

외상성 뇌손상 환자에서 미만축삭손상의 확산텐서영상을 이용한 분석 — 증례보고 —

한림대학교 의과대학 재활의학교실, ¹예수병원 사회사업과

최형종 · 강종구¹ · 안승호 · 온석훈 · 정광익 · 유우경

Analysis of Diffuse Axonal Injury Using Diffusion Tensor Imaging in Traumatic Brain Injury Patients

Hyung Jong Choi, M.D., Jong-Gu Kang, MSW¹, Seung Ho Ahn, M.D., Suk Hoon Ohn, M.D., Kwang-ik Jung, M.D., Ph.D. and Woo-Kyoung Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hallym University College of Medicine, ¹Department of Social Worker, Presbyterian Medical Center

Disruption of the cytoskeletal network and axonal membranes characterizes diffuse axonal injury (DAI) after traumatic brain injury. Histologic abnormalities seen in DAI hypothetically decrease the diffusion along axons and increase the diffusion in directions perpendicular to them. We tested this hypothesis by measuring the diffusion characteristics of traumatized brain tissue with use of diffusion tensor imaging (DTI). Two patients with traumatic brain injuries and five control subjects were studied with DTI. Mechanisms of change in fractional anisotropy maps of DTI were explored using an eigenvalue analysis of the diffusion tensor. Axial diffusivity (λ_1) were decreased and radial diffusivity $((\lambda_2 + \lambda_3)/2)$ were increased in both caudal middle frontal gyri, pars orbitalis gyri, fusiform gyri, parahippocampal gyri (patient 1), caudal middle frontal gyri, precentral gyri, middle temporal gyri (patient 2). Both axial and radial diffusivity were increased in most of the frontal lobe gyri. We applied new analytic methods for DAI in traumatic brain injury. (Brain & NeuroRehabilitation 2010; 3: 111-116)

Key Words: diffuse axonal injury, diffusion tensor imaging, traumatic brain injury

서 론

외상성 뇌손상의 주요 병태생리는 뇌좌상으로 인한 국소적 출혈과 미만축삭손상으로 잘 알려져 있다.¹ 미만축삭손상은 회전력이 동반된 가속과 감속의 결과로 일어나는 축삭의 신전과 파열에 의한 연결성의 단절에 의한 것으로¹ 주로 대뇌반구의 백질과 회백질 경계부위, 중뇌, 뇌교, 뇌량 등에서 많이 발생하며 고식적인 뇌자기공명영상에서 고강도신호로 관찰되지만 단지 30~50%만이 확인될 수 있다.²

뇌백질은 뇌회백질과는 다르게 축삭들이 일정한 방향으로 배열되어 있어 물분자들이 일정한 방향으로 확산되는 비등방성(anisotropy) 방향성이 존재하며, 확산텐서영상(diffusion tensor imaging)은 이러한 뇌백질의 특성을 영상화한 방법으로 뇌백질의 특성을 이해하는 데 도움이 된다.³ 이러한 확산텐서영상을 이용하여 Han 등⁴은 미만축삭손상을 가진 피질척수로의 회복에 대해 증례보고를 하였으며, Arfanakis 등⁵은 외상성 뇌손상 환자에서 분할 비등방도(fractional anisotropy; FA)가 뇌량, 내포(internal capsule), 외포 등에서 감소되어 있음을 보고하였다. 그러나 대부분의 연구들이 특정 관심영역(region of interest; ROI)에서 분할비등방도를 확인하는 방법으로 보고를 하였으나, 이는 외상에 의한 전체 뇌손상의 정도를 확인하는데 매우 제한적이다. 최근에는 축삭산도와 방사확산도를 구분하여 신경의 병태생리를 구분하고자 하는 시도가 이루어지고 있는데⁶ 아직 전체 백색질을 대상으로 시도된 바는 없는 실정이다.

접수일: 2009년 8월 19일, 1차 심사일: 2009년 9월 4일
2차 심사일: 2009년 9월 28일, 3차 심사일: 2009년 10월 17일
4차 심사일: 2009년 10월 21일, 게재승인일: 2009년 10월 26일
교신저자: 유우경, 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지
☎ 431-070, 한림대학교 성심병원 재활의학과
Tel: 031-380-3860, Fax: 031-380-3864
E-mail: woogy@hallym.ac.kr

이에 저자들은 외상성 뇌손상 환자에서 확산텐서영상을 통하여 전체 뇌피질의 각 이랑들을 특정 관심영역으로 하여 이랑과 연결되는 신경 섬유로의 축삭산도와 방사학 산도를 확인하고 정상과 비교함으로써 기존의 고식적인 뇌자기공명영상에서 찾을 수 없었던 영역에서도 이상소견을 발견할 수 있어서 이를 보고하고자 한다.

중 례

1) 대상환자

(1) 환자 1

48세 남자 환자로 2008년 10월 14일 자동차 사고로 인한 의식변화와 혈흉, 다발성늑골골절을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 당시 시행한 컴퓨터뇌단층촬영에서 소량의 지주막하출혈, 뇌실내출혈 외에 특별한 소견보이지 않았고, 신경학적 검사상 의식은 혼미한 상태로 글라스고우 혼수 척도 점수(눈뜨기 4, 언어반응 1, 운동반응 2)는 7점으로 관찰되었고 통증자극에 상지와 하지는 모두 신전

되는 제뇌자세(decerebrate posture)를 보였다. 그 후 촬영한 뇌확산강조영상에서 양측 전두엽, 좌측 측두엽, 뇌량의 팽대부, 뇌교에 국소적이고 미세한 고신호강도 소견이 관찰되었고(Fig. 1), 본과로 전과되어 2009년 1월 확산텐서영상을 촬영하였다. 운동치료, 작업치료, 약물치료 등의 포괄적 재활치료 후 시행한 한국형 간이 정신 상태 검사상 10점, 도수 근력 검사상 우측 상, 하지는 중력이 있는 상태에서 어느 정도 저항을 이겨낼 수 있는 정도였고 좌측 상, 하지는 중력을 제거한 상태에서 약간의 능동적 관절운동이 나타났고 기능 평가 항목상 최소한의 도움을 얻어 기립이 가능한 상태로 호전되어 타병원으로 전원하였다.

(2) 환자 2

51세 남자 환자로 2008년 10월 9일 작업도중 8 m 높이에서 낙상으로 인한 의식변화와 복강내출혈, 좌측 주관절, 완관절, 골반뼈 골절을 주소로 응급실 내원하였다. 내원 당시 시행한 컴퓨터뇌단층촬영에서 양측 전두엽의 미세한 경막하출혈 소견 외에 특별한 소견을 보이지 않았으나, 신경학적 검사상 의식은 혼미한 상태로 글라스고우 혼수

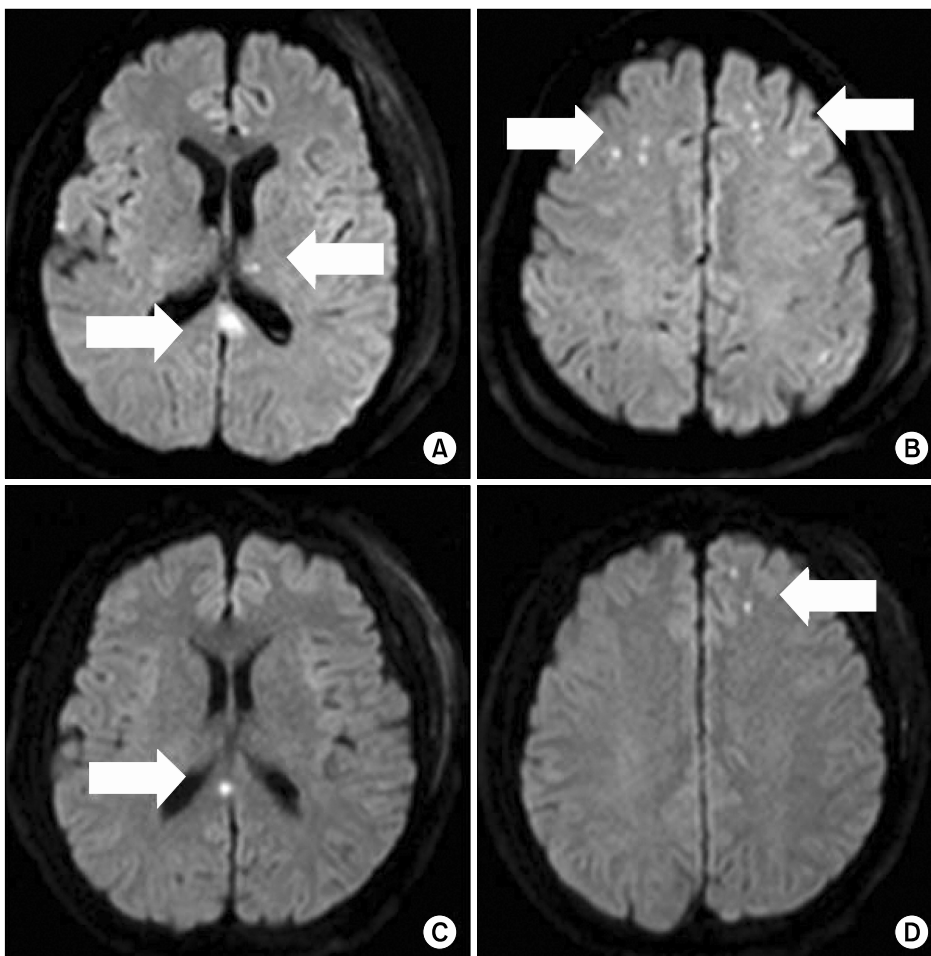


Fig. 1. Brain MRI on admission. The diffusion weighted image showed high signal intensity lesion in left thalamus, both frontal lobe, splenium of corpus callosum (Patient 1: A, B), splenium of corpus callosum, left frontal white matter (Patient 2: C, D).

척도 점수(눈뜨기 1, 언어반응 1, 운동반응 5)상 7점으로 관찰되었고 통증 자극에 국소적 반응이 보였다. 그 후 촬영한 뇌확산강조영상(Diffusion Weighted Image)에서 좌측 전두엽, 뇌량의 팽대부, 우측 후뇌교에 국소적이고 미세한 고신호강도 소견이 관찰되었고(Fig. 1), 본과로 전과되어 2009년 1월 확산텐서영상을 시행하였다. 운동치료, 작업치료, 약물치료 등의 포괄적 재활치료 후 시행한 한국형 간이 정신 상태 검사상 12점, 도수 근력 검사상 우측 상지와 양측 하지는 중력이 있는 상태에서 어느 정도 저항을 이겨낼 수 있는 정도였고 좌측 상지는 약간의 움직임 정도만 관찰되는 상태로 호전되었으며 기능 평가 항목상 최소한의 도움을 얻어 20 m 정도 보행이 가능한 상태로 호전되어 타병원으로 전원하였다.

2) 확산텐서영상 획득 및 분석

확산텐서영상은 Synergy-L Sensitivity Encoding (SENSE) head coil이 부착된 1.5-T Gyroscan Intera system (Philips Medical System, Best, Netherlands)을 이용하여 얻었고 이 확산텐서영상은 single shot spin echo planar imaging (EPI) sequence를 사용하였으며 32방향에서 각각 55개의 단면을 얻었다(매트릭스: 128×128 , 영상 범위(Field of View; FOV): 22 cm, 반복시간(repetition time; TR)/에코시간(echo time; TE): 3,000/50 ms, 확산 민감 기울기 (b-value): 800 s/mm^2 , 절편 두께(slice thickness): 2 mm). T1 강조영

상은 Turbo field echo pulse sequence를 이용하여 1 mm 간격으로 160장의 영상을 얻었다(매트릭스: 256×256 , 영상 범위(Field of View; FOV): 23 cm, 반복시간(repetition time; TR)/에코시간(echo time; TE): 20/4.6 ms, 절편 두께(slice thickness): 1 mm).

특정 관심지역에 대한 정확한 정보를 얻기 위해 얻어진 T1 영상을 FreeSurfer 분석 프로그램(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)을 이용하여 분석하였다. 머리 움직임에 대한 교정과 평균화 과정 및 신호 강도의 불일치에 대한 정상화 과정 등의 전처리를 시행하였다. 각 이량으로 나누어 피질과 백색질의 정보를 얻은 후 이 정보를 확산텐서영상 공간으로 옮겨와 각 이량에서 시작하는 섬유 다발의 정보를 MedINRIA 프로그램(<http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA>)을 이용하여 분할비등방도(fractional anisotropy; FA), 현성확산계수(apparent diffusion coefficient; ADC)와 세 방향의 고유치(eigenvalue; λ_1 , λ_2 , λ_3)의 값을 각각 구하여 대조군(정상인) 5명의 평균값과 비교하였다. 대조군은 남자 3명, 여자 2명으로 구성되어 있었고 평균연령은 49 ± 9.27 세로 환자군과 차이가 없었다.

3) 결과

전체 뇌 이량을 합쳐서 분석하였을 때 환자군은 대조군에 비해 분할비등방도는 감소(환자 1: 0.356 ± 0.010 , 환자 2: 0.355 ± 0.030 , 대조군: 0.379 ± 0.013) 되어 있고 현성확

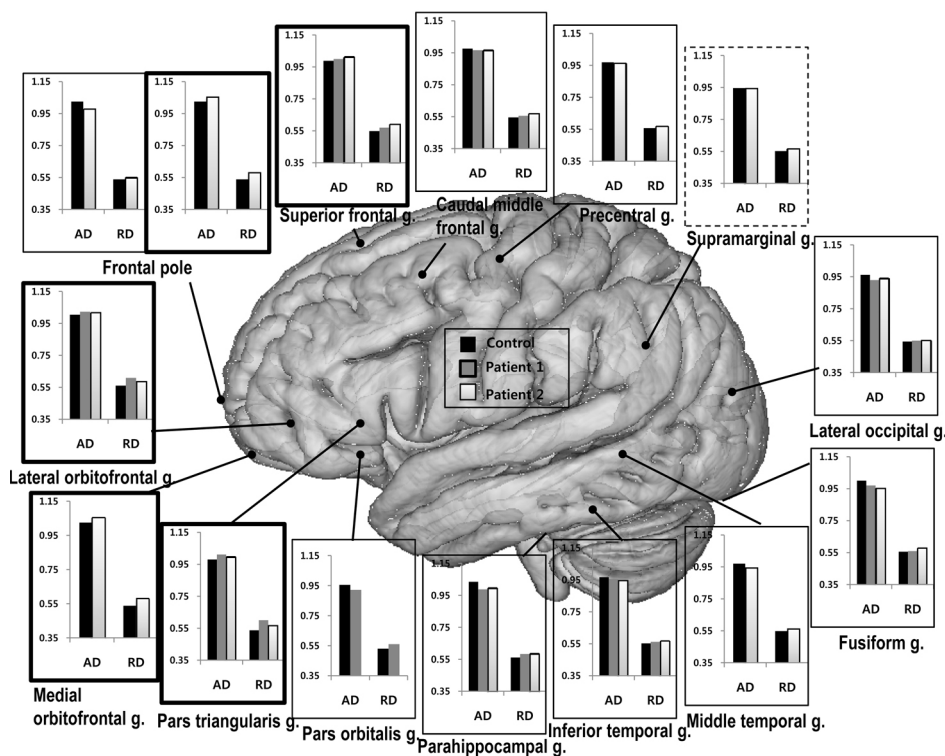


Fig. 2. Comparison of diffusion characteristics between five controls and two traumatic brain injury patients; left hemisphere. Thin outline represents diffuse axonal injury showing decreased AD and increased RD. Thick outline represents diffuse axonal injury showing both increased AD and RD. Dotted outline represents demyelination showing increased RD without change in AD. AD: axial diffusivity, RD: radial diffusivity, Axial parameter unit: mm^2/sec .

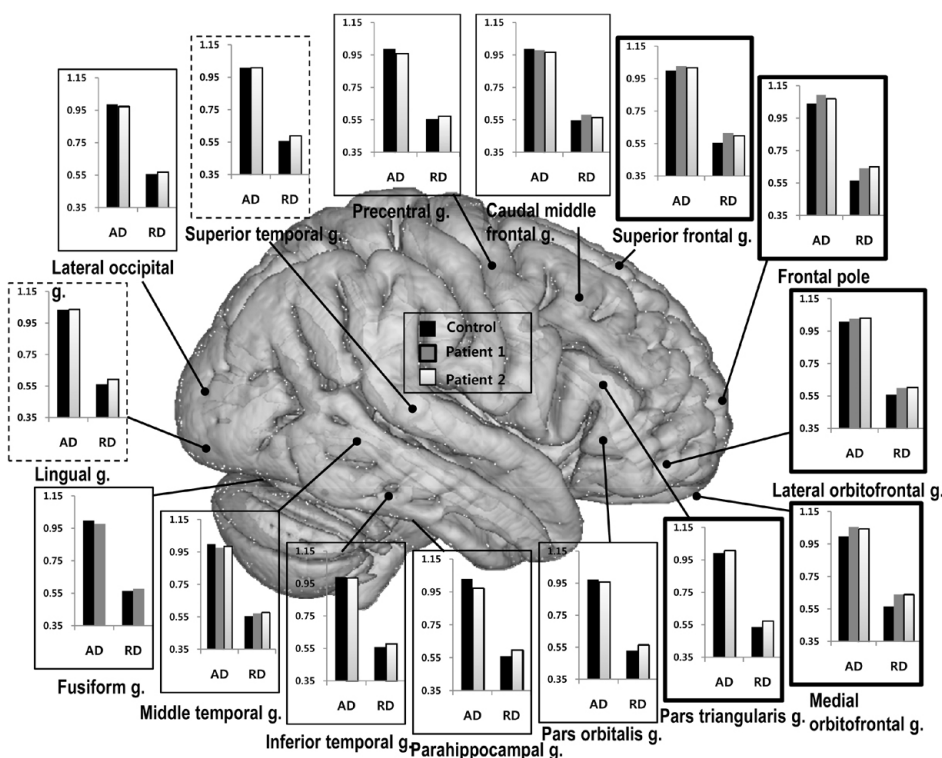


Fig. 3. Comparison of diffusion characteristics between five controls and two traumatic brain injury patients; right hemisphere. Thin outline represents diffuse axonal injury showing decreased AD and increased RD. Thick outline represents diffuse axonal injury showing both increased AD and RD. Dotted outline represents demyelination showing increased RD without change in AD. AD: axial diffusivity, RD: radial diffusivity, Axial parameter unit: mm^2/sec .

산재수는 증가(환자 1: 2.134 ± 0.077 , 환자 2: 2.181 ± 0.084 , 대조군: 2.105 ± 0.039)된 소견을 보였다.

각각의 이랑의 고유치 값 분석에서 볼 때 환자 1은 양측 후중간전두이랑(caudal middle frontal gyrus), 안와부이랑(pars orbitalis gyrus), 방추상이랑(fusiform gyrus), 부해마이랑(parahippocampal gyrus), 좌측 외측후두이랑(lateral occipital gyrus), 전두극이랑(frontal pole gyrus), 하부측두이랑(inferior temporal gyrus), 우측 중간측두이랑(middle temporal gyrus)에서는 축확산도(Axial diffusivity, λ_1)는 감소되어 있고 방사확산도(Radial diffusivity, $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$)는 증가되는 경향이 있었다. 또한, 양측 상전두이랑(superior frontal gyrus), 외측안와전두이랑(lateral orbitofrontal gyrus), 좌측 삼각부이랑(pars triangularis gyrus), 우측 내측안와전두이랑(medial orbitofrontal gyrus), 전두극이랑(frontal pole gyrus) 등의 대부분의 전두엽 부위와 연결된 신경 섬유로의 축확산도와 방사확산도가 같이 증가되는 경향을 보이고 있었다. 그리고 우측 상부측두이랑(superior temporal gyrus), 혀이랑(lingual gyrus) 부위와 연결된 신경 섬유로는 축확산도는 큰 차이가 없고 방사확산도만 증가되는 경향을 보였다. 또한, 환자 2는 양측 후중간전두이랑(caudal middle frontal gyrus), 중심전이랑(precentral gyrus), 중간측두이랑(middle temporal gyrus), 하부측두이랑(inferior temporal gyrus), 외측후두이랑(lateral occipital gyrus), 좌측 방추상이랑(fusiform gyrus), 부해마

이랑(parahippocampal gyrus)에서는 축확산도는 감소되어 있고 방사확산도는 증가되는 경향이 있었다. 또한, 양측 상전두이랑(superior frontal gyrus), 외측안와전두이랑(lateral orbitofrontal gyrus), 내측안와전두이랑(medial orbitofrontal gyrus), 전두극이랑(frontal pole gyrus), 삼각부이랑(pars triangularis gyrus) 등에서 환자 1과 비슷한 경향으로 대부분의 전두엽 부위와 연결된 신경 섬유로의 축확산도와 방사확산도가 같이 증가되는 경향을 보이고 있었다. 그리고 좌측 모서리위이랑(supramarginal gyrus) 부위와 연결된 신경 섬유로는 축확산도는 큰 차이가 없고 방사확산도만 증가되는 경향을 보였다(Fig. 2, 3).

고 찰

외상성 뇌손상은 일차적으로 뇌에 충격이 가해지는 순간에 가속과 감속에 의한 전단력과 회전력에 의한 미만축삭손상과 뇌좌상에 의한 뇌출혈과 밀접한 관계가 있다. 축삭손상의 기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 축삭형질 절단으로 인한 축삭부종과 축삭 운반 및 전달의 장애가 오기 때문으로 생각되고 있다.⁷ 뇌손상의 중증도에 따라 육안으로 확인할 수 있는 국소적 병변이 발생할 수 있지만, 주로 현미경적인 경향이 있어 자기공명영상과 같은 일반적인 검사방법으로는 발견할 수 없을 정도로 작은 경우가 많다.⁸ 이런 종류의 현미경적인 미세병변은 일반적인

방사선학적 검사상 특이소견이 없는 데도 임상적으로는 신경학적, 인지적 결손들이 나타날 수 있다.⁹ 따라서 이러한 미만축삭의 손상여부를 정확히 알아내는 것이 신경학적, 인지적 결손의 원인에 대한 감별 진단과 치료 및 예후 예측에 중요하다. 최근 확산텐서영상을 이용한 미세손상의 병태생리를 확인하고자 하는 연구^{4,5}들이 보고되고 있다. 확산텐서영상을 통해 얻어진 확산 비등방성 정도에 대한 정량적인 정보는 조직의 구조적인 치밀성이나 배열 정도를 나타내며 어떤 원인에서 조직이 손상되고 본래 정렬 상태가 흐트러지게 되면 물분자의 확산은 여러 방향으로 더 자유롭게 되고 비등방성은 감소하게 된다.¹⁰ 이러한 정보로 여러 질환에서 기존의 영상정보로는 감지할 수 없었던 미세한 조직의 변화를 알 수 있다.

최근에는 이러한 신경의 미세 변화를 축확산도와 방사확산도로 구분하여 확인하려는 시도가 이루어지고 있다. 확산텐서는 타원체 형태를 띠며, 이러한 타원체는 서로 직각을 이루는 세 방향의 벡터(λ_1 , λ_2 , λ_3)로 표현할 수 있다. 세 방향의 벡터 중 λ_1 이 가장 크면서 신경섬유에 수평이고, 이와 수직을 이루는 것이 λ_2 와 λ_3 이다. 벡터의 비에 따라 물분자 확산의 비등방성은 달라지는데, λ_2 , λ_3 에 비해 λ_1 의 크기가 커질수록 비등방성은 증가하게 된다.¹¹ 축삭의 손상 혹은 손실은 축확산도가 좀 더 명확한 지정표로써 의미를 가진다.¹⁰ 일반적으로는 미만축삭손상에서 축삭막의 부정렬은 뉴런의 주된 축삭의 평행한 정도를 제한하므로 축확산도가 감소될 것을 예상할 수 있고, 여러 연구에서 비슷한 결과들이 보고되었다.^{6,10} 또한, 이차적으로 축삭원형질 이동의 악화, 세포기관의 축적으로 인해 국소적 부종, 축삭 기둥의 확장을 유발하여 축확산도의 감소를 더욱 유발하게 된다. 그리고 소멸되는 뉴런의 막이 퇴화되면서 축삭의 수직방향으로 확산도의 제한이 감소되므로 방사확산도가 증가하게 되고 이로 인해 비등방성이 감소하게 된다.⁵ 하지만 축확산도가 미만축삭손상에서 오히려 증가됨을 보고하기도 하였는데,¹² 이는 만성기 외상성 뇌손상에서 복셀의 압축(packing)의 감소를 반영하거나 또는 뇌피질 섬유로의 교차부위에서 긴밀도(coherence) 손실의 결과로 나타날 수 있다고 하였다.¹³ 본 연구에서는 미만축삭손상으로 생각되는 두 가지 형태의 고유치값 결과를 모두 보였다. 축확산도가 감소하고 방사확산도가 증가한 부분은 뇌의 전체 영역에 광범위하게 나타났다으며 대개는 긴 신경다발과 관련이 있는 양상을 보였다. 반면에 축확산도와 방사확산도가 모두 증가한 경우는 손상이 심한 주로 전두엽과 관련된 신경섬유로와 관련이 있었으며 발병초기 시행한 뇌확산강조영상에서 고신호강도 소견 영역과도 연관성이 있을 것으로 생각된다. 또한,

축확산도의 감소에서 오히려 증가로 되어가는 변화는 미만축삭손상의 심한 정도를 반영하는 하나의 지표로도 생각할 수 있다.

수초화는 방사확산도에서 중요한 조절역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 Song 등¹⁴의 연구에 의하면 탈수초화 시킨 쥐의 뇌피질에서 축확산도와 방사확산도를 측정하였는데 수초의 결핍은 방사확산도를 증가시키지만, 축확산도의 영향은 중요하지 않은 것으로 보고하고 있다. 또한, 다발성 경화증 환자에서의 뇌피질 역시 탈수초화 병변으로 인한 방사확산도가 증가함을 확인할 수 있었고, 그 후 다른 연구들에서도 비슷한 결과를 보이고 있다.¹⁰ 본 연구에서도 상부측두이랑, 모서리위이랑, 혀이랑 등에서 위와 같은 경향이 관찰 되었다.

본 연구의 제한점으로는 집단 군의 수가 적어 축확산도와 방사확산도의 차이를 통계적 유의성을 찾지 못하고 증가 혹은 감소 등의 경향을 확인하여 기술하였다는 점으로 추후 더 많은 환자군과 대조 연구가 필요할 것으로 생각된다.

확산텐서영상은 조직의 비등방성을 나타낼 수 있는데 특히 뇌백질이 이러한 비등방성을 가지고 있어 기존의 자기공명영상에서는 나타내기 어려운 백질의 병변을 진단할 수 있고, 비등방성 정도를 측정할 수 있으므로 병변의 정도를 나타낼 수도 있다. 이와같은 점은 기존의 방사선 검사에서 얻을 수 있는 단순한 해부학적 정보 이외에 백질의 병변에 의한 변화를 보다 잘 알아낼 수 있다. 외상성 뇌손상 환자에서 확산텐서영상을 실시하여 축확산도와 방사확산도 변화양상의 특성을 이용하여 분석한 결과 고식적 뇌자기공명영상에서 보이는 전두엽 병변 부위에서는 축확산도와 방사확산도가 모두 증가하고 그외 특정부분에서는 축확산도는 감소하고 방사확산도는 증가하는 소견으로 보아 미만축삭손상은 고식적 뇌자기공명영상에서 확인될 수 병변 혹은 심한 정도의 손상에서는 축확산도와 방사확산도가 모두 증가하고 병변이 미세하거나 작은 경우 축확산도는 감소하고 방사확산도는 증가하는 병태생리를 가지는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:1461-1471
- 2) Lee JW, Choi CG, Chun MH. Usefulness of diffusion tensor imaging for evaluation of motor function in patients with traumatic brain injury: three case studies. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21:272-278

- 3) Neil J, Miller J, Mukherjee P, Huppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:543-552
- 4) Han BS, Kim SH, Kim OL, Cho SH, Kim YH, Jang SH. Recovery of corticospinal tract with diffuse axonal injury: a diffusion tensor image study. *Neuro Rehabilitation.* 2007;22: 151-155
- 5) Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:794-802
- 6) Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med.* 2006;55:302-308
- 7) Nortje J, Menon DK. Traumatic brain injury: physiology, mechanisms, and outcome. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:711-718
- 8) Cecil KM, Lenkinski RE, Meaney DF, McIntosh TK, Smith DH. High-field proton magnetic resonance spectroscopy of a swine model for axonal injury. *J Neurochem.* 1998;70: 2038-2044
- 9) Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, Hurst RW, Kauder DR, Gennarelli TA, Alburger GW. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15: 1583-1589
- 10) Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4:316-329
- 11) Thomalla G, Glauche V, Koch MA, Beaulieu C, Weiller C, Rother J. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage.* 2004;22:1767-1774
- 12) Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007;130:2508-2519
- 13) Vernooij MW, de Groot M, van der Lugt A, Ikram MA, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, Breteler MM. White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *Neuroimage.* 2008;43:470-477
- 14) Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin SJ, Sun SW, Cross AH, Armstrong RC. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage.* 2005;26:132-140