

MR Spectroscopy of Cerebral Fat Embolism in Cats

Byung-Rae Park[†]

Department of Radiological Science, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea

To investigate the spectroscopic findings of embolized lesions induced with a fat-emulsion technique with magnetic resonance images (MRI). A fat emulsion was made with 0.1 ml of triolein and 20 ml of normal saline. In 12 cats, the internal carotid artery was infused with the fat emulsion. Contrast-enhanced T1-weighted MRI and multivoxel spectroscopy were obtained at 1 hour, 1 and 4 days, and 1 week after embolization. NAA (N-acetylaspartate), Cr (creatine) and Cho (choline) were evaluated on the spectroscopy. Statistical analysis was performed at the embolized and contralateral normal hemisphere in the integral and amplitude of NAA, Cr and Cho in time course. Also NAA/Cr and Cho/Cr were compared in both hemisphere and in time course. The embolized lesions showed contrast enhancements on Gd-enhanced T1-weighted images at 1 hour. This contrast enhancement was decreased at day 1, and did not appear after day 4. In spectroscopy, the embolized hemisphere showed no statistical difference to the normal contralateral side at 1 hour and in time course. NAA/Cr and Cho/Cr were not significantly different in both hemispheres at 1 hour and in time course. Cerebral-fat embolism induced by a triolein emulsion in cats revealed no statistical difference on MR spectroscopy. Triolein-emulsion can be used in the study of blood-brain barrier.

Key Words: Embolization, Magnetic resonance (MR) spectroscopy, Blood-brain barrier

서 론

임상적으로 나타나는 뇌지방색전증에서는 신경마비, 경련, 현훈, 착란, 혼미 및 심한 경우에는 혼수 까지도 나타날 수 있으나 이런 증상들이 가역적인 점이 허혈성 뇌경색과 다르며 처음부터 무증상을 보여 진단이 어려울 수도 있다 (Sevitt, 1977). 뇌지방색전증의 자기공명영상 (Magnetic resonance imaging) 소견은 급성기에서는 대뇌, 소뇌, 뇌교 등의 백질과 회백질에 T2강조영상에서 고신호강도, T1강조영상에서는 저신호강도의 병변을 나타내다가 대부분은 회복되나 국소적인 경색이나 탈수 초화를 보일 수 있다 (Chrysikopoulos et al., 1996). 동물실험을 통하여 살펴 본 뇌지방색전증의 자기공명영상 소견은 초급성기에는 세포독성부종과 함께 혈관성부종이 함께 나타나는 제1형 병변과 혈관성부종만 나타나는 제2형 병변이 있으며 제1형 병변에서는 T2강조영상에서 고신호강도, 확산강조영상에서 고신호강도, 현성확산계수 영상에서 저신호강도를 보이며 조영증강영상에서는 조영증강을 보인다

다. 제2형 병변에서는 T2강조영상과 확산강조영상에서 등신호 내지는 경미한 고신호강도를, 현성확산계수영상에서 등신호 강도를 보이며 조영증강영상에서 조영증강을 보인다 (Kim et al., 2002). 이중에서 제1형 병변은 아급성 말기에 조직괴사에 따른 골연화를 보일 가능성이 높으나 제2형 병변은 모두가역적이다. 가역적이거나 무증상을 나타내는 원인으로는 지방색전물이 액체이며 변형이 가능하여 잘게 쪼개지면서 모세혈관을 지나다가 정맥이나 폐에 도달하고 이런 과정이 반복되어 더 이상 색전을 일으킬 수 없기 때문에 보고 있다. 이에 저자는 지방색전물의 크기가 병변의 종류 및 가역성에 영향을 미칠 것으로 가정하였다. 뇌의 대사산물로 뇌 실질의 변화를 나타내는 중요한 검사방법으로 자기공명 분광학 (spectroscopy)이 있다.

뇌의 중요한 대사산물은 N-Acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho), lactate 등이 있다. NAA는 신경세포의 표식인자로서 뇌병변이 있을 때 감소한다. Cho는 신경수초가 파괴될 때 생성되는 물질로 신경수초의 막 인지질이 파괴되어 유리되는 것이다. 따라서 Cho가 증가하면 탈수 초화를 시사한다. Cr의 전체양은 비교적 일정하고 변화에 상대적으로 반응을 하지 않는다 따라서 이는 다른 대사산물의 기준 지표로 삼는다.

이에 저자는 지방색전물의 크기를 가능한 한 잘게 만든 유상액 (emulsion)을 고양이의 뇌 내경동맥에 주입하여 뇌지방

*논문 접수: 2005년 1월 11일

수정재접수: 2005년 2월 12일

[†]Corresponding author: Byung-Rae Park, Department of Radiological Science, Catholic University of Pusan, #9, Bugok 3-dong, Geumjeong-gu, Busan 609-757, Korea.

Tel: 051-510-0583, Fax: 051-510-0588, e-mail: brpark@cup.ac.kr

색전증을 만들고 자기공명영상술을 이용하여 1시간부터 1일, 4일, 및 1주일 까지 추적 검사하여 병변의 위치를 파악한 후 spectroscopy를 이용하여 병변의 대사산물의 변화를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 뇌지방색전증의 동물모델 및 실험모형

평균 체중 3 kg 고양이 총 13마리를 대상으로 실험을 하였다. 고양이들은 케타민 (ketamine HCL) (2.5 mg/kg) (Korea United Pharm Inc. Seoul, Korea)과 자일라진 (xylazine) (0.125 mg/kg) (Bayer, Korea, Seoul, Korea)을 근육 내 주사하여 마취하였다. 조영제와 약물의 혈관 내 주사를 위해서 좌측 대퇴골정맥에 도관을 설치하였다. 우측 대퇴골 동맥을 찾아 18-게이지 도관 (insyte: Becken Dickinon Vascula Access, Utah, USA)을 먼저 삽입하였고, 3.0 F 미세도관 (Microferret-18 Infusion Catheter, William Cook Eroupe, Bjaeverskov, Denmark)을 앞서 삽입한 도관을 통과해서 일측 내경동맥 내에 설치하였다. 그 다음 우측 총경동맥을 선택하여 3.0 F 미세도관의 끝을 경동맥총의 발생지 바로 근위부에 위치시켰다.

트리올레인 (neutral triglyceride triolein) (1, 2, 3-tri [cis-9-octadecenoyl] glycerol, Sigma, St. Louis MO, USA) 0.1 ml를 주사기에 각각 채우고 3-way stopcock에 양측 주사기를 끼운 후 1 ml 주사기를 왕복으로 심하게 움직여 트리올레인과 생리 식염수가 서로 섞이게 하여 트리올레인 유상액을 만들었다. 이렇게 만든 트리올레인 유상액을 미세도관으로 5분간에 걸쳐 천천히 주입하여 뇌지방색전증을 유발하였다. 주입 중간 중간에 1 ml 주사기를 다시 왕복으로 여러번 움직여 20 ml 주사기의 내용물과 서로 섞이도록 하였다.

2. 자기공명영상술 및 spectroscopy

자기공명영상은 색전 유발 후 1시간, 1일, 4일 그리고 7일에 연속적으로 시행하였다. 이 때 고양이는 복와위 상태로 자기공명영상의 소이용 설치기에 고정시켰고 Small FOV RF coil (Siemens, Erlangen, Germany)를 머리 위에 설치하여 촬영하였다. 모든 검사는 1.5-T MR Sonata scanner (Siemens, Erlangen, Germany)를 사용하였고 영상은 시상면만 얻었다. 먼저 병변의 위치를 파악하기 위해 Gd (gadopentate dimeglunime)-enhanced T1강조영상을 얻었다 이 때 사용한 영상변수들은 TR/TE = 320/20 ms, 절편두께 (section thickness) = 4 mm, 간격 (gap) = 0.1 mm, 영상영역 70~75 mm, 2회의 영상획득 수, 획득행렬 수 210×256 등으로 설정하였다.

조영제로는 0.2 mmol/kg의 가돌리늄 (gadopentate dimeglunime, Magnevist, Schering, Germany)을 정맥 내 주사하였다. 조영증강되는 병변의 위치를 파악한 후 spectroscopy를 이

서 실시하였다. 이 때 사용한 변수로는 TE 35 ms, multivoxel acquisition으로 병변과 반대측 반구의 양측을 동시에 측정하였다.

3. 통계분석

Spectroscopy에서 NAA, Cr, Cho의 데이터를 amplitude와 integral로 나타낸 후 병변과 반대측 정상 반구에서 시간의 경과에 따라 서로 비교하였고, NAA/Cr, Cho/Cr 비를 구하여 병변과 반대측 정상 반구에서 시간의 경과에 따라 이를 서로 비교하였다. 통계처리는 혼합선형모델을 이용하였고 $P < 0.05$ 인 경우에 의미가 있는 차이로 처리 하였다.

결 과

트리올레인 유상액을 주입한 뒤 측정된 뇌는 1시간에 검사한 자기공명 Gd-enhanced T1강조영상에서 모두 조영증강을 나타내었다. 그러나 1일 영상에서는 조영증강이 감소하여 총 13마리 중 3마리에서만 조영증강이 약하게 관찰 되었으

Table 1. Mean and standard deviation of integrals of NAA, Cr and Cho of the lesion and contralateral hemisphere in time course

Meta. bolites	Lesion/ Control	Time	Mean	SD	
NAA	Lesion	1 hour	0.6193	0.3520	
		Day 1	0.6000	0.3787	
		Day 4	0.6055	0.2879	
		Week 1	0.5817	0.2244	
	Control	1 hour	0.6191	0.3163	
		Day 1	0.6392	0.3852	
		Day 4	0.7375	0.2732	
		Week 1	0.5896	0.1569	
	Cr	Lesion	1 hour	0.5701	0.2494
			Day 1	0.6325	0.3127
Day 4			0.7298	0.2732	
Week 1			0.7340	0.2475	
Control		1 hour	0.6553	0.2747	
		Day 1	0.6161	0.2785	
		Day 4	0.7125	0.2385	
		Week 1	0.7265	0.2451	
Cho		Lesion	1 hour	0.5753	0.2297
			Day 1	0.6976	0.4390
	Day 4		0.6711	0.4627	
	Week 1		0.5853	0.1732	
	Control	1 hour	0.5578	0.2365	
		Day 1	0.7998	0.4292	
		Day 4	0.8818	0.8351	
		Week 1	0.6779	0.1629	

NAA, N-Acetylaspartate; Cr, creatine; Cho, choline

Table 2. Mean and standard deviation of amplitudes of NAA, Cr and Cho in time course

Meta. bolites	Lesion/ Control	Time	Mean	SD
NAA	Lesion	1 hour	0.1962	0.0488
		Day 1	0.0776	0.0272
		Day 4	0.1217	0.0755
		Week 1	0.1116	0.0527
	Control	1 hour	0.1207	0.0860
		Day 1	0.0869	0.0374
		Day 4	0.1121	0.0545
		Week 1	0.1053	0.0487
Cr	Lesion	1 hour	0.0850	0.0365
		Day 1	0.0930	0.0276
		Day 4	0.1105	0.0338
		Week 1	0.1088	0.0327
	Control	1 hour	0.0940	0.0279
		Day 1	0.0949	0.0389
		Day 4	0.1120	0.0345
		Week 1	0.1004	0.0258
Cho	Lesion	1 hour	0.0968	0.0347
		Day 1	0.953	0.0349
		Day 4	0.1133	0.0357
		Week 1	0.1094	0.0500
	Control	1 hour	0.1053	0.0434
		Day 1	0.1121	0.0455
		Day 4	0.1191	0.0450
		Week 1	0.1103	0.0536

NAA, N-Acetylaspartate; Cr, creatine; Cho, choline

며 그 이후에는 모두 조영증강이 되지 않았다. 동일한 부위에 검사한 spectroscopy 데이터는 Table 1-4에 나타내었다.

트리올레인을 주입한 곡과 정상 반대측 반구에서 측정된 NAA ($P=0.2368$) Cr ($P=0.0270$), cho ($P=0.0356$)의 integral에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 시간 경과에 따른 integral의 변화도 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($P=0.8568$ for NAA, 0.1696 for Cr, 0.4110 for Cho) (Table 1). 동일한 방법으로 NAA, Cr Cho의 ampli-tube에 대한 통계처리에서도 병변과 정상 반구에서 유의한 차이가 없었으며 ($P=0.6994$ for NAA, 0.8464 for Cr, 0.3192 for Cho) 시간 경과에서도 유의한 차이가 ($P=0.0845$ for NAA, 0.0303 for Cr, 0.2553 for Cho) 없었다 (Table 2).

Integral의 값을 이용하여 NAA/Cr, Cho/Cr 비로 검사한 통계처리에서 병변과 정상 반구 사이에 통계적인 차이는 없었으며 ($P=0.9145$ for NAA/Cr, 0.3742 for Cho/Cr) (Table 3), amplitude의 값을 이용하여 NAA/Cr, Cho/Cr 비로 검사한 통계처리에서도 병변과 정상 반구 사이에 통계적인 차이는 없

Table 3. Mean and standard deviation of ratios of integrals in time course

Meta. bolites	Lesion/ Control	Time	Mean	SD
NAA/Cr	Lesion	1 hour	1.3693	1.2305
		Day 1	1.0083	0.5318
		Day 4	0.9289	0.5381
		Week 1	0.9097	0.5284
	Control	1 hour	1.2428	1.1481
		Day 1	1.0367	0.5279
		Day 4	1.0232	0.5742
		Week 1	0.7800	0.3089
Cho/Cr	Lesion	1 hour	1.1657	0.7389
		Day 1	1.0120	0.4096
		Day 4	1.4283	1.2049
		Week 1	1.3459	0.5778
	Control	1 hour	1.1547	0.6526
		Day 1	0.8945	0.2891
		Day 4	1.5106	0.0599
		Week 1	1.2586	0.4356

NAA, N-Acetylaspartate; Cr, creatine; Cho, choline

Table 4. Mean and standard deviation of ratios of amplitudes in time course

Meta. bolites	Lesion/ Control	Time	Mean	SD
NAA/Cr	Lesion	1 hour	1.2773	0.2121
		Day 1	0.8723	0.2991
		Day 4	1.0744	0.4679
		Week 1	1.0223	0.4949
	Control	1 hour	1.2545	0.6685
		Day 1	0.9960	0.5415
		Day 4	1.0181	0.4666
		Week 1	1.0601	0.4734
Cho/Cr	Lesion	1 hour	0.8860	0.2214
		Day 1	1.0623	0.3701
		Day 4	1.0089	0.2289
		Week 1	1.1156	0.3777
	Control	1 hour	0.9147	0.3645
		Day 1	1.0831	0.6208
		Day 4	1.0831	0.6208
		Week 1	1.0323	0.3735

NAA, N-Acetylaspartate; Cr, creatine; Cho, choline

었으며 ($P=0.9128$ for NAA/Cr, 0.7589 for Cho/Cr) 시간의 경과에 따른 차이도 ($P=0.0166$ for NAA/Cr, 0.4421 for Cho/Cr) 없었다 (Table 4).

고 찰

트리올레인 유상액으로 유발한 뇌지방색전증은 일반적으로 경협하는 임상적 혹은 실험적으로 유발한 뇌지방색전증과는 같은 점과 다른 점을 공유하고 있다. 유상액의 형태로 만든 후 유발한 경우에는 모든 경우에 자기공명영상에서 가역적인 변화를 보이는 것이 같은 점이며 뇌경색으로 인한 변화는 없다는 것은 일부 다른 점이다 (Kim et al., 2003). 트리올레인 유상액으로 유발한 뇌지방색전증이 자기공명영상에서 가역적이라는 사실은 임상에서 난치의 뇌 질환의 치료에 응용할 수 있다. 즉, 뇌 실질에 변화를 주기 않으면서 일시적으로 혈뇌장벽을 열어 약물의 침투를 증가시킨다면 약물의 치료 효과가 배가될 것이기 때문이다. 이번 실험에서 NAA, Cr, Cho 등의 대사산물에 의미 있는 변화가 없다는 결과는 앞서 기술한 치료의 응용에 좀 더 자신감을 불어 넣어 줄 것으로 생각된다. 사람의 장골과 피하조직의 지방은 거의 전부가 중성지방 (triglyceride, esters of glycerol and long chain fatty acids)으로 이루어져 있으며 (Wheeler et al., 1986) 유리 지방산은 외상이 없는 정상적인 상태에서는 피하지방, 간, 콩팥, 폐, 근육 등의 지방 침착지에서 지질분해효소 (lipase)에 의한 트리글리세리드의 가수분해 (hydrolysis)로 만들어진다. 이 지방산들이 대사를 위해서 혈장 내에서 이동할 때는 중 알부민과 결합함으로써 독성이 방지 되는데 일반적으로 혈장 내 약 1% 이내만이 비결합 상태로 존재한다 (Peltier, 1986). 불포화지방산은 인체의 구성 지방산의 약 65~85%를 차지하고 올레산은 불포화지방산의 거의 대부분을 차지하고 있는 가장 중요한 구성 지방산이다. 트리올레인은 실험 모형에서 폐지방 색전증의 유발 제제로 널리 사용되어 왔다. 토끼에서 트리올레인의 한번 주입으로 최소한의 치사량은 0.9 ml/kg이다 (Harris et al., 1989). Lehman과 Moore 등 (Lehman et al., 1987)은 개에게 1.5 to 1.7 ml/kg을 정맥 주입하면 사망하며 사람에게 적용할 경우에는 약 1.5 ml/kg가 된다고 하였다. 한편 사람의 대퇴골에 들어 있는 지방의 양은 65 내지 70 ml라고 하였다. 이 실험에 사용한 트리올레인의 양은 0.1 ml로 대퇴골에 있는 지방의 약 0.14%에 해당되며 개 혹은 사람의 치사량의 1.8%에 해당되므로 안전하다고 할 수 있다.

가역적인 혈뇌장벽 손상의 유발에 증명된 방법으로 고장성 용액 (hypertonic solution: mannitol, arabinose, lactamide, saline, urea, radiographic contrast agents)을 내경동맥으로 주입하는 것이 있다. 이 중에서 mannitol과 arabinose가 임상과 연구용으로 가장 많이 사용되고 있다. Mannitol은 혈관 내피 세포를 수축하게 만들고 이에 따라 폐쇄막이 열려 약제의 통과를 쉽게 만든다 (Oport, 1990). Mannitol (25%, 1.4 mol)을 분당 5 ml로 내경동맥으로 주입하며 혈뇌장벽은 약 2시간 정

도 열린다 (Lightman et al., 1993). 임상적으로는 뇌림프종, 배세포종양 (germ cell tumor), 원시신경외배엽종양 (primitive neuroectodermal tumor) 등에 이 방법이 이용되었다 (Iborg et al., 1996). 그러나 이 방법의 결과에 대해서 논란이 없는 것은 아니다. Polly (Polly et al., 1998)는 혈뇌장벽의 가역적 손상 방법에 대한 임상적 효과에 대해 회의적이며 임상자들에게 확신을 주지 못한다고 하였다. Iwadata 등 (Iwadata et al., 1998)은 악성뇌종양의 치료에서 mannitol의 주입 후 치료한 군과 주입하지 않고 치료한 군의 효과에 차이가 없다고 발표 하였다. 어떤 교세포종양은 정상 혈뇌장벽 보다 물질 통과를 잘하는 경우도 있으며 더구나 혈뇌장벽이 열려 치료약제의 부작용이 더 심해지는 경향도 있다 (Iwadata et al., 1993) 그럼에도 불구하고 혈뇌장벽을 여는 방법은 지금까지도 계속 연구되고 있다.

결론적으로 Mannitol의 경우에는 혈뇌장벽이 약 2시간 정도 열리는 반면 지방색전술 실험의 경우에는 최대한 3일 정도까지 열린다는 점이 가장 큰 차이점이다. 혈뇌장벽이 열리는 시간이 더 길다면 약물의 침투 정도도 훨씬 많을 것으로 여겨진다.

REFERENCES

- Chrysikopoulos H, Maniatis V, Pappas J, Filalithis P, Gogali C, Sfyras D. Case report: post-traumatic cerebral fat embolism: CT and MR findings. Report of two cases and review of the literature. Clin Radiol. 1996. 51: 728-732.
- Harris RI, Perrett TS, MacLachlin A. Fat embolism. Ann Surg. 1989. 110: 1095-1114.
- Iborg SA, Henner WD, Crossen JR. Non-AIDS primary CNS lymphoma: The first example of durable response in a primary brain tumor using enhanced chemotherapy delivery without cognitive loss and without radiotherapy. Cancer J Sci Am. 1996. 2: 166-174.
- Iwadata RA, Neuwelt EA. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. Neurosurgery 1998. 42: 1083-1099.
- Iwadata Y, Namba H, Saegusa T. Intra-arterial mannitol infusion in the chemotherapy of malignant brain tumors. J Neurooncol. 1993. 15: 185-193.
- Lehman EP, Moore RM. Fat embolism including experimental production without trauma. Arch Surg. 1987. 14: 621-662.
- Lightman MW, Hori M, Rapoport SI, Reese TS, Westergaard E. Osmotic opening of tight junctions in cerebral endothelium. J Comp Neurol. 1993. 152: 317-325.
- Kim HJ, Lee JH, Lee CH, Lee SH. Experimental cerebral fat

- embolism: embolic effects of triolein and oleic acid depicted by MR imaging and electron microscopy. *Am J Neuroradiol.* 2002. 23: 1516-1523.
- Kim HJ, Kim HK, Park BR. Magnetic Resonance Imaging and Histologic Findings of Experimental Cerebral Fat Embolism. *Invest Radiol.* 2003. 38: 625-634.
- Oport SI. Effect of concentrated solutions on blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1990. 219: 270-274.
- Peltier LF. Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and acids. *Surgery* 1986. 40: 665-670.
- Polly SA, Petrillo A, Crossen JR. The potential for complete and durable response in non-glioma primary brain tumors in pediatric patients and young adults with enhanced chemotherapy delivery. *Cancer J Sci Am.* 1998. 4: 110-124.
- Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. *Ann Clin Res.* 1977. 9: 173-180.
- Wheeler DH, Boyd HM, Scott JR. Fat embolism II. The chemical composition of fat obtained from human long bones and subcutaneous tissue. *Surgery* 1986. 40: 661-664.
-