\sigma_{V_1}$ 과  $\sigma_{V_2}$ 이면 그 차이



**Fig. 1.** Examples of brain segmentation for region of interest: (a) gray matter (b) caudate nucleus (red), putamen (pink) and thalamus (green) (c) hippocampus (yellow) and amygdala (sky blue) (d) lateral ventricle (violet).



$(V_1 - V_2)$  또한 새로운 정규분포를 형성한다고 추론할 수 있다. 이러한 정규분포의 평균과 분산은 Eq. [2] 및 Eq. [3]으로 정의된다. 동일인의 중복 측정에 대한 체적을 고려하면 평균은 0 분산은  $\sqrt{2}\sigma$  ( $\sigma = \sigma_{V_1} = \sigma_{V_2}$ )로 가정할 수 있고 양측검정  $\alpha < 0.05$ 에서의 표준 정규 분포화를 실시하여 Eq. [4]와 같이 정리할 수 있다.

$$PVD = \frac{|V_1 - V_2|}{\left(\frac{V_1 + V_2}{2}\right)} \times 100 \quad [1]$$

$$\mu_{V_1 - V_2} = \mu_{V_1} - \mu_{V_2} \quad [2]$$

$$\sigma_{V_1 - V_2} = \sqrt{\sigma_{V_1}^2 + \sigma_{V_2}^2} \quad [3]$$

$$\begin{aligned} X_{V_1 - V_2} &> \mu_{V_1 - V_2} + Z_{\alpha/2} \sqrt{2}\sigma \\ \Leftrightarrow |X_{V_1 - V_2} - \mu_{V_1 - V_2}| &> Z_{\alpha/2} \sqrt{2}\sigma \\ \Leftrightarrow |X_{V_1 - V_2}| &> 2.772\sigma \\ \Leftrightarrow |PVD| &> 2.772(CV) \end{aligned} \quad [4]$$

## 결 과

Table 2는 4개의 MRI 장치에서 획득한 동일 대상자의 자동 분할된 각 영역별 체적에 대한 통계적 일치성 (inter MR

scanner reliability, ICC) 및 변이성 (inter MR scanner variability, CV)의 평균을 나타낸다. ICC를 이용한 MRI 장치간 모든 영역에 대한 체적 일치성은 평균 0.837 ( $\pm 0.082$ )이며, lateral ventricle에서 0.995 (0.988–0.999)로 가장 높은 일치성을 나타내었고, 왼쪽 amygdala에서 0.691 (0.410–0.897)로 가장 낮은 일치성을 보였다. 상대적으로 GM, lateral ventricle 등의 체적이 큰 영역에서 높은 일치성이 확인되었다. CV를 이용한 MRI 장치간의 모든 영역에 대한 체적 변이성은 평균 4.176% ( $\pm 1.724$ )이며, GM에서 2.175% ( $\pm 1.466$ )로 가장 낮은 변이성을 나타내었고, 오른쪽 amygdala에서 5.972% ( $\pm 2.119$ )로 가장 높은 변이성을 보였다. 통계적으로 왼쪽 amygdala의 체적이 MR(a) vs. MR(c), MR(b) vs. MR(c), MR(c) vs. MR(d)에서 유의한 차이가 있었고, 오른쪽 caudate에서는 MR(b)와 MR(c)에서 차이가 있었다. 오른쪽 hippocampus에서는 MR(c)가 다른 MR 장치와 비교하여 모두 유의한 차이가 있었고, 왼쪽 putamen과 오른쪽 thalamus에서는 MR(d)가 다른 MR 장치들과 차이가 있었다. 오른쪽 putamen은 MR(b) vs. MR(d), 왼쪽 thalamus는 MR(b) vs. MR(c)에서 각각 차이를 나타내었다.

Figure 2는 Eq. [1]과 같이 정의된 PVD를 이용하여 동일 대상자에 대해 각각의 MRI 장치 사이에서 (e.g. MR(a) vs. MR(b)) 발생된 각 영역별 체적의 차이를 나타낸다. MR(a)와 (b)는 각각의 Philips 3T 장치에서 획득한 영상, MR(c)

**Table 2. Inter MR Scanner Reliability and Variability for Segmentation Volumes**

Region	ICC <sup>1)</sup>	CV (%) <sup>2)</sup>	RM-ANOVA <sup>3)</sup>
GM <sup>4)</sup>	0.952 (0.881–0.986)	<b>2.175 ± 1.466</b>	0.069
Amyg L	<b>0.691 (0.410–0.897)</b>	5.655 ± 2.390	0.009 <sup>*,#,+</sup>
Amyg R	0.782 (0.547–0.931)	<b>5.972 ± 2.119</b>	0.204
Caud L	0.768 (0.524–0.926)	4.509 ± 2.955	0.787
Caud R	0.816 (0.605–0.943)	4.229 ± 2.955	0.035 <sup>#</sup>
Hipp L	0.845 (0.657–0.953)	3.112 ± 1.282	0.283
Hipp R	0.838 (0.645–0.951)	3.692 ± 1.325	0.018 <sup>*,#,+</sup>
Put L	0.773 (0.532–0.928)	4.661 ± 1.462	0.005 <sup>***,##,+</sup>
Put R	0.862 (0.689–0.958)	3.786 ± 1.232	0.003 <sup>##</sup>
Thal L	0.849 (0.664–0.954)	5.004 ± 2.142	0.028 <sup>#</sup>
Thal R	0.872 (0.708–0.962)	5.016 ± 1.587	0.001 <sup>***,##,+</sup>
LV	<b>0.995 (0.988–0.999)</b>	3.907 ± 1.694	0.230
All regions <sup>5)</sup>	0.837 ± 0.082	4.310 ± 1.879	

Note: Maximum and minimum values of each column are indicated with a bold font

<sup>1)</sup> ICC: intraclass correlation coefficient, data are statistics with 95% confidence interval

<sup>2)</sup> CV: coefficient of variation, data are mean ± standard deviation derived from all subjects

<sup>3)</sup> RM-ANOVA: repeated measures ANOVA, data are statistics of significance level (p-value)

<sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>\*\*\*</sup>: significant difference (p < 0.05) between MR(a) and others (MR(b), MR(c), MR(d))

<sup>#</sup>, <sup>##</sup>: significant difference (p < 0.05) between MR(b) and others (MR(c), MD(d))

<sup>+</sup>: significant difference (p < 0.05) between MR(c) and MD(d)

<sup>4)</sup> GM: gray matter, Amyg: amygdala, Caud: caudate nucleus, Hipp: hippocampus, Put: putamen, Thal: thalamus, LV: lateral ventricle, L: left, R: right

<sup>5)</sup> All regions in first column represent mean ± standard deviation on ICC and that of second column show the average in mean values and standard deviation values on Mean CV

는 Siemens 3T 장치에서 획득한 영상, MR(d)는 GE 1.5T에서 획득한 영상을 나타낸다. 전체적으로 각 영역에서 같은 장비 MR(a) vs. MR(b) 사이에서 발생하는 체적의 차가 평균 3.611% ( $\pm 2.774$ )로 가장 낮았고, 주 자장 강도는 같으나 제조사 및 영상 획득 인자가 다른 MRI 장치 사이에서 (i.e. MR (a) vs. MR (c), MR (b) vs. MR (c)) 전체 영역에 대해 각각 5.623% ( $\pm 4.121$ ), 5.093% ( $\pm 3.631$ )의 체적 차이가 발생하였다. 주 자장 강도 및 제조사 그리고 영상 획득 인자가 다른 MRI 장치 사이에서 (i.e. MR (a) vs. MR (d), MR (b) vs. MR (d), MR (c) vs. MR (d)) 전체 영역에 대해 각각 5.035% ( $\pm 3.766$ ), 5.923% ( $\pm 3.712$ ), 6.398% ( $\pm 4.434$ )의 체적 차이가 확인되었으며, MR (c)

vs. MR (d) 사이에서 발생하는 체적의 차가 가장 컸다. 영역에 따른 체적의 차이는 GM에서 평균 2.697% ( $\pm 2.267$ )로 가장 작았으며, 오른쪽 amygdala에서 평균 7.252 ( $\pm 4.993$ )로 가장 컸다.

Table 3은 각 MRI 장치에서 획득된 영상을 이용하여 장치간 특성의 차이로 인해 발생하는 체적의 차이를 감안하고 질환의 영향으로 인한 뇌 구조의 변화를 가늠할 경우 각 영역에 대해서 요구되는 최소한의 체적 오프셋을 나타낸다. Eq. [4]와 같이 정의된 수식을 이용하여 동일 대상자에 대해 각각의 MRI 장치 사이에서 발생된 체적의 차이를 기반으로 추정하였으며, 체적의 차가 이 이상의 범위일 경우 통계적으로 유의한 체적 차이가 있는 것으로 가정할 수 있다

**Table 3. Thresholds of Significant Percent Volume Difference ( $\alpha = 0.05$ , two-tailed) Between Two MR Derived Volumetric Results**

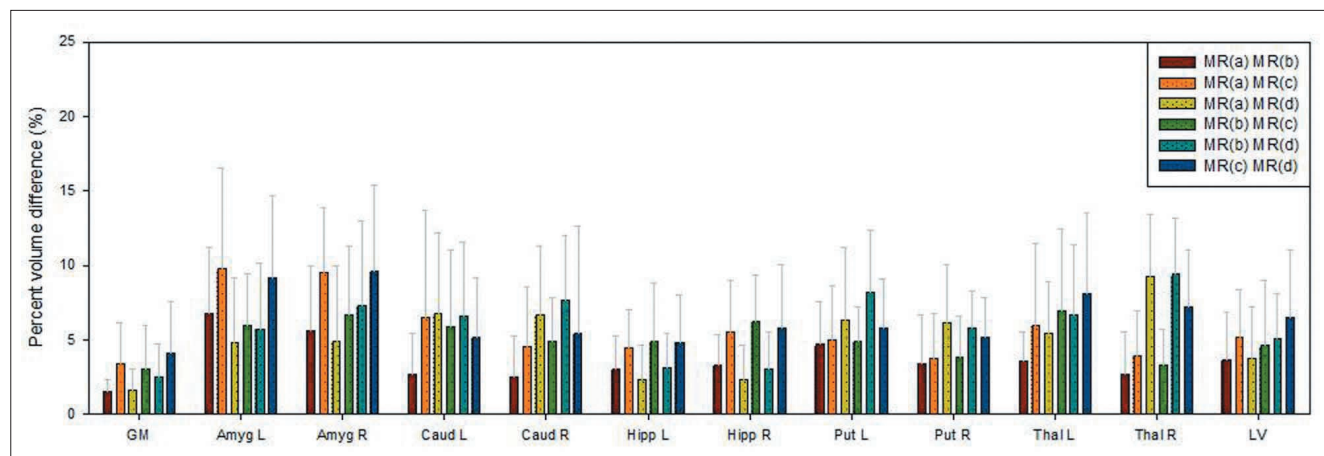
Region	MR(a) MR(b)	MR(a) MR(c)	MR(a) MR(d)	MR(b) MR(c)	MR(b) MR(d)	MR(c) MR(d)
GM <sup>1)</sup>	<b>3.047</b>	<b>6.611</b>	<b>3.113</b>	<b>6.018</b>	<b>4.882</b>	<b>8.050</b>
Amyg L	<b>13.190</b>	<b>19.165</b>	9.483	11.645	11.252	17.893
Amyg R	10.971	18.590	9.568	13.079	14.319	<b>18.755</b>
Caud L	5.289	12.703	13.300	11.440	12.961	10.197
Caud R	4.866	8.914	13.081	9.647	14.955	10.662
Hipp L	5.930	8.758	4.600	9.547	6.158	9.466
Hipp R	6.431	10.861	4.594	12.175	6.026	11.335
Put L	9.178	9.779	12.404	9.632	16.039	11.261
Put R	6.696	7.257	12.025	7.462	11.305	10.099
Thal L	6.950	11.751	10.702	<b>13.584</b>	13.056	15.828
Thal R	5.170	7.521	<b>18.148</b>	6.495	<b>18.451</b>	14.141
LV	7.229	10.117	7.413	9.070	9.910	12.811
All regions <sup>2)</sup>	7.079	11.022	9.870	9.983	11.609	12.541

Note: Unless otherwise indicated, data are mean values (%) from all subjects

Maximum and minimum values of each column are indicated with a bold font

<sup>1)</sup> GM: gray matter, Amyg: amygdala, Caud: caudate nucleus, Hipp: hippocampus, Put: putamen, Thal: thalamus, LV: lateral ventricle, L: left, R: right

<sup>2)</sup> All regions represent the mean values of each column



**Fig. 2.** Percent volume differences between two MR derived volumetric results for brain structures segmented with automatic processing

( $\alpha = 0.05$ , two-tailed). MR(a) vs. MR(b)에서는 GM이 최소 3.047% 이상의 체적 차, 왼쪽 amygdala에서 13.190%로 가장 큰 체적 차이가 나타났다. MR(a) vs. MR(c)에서는 GM 6.611%, 왼쪽 amygdala 19.165%로 최소·최대 범위를 각각 나타낸다. MR(a) vs. MR(d), MR(b) vs. MR(c), MR(b) vs. MR(d)에서는 GM이 각각 3.313%, 6.018%, 4.882%로 가장 작은 체적의 차, thalamus에서 각각 18.148% (right), 13.584% (left), 18.451% (right)의 가장 높은 체적 차 오프셋이 요구되었으며, MR(c) vs. MR(d) 영상을 비교할 경우에는 GM에서 최소 8.050% 이상, 오른쪽 amygdala에서 최소 18.755%로 가장 높은 체적 차 오프셋이 필요한 것을 확인하였다.

## 결론

본 연구에서는 MRI를 이용한 뇌 질환 진단 및 분석을 목적으로 하는 다 기관 연구환경 구축을 위한 기초연구로서 자동화 분할 S/W를 이용하여 다른 MRI 장치 간에서 발생된 체적 차이를 측정하고, 통계적 유의 수준에서의 장치 간에 측정된 뇌 조직의 체적 차이를 확인하기 위한 최소 범위를 확인하였다.

MRI를 이용한 뇌 조직 구조의 병리학적 변화는 질환의 상태 및 병인과 관련된 영상 마커에서의 유효한 체적 감소로서 확인된다. 대표적인 퇴행성 뇌질환으로서 알츠하이머성 치매는 인지 및 기억 기능의 감퇴와 관련하여 hippocampus, amygdala, entorhinal cortex 및 posterior cingulate cortex 등의 해마 신경로 (hippocampal pathway)에서 두드러진 위축이 발생하며 (36), 점차적으로 언어, 행동 및 시공간적 기능의 장애와 함께 전반적인 대뇌 피질에서의 변화가 나타난다 (37). 또한 putamen과 thalamus에서도 인지 기능과 유의한 상관성을 보이며 체적이 감소하며 (38), 체적의 감소와 상응하여 lateral ventricle에서는 노화에 따라 연간 1.5~3.0%의 체적 증가에 비해 알츠하이머성 치매의 경우, 약 5~16% 증가하는 것으로 알려져 있다 (39, 40). 또 다른 퇴행성 뇌질환으로서 파킨슨병은 불안정한 움직임 및 운동장애 증상 (movement disorder)과 관련하여 전체적인 motor 기능을 조절하는 putamen (9), 자발적인 움직임 및 기억과 학습 능력을 조절하는 caudate nucleus (41), 운동 기능을 억제 또는 촉진하는 thalamus (42) 등의 기저 핵 (basal ganglia)에서의 두드러진 변화가 나타난다. MR 영상을 이용한 헌팅턴병에 대한 분석 결과, 파킨슨병과 유사하게 전체적인 뇌 체적의 감소와 함께 caudate nucleus와 putamen에서 유의한 위축이 있는 것으로 확인된다 (14). 정신분열증 환자의 경우, 정상인과 비교하여, amygdala와 hippocampus를 포함한 amygdala-hippocampal complex 영역과 putamen 및 thalamus에서 체적 감소가

있는 것으로 보고된다 (43-45). 또 다른 정신 질환인 우울증과 조울증에 대해, 다른 뇌 영역에 비해 hippocampus와 amygdala 등의 영역에서 체적 감소가 있는 것으로 확인된다 (46-48).

통계적 검증력 확보를 위한 다 기관 연구에서는 질환으로 인한 뇌 조직의 변화를 정확하게 감지하기 위해 MRI 장치 간에 발생하는 오차 및 최소 변화 범위를 확인하여야 한다. 본 연구에서는 앞서 언급한 연구 결과를 토대로 Figure 1과 같이 관심영역을 설정하여 4개의 MRI 장치에서 획득된 동일인에 대한 체적의 일치도 및 차이를 확인하였다. 통계적으로 결과의 일치도 및 신뢰성을 나타내는 ICC는 amygdala에서 최소 0.691, lateral ventricle에서 최대 0.995이며, 모든 영역에 대한 평균은 0.837의 결과를 확인하였다 (Table 2). 일반적으로 ICC 결과가 0.75 이상일 경우 신뢰할 수 있는 결과를 의미한다 (49-51). 체적 결과의 오차 범위로 GM에서 최소 2.175%, amygdala에서 최대 5.972%, 모든 영역에 대해 평균 4.310%의 CV 결과를 확인하였다. 전체적인 일치도 및 체적 차이에 대해 amygdala의 결과가 가장 신뢰성이 낮았으며, 이에 대해 MR 영상의 대조도 (contrast)가 비슷하고 (30), 위치상으로 인접한 hippocampus를 함께 포함하여 (amygdala-hippocampal complex) 체적을 비교할 경우, 좌 0.884 (0.733-0.966) 우 0.890 (0.745-0.967)의 ICC 및 좌 3.114% ( $\pm 0.643$ ) 우 3.653% ( $\pm 0.950$ )의 CV가 확인되었다. 이는 기존의 amygdala 및 hippocampus 개별 영역에 대한 분석보다 향상된 수치이며, 질환에 따른 체적의 감소가 amygdala와 hippocampus에서 유사하게 발생하는 점과 구조적 영상에서 두 영역간 위치 및 경계가 모호한 점을 고려하여 본 연구에서는 두 영역을 함께 포함하여 체적을 분석하는 방법이 효과적인 것으로 제안된다. 주 자장의 세기 및 영상 획득 인자 등 시스템적으로 다른 MRI 장치 간의 체적 분석에 대한 이전의 유사 연구에서는 대상자 1명에 대해 각 영역별 CV 계수를 이용하여 체적을 비교한 결과 최소 0.66%, 최대 14.71% 및 평균 약 4.74% (median value)의 체적 변화를 나타내었다 (52). 또 다른 연구에서는 전체 뇌 (total brain) 체적에 대해 0.80의 ICC가 확인되었으나, 신호 강도 히스토그램을 조절하였을 경우 0.96으로 향상되었으며 (53), 이를 미루어 보아 시스템적 차이에 따른 체적의 변화에 대해 소프트웨어적 조절이 필요함을 알 수 있다. 4개의 전체 MRI 장치에서의 체적 변화 (CV)와 더불어 각 시스템 간의 체적 차이를 (PVD) 고려하였을 때, 시스템 특성 및 영상 획득 인자가 같을 경우 MR 장치간의 (MR(a) vs. MR(b)) 체적 변화가 전체 영역에 대해 평균 3.611% ( $\pm 2.774$ )로 가장 작았다. 약 한 달 이내에 두 시스템에서 영상이 획득됨에 따라 정상인에 대해 시간에 따른 뇌 조직의 체적 변화가 매우 작을 것이라고 감안할 때, 장치의 제조사, 주 자장 세기, 영상 획득 인자가 같더라도 발생하는 시스템 간의 체적 변화는 (inter-site variation) 주 자장의 안정성

(magnetic inhomogeneity) 및 비선형적인 gradient 세기 등의 시스템적 오차 (systemic error)에 따른 기하학적 왜곡 (geometric distortions)과 대상자의 움직임 (motion artifact) 등의 영향인 것으로 여겨진다. 영상 촬영 간 미세한 움직임은 부분 체적 효과 (partial volume effect)를 발생시켜 다른 조직간의 (different tissue types) 구분이나 인접한 하부 구조간의 경계를 모호하게 하는 등 영상 대조도에 영향을 끼침에 따라 자동화 영역 분할 방법을 이용할 경우, 부정확한 결과를 초래할 수 있다. 주 자장 강도는 같고, 제조사 및 영상 획득 인자가 다른 MRI 장치 사이에서 전체 영역에 대해 평균 5.358%의 체적 차이가 있었고, 주 자장 강도 및 제조사, 영상 획득 인자가 다른 MRI 장치 사이에서 전체 영역에 대해 평균 5.785%의 체적 차이가 발생되었다. 이는 앞서 언급된 시스템적 오차 및 움직임에 대한 영향과 더불어 장치의 차이에 따른 영향으로 발생된 것이며, 위의 결과를 통해 주 자장의 강도가 같을 경우 발생하는 체적의 차이가 더 작음을 확인할 수 있다. 각 영역에 대한 시스템간 최소 및 최대 체적 차이는 (Figure. 2) 각각 GM에서 평균 2.697% ( $\pm 2.267$ ), amygdala에서 평균 7.252% ( $\pm 4.993$ )였다. 이를 기반으로 MRI 장치간 유효한 체적 차이를 ( $\alpha=0.05$ , two-tailed) 나타내기 위한 최소한의 체적 차 오프셋을 확인하였으며 (Table 3), 이 이상의 범위일 경우, 각 MRI 장치에서 획득된 그룹 간의 (controls vs. patients) 통계적으로 유효한 체적의 변화가 있는 것으로 간주할 수 있다. 앞서 CV를 이용한 체적 변화의 분석방법과 같이 amygdala와 hippocampus 영역을 함께 포함하여 체적 차이를 확인하였을 경우, 좌 평균 3.818% ( $\pm 2.082$ ) 우 평균 4.416% ( $\pm 2.685$ )로 차이가 감소하였다. 시간 간격을 두고 동일한 MRI 장치 및 영상 획득 인자를 통해 획득된 영상을 본 연구와 같은 자동화 분할 S/W를 이용하여 체적을 분석한 이전의 연구에서는 (scan-rescan variation) 각 영역에 대해 평균 3.2% ( $\pm 2.783$ )의 체적 차이 (PVD)가 있었고 (54), 또 다른 연구에서는 영상 획득 방향에 따라 회백질 및 백질 영역에서 약 1%, 해마 영역에서 약 3%의 체적 차이 (CV)가 확인되었다 (55). 이를 통해 다 기관 연구 구축을 위한 MRI 장치 간의 체적 차이와 더불어 장기적 연구를 (longitudinal study) 위해서는 MRI 장치 내에서 발생하는 체적의 차이 또한 고려되어야 함을 알 수 있다. MR 영상 분석을 이용한 다 기관 연구 기반의 통계적 결론은 각 기관에서 정립한 영상 처리 프로토콜에 따라 분석된 결과를 취합하여 정량적 해석을 수행하거나 (56,57), 각 기관에서의 영상을 하나의 기관에서 취합하여 정립된 영상 처리 프로토콜에 맞춰 분석할 수 있다. 그러나 각 기관에서 분석한 결과를 토대로 통계적 결론을 도출할 경우 분석 방법의 차이로 인해 발생하는 해석적 변동성이 (site variation) 있으며, 본 연구와 같이 통상의 PC를 사용하여 자동화 분할 S/W를 (FreeSurfer) 사용했을 때 한 영상 당 약 7시간의 분석 시간이 소요됨을 고려할 때, 하나의 기관에

서 분석할 경우 데이터 수집 및 분석에 대한 시간적 효율이 떨어질 수 있는 단점을 가진다.

본 연구에서는 다 기관 연구 구축을 위해 시스템적으로 다른 MRI 장치에서 획득된 동일인의 영상을 자동 분할하여 각 영역별 체적의 차이를 분석하고, 시스템 간의 발생하는 통계적 유효 체적 범위를 측정하였으며, 이를 기반으로 질환에 따른 뇌 체적의 변화를 추정할 수 있는 유의성을 확인하였다. 추가적으로 본 연구에서의 제한 점을 토대로 대량의 데이터 수집을 위한 데이터 베이스 마련 및 GPU 기반의 병렬처리를 (GPU based parallel processing) 적용한 고속 영상처리 방법 등이 요구되며 이를 일률적으로 관리할 수 있는 시스템 (frame work) 개발 또한 필요할 것임을 확인하였다.

## 참고문헌

1. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance-Series B* 1996;111:209-219
2. Voss HU, Schiff ND. MRI of neuronal network structure, function, and plasticity. *Progress in brain research* 2009;175:483-496
3. Whitwell JL. Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *The Journal of Neuroscience* 2009;29:9661-9664
4. Um M, Park B, Park HJ. Anatomical Brain Connectivity Map of Korean Children. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2011;15:110-122
5. Scallin RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 2003;60:989-994
6. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *American Journal of Neuroradiology* 2002;23:1327-1333
7. Choi S, Kim WY, Lee KN, et al. The age-related microstructural changes of the cortical gray and white matter ratios on T2-, FLAIR and T1-weighted MR images. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2011;15:32-40
8. Guo X, Wang Z, Li K, et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters* 2010;468:146-150
9. Geng D, Li YX, Zee CS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2006;58:256-262
10. Mascalchi M, Lolli F, Della Nave R, et al. Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain1. *Radiology* 2004;232:867-873
11. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:148-157
12. Koolschijn P, Van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major

- depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping* 2009;30:3719-3735
13. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:1201-1208
14. Mascalchi M, Lolli F, Della Nave R, et al. Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain. *Radiology* 2004;232:867
15. Pievani M, De Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *The Lancet Neurology* 2011;10:829-843
16. van de Pol LA, Korf ESC, van der Flier WM, et al. Magnetic resonance imaging predictors of cognition in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 2007;64:1023
17. Fazekas F, Kapeller P, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Fazekas G. The relation of cerebral magnetic resonance signal hyperintensities to Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;142:121-125
18. Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, et al. The natural course of MRI white matter hyperintensities. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;203:253-257
19. Reiss AL, Eckert MA, Rose FE, et al. An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *The Journal of Neuroscience* 2004;24:5009-5015
20. Eckert MA, Tenforde A, Galaburda AM, et al. To modulate or not to modulate: differing results in uniquely shaped Williams syndrome brains. *Neuroimage* 2006;32:1001-1007
21. Zhu T, Hu R, Qiu X, et al. Quantification of accuracy and precision of multi-center DTI measurements: a diffusion phantom and human brain study. *Neuroimage* 2011;56:1398-1411
22. Suckling J, Ohlssen D, Andrew C, et al. Components of variance in a multicentre functional MRI study and implications for calculation of statistical power. *Human Brain Mapping* 2008;29:1111-1122
23. Suckling J, Barnes A, Job D, et al. Power calculations for multicenter imaging studies controlled by the false discovery rate. *Human Brain Mapping* 2010;31:1183-1195
24. Jack Jr CR, Bernstein MA, Fox NC, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;27:685-691
25. Moorhead TW, Gountouna VE, Job D, et al. Prospective multicentre voxel based morphometry study employing scanner specific segmentations: procedure development using CalBrain structural MRI data. *BMC Medical Imaging* 2009;9:8
26. Balamoody S, Williams T, Waterton J, et al. Comparison of 3T MR scanners in regional cartilage-thickness analysis in osteoarthritis: a cross-sectional multicenter, multivendor study. *Arthritis Research and Therapy* 2010;12:202
27. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;34:438-444
28. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1994;2:189-210
29. May A, Gaser C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Current Opinion in Neurology* 2006;19:407
30. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-355
31. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 2004;23:69-84
32. Cocosco CA, Kollokian V, Pike GB, Evans AC. BrainWeb: online interface to a 3D MRI simulated brain database. *Neuroimage* 1997;5:425
33. Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Human Brain Mapping* 2009;30:1310-1327
34. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Pannu Hayes J, Wagner II HR, Lewis DV. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage* 2009;45:855-866
35. Pardoe HR, Pell GS, Abbott DF, Jackson GD. Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: how good is automated segmentation? *Epilepsia* 2009;50:2586-2592
36. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002;99:4703
37. McDonald C, McEvoy L, Gharapetian L, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73(6):457-465
38. De Jong L, Van Der Hiele K, Veer I, et al. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study. *Brain* 2008;131:3277-3285
39. Shear PK, Sullivan EV, Mathalon DH, et al. Longitudinal volumetric computed tomographic analysis of regional brain changes in normal aging and Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1995;52:392
40. Sullivan E, Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Swan G, Carmelli D. Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: a 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex* 2002;12:438-445
41. Lee S, Kim S, Tae W, et al. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *American Journal of Neuroradiology* 2011;32:682-687
42. Asami T, Bouix S, Whitford TJ, Shenton ME, Salisbury DF, McCarley RW. Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation. *Neuroimage* 2011;59:986-996
43. Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biological Psychiatry* 1999;46:941-954
44. Kreczmanski P, Heinsen H, Mantua V, et al. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain* 2007;130:678-692
45. Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, et al. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:769-775
46. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:115-118
47. Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98:12320
48. Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N, Garrett A,



- Simeonova DI, Reiss A. Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2005;44:565-573
49. Brooks D, Thomas J. Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists. *Physical Therapy* 1995;75:1082-1088
50. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 1979;86:420-428
51. Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. *Statistical methods for rates and proportions* 1981;2:212-236
52. Huppertz HJ, Kröll-Seger J, Klöppel S, Ganz RE, Kassubek J. Intra-and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures. *Neuroimage* 2010;49:2216-2224
53. Schnack HG, van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, et al. Reliability of brain volumes from multicenter MRI acquisition: a calibration study. *Human Brain Mapping* 2004;22:312-320
54. Morey RA, Selgrade ES, Wagner II HR, Huettel SA, Wang L, McCarthy G. Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Human Brain Mapping* 2010;31:1751-1762
55. Jung WB, Son DB, Kim YJ, Kim YH, Eun CK, Mun CW. A comparison study on human brain volume of white matter, gray matter and hippocampus depending on magnetic resonance imaging conditions and applied brain template. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2011;15:242-250
56. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:598-607
57. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:1957-1966

## Reproducibility Analysis of Brain Volumetry Measured from Inter MR Scanner of Multi-Institute

Won Beom Jung<sup>1</sup>, Min Jae Kang<sup>1</sup>, Doo Beom Son<sup>2</sup>, Young Joo Kim<sup>2</sup>, Young Min Lee<sup>3</sup>,  
Young Hoon Kim<sup>4</sup>, Choong Ki Eun<sup>5</sup>, Chi Woong Mun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, and U-Health care Research Center, Inje University

<sup>2</sup>Department of Diagnostic Radiology, Haeundae Paik Hospital

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Medical School, Pusan National University, Pusan National University Hospital

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Medical School, Inje University, Haeundae Paik Hospital

<sup>5</sup>Department of Diagnostic Radiology, Medical School, Inje University, Haeundae Paik Hospital

**Purpose :** The aim of this study was to evaluate the variations of brain volumetry between the different MR scanners or the different institutes.

**Materials and Methods:** Ten normal subjects were scanned at four different MR scanners, two of them were the same models, to measure inter-MR scanner variations using intraclass correlation coefficient (ICC), coefficient of variation (CV) and percent volume difference (PVD) and to calculate minimal thresholds to detect the significant volumetric changes in gray matter and subcortical regions.

**Results:** Averaged statistical reliability (ICC = 0.837) and volumetric variation (CV = 4.310%) in all segmented regions were observed on overall MR scanners. Comparing the segmented volumes with PVD between two MR scanners, volumetric differences on same models were the lowest (PVD = 3.611%) and volume thresholds were calculated with 7.168%. PVD results and thresholds values on systemically different MR scanners were evaluated with 5.785% and 11.340% respectively.

**Conclusion:** Authors conclude that the reliability of brain volumetry is not so high. Calibration studies of MRI system and image processing are essential to reduce the volumetric variability. Additionally, frameworks comprised of database and algorithms with high-speed image processing are also required for the efficient image data management.

**Index words :** Multi-center study · Inter MR scanner variation · Brain volumetry · Magnetic resonance image Automatic segmentation

Address reprint requests to: Chi Woong Mun, Ph.D., Department of Biomedical Engineering and UHRC, Inje University  
607, Obang-dong, Gimhae-si, Gyeongnam 621-749, Korea.  
Tel. 82-55-320-3297 Fax. 82-55-327-3292 E-mail: mcw@inje.ac.kr