

5) 자기공명 확산강조영상의 시간적 변화에 따른 초급성 토끼 뇌경색의 실험적 연구

부산대학교병원 진단방사선과, 의공학과*
박병래, 오민석, 박규태, 전계록*, 이석홍

Experimental Study of Hyperacute Rabbit Infarction Correlation with Changes of Time with Diffusion-Weighted MR Imaging

Byung Rae Park, Min Seok Oh, Kyu Tae Park, Kye Rok Jun*, Seok Hong Lee.

Dept. of Diagnostic Radiology, Pusan National University Hospital

*Dept. of Biomedical Engineering, Pusan National University Hospital

Purpose : To seek usefulness and apparent diffusion coefficient(ADC) ratios which initial diffusion-weighted images(DWI), after based upon the progress of time induce the ischemic cerebral infarction in rabbits. We try make observe that the tissue histologic evidence follow hyperacute cerebral blood vessel infarction after extract to cerebral tissue.

Materials and Methods : After induce cerebral infarction an object of 20 rabbits, we make observe that acquired of DWI using single shot echo planar image(EPI) and T2-weighted image between concurrence region and opposite normal region for SI difference. So seek for ADC ratio based upon the progress of time. We acquired 30minute, each 2, 4, 6hours images from after induce cerebral infarction. After rabbits die, we observed which extract from the cerebral tissue and cut 1mm³ size through the tissue histologic and electromicroscopy.

Results : After induce cerebral infarction, we observed which high signal intensity 19 rabbits out of 20 rabbits(95%). As time progress high signal and concurrence region size is increased. Case of 30 minute T2-weighted magnetic resonance images is no observed high signal intensity(0%) 1 rabbit appeared at 2 hour image. ADC ratio is demonstrated the lowest at 4 hour and 6 hour also it's appeared accumulation of water molecule inside abnormal region. There was no significant change the tissue histologic evidence and optical microscope but from the electromicroscopy demonstrated swelling and vacuolization of neuropil, edema of axon, vesicular changes of glial cell, increased mitochondria and intact basement membrane and endothelium of vessels.

Conclusion : According to animal model DWI using EPI method is demonstrated more accurately than T2-weighted image at inside 6 hours. ADC ratio decrease is considerate reason of cell virulence swelling that's possible for detection of acute cerebral infarction period and analogical inference.

Index words : Brain, infarction Magnetic resonan- ce(MR), diffusion study

I. 서론

중추신경계 질환의 병변을 찾아내고 그 특징을 알아내는데 있어서 전산화 단층촬영술(CT)과 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이 중요한 역할을 하고 있지만, 초기의 급성 뇌경색을 진단하는 데에는 한계가 있다. 고식적 MR영상을 이용해도 6-8시간 이전의 초급성 뇌경색을 진단하기는 어려우며^{1, 2)} 뇌경색의 진단은 병변의 시기와 크기에 따라 다르다. 뇌혈관 경색은 사망 또는 심한 신경학적 후유증을 남기거나 이를 조기에 발견하여 적절히 치료하면 비가역적인 괴사를 막아서 완치시킬 수도 있기 때문에 허혈증의 조기진단에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

Moseley 등³⁾은 허혈성 뇌경색의 실험에서 T2강조영상에서는 나타나지 않는 6시간 이내의 뇌실질 변화를 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI)기법으로 관찰 보고하였다. 이는 물분자의 확산운동에 예민한 매우 강한 경사자계를 걸어줌으로써 거시적 움직임을 최소화시켜, 물 양성자의 미세한 확산운동의 변화에 민감한 검사법으로 확산이 빠르게 일어나는 구조는 신호감쇄가 더 많이 일어나 검게 보이고, 확산이 느리게 일어나는 구조는 희게 나타난다⁴⁾.

허혈성 변화직 후 수반되는 세포팽창성 부종과 그로 인한 세포외 물분자의 확산운동의 제한을 신호변화를 통하여 얻어내는 영상으로⁵⁾, 이때 나타나는 변화를 세포독성 부종에 의한 것으로 6시간이내의 세포독성 부종이 T2 강조영상에서 관찰되지 않는 것은 세포독성 부종만이 있는 경우에는 뇌실질내에서 전체 자유 물분자의 증가가 약 3% 정도이며, 초기에는 거대분자들과 결합하지 않으므로 양자 이완에 영향을 주지 않기 때문이라고 추정되나, 아직까지도 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.

현재까지 뇌경색에서 이용되고 있는 일반적인 MR영상은 그 신호변화가 허혈성 손상 수 시간 이후에 뇌혈관장벽의 파괴, 혈관성 뇌부종으로 인한 T1, T2 이완시간의 변화가 일어난 후에야 나타나기^[6,7] 때문에 급성 뇌경색의 빠른 진단을 위하여 최근에 개발된

에코평면기법(echo planar imaging, EPI)을 이용한 확산강조영상이 초급성시기의 뇌경색을 진단할 수 있어서 이를 실험적 연구로 계획하였다.

이에 저자는 토끼를 대상으로 허혈성 뇌경색을 유발 후 시간 경과에 따른 초기 확산강조영상의 유용성을 알아보았다. 정상과 비정상조직의 신호강도(signal intensity, SI)와 현성확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)비를 구하여 비교하고, 경색부위의 뇌 조직을 적출하여 급성 뇌혈관 경색에 따른 각 시기의 조직학적소견을 현미경으로 관찰 분석하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

A. 실험대상

실험대상은 1.6-4.5kg의 수컷 흰토끼 20마리를 사용하였다.

B. 실험방법

1. 총경동맥(Common carotid artery)결찰

사용한 마취제는 Ketamine(ketala, 유한양행)과 Rumpun(Xylazine, Bayer)으로 각각 2.5mg/kg 및 0.125mg/kg를 혼합하여 근육주사하여 마취하였다. 실험도중에 마취에서 깨어나면 위의 용량의 반을 재 주사하였다. 토끼 실험대에 양와위(supine)로 위치시킨 후 경부의 털을 깎고 중심부에 Lidocaine을 0.5ml 피하주사하고 소독 후 경부의 중심부위 피부를 약 5cm 절개하고 우측 총경동맥을 노출시켰다.

총경동맥의 분지부까지 혈관을 주위로부터 분리한 후 4.0black silk(Mersilk)를 사용하여 외경동맥과 근위부 총경동맥을 결찰하였다. 그후 24G IV 카테타(catheter)를 결찰된 총경동맥의 원위부에 주입하고 카테타 끝은 내경동맥내에 위치하게 하였다. 디지털 감산 조영술(digital subtraction angiography, DSA)로서 투시하에 혈류를 확인한 후 미리 준비한 125 μ m의 Ivalon (Nycomed, Ingenor)을 2ml 주사기에 넣어 카

테타를 통해 천천히 주입하였다. Ivalon의 농도는 1ml의 조영제에 약 10-15개의 조각이 들어가도록 하였고, 주입속도는 좌측 뇌로 들어가지 않도록 투시를 보면서 조절하였다. 우측 중뇌동맥의 혈류가 더 이상 보이지 않으면 Ivalon 주입을 끝낸 후 카테타를 빼고 동시에 원위부 총경동맥을 결찰하여 출혈을 막았고 피부 봉합을 하여 시술을 마쳤다.

2. MR 영상 획득

MR영상 기기는 Magnetom Vision 1.5T (Siemens, Germany)를 이용하였으며, 우선 확산강조영상의 정확도를 검증하기 위해 아세톤(acetone)과 증류수를 이용하여 같은 방법으로 촬영한 후 알려진 확산계수와 확산강조영상에서 계산된 확산계수를 비교하였다. 결찰된 토끼는 호흡에 의한 움직임을 줄이기 위하여 소아용 positioner내에 복와위(prone position)로 누인 후 small FOV radio-frequency coil(지름 8.5cm)을 토끼의 머리에 가까이 위치하였다. 뇌경색 유발후로부터 30분(20마리), 2시간(17마리), 4시간(11마리), 6시간(10마리)의 영상을 얻었다. 실험중 결찰후 처음 30분에서는 모두 살아있었으나 시간이 점차 경과할수록 허혈성 뇌경색으로 인하여 사망하는 마리수가 증가하였다. 사용한 MR 시퀀스(sequence)는 T2강조영상과 확산강조영상이었으며, T2강조영상의 scan parameter는 TR 2,200ms, TE 96ms, FOV 70-85mm, 절편두께 3mm, 여기회수 2로 영상획득시간은 2분 15초였다.

에코평면기법을 이용한 확산강조영상의 scan parameter는 ventrodorsal 방향으로 가한 gradient pulse의 b값(value)으로 0과 1,000sec/mm²를 사용했고, FOV 123mm, 절편두께 4mm, 영상획득시간은 9초였다.

3. 조직학적검사와 투과 전자현미경적검사

각 시간대별로 MR영상을 얻은 후 Pentothal sodium(치오펜톤나트륨, 중의제약)으로 토끼를 희생시켜 경색된 뇌를 적출하고 10% 포르말린 용액에 담가 고정하여 hematoxylineosin염색을 하였다.

이는 각 시간 간격별 뇌경색된 부위가 MR영상에서는 어떠한 변화가 나타나는지를 비교 관찰하고자 하였다.

투과 전자현미경적검사로 적출한 뇌조직의 병변부위를 1mm³의 크기로 절단하여 2.5% glutaraldehyde in phosphate-buffered saline(PBS), PH 7.2용액으로 4°C에서 2시간동안 고정한 후 0.1M PBS로 세척하고 계열 알코올로 탈수과정을 거친 후 propylene oxide로서 치환시켰다. Luft방법⁸⁾에 의해 poly/Bed 812 Resin으로 포매하여 37°C에서 12시간, 45°C에서 48시간동안 방치하여 열중합을 시켰다. 포매된 조직을 1μm 두께로 얇게 절단한 다음 toluidine blue로 염색하여 관찰부위를 선택하였다. 초박절기(Leica RE/HRCT supernova)에 diatome 칼을 부착한 다음 Watson과 Reynolds에 의한 uracil acetate와 lead citrate로 이중 전자염색을 실시하여 투과전자 현미경(model JEM 1200EX-II; JEOL USA, Peabody, Mass, USA)으로 관찰하였다.

4. MR 영상분석 및 신호강도계측

획득한 MR영상은 분석을 위하여 Magic View 1000(Siemens)으로 전송하여 처리하였다. 영상정보의 신뢰성을 위해 회백질병변에 국한하여 병변부위와 반대측 동일정상부위의 신호강도비(SI ratio)를 T2 및 확산강조영상에서 구했다. 그러나 확산강조영상에서 심부회백질과 심부백질부분은 경색정도에 따라 일정하지 않은 신호강도를 보여 계측에서 제외하였다. 확산강조영상에서는 병변부위와 반대측 동일정상부위의 현성확산계수(ADC)비를 구하여 T2에 의한 영향을 없애고 아울러 데이터 획득에서 나타나는 비틀림을 없애고자 하였다.

ADC는 식(1)이고 여기서 b1과 b0은 시퀀스 S1과 S0에서의 gradient factor를 나타낸다. 이와 같이 신호강도의 비 S0/S1에서는 같은 TR과 TE를 사용하였으므로 양자밀도 T1과 T2효과에 의한 신호강도의 차이는 제거되며, 이때 확산이 voxel내의 유일한 움직임이 될 경우 ADC는 확산계수가 된다. 여기서 ADC ratio는 식(2)이다.

MR영상과 광학 및 투과전자 현미경을 이용한 조직학적 연관관계를 알기 위해 각 시간간격으로 토끼를 희생하여 조직을 얻었다. 실험결과 데이터는 MR영상 기법별로 paired 혹은 unpaired t-test를 사용하여 그 통계적 유의성을 검정(P 0.05)하였다.

III. 결 과

1. 시간경과에 따른 신호강도변화

뇌경색 유발 후 30분에 촬영한 확산강조영상에서는 20마리 중 19마리(95%)에서 육안적으로 고신호 강도가 나타났다.

고신호강도는 30분, 2, 4, 6시간으로 갈수록 영상이 더욱 뚜렷해지고 크기도 증가하였다(P<0.05).

반면 T2 강조영상에서는 뇌경색 유발 후 30분 영상에서 고신호 강도가 나타난 경우는 한 마리도 없었고 (0%) 뇌경색 유발 후 2시간에 촬영한 영상에서는 17마리 중에서는 1마리에서 불과했으며 나머지 16마리에서는 육안적으로 증가된 신호강도를 발견할 수 없었다(Fig. 1A, B).

A. DWI studies demonstrated early detection of increased signal intensity at 30minutes in the territory of the occluded right middle cerebral artery(MCA). At 2hours, 4hours and 6hours the isolateral DWI signal intensity increased further and the area of abnormalities was increased.

B. T2WI studies appeared normal at 30minutes and 2hours. But, at 6hours imaging, increased signal intensity appeared in the deep gray matter and right MCA territory.

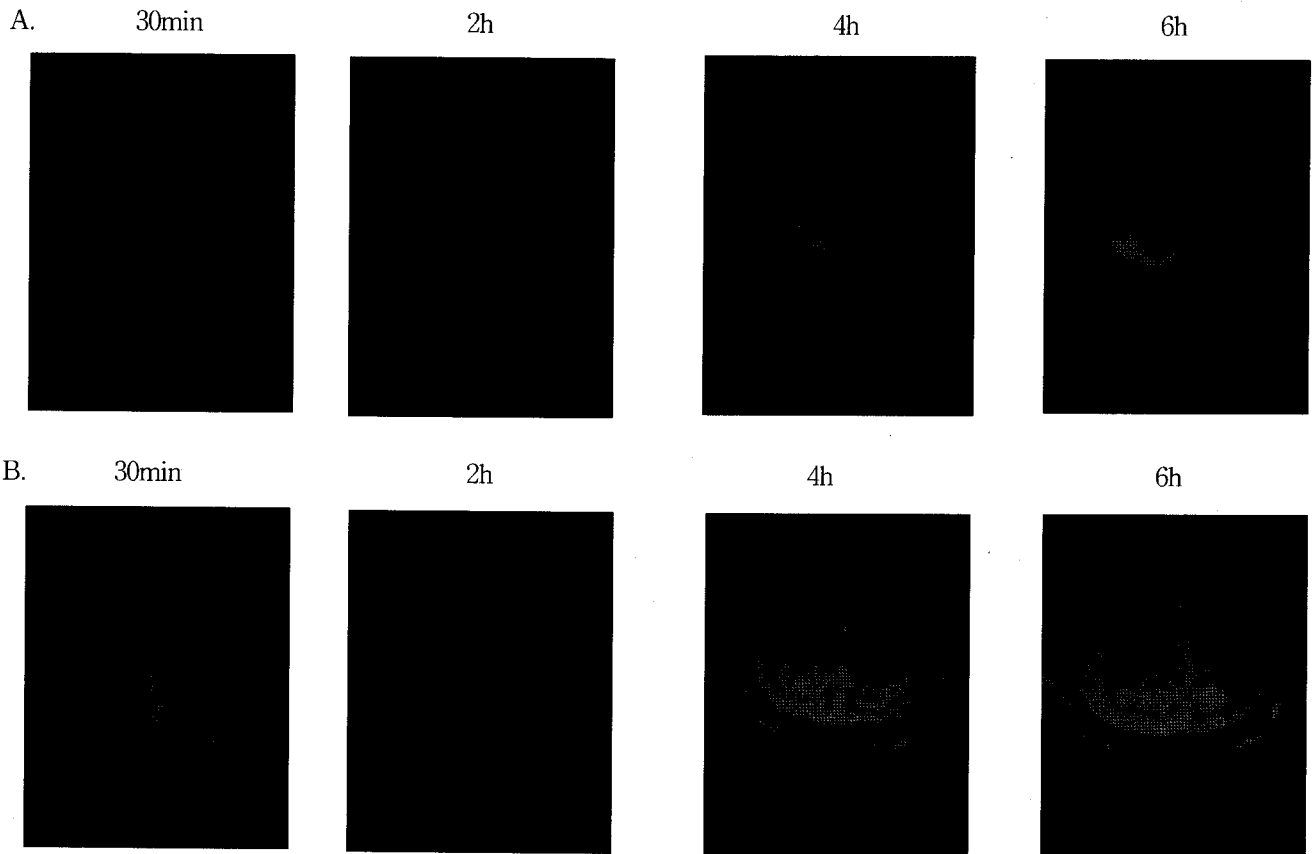


Fig. 1. MR images of DW and T2-weighted images after development of infarction.

Table 1. Comparison of Signal intensity on DW and T2 Weighted Images between Normal and Abnormal Ischemic Brain Regions(n=20) (P < 0.05).

Cortical gray matter				
Time(hours)	DWI		T2WI	
	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
0.5	697.31 ± 1.21	1200.05 ± 10.52	685.13 ± 2.11	796.02 ± 13.20
2	788.21 ± 1.03	1360.10 ± 21.33	692.21 ± 3.24	932.13 ± 21.05
4	823.11 ± 2.12	2205.31 ± 11.13	701.13 ± 2.41	1097.21 ± 04.11
6	1012.21 ± 10.21	2842.21 ± 15.24	798.21 ± 1.21	1524.13 ± 13.21

* Values are means ± standard deviations

6시간에 촬영한 영상에서는 10마리중 6마리(60%)에서 육안적으로 고신호강도를 발견할 수 있었다. 그러나 3마리에서는 각각 30분, 4시간, 6시간에 심부 회백질에서 경색을 의미하는 고신호강도를 나타내었다(P ≥ 0.05). 이는 토끼의 심부 회백질이 피질보다 낮은 신호강도를 보이므로 경색에 의한 고신호강도의 대조도가 훨씬 뛰어난 것으로 생각된다. 그러나 저자들은 이 연구에서 심부 회백질과 심부 백질부분은 경색정도에 따라 신호강도가 일정하지 않았으므로 정보분석은 제외하였다(Table 1).

경색후 시간의 경과에 따른 MR영상을 얻고, 확산강조와 T2 강조영상에서 시간의 변화에 따른 병변과 정상부위의 신호강도를 수치로 보여준다(Fig.2).

그리고 T2 강조영상의 신호강도비를 시간의 변화에 따라 비교해보면, 30분에서 2시간 영상까지 육안적으로는 병변부위에 고신호강도를 알 수는 없었으나, 수치적으로는 1보다 높음을 알 수 있었다. 따라서 병변이 나타나고 있었음을 알 수 있다(P<0.05)(Fig. 3).

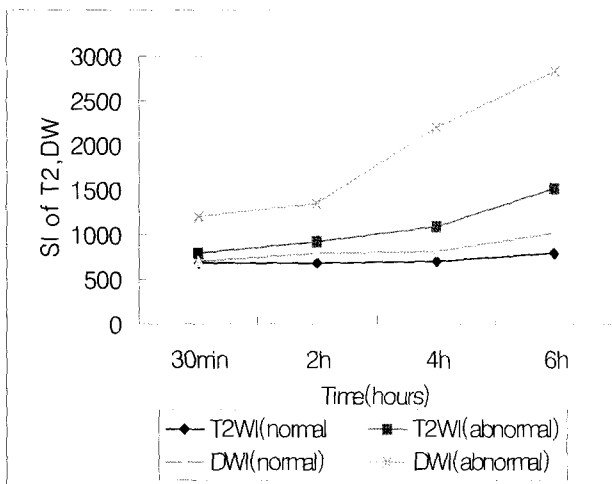


Fig. 2. Signal intensity changes measured in normal and abnormal ischemic brain regions.

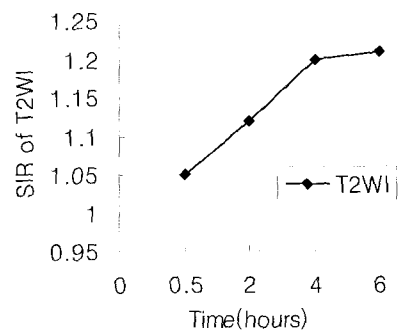


Fig. 3. Signal intensity ratio changes in T2WI.

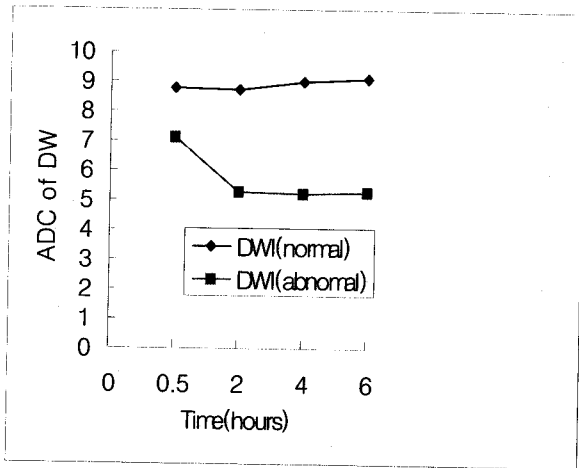


Fig. 4. Apparent diffusion coefficient(ADC) changes of DWI measured in normal and abnormal ischemic brain regions.

확산강조영상에서 시간의 변화에 따른 병변과 정상 부위의 현성확산계수(ADC)를 수치로 보여주고 있다 (Fig.4). ADC ratio를 시간의 변화에 따라 보여주는데 4시간과 6시간 영상에서 ADC ratio가 가장 낮은 것을 알 수 있었다. ADC ratio가 T2 신호강도비에 비해 통계적으로 훨씬 중요하며, 이는 확산강조영상에서 고신호강도로 보이던 우측 회백질부위가 뇌경색이 일어난 영역임을 알 수 있고, 이 부위는 물의 확산이 감소됨을 의미한다.

2. MR 영상과 조직학적 소견과의 연관관계

뇌경색 유발후 각 시간간격으로 2-5마리씩의 토끼를 희생시켜 뇌조직을 얻었다. 시간간격으로 조직편을 얻고자 한 것은 뇌경색의 각 시기별의 MR영상에 차이가 나타남을 연관지어 보기 위함이었다. Fig. 1 에서 뇌경색 6시간때 얻은 확산강조영상에서 우측반구의 전체에 뇌경색에 의한 강한 고신호강도가 보이고 있으나, T2 강조영상에서는 우측심부회백질에 약한 고신호강도가 보이고 피질은 약간 부종을 띠고 있다.

뇌경색 6시간에 얻은 조직에서 육안적으로 약간의 종창이 관찰되었으나 광학현미경적으로는 이상소견을 발견할 수 없었다.

그러나 투과 전자현미경사진(Fig. 5)에서는 신경망(neuropil)의 종창과 공포화 (vacuolization), 축삭의 부종, 신경교세포내의 수포성변화와 늘어난 미토콘드리아(mitochondria)등을 볼 수 있었다. 뇌혈관에서는 비교적 온전한 형태의 기저막과 혈관 내피세포를 볼 수 있었으며, 이는 바로 세포성부종의 소견을 나타내며 T2 강조영상 및 확산강조영상의 고신호강도 부위와 일치하였다.

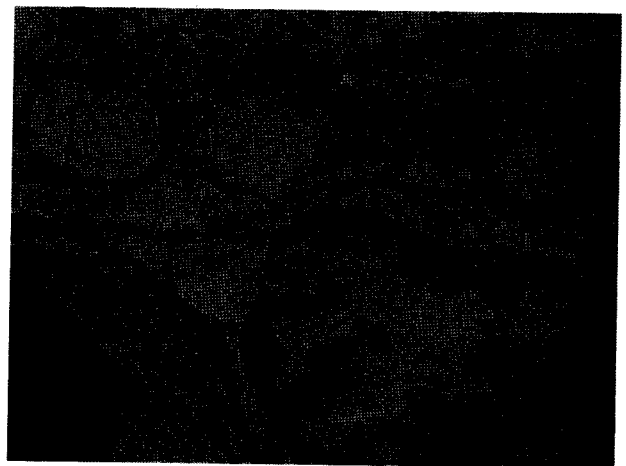


Fig. 5. Electromicroscopic findings in the right MCA territory area of 6 hours postmortem rabbit brain tissue. There was swelling and vacuolization of neuropil, edema of axon, vesicular changes of glial cell, increased mitochondria, and intact basement membranes and endothelium of vessels.

IV. 고 찰

MR영상기법을 이용한 6시간이내의 조기 허혈증의 영상진단에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 중 하나가 확산강조영상기법으로써 이는 세포내·외 공간에서 물의 확산현상이 변화하는 것을 영상으로 관찰하기 위한 방법이다.

확산강조영상은 일반적으로 사용하는 스핀에코 펄스 연쇄에 한쌍의 강력한 경사자계를 삽입하여 분자의 미세한 힘의 열 병진 운동(Brown운동), 즉 확산에 의한 비결집 위상변위로 생기는 신호 감소를 극대화하여 영상화할 수 있고, 생체 내에서 확산 과정을 평가할 수 있는 방법으로 현재까지는 MR영상이 유일하고 여러 질환들에서 임상 적용이 증가하는 추세이다³⁾. 뇌경색의 초기에 발생하는 세포독성부종은 세포가 팽창함에 따라 세포내부공간이 늘어나고 세포외부공간은 감소함으로써 물분자의 확산이 어려워지는 상태이기 때문에 MR 확산강조영상을 이용하면 뇌경색을 초기에 진단할 수 있다.

에코평면영상 기법은 다른 펄스 파형에 비하여 뇌척수액 및 뇌조직자체의 움직임에 의한 signal contamination이 적고 빠른 영상획득이 가능하며 여러 개의 값(value)를 신속하게 모아서 계산이 가능한 장점이 있어 확산강조영상 획득에 이용되고 있다. 그러나 하천막 병변(infratentorial lesion), 부비동 근처의 하전두엽 및 측두엽의 병변은 자화율 인공물(susceptibility artifact) 등으로 인하여 영상의 질(quality)면에 있어서 떨어지는 단점이 있다^{7,13}.

급성 뇌경색 병변과 같이 현성확산계수가 감소한 부위는 DWI에서는 고신호강도를, 화소별 ADC를 영상화한 ADC map에서는 저신호강도를 나타낸다. ADC map은 경사계수기(b value)가 서로 다른 일련의 DWI를 얻어서 화소별 ADC를 수학적으로 계산하여 영상을 얻는다. Moseley 등³⁾이 고양이의 한쪽 중뇌동맥을 폐쇄시킨 후 시행한 실험에서 1시간 이내의 초급성 뇌경색의 병리변화를 찾는데 있어서 T2WI보다 DWI가 훨씬 민감하다는 사실을 처음 보고한 이후로 실제 임상에서 MR T2강조영상이나 CT상에서 나타나지 않는 초급성 뇌경색 병변을 DWI로 진단할 수 있다는 보고가 있었고^{10,11,9)}, 본 연구에서도 fast 스핀에코 T2영상에서 보이지 않던 병변이 DWI에서 보였던 경우가 19에 있었다.

30분인 초기의 확산강조영상에서 보이는 고신호강도의 병변은 경색을 의미하는 것이 아니라 허혈조직을 나타내는 것으로, Mintorovitch 등은 쥐를 대상으로

로 한 연구에서 초기의 확산강조영상 이상 부위는 혈류결찰 33분후에 재관류(reperfusion)에 의해 가역적으로 될 수 있다는 것을 보여 주었다^{12,13,14)}.

저자들은 허혈성 뇌경색의 조기진단 방법으로 에코평면영상 기법을 이용한 확산강조영상을 동물실험을 통해 시간차에 의한 확산강조영상의 변화를 확인하고 이를 조직학적으로 확인하고자 실험하였다.

조직학적으로 급성뇌경색은 수분 후에 신속하고 진행적인 mitochondrial oxidative phosphorylation의 장애를 가져오고 고 에너지인산(high energy phosphates)의 손실과 무기질인산(inorganic phosphate)과 젖산(lactate)의 증가를 야기시킨다. 이러한 대사 장애가 glial membrane과 neuronal membrane Na⁺/K⁺ transport failure를 촉진하고 세포외에서 세포내로 Na⁺과 수분의 이동을 가져온다^{3,15,16)}. 수분의 세포내 이동과 이로 인한 세포팽창에 의하여 조기 뇌허혈에서 ADC ratio가 감소한다^{5,17)}.

본 실험에서 4시간과 6시간 영상에서 ADC ratio가 가장 감소하였는데 이는 Pierpaoli 등⁵⁾의 현성확산계수차가 3시간에 최대라고 한 것과 유사한 결과이며, 초기의 확산강조변화는 허혈부위내에 감소된 확산계수를 가지는 물분자의 축적을 반영한다. 반면에 T2강조영상은 초기에서는 이상부위를 볼 수가 없었고, 따라서 세포독성부종을 감지할 수 없었다. 육안적 비교분석에 의해 확산강조영상이 T2강조영상보다 초급성 허혈성경색을 진단하는데 더욱 우수함을 알 수 있었고, 조직학적으로 광학현미경상에서는 큰 변화가 없었으나 전자현미경상에서는 시간이 지날수록 세포성부종의 소견인 신경망의 종창과 공포화, 축삭의 부종, 신경교종내 수포성 변화와 늘어난 미토콘드리아 등과 함께 온전한 형태의 기저막과 혈관내피세포를 볼 수 있었다.

본 연구 결과를 바탕으로 향후 결찰전후에 조영제 주입에 의한 관류(perfusion) MR영상을 얻어 혈류 역동학적 변화를 관찰하면 가역적인(reversible) 허혈증과 비가역적인(irreversible) 허혈증의 구분 등 뇌허혈증의 병태생리를 분석하는데 도움이 될 것으로 보인다.

V. 결 론

토끼를 대상으로 뇌경색을 유발시킨 후 30분의 확산강조영상에서 반대쪽 정상부위보다 병변부위에서 95%가 고신호로 관찰되었고, 시간이 경과할수록 고신호 및 병변부위의 크기도 증가하였다. 현성확산계수비는 4시간과 6시간 영상에서 가장 낮아 허혈부위내에 물분자의 축적을 나타내었다. 또한 실험토끼를 희생시킨 후 경색부위를 절단하여 조직학적검사와 투과 전자현미경의 관찰에서는 MR영상과 전자현미경상의 조직병리학적 소견과 일치하였다.

에코평면기법을 이용한 6시간이내의 초급성 허혈성 뇌경색의 진단에서 확산강조영상이 T2강조영상보다 더욱 명확히 진단할 수 있고, 급성 뇌경색의 발현시기를 구분 및 유추 가능하며, 조기 병변의 영상화라는 측면에서 조직학적인 근거를 생각해 볼때 임상에서 더욱 유용하게 사용되어질 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bryan RN, Levy LM, Whitiow, et al. Diagnosis of acute cerebral infarction : comparison CT and MR imaging. *AJNR* 1991 ; 12 : 611-620
2. Osborn AG ; Diagnostic neuroradiology. St. Louis : Mosby, 1994 ; 344-349
3. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke : correlation with T2-weight ed and magnetic susceptibility enhanced MR imaging in cats. *AJNR* 1992 ; 11 : 423-429
4. Bihan DL, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging : Clinical applications. *AJR* 1992 ; 159 : 591-599
5. 최수정, 최충관, 김재균, 김정훈 등 ; 조기 허혈성 뇌경색 : 확산강조영상과 현성확산계수영상의 비교. *대한방사선의학회지* 1998 ; 39 : 21-27
6. Hatashita S, Hoff J ; Biomechanics of brain edema in acute cerebral ischemia in cats. *Stroke* 1988 ; Vol 19(1) : 91-97
7. Mintorovitch J, Moseley ME, Weinstein PR et al ; Comparison of diffusion and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reper fusion in rats. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991 ; 18 : 39-50
8. Marks MP, de Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW et al : Acute and chronic stroke : navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996 ; 199 : 403-408
9. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P et al : Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995 ; 37 : 231-241
10. Minesmatsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fiandaca MS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992 ; 42 : 235-240
11. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al : Hyperacute stroke : evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1996 ; 199 : 391-401
12. Luft JH : Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophys Biophys Biochem Cytol* 1961 ; 9 : 409-417
13. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, Greene GM, Ryals TJ, Sato Y ; MR imaging of cerebral ischemia : findings in the 24 hours. *AJNR* 1991 ; 12 : 621-629
14. Pierpaoli C, Righini A, Linfante I, Tae-Cheng JH, Alger JR, Diehiro G ; Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia : diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. *Radiology* 1993 ; 189 : 439-448

15. Helpern JA, Dereski MO, Knight RA, Ordigu RJ, Qing ZX ; Histopathologic correlations of nuclear magnetic resonance imaging parameters in experimental cerebral ischemia. Magn Reson Imaging 1993 ; 11 : 241-246
16. Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA ; Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. Stroke 1992 ; 23 : 746-754
17. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, et al ; Cytotoxic brain edema : assessment with diffusion-weighted MR imaging. Radiology 1992 ; 185 : 687-690