

Clinical Application of Diffusion MRI

나 동 규 성균관 의대

1. Ischemic disease

1) 임상적 유용성

급성 뇌경색 진단에 확산강조영상이 갖는 주요 장점은 1) 기존의 CT 및 통상적 MR 영상에 비교하여 가장 빨리 진단할 수 있고, 2) 급성 뇌경색 진단의 sensitivity 및 specificity가 높아 급성 뇌경색 진단에 CT 혹은 MR 영상 보다 진단적 정확성과 예민도가 높다는 장점을 갖는다. 따라서 T2, FLAIR 영상에서 보이지 않거나 애매한 급성 뇌경색 병변들이 확산강조영상에서는 분명하게 진단될 수 있기 때문에 현재 환자 진료에서 매우 유용한 진단적 역할을 하고 있다. 임상적 유용성으로는 급성기 뇌허혈 병변의 진단에 사용되는데, T2, FLAIR 영상에서 보이지 않는 초기 허혈성 조직의 진단, 발견이 힘든 작은 급성 뇌경색 병변의 진단, 만성 뇌경색과 새로 발생한 급성 뇌경색 병변의 명확한 구분, 급성 허혈성 부종(ischemic edema: cytotoxic edema)과 vasogenic edema의 구분이 가능하다는 점이다.

또한 급성 뇌척수경색의 경우 cytotoxic edema의 소견을 나타내기 때문에 cord tumor 혹은 다른 non-tumorous cord lesion과의 구분에 유용할 수 있다.

2) 급성 뇌경색 병변의 ADC 감소기전

급성기 뇌경색 병변은 정상 뇌실질과 비교하여 조직내 물 분자의 확산정도가 감소되고, ADC는 감소된다. ADC 감소기전은 여러 연구와 가설들이 제시되었으나 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다. 최근까지의 동물실험연구 결과에 의하면 급성기 뇌경색 병변의 ADC 감소는 1) cytotoxic edema (세포의 energy failure, ATP 고갈에 의한 anoxic cell membrane depolarization 및 intracellular water shift), 2) energy metabolism change, 3) early metabolic change (lactate 증가 및 acidosis)와 관련되어 있다. 1), 2) 는 주로 비가역적 허혈성 변화를 의미하고, 3)는 가역적 허혈성 변화, 곧 ischemic penumbra의 허혈성 변화를 의미한다. 이는 ADC 감소 병변이 대개 중심부에 심한 ADC 감소를 초래하는 비가역적 조직 변화를 갖고 주변부에는 세포의 energy failure가 아직 오지 않은 penumbra를 형성함을 의미한다. 그러나, 초기 허혈성 조직내 ADC 감소의 주요 원인으로 알려진 cytotoxic edema가 실제 ADC 감소를 일으키는 기전은 불명확한데, 이는 조직내 확산작용이 세포의 공간에서 뿐 아니라 세포 내에서도 비슷하게 감소된다는 점, 막힌 혈관의 재관류에 의해 ADC가 정상화된 상태의 조직학적 소견이 cytotoxic cellular swelling 감소를 보이지 않는 점, energy failure 이전 단계의 ADC 감소를 충분히 설명하기 어렵다는 사실 때문이다. 최근에는 단순한 세포조직의 swelling 과 intracellular water shift 보다는 cell energy metabolism의 감소에 따른 intracellular space의 water diffusion 감소가 한 원인으로 추정되고 있다.

3) 시간에 따른 ADC 및 확산강조영상 병변의 변화

(1) ADC의 변화:

많은 경우 뇌경색의 ADC 값은 발생 후 초기부터 1주일까지는 정상보다 낮은 값을 나타내고 (대개 1일 이후 점차 증가하여), 1주일 이후 2주까지는 정상과 비슷해지며 (pseudonormalization), 이후에는 점차 증가하게 된다.

(2) 확산강조영상 병변의 고신호강도 및 병변 크기의 변화:

ADC 값의 감소와 허혈성 부종의 T2 신호강도 증가가 함께 반영되는 확산강조영상의 고신호강도 병변은 1-2일 사이에 가장 높은 신호강도를 나타내고 점차 신호 강도가 감소하는데 대개는 2주 4주까지 고신호강도가 남아 있게 된다. 고신호강도 병변의 크기는 대개 뇌경색 시작 후 3-4일까지 크기가 증가하다가 이후 3-4주에 걸쳐 다양한 정도로 감소하게 된다. 뇌경색 발생 1-7일 사이의 확산강조영상의 병변 크기는 30일 후 최종 뇌경색의 크기와 비교하여 유의하게 큰 경향을 보일 수 있는데, 이는 급성 뇌경색 시기에 형성되는 혈관성 부종에 의해 실제 뇌경색 크기보다 크게 측정되는 것으로 생각된다.

(3) 병변내 ADC 불균일성 (heterogeneity) 및 변화의 다양성:

확산강조영상에서 뇌경색 병변의 ADC는 매우 다양할 수 있고, 동일 발생 시기에서도 다양할 수 있다. 또한 병변의 신호강도, ADC, 크기의 시간에 따른 변화가 각 병변마다 차이가 매우 많을 뿐 아니라 동일 병변 내에서도 다양한 형태를 나타내는데, 이는 뇌혈류의 상태 및 변화와 밀접히 관련되어 있다. 즉 한 병변의 혈류 감소 정도가 심하여 매우 빠르게 뇌경색이 진행되는 경우 신호강도와 ADC 값의 변화는 빨리 진행되는 반면, 측방혈류가 상대적으로 좋아서 뇌경색이 서서히 진행되는 경우에는 고신호 강도가 서서히 발생하고 매우 늦게 진행되며, 늦게까지 남아 있을 수 있다. 또한 막힌 혈류가 재관류 (reperfusion) 되는 경우 ADC 값은 재관류되지 않는 경우보다 빠르게 증가한다.

4) 확산강조영상에서 급성 허혈성 병변의 가역성 (reversibility)

첫째, 확산강조영상의 신호강도 및 ADC 변화는 가역적으로 변화할 수 있으며 permanent resolution 과 이차적 ADC 감소를 초래하는 transient resolution의 두 가지 형태를 갖는다. 둘째, 확산강조영상에서의 고신호강도 병변이 ischemic penumbra의 일부와 비가역적 병변을 모두 포함하고 있음을 의미하고, 비가역적 cell death를 의미하지는 않는다. 셋째, 가역성 유무를 구분할 수 있는 ADC threshold는 사람에서 아직 밝혀져 있지 않다.

동물 실험 연구 결과에 의하면 뇌혈관의 일시적 결찰 후 재관류에 의해 확산강조영상에 보이는 허혈성 병변의 고신호강도와 ADC의 감소가 다시 정상으로 돌아오는 가역적 변화를 보일 수 있다. 이와 관련한 최근까지의 동물 실험 연구 결과들에 의하면 매우 짧은 기간 내에 reperfusion을 시킨 경우 ADC가 정상으로 되지만, 상대적으로 오랜 기간 후 재관류를 시킨 경우는 ADC가 정상으로 가역적 변화를 보인 후 수시간 내에 다시 감소되어 (secondary ADC decrease) 결국 뇌경색이 초래되는 것으로 알려져 있다. 그러나 조직학적 변화와의 비교 결과에 의하면 ADC의 가역성이 조직학적으로 허혈성 변화의 가역성을 의미하지 않는다. 이차적 ADC 감소가 초래되는 transient ADC normalization 경우 ADC가 정상화되는 시점의 병변 조직에 허혈성 변화가 줄지 않고 지속되며 심한 신경세포의 피사를 나타낸다. 또한 이차적 ADC 감소가 없는 permanent ADC normalization의 경우에도 일부 신경세포의 손상이 존재하는 것으로 알려져 있다. 이러한 ADC의 reversibility 및 2차적 ADC 감소의 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 사람에서도 확산강조영상 병변의 가역성에 관하여 비슷한 결과가 밝혀졌다.

2. Vasogenic edema syndrome

Vasogenic edema를 주로 나타내는 질환들은 posterior reversible leukoencephalopathy, venous

thrombosis, hyperperfusion syndrome들인데, 이 질환들은 ischemic stroke과 비슷한 증상을 초래할 수 있다. T2강조영상에서는 vasogenic edema와 cytotoxic edema가 모두 고신호 강도를 초래할 수 있기 때문에 구분이 어렵지만 확산강조 영상에서는 ADC 영상과 함께 효과적으로 구분할 수 있기 때문에, 허혈성 병변과의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 단, venous infarction의 경우는 cytotoxic edema를 초래할 수 있어 엄밀히 구분이 어려운 경우도 존재한다.

3. Intracranial mass/Tumor/Infection

확산강조 영상은 arachnoid cyst와 epidermoid cyst의 구분에 매우 유용하다. 두개내 종양의 ADC value는 대부분의 경우 정상 뇌조직 보다 높은 것으로 알려져 있지만, cellularity가 높은 종양 (lymphoma, medulloblastoma, germinoma, PNET, high grade astrocytoma)는 뇌조직과 비슷하거나 낮은 ADC value를 나타낼 수 있다. 이는 종양이 세포밀도가 높음에 따라 확산계수가 감소하는 기전에 의한 것으로 생각되고 있으며, 따라서 low-grade glioma보다 high-grade glioma는 상대적으로 낮은 ADC 값을 나타낸다. 뇌종양의 진단 및 치료의 측면에서 확산강조영상의 역할은 1) high cellular tumor와 low cellular tumor의 구분 2) low/high grade glioma의 구분 3) glioma의 치료 효과 판정에 도움이 될 수 있다. 그러나, 개별 종양은 다양한 형태를 나타낼 수 있기 때문에 low/high grade tumor의 구분, recurrent glioma / radiation necrosis 구분, 종양과 주위 부종과의 구분에 있어서 확산강조 영상으로 구분하기는 어려울 수 있다.

4. Infection

1) Pyogenic Abscess/empyema

Abscess는 특징적으로 abscess cavity가 낮은 ADC value (0.36-0.46)를 갖기 때문에 특징적으로 확산강조영상에서 고신호를 나타낸다. 이러한 낮은 ADC value는 abscess가 높은 cellularity와 viscosity를 갖기 때문으로 알려져 있다. 따라서 rim-enhancing mass의 경우 metastasis, GM와 같은 necrotic tumor는 중심 necrotic lesion이 높은 ADC를 갖기 때문에 abscess와의 구분에 유용하다. 그러나 매우 드물게 necrotic metastasis 혹은 hemorrhagic GM이 abscess와 유사하게 중심부의 low ADC 값을 나타낼 수 있다.

Empyema의 경우 subdural effusion이 CSF와 비슷한 ADC 값을 갖는 반면, pyogenic empyema는 낮은 ADC 값을 갖기 때문에 subdural empyema/ effusion을 구분하는 데에 유용하다.

2) Herpesencephalitis

Herpes encephalitis는 초기 active stage에 확산영상에서 고신호, 낮은 ADC를 나타낼 수 있다. 그러나 시간이 지남에 따라 vasogenic edema를 나타내는데, 확산 강조영상에서 다양한 ADC value를 갖는 여러 병변이 함께 존재하는 것이 흔하다. 비슷한 영상소견을 나타내는 limbic encephalitis도 낮은 ADC를 나타낼 수 있어 둘 사이의 구분이 힘들다.

3) Creutzfeldt-Jakob disease

심한 atrophy가 초래되기 전에 cortex 및 basal ganglia에 고신호가 나타날 수 있다. 병변의 ADC는 다양하게 (low-high) 나타날 수 있지만, 확산강조 영상에서 고신호를 나타내기 때문에 통상 MR에서 보다 조기진단과 침범된 병변의 범위를 파악할 수 있다. 또한 Alzheimer's disease와의 감별에 도움이

될 수 있다.

5. Trauma

두부 외상 후 발생하는 diffuse brain edema는 과거 주로 vasogenic edema로 알려져 왔지만, 동물 실험에 의한 결과에 따르면 cellular edema가 주요한 작용을 한다는 주장이 제기되고 있고, 아마도 vasogenic edema, cytotoxic edema, cellular edema (뇌 손상 후 발생하는 neurotoxic injury)가 모두 관여하는 것으로 추정된다.

Diffuse axonal injury에서 ADC value는 다양하게 나타나는데 (low ADC 64%, high ADC 34%, normal ADC 12%) 할 수 있는데, cytotoxic edema는 뇌조직의 비가역적 손상을 초래할 가능성이 높기 때문에 diffuse axonal injury의 경우 뇌손상의 상태를 평가하는 데에 확산강조영상이 유용할 수 있다. Diffusion tensor image를 이용하면, 보다 광범위한 백질의 변화 및 손상을 평가할 수 있다는 보고가 있다.

6. Hemorrhage

출혈성 질환에서 확산영상의 임상적 유용성은 그리 크지 않지만, 출혈에 의한 확산강조영상의 신호강도 변화는 출혈 병변의 상태를 이해하는 데에 부가적 도움을 줄 수도 있다. 뇌실질내 혈종은 ADC가 hyperacute, acute, early subacute 시기에 정상 뇌조직 보다 낮은 값을 갖으며, 이는 아마도 intact RBC 내의 물분자의 확산 감소 효과에 의한 것으로 추정된다. 이후 RBC lysis가 형성되는 late subacute stage 부터 ADC 값이 증가되기 시작하고, chronic stage에 도달되는 시점부터 ADC값이 정상 뇌조직 보다 높아진다. 확산강조영상의 신호강도는 intracellular deoxyhemoglobin, methemoglobin, hemosiderin은 paramagnetic T2 shortening effect로 인해서 매우 낮은 신호강도를 보이며, oxyhemoglobin은 낮은 ADC로 고신호 강도를, extracellular methemoglobin이 나타나는 late subacute stage에서는 시간이 경과 됨에 따라 고신호에서 저신호로 변화한다. 단, 출혈의 정확한 ADC 값은 paramagnetic effect로 인해서 측정하기 어렵다.

7. Demyelinating disease

Acute demyelination을 초래하는 Wernicke encephalopathy, Marchiafava-Bignami, central pontine myelinolysis는 초기 시기에 ADC 감소와 고신호를 나타낸다.

Multiple sclerosis 와 ADEM은 다양한 ADC를 나타내는데, 대개의 병변은 ADC의 증가를 나타내는데, ADEM의 경우는 낮은 ADC를 보일 수 있다.

8. 기타 질환

Status epilepticus에서 초기 단계에 cortex 및 medial temporal lobe에 cytotoxic edema가 초래될 수 있으며 시간이 경과 하면 vasogenic edema로 변화하는 경향을 보이며 추후 심한 tissue injury가 초래될 수 있다. Epilepsy 환자에서 간혹 나타나는 splenial lesion도 low ADC를 나타낼 수 있다.

Vasculitis는 다양한 ADC 값을 나타낼 수 있고 아직 많은 보고는 없지만, Neurobehcet 의 경우는 vasogenic edema를 주로 나타내고, SLE 환자에서는 ischemic injury로 인해 cytotoxic edema가 발생

될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Hoehn M, Nicolay K, Franke C, van der Sanden B. Application of magnetic resonance to animal models of cerebral ischemia. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(5):491-509
2. Li F, Liu KF, Silva MD, Meng X, Gerriets T, Helmer KG, Fenstermacher JD, Sotak CH, Fisher M. Acute postischemic renormalization of the apparent diffusion coefficient of water is not associated with reversal of astrocytic swelling and neuronal shrinkage in rats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 ;23(2):180-8.
3. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, de Crespigny AJ, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):637-44
4. Lansberg MG, O'Brien MW, Tong DC, Moseley ME, Albers GW. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 2001 ;58(4):613-7
5. Beaulieu C, de Crespigny A, Tong DC, Moseley ME, Albers GW, Marks MP. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol* 1999; 46:568-578
6. Li F, Liu KF, Silva MD, Omae T, Sotak CH, Fenstermacher JD, Fisher M, Hsu CY, Lin W. Transient and permanent resolution of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging after brief periods of focal ischemia in rats : correlation with histopathology. *Stroke*. 2000;31(4):946-54.
7. Miyasaka N, Kuroiwa T, Zhao FY, Nagaoka T, Akimoto H, Yamada I, Kubota T, Aso T. Cerebral ischemic hypoxia: discrepancy between apparent diffusion coefficients and histologic changes in rats. *Radiology*. 2000 ;215(1):199-204.
8. Forbes K, Pipe J, Heiserman J. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:450-455.
9. Fujita K, Kojima N, Tamaki N, Matsumoto S. Brain edema in intracranial venous hypertension. In: Inaba Y, Latzo I, Spatz M, eds. *Brain edema*. Berlin, Germany: Springer, 1985; 228-234.
10. Kono K, Inoue y, Nakayama k, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1081-1088.
11. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, et al. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:969-976.
12. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9:53-60.
13. Tung GA, Evangelista P, Rogg JM, Duncan , IIIJA. Diffusion-weighted MR imaging of

- rim-enhancing brain masses: is markedly decreased water diffusion specific for brain abscess? *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177:709-712.
14. Scanderbeg AC, Tomaiuolo F, Sabatini U, Nocentini U, Grasso MG, Caltagirone C. Demyelinating plaques in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:862-868.
 15. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:869-874.
 16. Schroter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1751-1757.
 17. Kassem-Moussa H, Provenzale JM, Petrella JR, Lewis DV. Early diffusion-weighted MR imaging abnormalities in sustained seizure activity. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1304-1306.
 18. Kim J-A, Chung JI, Yoon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR* 2001; 22:1149-1160.
 19. Schwartz RB, Mulkern RV, Grudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:859-862.
 20. Shah AK, Whitty JE. Brain MRI in peripartum seizures: usefulness of combined T2 and diffusion weighted MR imaging. *J Neurol Sci* 1999; 166:122-125.