



양동원·임은예

가톨릭대학교 의과대학 신경과

Diffusion Tensor Imaging in AD

Dong Won Yang, MD, Eun Ye Lim, MD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Diffusion tensor imaging (DTI) is a magnetic resonance imaging (MRI) technique which has been widely used for detection of white matter tract degeneration. Fractional anisotropy is a quantitative measure of the tissue directionality and reduced by changes in the tissue cytoarchitecture most likely due to subtle small-vessel alterations, demyelination of the axonal structures, and possibly gliosis. The mean diffusivity, a quantitative measure of the mean motion of water, is increased by loss of neurons, axons, and dendrites. Recently, DTI is investigated as a tool for early detection of Alzheimer's disease (AD) because white matter changes are found in early AD or prodromal AD stage. The aim of this paper is to introduce the basic concept of DTI and its usefulness for the early detection of micro-structural changes of AD brain. We also see its accuracy in diagnosis of MCI or AD from normal control and to determine whether this method could be a reliable biomarker for early diagnosis of AD.

Key Words: Diffusion tensor imaging, DTI, Fractional anisotropy, Mean diffusivity, Alzheimer's disease

서론

알츠하이머병은 치매의 가장 흔한 원인으로 베타아밀로이드단백의 생성과 축적으로 인한 노인판(senile plaque)의 형성과 염증반응의 활성화, 타우단백의 축적으로 인한 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle)의 형성, 지방의 과산화, glutamate 흥분독성, 세포자멸사(apoptosis)의 활성화 등 발병의 원인으로 알려져 있다. 신경세포의 미세관(microtubule)의 구조를 유지해주는 타우단백이 과산화되면 미세관으로부터 떨어져 나와 엉기면서 세포의 구조가 유지되지 못하고, 물질이동의 장애가 생겨 결국 신경세포가 사멸하게 된다. 베타아밀로이드단백과 타우단백의 축적은 치매가 발병하기 15-20년 전부터 이미 시작하는 것으로 알려져 있으며¹, 내후각피

질, 해마 등을 중심으로 회색질 및 백질의 손상이 임상 증상보다 먼저 나타나게 된다.

고해상도 MRI 상용으로 고품질의 뇌영상 자료 획득이 가능하고, 이를 이용한 다양한 뇌영상 분석기법이 발전하면서 이를 이용한 비침습적 방법으로 알츠하이머병 조기 진단을 하려는 노력이 활발히 시행되고 있다. 3D MRI를 이용하여 뇌 국소 용적을 측정할 수 있게 되면서 알츠하이머병의 특징적인 병리 소견이 존재하는 부위의 뇌 위축의 정도를 정량화할 수 있게 되었으며, 뇌영상 분석기법이 알츠하이머병의 early biomarker로 받아들여지고 있다. 뇌영상 분석기법을 알츠하이머병의 진단과 치료 효과에 대한 모니터링 방법으로 사용하려는 노력은 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)에서 적극적으로 시도되었다.² 이 연구는 환자들의 임상자료, 영상자료, 유전자자료 및 검체 자료를 종합하여 치매의 조기 진단 및 약물 임상 연구의 효과 판정의 지표로 사용하려는 연구이다.

저자는 뇌 미세구조의 변화를 조기에 알아볼 수 있는 확산텐서영상(Diffusion Tensor Imaging, DTI)에 대하여 알아보고 이를 이용하여 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment,

Dong Won Yang, MD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

TEL: +82-2-2258-6077 FAX: +82-2-599-9686

E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

MCI)와 알츠하이머병의 초기에 나타나는 구조적인 변화 양상을 측정할 수 있는지를 살펴본다. 또한 DTI가 알츠하이머병의 조기 진단과 치료의 효과를 모니터링 할 수 있는 biomarker로 사용가능 한지도 알아볼 것이다.

본 론

1. 뇌 확산텐서영상 (Diffusion Tensor Imaging)

알츠하이머병은 회색질을 침범하는 병으로 알려져 있었고, DTI 촬영기법 발견 이전의 연구는 대부분 뇌 피질의 회색질 손상의 정도에 대한 것들이다. 하지만 알츠하이머병 치매 환자의 뇌 부검 조건에서는 의외로 백질 손상이 자주 발견되고 이 원인으로는 왈러변성(Wallerian degeneration), 신경아교증(gliosis) 그리고 직접적인 축삭의 손상 등이 거론된다. 뇌 백질은 회색질에서 오는 축삭(axon)이 존재하는 곳으로서 각 회색질 간의 연결을 담당하며, 백질을 지나가는 여러 신경다발 중에는 인지기능과 관련되어 있는 연결섬유가 많으므로, 백질의 변성은 곧 인지기능의 장애와 관련 있다. 또한 회색질의 구조적인 손상 증거가 나타나기 이전에도 백질 변성이 발견되면서 백질에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있는데, 백질의 손상을 연구하기 위하여 DTI 영상 기법이 많이 이용되고 있다.

DTI는 경사자장을 이용하여 뇌 속의 물 분자의 확산 정도를 측정하여 영상을 얻는 방법으로, DTI의 parameter로 주로 FA (Fractional anisotropy)와 MD (Mean diffusivity) 값을 많이 이용하게 되는데, FA는 백질 신경섬유의 방향성을 뜻하는 값으로 0에서 1사이의 수치로 표시되며, FA값이 1에 가까울수록 한 방향으로 높은 방향성을 가진다는 것을 의미하고, 0에 가까울수록 방향성이 적다는 것을 의미한다. MD

는 물 분자의 확산성을 나타내는 값으로, 그 값이 높을수록 물 분자 확산이 활발히 일어나고 있다는 것을 의미한다.³ 뇌실의 뇌척수액에는 물만 존재하므로 물 분자의 이동이 자유로워 0에 가까운 FA값과 높은 MD 값을 가진다. 이와는 반대로 속섬유막(internal capsule) 같은 신경섬유가 밀집된 부분에서는 물 분자의 움직임이 제한되고 일정 방향을 가지게 되므로 높은 FA값과 낮은 MD 값을 가지게 된다(Fig 1). DTI를 이용한 분석 방법에는 분석을 하고자 하는 관심 영역에 손으로 ROI(Region of interest)를 그려서 값을 추출하고 이를 서로 비교하는 방법과, DTI를 일정한 틀(template)에 집어넣어 통계적인 방법으로 모든 DTI 값을 각 voxel 대 voxel로 분석하는 방법이 있다. 전자는 해마와 같은 작은 부분을 비교할 때 상용하기 좋으나, 시간이 많이 걸리고 검사자마다 ROI를 그리는 위치가 달라질 수 있다는 단점이 있다. 후자는 DTI를 voxel based morphometry(VBM)나 tract-based spatial statistics(TBSS) 방법을 이용하여 분석하는 것으로 최근에는 TBSS를 이용한 분석 방법이 많이 사용되고 있다.⁴ TBSS는 각각의 FA 영상에서 공통된 skeleton을 추출해내고 이 skeleton상의 DTI 값들을 컴퓨터를 이용하여 통계처리하여 결과치를 skeleton위에 나타내는 방법이다(Fig 2). 이는 많은 data를 동시에 처리하고 일부분이 아닌 skeleton상의 모든 데이터의 분석이 가능하며, 검사자간의 차이가 없다는 장점이 있다.

2. 경도인지장애와 알츠하이머병에서 확산텐서영상 이용

Müller 등은 amnesic MCI 환자들을 대상으로 DTI를 이

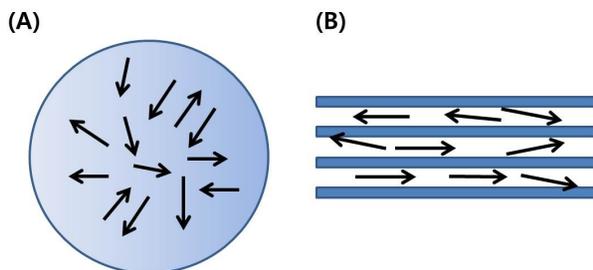


Figure 1. Fraction anisotropy(FA) indicates directionality of water. It has values between 0 and 1. In CSF (A) water moves freely without specific direction but in the internal capsule (B) water moves one direction due to the restriction of water movement by nerve fibers.

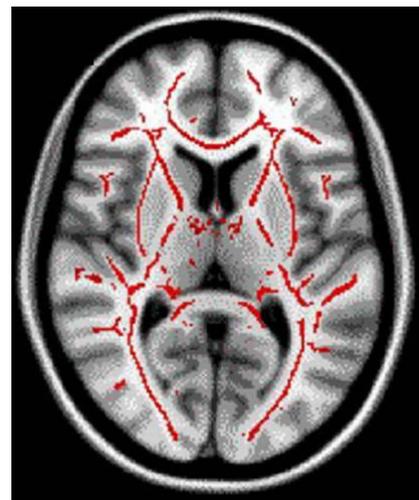


Figure 2. Tract-based spatial statistics(TBSS) FA map. Red color represents mean skeleton from FA images.

용하여 해마의 MD값으로 정상인과 감별할 수 있는 높은 민감도와 특이도를 가진 cut-off value를 제시한 바 있다. 이 연구에서 좌측 해마의 MD값이 알츠하이머병의 가능성을 예측하는데 있어 해마의 volumetry보다 민감한 방법임을 증명하였다.⁵ Fellgiebel 등은 MCI 환자와 알츠하이머병 환자에서 공통적으로 정상 대조군에 비해 뒤쪽대상회(posterior cingulate gyrus)에서 FA값의 변화가 있는 것을 발견했다. 이는 MCI에서 이미 알츠하이머병에서 보이는 정도의 백질 손상 소견을 발견할 수 있다는 것을 보여주는 것으로, DTI가 인지 기능 장애를 초기에 진단하는 데에 매우 민감한 방법이라는 것을 의미한다.⁶ Yoon 등은 DTI 분석 방법과 3D T1 MRI 영상을 이용한 VBM 분석을 비교하여 알츠하이머병에서 회색질의 변화보다 DTI로 발견되는 백질의 변화가 더 광범위하게 나타남을 보여주어 DTI를 이용한 방법이 치매의 조기진단 도구로서 사용 가능할 수 있음을 뒷받침하였다.⁷ DTI를 이용한 백질의 변화 측정 방법은 MCI 전단계인 주관적 인지 저하(subjective cognitive decline, SCD) 상태에서도 이미 나타나 SCD 환자들이 향후 인지기능의 악화가 될지 여부와 측두엽 위축 진행을 예측함에 있어 CSF 베타아밀로이드42보다 뛰어나다고 했다.⁸

Hong 등은 60세 이상의 알츠하이머병 환자, MCI 환자, 그리고 정상대조군을 대상으로 하여 DTI를 이용하여 세군 사이의 DTI 값의 변화를 알아보았다. 각 군의 FA값 및 MD값의 경우 알츠하이머병과 경도인지장애 환자군 간에 유의한 차이가 없었으나, 두 군과 정상 대조군의 FA값 및 MD값 사이에는 유의한 차이가 있었다(Fig. 3). 이 결과는 발병 수년 전부터 알츠하이머병에 해당하는 특징적인 병리소견이 MCI 환자에게 나타남을 시사하는 것이다. Receiver Operating Characteristic(ROC) curve를 이용하여 해마의 body와 뒤쪽대상회에서 측정된 FA 및 MD값을 이용하여 알츠하이머병 및

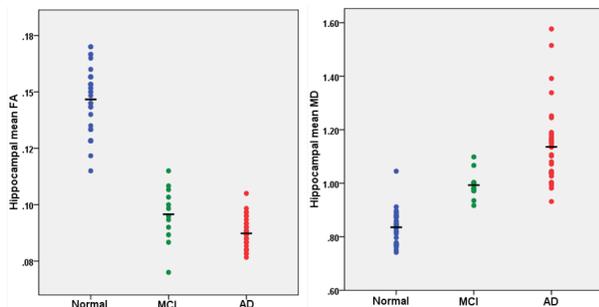


Figure 3. Fractional anisotropy(FA) and mean diffusivity(MD) of hippocampal body in normal, mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease(AD).

경도인지장애의 진단에 필요한 절단값(cut-off value)을 얻을 수 있었는데, 각 값의 sensitivity, specificity 를 분석한 결과, 해마 및 뒤쪽 대상회의 FA값, 그리고 hippocampus의 MD값은 높은 민감도, 특이도를 가진 검사인 것으로 나타났다.⁹ 해마의 body에서 얻은 FA값의 진단 cut-off value는 0.1117 (sensitivity 100%, specificity 100%), MD값의 진단 cut-off value는 0.9142 (sensitivity 100%, specificity 97.1%)에 해당하며, 뒤쪽대상회에서 얻은 FA값의 진단 cut-off value는 0.21 (sensitivity 90.2%, specificity 91.2%), MD값의 진단 cut-off value는 0.7492 (sensitivity 73.2%, specificity 70.6%)에 해당하였다. 치매 진단의 정량적인 parameter로서 DTI 분석이 좋은 방법이 될 수 있다는 점을 발견하였다.

결론

DTI를 이용한 MCI나 알츠하이머병 환자의 뇌영상 분석은 초기 변화를 알 수 있는 민감한 분석 방법으로 기존의 회백질 분석에 비하여 더 조기에 예민하게 뇌 구조 변화를 알아낼 수 있는 방법이다. DTI는 뇌 미세구조의 변화를 알 수 있는 biomarker로 사용 가능하여, 향후 진단 뿐 아니라 병의 진행관찰, disease modifying 약물 치료 효과를 판정할 수 있는 도구로 사용이 가능할 것으로 예상된다.

References

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
2. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, Donohue MC et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement* 2015;11:865-884.
3. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648
4. Zhang B, Xu Y, Zhu B, Kantarci K. The role of diffusion tensor imaging in detecting microstructural changes in prodromal Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:3-9.
5. Müller MJ, Greverus D, Weibrich C, Dellani PR, Scheurich A, Stoeter P, Fellgiebel A. Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI. *Neurobiol Aging*

- 2007;28:398-403.
6. Fellgiebel A, Yakushev I. Diffusion tensor imaging of the hippocampus in MCI and early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:257-62.
 7. Yoon B, Shim YS, Hong YJ, Koo BB, Kim YD, Lee KO, Yang DW. Comparison of diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry to detect white matter damage in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2011;302:89-95.
 8. Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, Gjerstad L, Wallin A, Hessen E, Reinvang I et al. Diffusion tensor imaging sur-
passes cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2013;33:723-736.
 9. Hong YJ, Yoon B, Lim SC, Shim YS, Kim JY, Ahn KJ, Han IW, Yang DW. Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *Neurol Sci* 2013;34:1215-1221.