

The MRI diagnostics of cerebral edema. The discrimination of cytotoxic and vasogenic edema

Weninger Csaba^{1,2,3}, Rostás Tamás^{3,4}

¹VG-Region, NU-Hospital Group, Diagnostic Imaging and Functional Medicine, Department of Radiology, Trollhättan, Sweden, ²Wermeland Region, Diagnostic Imaging and Functional Medicine, Department of Radiology, Hospital in Arvika, Arvika, Sweden, ³Diagnostic Center, Pécs, Hungary, ⁴University of Pécs, Clinical Center, Department of Diagnostic Imaging, Pécs, Hungary

Abstract • Brain edema, defined as localized or extensive swelling of brain tissue, arises from various pathologies, including trauma, ischemia, hypoxic damage, inflammation (e.g., infection), rapidly growing tumors, and obstructive hydrocephalus. The main types are cytotoxic, vasogenic, and interstitial edema. Cytotoxic edema, typically affecting gray matter, occurs in acute infarction, hypoxic injury, and later stages of cranial trauma. Vasogenic edema, primarily affecting white matter, is associated with tumor growth, infection, early stages of trauma, and any condition disrupting the blood-brain barrier. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a specific pathology associated with vasogenic edema. Less common are osmotic or hydrostatic edema and brain swelling associated with hydrocephalus. Radiologically, CT scans demonstrate localized or generalized areas of hypodensity with CSF space constriction. Conventional MRI sequences show increased water signal in edematous areas (hyperintensity on FLAIR and T2-weighted images, hypointensity on T1-weighted images) and may reveal underlying causes such as tumors, abscesses, or hemorrhage. Diffusion-weighted imaging differentiates edema types: vasogenic and hydrostatic edema exhibit high ADC values (increased diffusion), while cytotoxic edema shows low ADC values (restricted diffusion). Although CT and conventional MRI cannot directly distinguish between edema types, identifying the underlying pathology can indirectly indicate the type of edema. Diffusion-weighted imaging, by detecting diffusion changes, allows for direct differentiation of edema types. CT scans and conventional MRI baseline sequences are unable to differentiate between edema caused by various factors. However, identifying the underlying cause can help classify the type and cause of brain edema indirectly. Diffusion-weighted imaging techniques enable the differentiation of edema by detecting diffusion restriction or by revealing high signal intensity on ADC maps.

Keywords • cerebral oedema, cytotoxic oedema, vasogenic oedema, diffusion weighted measurement

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0007

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(1): 70–88

Introduction

Oedema refers to the pathological accumulation of interstitial fluid within the spaces between tissues or in body cavities. Cerebral oedema is not a standalone disease but rather an abnormal clinical and pathological

condition characterized by an increased water content in brain tissue, exceeding the normal value of approximately 80% [1–3].

The brain contains four primary fluid compartments: the intravascular space, cerebrospinal fluid (ventricular fluid), interstitial fluid, and intracellular fluid. Under normal conditions, fluid flow and distribution between these compartments are tightly regulated between compartments [2]. However, brain oedema commonly occurs as a secondary process in various pathological conditions, including intracranial injury, brain ischaemia, hypoxic injury, inflammation or infection, brain abscess, rapidly growing tumors, and obstructive hydrocephalus

Corresponding author

Csaba Weninger

NU Hospital Group, Diagnostic Imaging and Functional Medicine, Department of Radiology
Trollhättan Lärketorpsvägen 20, 76173, Trollhättan, Sweden
weningeracs@gmail.com

[4]. Radiologically, brain oedema typically appears as a uniformly hypodense area on a CT scan surrounding the underlying pathological process (e.g., haemorrhage, infarction, tumor, or abscess). On MRI, it is characterized by high signal intensity on T2-weighted and FLAIR sequences, low signal intensity on T1-weighted images, though the radiological appearance may vary.

Based on aetiology and pathology, cerebral oedema is broadly classified into cytotoxic, vasogenic, and interstitial types [1, 5]. Some authors, however, propose a simpler classification into cytotoxic and vasogenic forms [3, 4]. Additional rarer forms, such as osmotic, hydrostatic, and hydrocephalic (interstitial) oedema, have also been described [2, 4]. Cytotoxic oedema is commonly associated with acute cerebral ischaemia, trauma, or hypoxic injury, whereas vasogenic oedema often arises from tumors, neuroinfections, or early stages of trauma [3, 4].

Given the critical role of diffusion-weighted imaging (DWI) in the diagnosis of brain oedema, this modality is now considered fundamental and can be rapidly implemented. It is particularly valuable in differentiating among the various pathological processes associated with cerebral oedema.

Diffusion Imaging

Numerous books and publications discuss diffusion imaging, including detailed analyses of its methodology and clinical applications. Among these, the authors recommend a comprehensive summary publication in Hungarian by *Barsi* [6].

Diffusion is a natural phenomenon in which particles and molecules move spontaneously, observable in various contexts, including the human body. This phenomenon was first described by Scottish-English botanist *Robert Brown* (1773–1858), who documented the random movement of pollen grains in water in 1828—a process now known as *Brownian* motion. A commonly cited example of diffusion is the dispersion of ink droplets in water, where the ink initially occupies a small volume but gradually spreads out, coloring a larger area through spontaneous movement [3, 6].

Diffusion is time-dependent, and the distance traveled by diffusing particles can be expressed using Einstein's equation: $r^2 = 6Dt$, where r is the distance traveled, t is the diffusion time, and D is the diffusion constant [6]. Before the advent of clinical MRI, researchers observed that the

nuclear signal of liquid molecules was influenced not only by relaxation times T1 and T2, but also by signal loss resulting from random motion and magnetic inhomogeneity. This laid the groundwork for integrating diffusion phenomena into MRI technology. By the late 1980s, diffusion-based imaging techniques were introduced into clinical practice [6], with groundbreaking contributions by *La Bihan* et al. [7]. Since the 1990s, diffusion-weighted imaging (DWI) has become a cornerstone of diagnostic imaging, particularly in acute ischemic stroke.

It seems appropriate to provide some technical data on diffusion measurements. Diffusion weighting in MR imaging is quantified using the b-factor, which can range from 0 to higher values (e.g., 400, 800, 1000 s/mm²). The following abbreviation often appears in MRI reports that include diffusion-weighted imaging (DWI): ADC, or apparent diffusion coefficient. This concept refers to how the diffusion capacity of water appears to change depending on where in the body the MR signal originates, whether it is located intra- or extracellularly, whether the signal comes from the cell-rich gray matter or the fiber-rich white matter, and whether it originates from healthy tissue or a pathological process. In reality, the diffusivity of water as a molecule is constant, but the signal detectable during the examination depends on the morphological conditions and whether the effects of other processes, such as active transport processes, pressure gradients, or membrane permeability, are present. [6].

In a controlled environment, such as a container or a glass of water, water molecules diffuse freely (in the direction of the magnetic field, towards the gradient, required for the test) until they encounter the container's walls, producing a homogeneous signal (**Figure 1**). In contrast, diffusion within the human body, particularly the nervous system, is far more complex. The brain contains various structures (e.g., white vs. gray matter), fibers with different orientations, and myelin sheaths, as well as extracellular spaces and cellular nuclei, all of which contribute to heterogeneous diffusion patterns. Notably, “unrestricted” diffusion occurs only in cerebrospinal fluid. In neural tissues, fiber tracts act as both barriers (restricting diffusion perpendicular to their orientation) and facilitators (allowing freer movement along their length), a phenomenon known as diffusion anisotropy. For example, in the corpus callosum, diffusion is restricted perpendicularly but relatively free along its fibers. Pathological changes, such as increased cellular

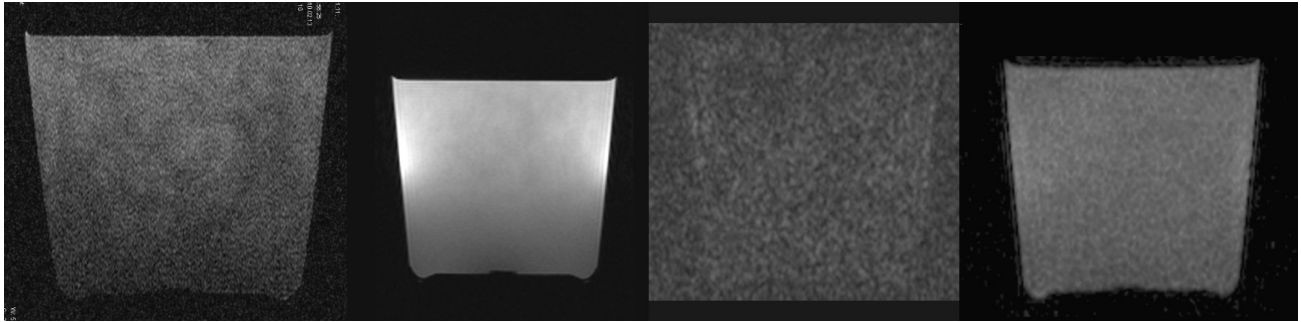


Figure 1. Image of a glass of water in basic sequences. The T1-weighted image shows a slightly inhomogeneous pattern with predominantly low signal intensity (Figure 1a), while the T2-weighted image demonstrates clearly high signal intensity (Figure 1b). On diffusion-weighted imaging (DWI), the trace image shows a low signal (in a quasi-random distribution) as there are no diffusion barriers in structurally homogeneous water (Figure 1c). The ADC map exhibits a slightly inhomogeneous high signal (Figure 1d).

density or the presence of dense fluids (e.g., in abscesses), further modify diffusion patterns [6].

In diffusion-weighted imaging (DWI), the visualization of normal and abnormal diffusion patterns begins with a highly T₂-weighted acquisition ($b = 0$). This is followed by the application of three diffusion-encoding gradients, with a b -value of 1000 s/mm², applied in orthogonal directions. This rapid measurement, typically completed within 1–2 minutes, captures diffusion anisotropy due to anatomical structures in the absence of pathological processes. For example, diffusion restriction, such as that observed in the corpus callosum, results in signal enhancement related to its anatomical fiber orientation.

To mitigate the effect of anatomical diffusion anisotropy, the image series from the three planes are averaged, producing *trace images*, or diffusion-weighted images. These trace images largely eliminate differences between white and gray matter, resulting in a uniform signal intensity for white matter [6]. Modern MRI systems further optimize this process by generating axial image sequences that inherently reduce diffusion bias caused by anatomical structures.

Because DWI is based on a heavily T₂-weighted measurement, the resulting high signal intensities can influence the DWI image sequences. Many pathological processes exhibit high signal intensities on T₂-weighted images, leading to nonspecific signal enhancement on both diffusion-weighted and trace images. This phenomenon, is referred to in the literature as “**T₂ shine-through**”, which occurs due to T₂ prolongation and can complicate interpretation [3, 6]. To address this, apparent diffusion coefficient (ADC) maps can be generated

through computational processing, that effectively eliminate this high signal, which is essentially based on artifact formation [3, 6]. Further, lesser-known evaluation pitfalls are the so-called T₂ washout and T₂ blackout [3].

Regarding ADC maps, it can be stated that the aforementioned T₂ shine-through phenomenon does not influence their interpretation. Areas that appear with high signal intensity on these maps have high diffusivity, while in regions depicted with low signal, there is diffusion restriction [6]. Moreover, ADC maps (similar to density measurements performed during CT scans) allow for quantitative measurement of diffusion, with diffusion values expressed in units of mm²/s [6].

Cytotoxic Oedema, Associated Neurological Pathologies

Brain edema arises from the abnormal accumulation of fluid in intracellular or extracellular spaces. The most common types are cytotoxic (cellular) and vasogenic edema, which can coexist over time [3]. Cytotoxic edema is observed in conditions such as cerebral infarction, hypoxic encephalopathy, trauma (occurring within hours of injury), multiple sclerosis, toxic-metabolic diseases, and the early stages of neurodegenerative processes. It is most prominently associated with acute cerebral ischemia [3, 4, 6].

Cytotoxic edema stems from an energy deficit. When cerebral blood flow (CBF) decreases below 20% of normal (approximately 20 mL/min/100 g), acute circulatory dysfunction impairs oxidative phosphorylation, reducing intracellular ATP levels and disrupting the Na⁺/K⁺

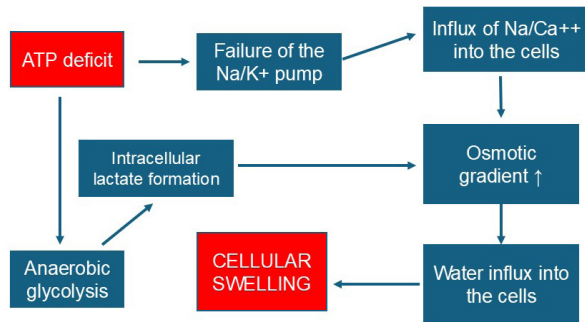


Figure 2. Major events and steps in the development of cytotoxic oedema

ATPase pump. This disruption permits Na^+ and Ca^{++} ions to enter cells, increasing intracellular osmotic pressure and causing water influx, leading to cellular swelling. Concurrently, anaerobic glycolysis is activated, elevating intracellular lactate levels and further amplifying osmotic gradients, exacerbating cell swelling and edema formation (Figure 2).

Mitochondrial damage also plays a key role, with intracellular fluid accumulating in neurons, glial cells, axons, and myelin sheaths [5]. Damaged cells eventually shrink and become eosinophilic due to increased density resulting from mitochondrial injury [2–6]. Under normal conditions, water diffusion is lower within cells compared to intercellular spaces. However, cytotoxic edema reverses this balance, favoring intracellular water accumulation and reducing the diffusivity of the affected brain regions. Diffusion restriction can be detected minutes after the onset of acute circulatory failure and persists for 8–12

days [6]. According to Osborn, cytotoxic edema develops within approximately 30 minutes of arterial occlusion, peaks at 24–72 hours post-infarction, and persists for around 24 hours after reperfusion [8]. This edema predominantly affects gray matter [4].

In acute ischemia, diffusion restriction appears as high signal intensity on diffusion-weighted imaging (DWI) trace images and reduced signal intensity on apparent diffusion coefficient (ADC) maps (Figure 3) [3, 6, 8]. Over time, these signal changes diminish and disappear, a phenomenon termed “pseudonormalization” [6]. Despite this, conventional MRI sequences (FLAIR, T2-weighted imaging) and CT scans may continue to show evidence of vascular lesions.

Cytotoxic edema can develop via other mechanisms. Alterations in transport processes, either overstimulation or inhibition, can be induced by neurotransmitters (e.g., glutamate, aspartate), cytokines, or free radicals. This dysregulation promotes abnormal Ca^{++} influx, leading to mitochondrial swelling and exacerbating the energy deficit in a destructive cycle. Both nerve and glial cells with axonal sheaths are susceptible. Cytotoxic edema may be observed in acute or chronic ischemia, status epilepticus, diffuse axonal injury (DAI), or shaken baby syndrome [2, 3].

Additionally, cytotoxic edema is a hallmark of conditions such as fresh infarction, encephalitis, status epilepticus, the acute phases of neurodegenerative diseases (e.g., Creutzfeldt-Jakob disease), acute plaques in multiple sclerosis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) [3, 6, 8].

On CT, a solitary cystic lesion with peripheral contrast enhancement often presents a diagnostic challenge in distinguishing between abscesses and necrotic or cystic tumors. DWI is a valuable tool for resolving this dilemma. While necrotic tumors and cysts typically

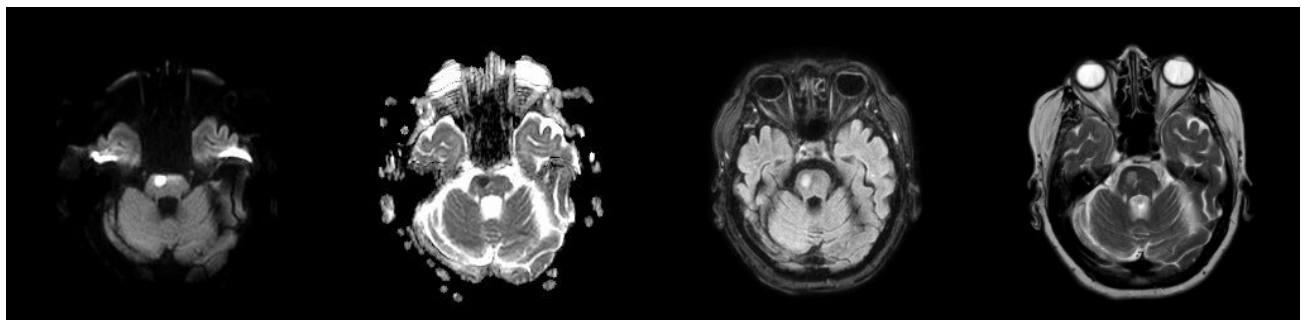


Figure 3. Typical signs of recent infarction in small brainstem lesions. A small oval lesion is visible in the anterior right side of the pontine area, with high signal intensity on diffusion-weighted trace imaging (Figure 3a), no signal on the ADC map (Figure 3b), and high signal intensity on both FLAIR and T2-weighted images (Figures 3c and 3d).

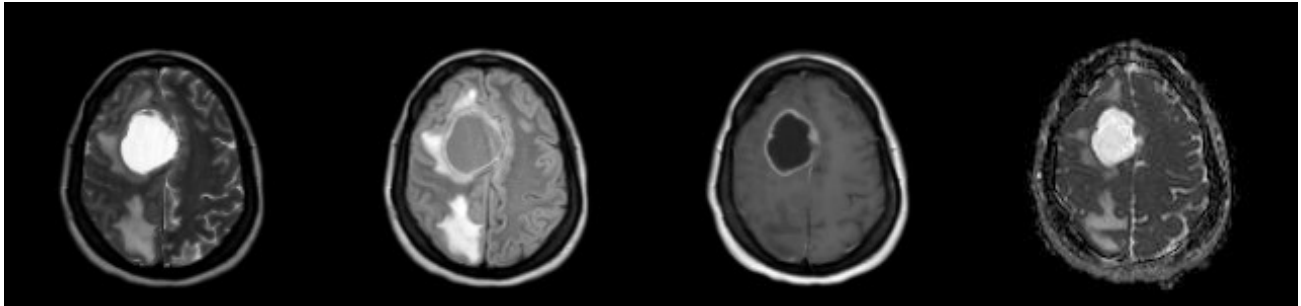


Figure 4. MRI scan of the skull of a 39-year-old female patient treated for breast cancer. The scan reveals two focal lesions, including a cystic metastasis in the frontal region (with the other nodule not visible). The cystic lesion's center, surrounded by perifocal oedema and causing a slight midline shift, exhibits high signal intensity (Figure 4a) and moderate signal on FLAIR (Figure 4b). Narrow edge contrast enhancement is visible, with low signal intensity in the lesion's center (Figure 4c). The lesion demonstrates signal characteristics akin to cerebrospinal fluid (CSF): high signal on the ADC image (Figure 4d) and no signal on the DWI trace image (Figure 4e), indicating no diffusion restriction.

contain lymph-like fluid without diffusion restriction, abscesses show dense central fluid containing cells, plasma proteins, and necrotic debris, exhibiting marked diffusion restriction (**Figure 4 & 5**) [6, 9]. In select cases, MR spectroscopy—though not routinely used—can aid in diagnosing abscesses by detecting metabolites of bacterial origin such as acetate, lactate, succinate, and amino acids [9].

Vasogenic Edema and Associated Pathologies

Vasogenic edema results from disruption of the blood-brain barrier (BBB). This disruption may occur due to damage to the tight junctions connecting endothelial cells in blood vessel walls or the release of vasoactive substances (mechanisms discussed later). Such edema is associated with a wide range of pathologies, including brain tumors, intracerebral hematomas, cerebral infarcts, brain abscesses, perifocal edema around brain contusions, and posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), which affects the posterior circulation [3–6].

Additionally, vasogenic edema can occur during the initial stages of venous ischemia caused by venous stasis. If the process progresses, cytotoxic edema may also develop [3]. The anatomical components of the BBB include endothelial cells, a basement membrane, and astrocytic end-feet. Tight junctions between brain endothelial cells restrict the movement of molecules larger than approximately 60,000 daltons.

When these tight junctions are compromised—whether by increased intravascular pressure or toxin-mediated damage—proteins, electrolytes, and water exit the vasculature, accumulating in the extracellular space. This process also activates glial cells and primarily affects white matter [2–4, 10].

Changes in osmotic and hydrostatic gradients across the vasculature can lead to interstitial edema, characterized by a shift of water from the vascular or ventricular system into the interstitial space. In such cases, cellular water content remains largely unaffected, but swelling of the myelin sheath may occur. This mechanism can lead to brain swelling in conditions like hydrocephalus, rapid rehydration, or water intoxication, where osmotic gradients draw water from the bloodstream into the interstitial space (osmotic edema) [4].

Electron microscopy reveals that in vasogenic and interstitial edema, the interstitial spaces expand significantly—from a normal size of ~60 nm to as much as 1000 nm [1]. The extracellular space's increased water content raises tissue diffusivity, resulting in a higher ADC signal, decreased T1 signal, and increased T2 signal. Diffusion-weighted imaging (DWI) trace images can be atypical, showing low signal intensity, isointensity, or mildly elevated signal intensity, depending on the current T2 contrast [3, 5]. In its early stages, vasogenic edema may be reversible if BBB integrity is restored. Excess fluid may be reabsorbed into the cerebrospinal fluid (CSF) system, and extracellular proteins can be cleared by macrophages or through membrane recycling processes. However, chronic or recurrent edema often leads to irreversible myelin damage. Edema-related swelling may also reduce

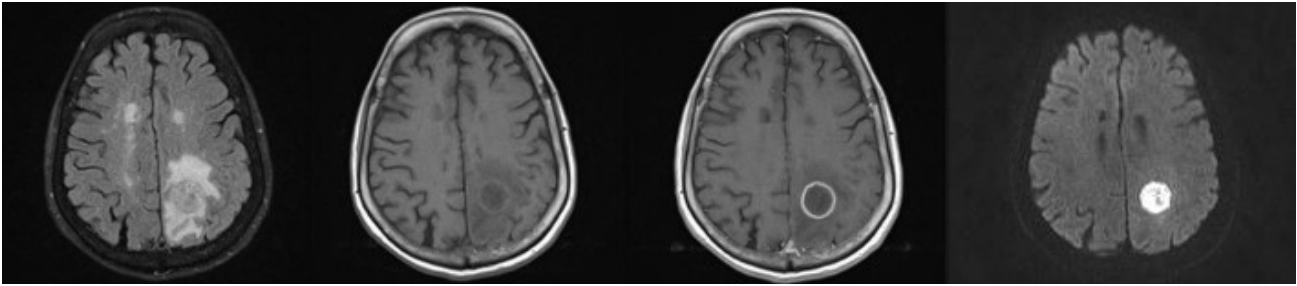


Figure 5. Cranial CT of an elderly patient (aged over 70 years) found lying at home reveals a ring-shaped lesion approximately 2–2.5 cm in diameter in the left parietal region. Subsequent MRI shows a similar lesion surrounded by high signal intensity oedema on FLAIR images (Figure 5a) and a low-signal-intensity center on the T1-weighted image (Figure 5b). Post-contrast imaging reveals pronounced edge enhancement (Figure 5c). DWI trace imaging shows a high signal intensity lesion (Figure 5d) with a signal-free center on the ADC map. Perifocal oedema displays high signal intensity (Figure 5e). The probable diagnosis is an abscess with perifocal vasogenic oedema. DWI effectively differentiates cystic formations from diffusion-restricted abscesses.

cerebral perfusion pressure, resulting in ischemia and secondary cytotoxic edema [5].

In clinical practice, vasogenic edema frequently manifests as perifocal edema surrounding tumors—benign or malignant, primary or secondary malignancies. Tumor-induced angiogenesis can disrupt the BBB, contributing to this edema [5].

Ho et al. [5] describe two distinct types of perifocal edema associated with tumors:

- **Type 1:** Found around low-grade glial and non-glial tumors (e.g., meningiomas, metastases). In this type, edema is primarily due to parenchymal compression, potentially leading to ischemia that may persist even after tumor resection.
- **Type 2:** Associated with high-grade glial tumors, where tumor infiltration damages the BBB. This type of edema is characterized by a distinctive glove-like pattern of extension. Notably, it may partially or completely resolve within months following tumor resection [5] (Figure 6).

Edema surrounding intracerebral hemorrhages—whether hypertensive, post-traumatic, related to amyloid angiopathy, or associated with tumor hemorrhage—is predominantly vasogenic. The leakage of serum proteins during hematoma formation plays a critical role in its development, triggering inflammatory responses and damage to the blood-brain barrier (BBB) [5].

Cerebral venous thrombosis or dural sinus thrombosis can lead to cerebral infarction. This occurs due to venous outflow obstruction, causing congestion distal to the blockage and damage to the cerebrovascular barrier [5].

A distinct neurological condition associated with vasogenic edema is posterior reversible encephalopathy

syndrome (PRES). This syndrome, first described by *Hinchey et al.* in 1996, is characterized by a unique clinical presentation and radiological findings [10]. Most patients present with acute or progressive headache, visual disturbances, altered levels of consciousness, seizures in severe cases, and retinal abnormalities such as papilledema or hemorrhage [4, 10–12]. PRES is typically associated with underlying conditions, including hypertension or hypertensive crises, preeclampsia, renal dysfunction, autoimmune diseases, cytotoxic medications, and post-stem cell transplantation. This syndrome has also been reported in pediatric populations [4, 6, 10–14].

The precise mechanism of vasogenic edema in PRES remains unclear, with two primary theories proposed [11, 14]:

1. **Hypertension-Induced Loss of Autoregulation:** In most patients, hypertension at symptom onset is thought to impair vascular autoregulation, leading to vascular wall damage and fluid leakage into the interstitial space.

2. **Endothelial Dysfunction:** In patients without hypertension, endothelial dysfunction induced by internal or external toxins (e.g., immunosuppressive therapies, chemotherapy, or sepsis) is believed to damage the BBB, causing fluid leakage. This occurs in patients receiving immunosuppressive treatment and/or chemotherapy and in septic patients [4, 11, 12].

The predominance of posterior circulation involvement remains a topic of investigation. According to *Fugate and Rabinstein* [14], the basilar arterial system lacks sympathetic innervation, potentially predisposing the posterior brain to reversible edema. The condition has also been termed reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPL) [11].

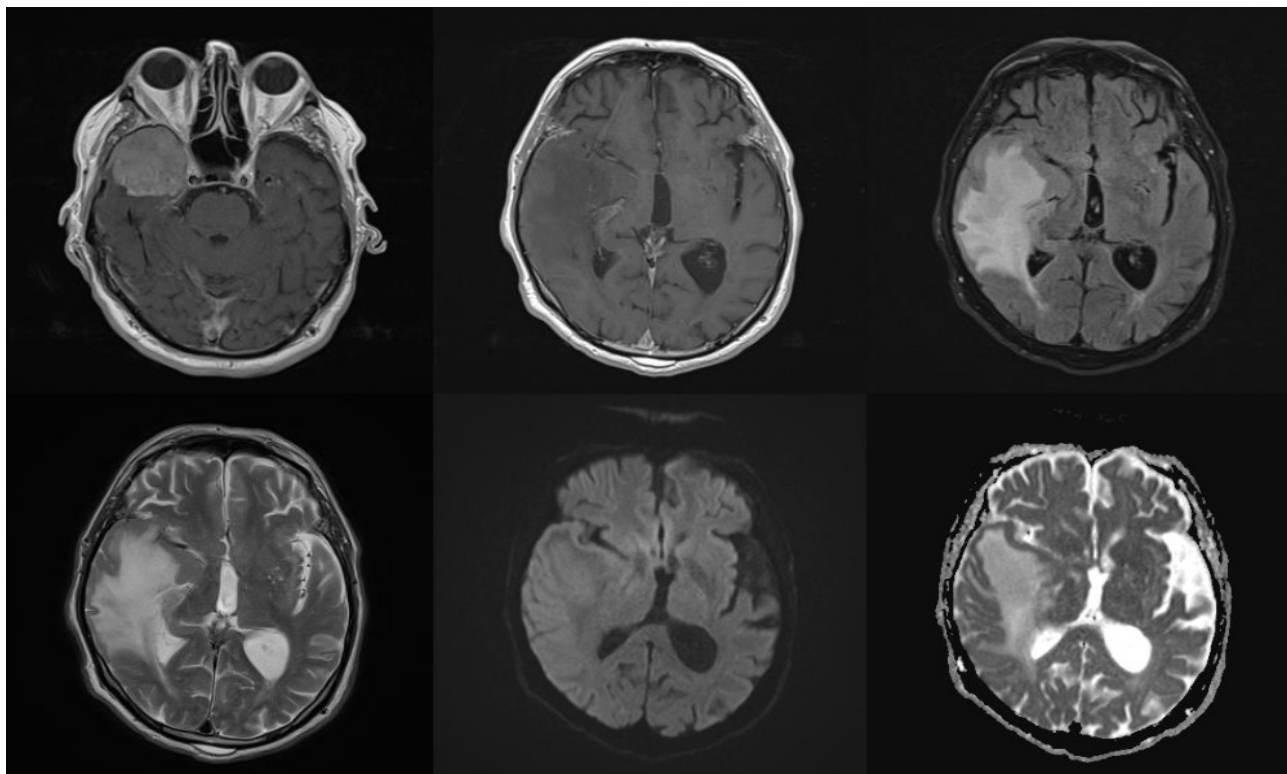


Figure 6. CT scan of the skull of an 81-year-old man post-convulsion reveals a 4–4.5 cm basal contrast-enhanced mass in the right temporal lobe, suggestive of meningioma. MRI confirms a similar tumour with strong contrast enhancement on the T1-weighted section (Figure 6a). Perifocal oedema is visible superiorly at the Sylvian fissure, exhibiting low signal intensity on T1-weighted imaging and high signal intensity on FLAIR and T2-weighted images (Figures 6b–6d). No diffusion restriction is observed: the DWI trace image shows no abnormal signals (Figure 6e), and the ADC map demonstrates high signal intensity (Figure 6f). This is a classic example of vasogenic oedema.

The hallmark radiological feature of PRES is vasogenic edema, primarily affecting the white matter in the posterior circulation territories. Lesions typically appear symmetrically in the parietal and occipital lobes, although the frontal lobes, brainstem, cerebellum, and brainstem dura may also be involved in later stages.

- **CT Findings:** Edema appears as nonspecific hypodensity.
- **MRI Findings:** T2-weighted and FLAIR sequences show hyperintensity. Diffusion-weighted imaging (DWI) trace images typically do not indicate diffusion restriction, but high signal intensity on apparent diffusion coefficient (ADC) maps reflects abnormal extracellular fluid accumulation (Figure 7).
- **Additional Findings:** Focal diffusion restriction within the vasogenic edema region occurs in 15–30% of cases. In approximately 20% of cases, contrast-enhanced imaging may reveal abnormal enhancement, and up to 10–25% of patients may

exhibit petechial intracerebral or subarachnoid hemorrhages [4, 6, 11, 12, 14]. Targeted vascular studies, such as CT or MR angiography or catheter angiography, can detect vascular wall abnormalities, including vasoconstriction, with prevalence rates varying between 15–30% [14].

PRES is often reversible, with most patients experiencing resolution of symptoms and radiological findings, as noted in early reports [10]. However, *Fugate and Rabinstein* [14] argue for reconsideration of the term “reversible” in the syndrome’s name, as not all cases are reversible, and lesions may extend beyond posterior brain regions.

Interstitial (Hydrocephalic) Oedema

This type of cerebral oedema does not fall under the pathologies previously described but arises from increased intraventricular pressure. Such pressure eleva-

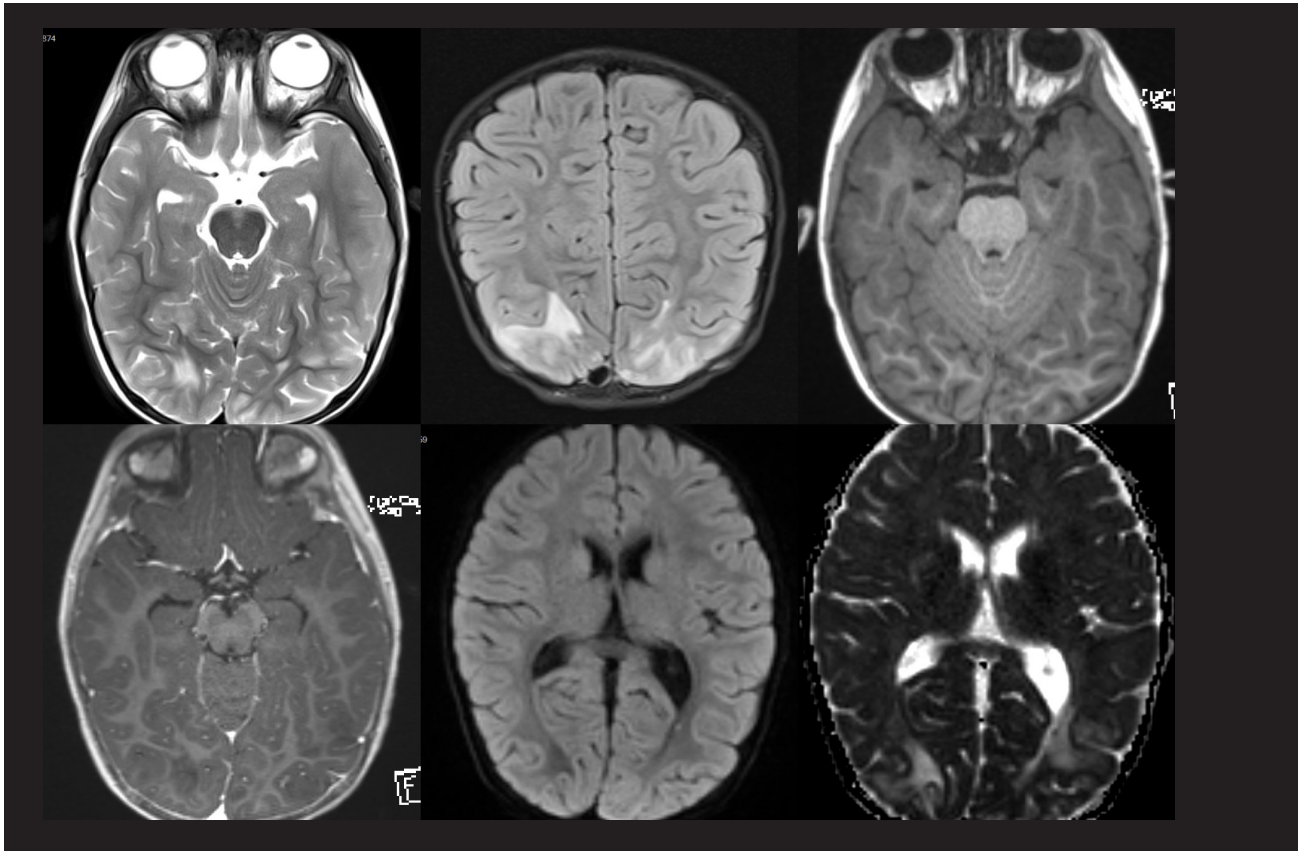


Figure 7. CMRI findings in a 1.5-year-old boy treated for status epilepticus with mechanical ventilation and severe hypertension (200/130 mm Hg). Cranial MRI, performed to rule out central nervous system infection, reveals subcortical oedema in the bilateral occipital regions with high signal intensity on T2-weighted and FLAIR coronal sections (Figures 7a and 7b). The T1-weighted image shows no abnormal signal (Figure 7c), and there is no contrast enhancement (Figure 7d). DWI images demonstrate no diffusion restriction, with no abnormal high signal on the trace image (Figure 7e) and moderate high signal on the ADC map (Figure 7f). Diagnosis: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

tion may result from obstructive tumors causing cerebrospinal fluid (CSF) circulation disturbances, meningitis, subarachnoid hemorrhage, or hydrocephalus with normal pressure (NPH). These conditions lead to damage of ependymal cells in the ventricular walls, facilitating transependymal CSF flow into brain tissue, typically affecting the periventricular white matter. The fluid in the white matter shares the ionic composition of CSF and contains negligible protein content, distinguishing it from vasogenic oedema. On imaging, affected areas appear hypodense on CT. MRI is more sensitive, revealing low signal intensity on T1-weighted images and high signal intensity on T2-weighted or FLAIR sequences. The oedema is extracellularly localized, with normal mean diffusivity values, meaning no abnormal signal is observed on diffusion-weighted imaging (DWI) trace images or apparent diffusion coefficient (ADC) maps.

Treatment focuses on addressing the underlying cause of elevated pressure, such as tumor removal or ventricular shunting to restore CSF flow. Without intervention, progressive cerebral atrophy and gliosis may occur [5].

Combined Oedema

Certain clinical syndromes exhibit a combination of cytotoxic and vasogenic oedema. Underlying causes may include trauma, hypoxic-ischaemic injury, metabolic or toxic insults, multi-organ failure, hypertensive crises, and infectious or inflammatory diseases. Imaging in such cases often reveals global loss of grey-white matter differentiation, sulcal effacement, and compression of the ventricles and basal cisterns. Without treatment, progression to cerebral herniation is likely, culminating in fatal

foraminal entrapment unless aggressive measures, such as surgical decompression, are implemented [5].

Two notable categories of conditions associated with combined oedema are traumatic injuries and inflammatory diseases. Intracranial trauma, often accompanied by epi/subdural hemorrhages or contusions, can involve both cytotoxic and vasogenic oedema due to reactive intracellular metabolite accumulation and trauma-induced blood-brain barrier disruption [5].

Inflammatory diseases caused by bacteria, viruses, fungi, or parasites also produce vasogenic oedema through blood-brain barrier injury. These may exhibit areas of restricted diffusion due to high protein content, hemorrhage, or ischemia-induced cytotoxic oedema [5]. Brain abscesses, for example, typically arise as microvascular lesions at the grey-white matter junction or deeper within the white matter due to localized inflammation (cerebritis).

In the initial stage, early death of the affected parenchyma occurs, with blood stasis, petechial hemorrhage, neutrophil infiltration, and vasogenic edema present. Later, during the formation of the “mature” abscess, the clinical picture is characterized by central necrosis with circumscribed purulent content, inflammatory granulation, and a fibrotic capsule. The pus contains dead and living neutrophil white blood cells and bacteria. A typical abscess, a bacterial abscess, has a characteristic radiological appearance; the dense purulent content is associated with restricted diffusion, next to the contrast-enhancing wall, as the intensity of vasogenic edema can be detected around the tumors. The typical diffusion restriction in the center of the abscess is due to the inhibition of water mobility, which occurs because the viscosity becomes high due to the presence of predominantly polynuclear neutrophil white blood cells in the pus due to coagulation necrosis [3, 4, 6, 9] (**Figure 5**). This classic picture can be influenced by the type of pathogen and the immunological status of the host. It may happen that the abscess does not appear as a relatively large cystic formation surrounded by a clear perifocal edema, but in the form of small foci, which may give the impression of small fresh vascular lesions [3].

Summary

Various brain disorders are often associated with brain swelling, referred to as oedema. Brain oedema appears hypodense on CT scans and exhibits high signal intensity on MRI images using T2-weighted FLAIR techniques, as well as low signal intensity on T1-weighted sequences, reflecting an increase in water content. Based on the pathological mechanisms underlying brain oedema, two primary forms are distinguished: cytotoxic oedema and vasogenic oedema, with an additional interstitial type occasionally recognized.

Diffusion-weighted imaging (DWI) is instrumental in characterizing the type of oedema based on signal intensities. Cytotoxic oedema, commonly observed in recent cerebral infarctions, is characterized by restricted diffusion, presenting as high signal intensity on DWI trace images and low or absent signal intensity on apparent diffusion coefficient (ADC) maps. In contrast, vasogenic oedema, frequently seen in transient posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the tumour environment, demonstrates increased signal intensity on ADC maps.

From a diagnostic perspective, oedema can be categorized in relation to the underlying disease. This is complicated by scenarios where both types of oedema may coexist, either over time within the same pathology or simultaneously, as seen in conditions like bacterial abscesses, which often exhibit both central and peripheral oedema.

Note: This paper is the in extenso version of the requested presentation the author delivered as an invited speaker at the EME Medicine and Pharmacy Conference in 2022.

References

1. Dóczi T, Ezer E. Az intracranialis nyomásfokozódás patomechanizmusa és monitorizálása. In: Büki A, Szeifert Gy (eds). *A neurotraumatológia alapvonalai*. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2014. p. 73.
2. Mahajan S, Bhagat H. Cerebral oedema: Pathophysiological mechanisms and experimental therapies. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2016; 3(Supp 1): S22-S27.

3. Moritani T, Ekholm S, Westesson PL (eds). Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. 2. kiadás, Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 1-5, 37-54., 193-199.
4. Abul-Kasim K (ed), Maly P, Sundgren PCM, Holtås S. Neuroradiologi. Lund: Studentlitteratur; 2009. p. 88-90., 222-223.
5. Ho M-L, Rojas R, Eisenberg RL. Cerebral Edema. A J Roentgenol. 2012. 199: W258-273.
6. Barsi P. A diffúziós képalkotás alkalmazása a neuroradiológiában. Ideggógyászati Szemle. 2009; 62(3-4): 97-104.
7. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology. 1988; 168(2): 497-505.
8. Osborn, AG. (ed). Diagnostic Neuroradiology. St. Louis: Mosby – Year Book; 1994. p. 349.
9. Karampeikos S, Hesselink J. Cerebral infections. Eur Radiol. 2005; 15: 485-493.
10. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas J-L, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med. 1996; 334: 494-500.
11. Anderson R-C, Patel V, Sheikh-Bahaei N, Liu CSJ, Rajamohan AG, Shiroishi MS et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. Front. Neurol. 2020; 11:463, doi: 10.3389/fneuro.2020.00463
12. Doelken M, Lanz S, Rennert J, Alibek S, Richter G, Doerfer A. Differentiation of cytotoxic and vasogenic edema in a patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome using diffusion-weighted MRI. Diagn Interv Radiol. 2007; 13: 125-128.
13. Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted Imaging Shows Cytotoxic and Vasogenic Edema in Eclampsia. Am J Neuroradiol. 2001; 22: 1068-1070.
14. Fugata JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol. 2015; 14: 914-25.

Az agyödéma MRI diagnosztikája. A citotoxikus és a vazogén ödéma elkülönítése.

Weninger Csaba^{1,2,3}, Rostás Tamás^{3,4}

¹Nyugat-Götaland Régió, NU-kórházcsoporthoz, Képző Diagnosztika és Funkcionális Medicina, Radiológiai Osztály, Trollhättan, Svédország,

²Värmland Régió, Képző Diagnosztika és Funkcionális Medicina, Radiológiai Osztály, Arvika Kórház, Arvika, Svédország, ³Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs, ⁴Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Képző Klinika, Pécs

Összefoglaló • Agyödéma az agyállomány lokális vagy nagy kiterjedésű duzzanata. Számos különböző kórkép hozza létre: trauma, ischaemia, hypoxiás károsodás, gyulladás – fertőzés, gyorsan növekvő tumor, obstruktív hydrocephalus. Legfontosabb típusai és patogenezise: citotoxikus, vazogén, vagy interszticiális ödéma. Citotoxikus ödéma friss infarktus, hypoxiás károsodás, nem korai stádiumú koponyatrauma során jelentkezik, elsősorban a szürkeállomány érintett. Vazogén ödéma hátterében daganat, infekció, trauma kezdeti stádiuma állhat, minden olyan állapot, amely vér-agy gát károsodást okoz. Vazogén ödémában elsősorban a fehérállomány érintett. Speciális kórkép a hátsó keringési rendszer területi reverzibilis encephalopathia (PRES), amely vazogén ödémával jár. Ritkább kórok az ozmotikus vagy hidrosztatikus ödéma, vagy hydrocephalus kapcsán jelentkező agyduzzanat. Radiológiai megjelenés: CT vizsgálat lokális vagy generalizált alacsony denzitású agyi területeket mutat, liquorterek szűkülésével. Hagyományos MR szekvenciák az ödémás területeken víz jelét mutatja (magas jel FLAIR szekvenciával, T₂-súlyozásos mérésnél, alacsony jel T₁ súlyozásos szekvencián). Esetleges kiváltó ok (pl. daganat, tályog, vérzés) ábrázolódhat. Az agyödéma formáinak közvetlen elkülönítésében a diffúzió súlyozásos mérésnek van szerepe. Vazogén és hidrosztatikus ödéma esetén magas ADC-érték mutatható ki, citotoxikus ödéma esetén korlátozott diffúzió észlelhető alacsony ADC érték mellett. CT vizsgálattal vagy hagyományos MR alapszekvenciákkal a különböző ok miatt létrejött ödéma nem különíthető el, a kiváltó ok kimutatásával indirekt módon azonosítható az agyödéma oka, típusa. Diffúzió súlyozásos mérés teszi lehetővé az ödémák elkülönítését diffúzió károsodás kimutatásával vagy ADC térképeken magas jelintenzitás megjelenésével.

Kulcsszavak • agyödéma, citotoxikus ödéma, vazogén ödéma, diffúzió súlyozásos mérés

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0007

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(1): 70-88

Bevezetés

Az ödéma az a kóros folyamat, amikor a szövetközi résekben, testüregekben felszaporodik az interszticiális folyadék. Az agyödéma nem önálló betegség-entitás, hanem egy kóros klinikai és patológiai állapot, amely az agyszövet megnövekedett víztartalmával jellemezhető. Ez esetben az agyszövet víztartalma meghaladja a normális 80%-os értéket [1, 2, 3]. Az agyban négyféle folyadéktér van, az intravascularis tér, a cerebrospinalis folyadék (kamrarendszer), a sejtek közötti interszticiális folyadék és az intracelluláris folyadéktér. Normális körülmények között a folyadék áramlása, elmozdulása szigorúan szabályozottan történik a fenti folyadékterek között [2]. Az agyödéma számos kóros agyi folyamat kísérője, mint a

koponyaűri sérülések, agy ischaemia, hypoxiás károsodás, gyulladások – fertőzések, agytályog, gyorsan növekvő daganat és obstruktív hydrocephalus [4]. Az agyödéma egységesen hypodens terület CT vizsgálat során a kóros folyamat (vérzés, infarktus daganat, tályog) körül, MRI vizsgálat során magas jelintenzitású a T₂-súlyozott és FLAIR-szekvencián, alacsony intenzitású a T₁-súlyozott képeken, a radiológiai kép azonban nem egységes.

Etiológia, patológia alapján az agyödéma alapján véve citotoxikus, vazogén és interszticiális [1, 5], egyes szerzők két alaptípust jelölnek meg, citotoxikus és vazogén forma [3, 4]. Ezeken kívül ritkább okokkal, illetve patomechanizmussal is kell számolni, mint pl. interszticiális/hydrocephalicus ödéma, ozmotikus/hypostaticus ödéma, hydrostaticus forma [2, 4]. Citotoxikus ödémára jellemző

ok a friss agyi ischaemia, trauma, hypoxiás károsodás, vazogén ödémát okoznak a daganatok, neuroinfekciók, trauma kezdeti stádiumában [3, 4]. Mivel a diagnosztikában fontos a *diffúzió súlyozásos mérés*, ezért a különböző eredetű agyödémával járó kórképek csoportosítása előtt célszerűnek látszik a ma már alapvető, és gyorsan kivitelezhető szekvencia bemutatása.

A diffúziós képalkotás

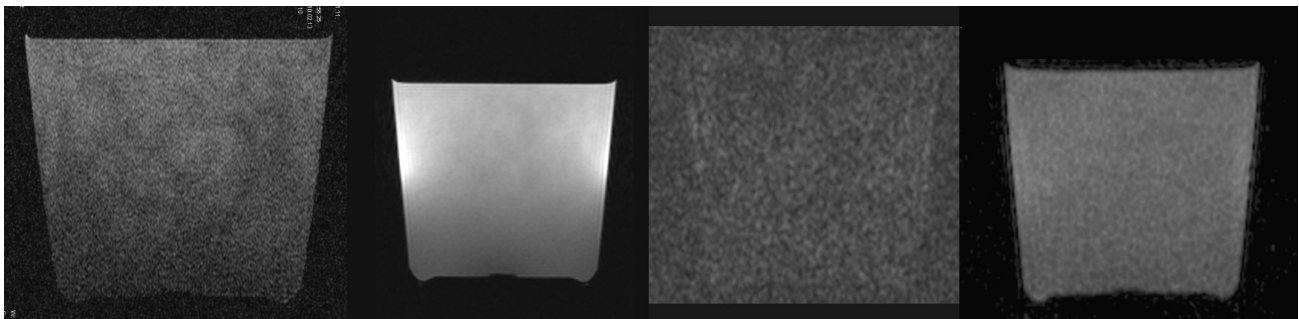
Ezzel a szekvenciával, vizsgálati módszerrel igen sok könyv, közlemény foglalkozik, a szerzők egy magyar nyelven megírt összefoglaló közleményt, *Barsi* dolgozatát [6] idézik és ajánlják elolvasásra.

A diffúzió a természetben sok helyütt fordul elő, amikor anyagi részecskék, molekulák végeznek spontán mozgást. Ez a fajta mozgás, áramlás az emberi szervezetben is megfigyelhető. A jelenség *Robert Brown* (1773–1858) skót-angol botanikus nevéhez köthető, aki a virágporszemcsék vízben történő spontán mozgását 1828-ban publikálta, ezt azóta neve alapján Brown-mozgásnak (*Brownian motion*) nevezik. A másik gyakran idézett példa, amikor tinta cseppeket helyeznek vízbe, amelyek először egy kisebb térfogatban helyezkednek el, aztán egyre nagyobb volument színeznék meg, spontán mozgás következtében [3, 6]. A diffúzió idő függő, az ilyen módon megtehető távolságot Einstein-egyenlettel lehet megadni: $r^2 = 6Dt$, ahol az r a megtett távolság, t a diffúzió ideje, D a diffúziós állandó [6]. Még a klinikai MR képalkotás bevezetése előtt kiderült, hogy a folyadékmolekulák nukleáris jelét nemcsak a T_1 és T_2 relaxációs idők határozzák meg, hanem a random mozgás és a mágneses inhomogenitás

miatt bekövetkező jelvesztés is, tehát a diffúzió jelensége az MR képalkotásban is változásokat képes kialakítani. Végül is az 1980-as évek második felében jelentek meg közlemények arról, hogy a diffúzióra alapozott vizsgálati technika is alkalmazható válik a klinikai gyakorlatban [6]. Sokat idézték *La Bihan* és mtsai közleményeit e tárgyban [7], és vált ez a módszer az 1990-es évektől az akut ischaemiás stroke meghatározó diagnosztikai eszközévé.

A diffúziós mérésekkel kapcsolatban némi technikai adatok megadása célszerűnek látszik. A vizsgálat során elkészült képsorozatok diffúzió súlyozottságát az ún. b -faktor határozza meg, ennek értéke lehet 0, illetve ennél magasabb (400, 800, 1000 s/mm²), a legmagasabb b -faktor értékű képsorozat szokott a diagnózis megalkotásában a legfontosabb lenni. A diffúzió súlyozásos képalkotást (továbbiakban: DWI) is magában foglaló MR vizsgálat leletében fel szokott tűnni a következő rövidítés: ADC azaz látszólagos diffúziós együttható (koefficiens) (*apparent diffusion coefficient*). Ez a fogalom arra utal, hogy a víz diffúziós képessége látszólag hogyan változik, attól függően, hogy az MR jel a szervezet milyen részéből érkezik, intra- vagy extracellulárisan helyezkedik el, a sejtűs szürkeállományból vagy rostokban gazdag fehérállományból, ép szövetből vagy kóros folyamatból származik a szignál. Valójában a víznek, mint molekulának a diffuzivitása állandó, de a vizsgálat során detektálható jel a morfológiai körülményektől függ, valamint, hogy érvényesülnek-e más folyamatok hatásai, mint pl. aktív transzport folyamatok, nyomásgradiens vagy éppen membránpermeabilitás hatása [6].

Ha diffúziós vizsgálatot valamiféle tartályban vagy akár egy pohár vízben végeznénk el, akkor a vízmolekulák akadálytalanul mozognának (a vizsgálatához szük-



1. ábra. Egy pohár víz képe az alap szekvenciákon. A T_1 -súlyozott mérésről készült felvételen kissé inhomogén mintázat látható, dominálón alacsony jel (1. a ábra), a T_2 -súlyozott mérés során egyértelműen magas jelintenzitás (1. b ábra). A diffúzió súlyozásos mérés során a trace képen alacsony jel látszik (mondhatni random eloszlásban), tekintettel arra, hogy a belső szerkezet nélküli vízben nem lép fel akadály a diffúzió útjában (1. c ábra), az ADC térkép kissé inhomogén magas jel figyelhető meg (1. d ábra).

séges mágneses erőternek, gradiens irányában), amíg a tartály falát el nem érnék. Ilyen körülmények között homogén jelet lehetne nyerni (1. ábra). Csakhogy az emberi szervezet, az idegrendszer ennél bonyolultabban szervezett organizáció, eltérő sejt tartalommal (fehér- versus szürkeállomány), különböző irányokba haladó rostok, myelinhüvely jelenléte, tágabb extracelluláris tér versus sejtszervecskékkal rendelkező sejtek. Ebből adódóan eltérő diffúziós viszonyok jönnek létre az intra- és extracelluláris terek között. A vizespohárban lévő „korlátlan” diffúzió csak a liquorterekben van. A diffúzió vonatkozásában a pályarendszerek egyszerre jelentenek gátat (a rostokra merőleges irányban), ugyanakkor azok mentén, azokkal párhuzamosan szabad a vízmolekulák, a protonok mozgása – ezt a jelenséget nevezik diffúziós anizotrópiának. A fenti anatómiai tényekből adódóan, az agyban bizonyos irányokban (nagy pályarendszerekre, pl. corpus callosumra merőlegesen) a diffúzió korlátozott, akadályozott, más irányokban azonban többé-kevésbé szabad. Ezekhez a normális anatómiai eltérésekhez adódnak hozzá a kóros folyamatok patológiai jelenségei, így pl. kóros sejt-sűrűség, koncentráltabb, sejtűsebb folyadék (pl. tályog tartalma!) [6].

Hogyan is tehetők láthatóvá a kóros és normális diffúziós viszonyok a DWI szekvencia alkalmazásával? Az alapmérés során erősen T_2 -súlyozott mérést végeznek el ($b=0$ értékkel) valamint három, egymásra merőleges irányban alkalmazott ún. diffúziókódoló gradienssel (azaz nem állandó, hanem térben változó erősségű mágneses tér; $b=1000$). A mérés gyors, 1-2 percen belül elvégezhető. Az így elkészült képsorozatokban érvényesül a fent említett, anatómiai okokból létrejövő diffúziós anizotrópia, bármiféle kóros folyamat jelenléte nélkül! Diffúziós gátlásnak megfelelő jelfokozódás látható pl. a corpus callosumnak megfelelően. A három síkban elkészült képsorozat átlagolásával az anatómiai okok miatt diffúziós restrikció kiküszöbölhető, és ezt a képsorozatot szoktuk diffúzió súlyozásos képeknek hívni, másként *trace* képeknek. Ezek a képek csekély különbség van a fehér- és szürkeállomány között, a fehérállomány azonos jelintenzitással ábrázolódik [6]. (A modern MRI berendezések a klinikai rutinban egy axiális képsorozatot állítanak elő, de a fent említett anatómiai struktúrák lefutásából adódó diffúzió eltérés kiküszöbölésével.)

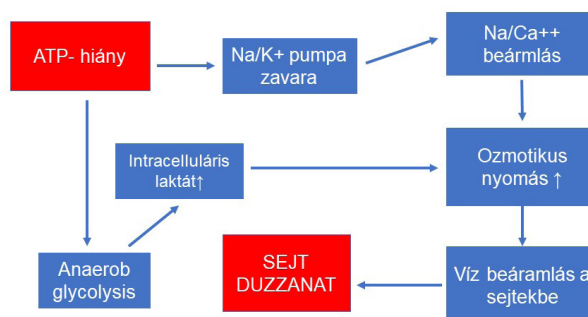
Mivel a diffúzió súlyozásos vizsgálat egy erősen T_2 -súlyozott mérésen alapul, azért annak magas jelintenzitása befolyásolhatja a DWI képsorozat jelintenzitását. Az „alap” T_2 -súlyozott mérés során számos kóros folyamat

jár magas jelintenzitással, ami nem specifikus szignál-fokozódásnak tekinthető, függetlenül attól, hogy az adott folyamat diffúzió károsodással jár, avagy annak gátlása nélkül. Ez a magas jel megjelenik a diffúziós alap- és *trace* képeken. Ezt a jelenséget „ T_2 shine through”-nak nevezi a szakirodalom, magyarul kb. T_2 átégésnek (melynek hátterében ún. T_2 prolongáció áll). Megfelelő számítógépes feldolgozással olyan ADC-képek nyerhetők, amellyel ezen a tkp. műtermék képződésen alapuló magas jel kiküszöbölhető [3, 6]. További, kevésbé ismert kiértékelési csapda az ún. T_2 washout (kimosódás) és T_2 blackout [3].

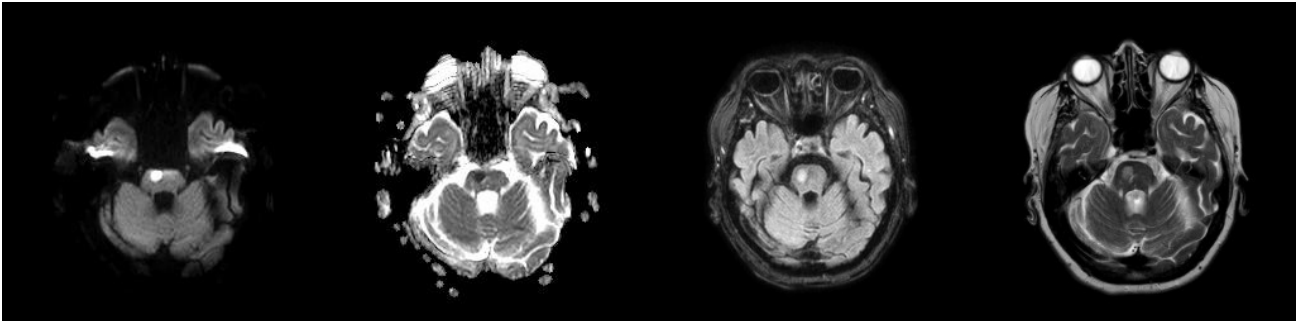
Az ADC-képekkel kapcsolatban elmondható, hogy a fenti T_2 átégés jelensége nem befolyásolja a megítélést, e térképeken magas jelintenzitással mutakozó területeknek nagy a diffúziója, az alacsony szignállal ábrázolódó régiókban diffúzió gátlás van jelen [6]. Ráadásul az ADC-képek (hasonlóan a CT vizsgálat során végrehajtható denzitás méréshez) számszerű mérés végezhető el, amellyel a diffúzió számszerűsíthető (mértékegység mm^2/s) [6].

A citotoxikus ödéma, az ezzel járó neurológiai kórképek

Agyödémát kóros sejten belüli vagy extracelluláris terek folyadék felszaporodása okozza. Leggyakrabban citotoxikus (celluláris) vagy vazogén ödéma jelentkezik, esetenként az idő előre haladásával mindkettő jelen lehet [3]. Citotoxikus ödéma lép fel agyinfarktusban, hypoxiás encephalopathiában, traumában (néhány órával a trauma



2. ábra. A citotoxikus ödéma kialakulásának fontosabb eseményei, lépései.



3. ábra. Friss infarktus jellegzetes jelmenete, kis kiterjedésű agytörzsi infarktus esetén. A híd területén elől, jobb oldalon kis ovális elváltozás látható, amely magas jelintenzitású a diffúzió súlyozásos trace felvételen (3. a ábra), jelmentes az ADC térképen (3. b ábra), magas jelintenzitású mind a FLAIR technikájú, mind a T₂-súlyozott képen (3. c és d ábra).

bekövetkezte után), sclerosis multiplexben, toxikus anyagcsere betegségekben, degeneratív folyamatok kezdeti szakaszában. A legjellegzetesebb kórkép a friss agyi ischaemia [3, 4, 6].

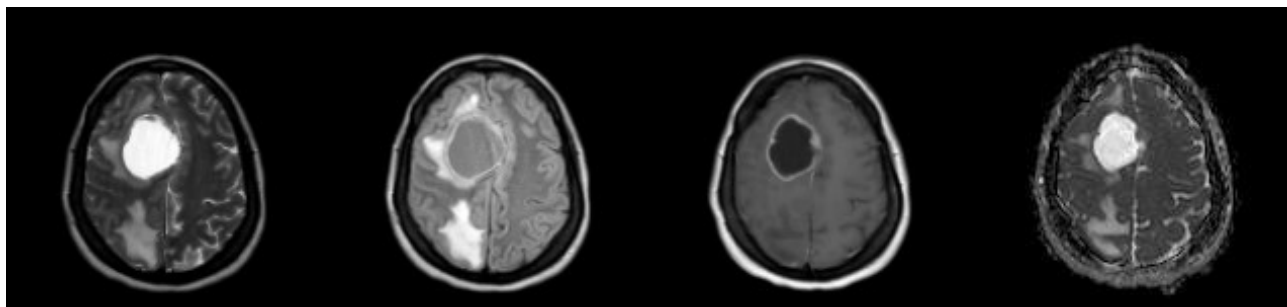
A citotoxikus ödéma hátterében energia deficit áll. Amennyiben az agyi vérellátás a normális 20%-a alá – számszerűsítve, ha az agyi vérátáramlás (CBF) 20 ml/min/100 g érték alá esik, heveny keringési zavar miatt csökken az oxidatív foszforiláció, ezáltal az intracelluláris ATP szint, amelynek következtében károsodik a Na⁺/K⁺-pumpa. A sejtekbe Na⁺ és Ca⁺⁺-ionok áramlanak be, ezzel megemelkedik a sejten belüli ozmotikus nyomás. A sejtbbe fokozott víz beáramlás indul meg, azaz a sejtek megduzzadnak. Az energiahány másikkévetkezménye az lesz, hogy beindul az anaerob glükolízis, amely növekvő intracelluláris laktát-szintet eredményez. Ez tovább növeli a sejten belüli ozmotikus gradienst, ezáltal fokozza az előzőleg felvázolt mechanizmus hatását, a sejtek duzzanatát, az agyödéma létrejöttét (2. ábra). A folyamat a mitokondriumok károsodásával is jár. Az intracelluláris folyadék az idegsejtekben, gliasejtekben, az axonokban és a myelinhüvelyben szaporodik fel [5]. Patológiailag a károsodott sejtek aztán zsugorodnak, a mitokondriumok sérülése miatti növekvő sűrűség következtében eozinofillé válnak [2-6]. Normálisan a sejtekben a víz diffúziója alacsonyabb, mint a sejtek közötti térben. Citotoxikus ödéma létrejöttkor a vizek eltolódnak az intracelluláris térség javára, ezáltal a kóros agyi terület diffúziós képessége csökken, azaz diffúzió gátlás alakul ki. A diffúziós gátlás már percekkel az akut kritikus keringéskárosodás kialakulása után létrejön, kb. 8–12 napig fennáll [6], Osborn szerint artériás elzáródás után kb. 30 perccel már kialakul citotoxikus ödéma, fennállásának csúcsa az infarktus kialakulása

után 24–72 óra között, a reperfüzió után kb. 24 óráig marad fenn [8]. Az ödéma elsősorban a szürkeállományt érinti [4]. Friss ischaemiában diffúzió károsodás jön létre, magas jelintenzitás a DWI trace képeken, csökkent jelintenzitás az ADC térképen (3. ábra) [3, 6, 8]. Az idő múlásával ezek a jelintenzitások csökkennek, majd eltűnnek, ezt „pszeudonormalizációnak” nevezik [6], de amikor a DWI képsorozatai már nem mutatnak eltérést, a hagyományos MR szekvenciák (FLAIR, T₂-súlyozott képek) valamint a CT is régen mutatja a vascularis léziót.

A citotoxikus ödéma más kórépekben más úton is kialakulhat. A transzportfolyamatok a normálshoz képest eltolódhatnak, azaz túlzott stimuláció vagy gátlás következik be, pl. neurotranszmitterek (glutamát, aszpartát) vagy egyes citokinek, szabad gyökök hatására. Ekkor a Ca⁺⁺-ionok kóros mértékű sejtbbe áramlása a mitokondriumok duzzadását váltja ki, ami fokozza az energiahányt, káros spirált indítva be. Ilyen folyamatok célpontjává bármelyik sejt (idegsejt vagy gliasejt), axon velőshüvellyel válhat. Az így létrejött citotoxikus ödéma figyelhető meg akut vagy krónikus ischaemia mellett status epilepticusban, agysérülésben mint pl. diffúz axon károsodás (DAI) vagy csecsemő durva megrázása („shaken baby syndrome”) esetén [2, 3].

Citotoxikus ödéma jellemző még a friss infarktus mellett, az encephalitisre, status epilepticusra, neurodegeneratív betegségek akut fázisára (pl. Creutzfeldt-Jakob-betegség), sclerosis multiplexben és akut disszeminált encephalomyelitisben (ADEM) az akutan jelentkező plakkokra [3, 6, 8].

A CT vizsgálat során szoliter, széli részén kontrasztanyagot halmozó cystosus képlet hagyományosan differenciáldiagnosztikai problémát okozott: tályog vagy nekrotikus/cisztás tumor. A DWI ezt a dilemmát fel



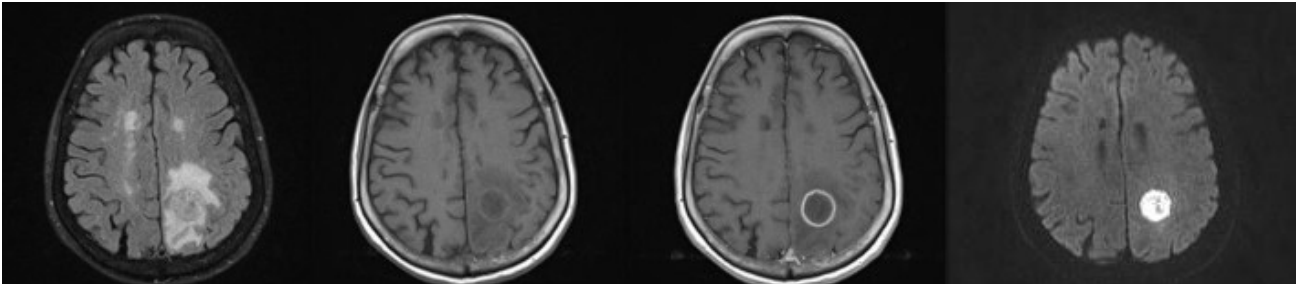
4. ábra. 39 éves nőbeteg koponya MRI vizsgálata, akit emlő daganat miatt kezeltek. Két fokális elváltozást fedett fel a vizsgálat egy cisztikus áttétet frontálisan (másik góc nem látható). A középvonalat diszkrétan diszlokáló, perifokális ödémával járó cisztikus elváltozás centruma magas jelintenzitású (4. a ábra), közepes szignál látható a FLAIR felvételen (4. b ábra). Az elváltozás keskeny széli kontrasztanyag halmozást mutat, centruma alacsony jelintenzitású (4. c ábra). Az elváltozás jelintenzitása megegyezik a liquoréval, azaz magas az ADC-térképen (4. d ábra), jelmentes a DWI trace felvételen (4. d ábra), azaz nincs diffúzió károsodás.

tudja oldani, bár a háttérben nem a citotoxikus ödéma áll, de a diffúzió károsodása fennáll. Míg a nekrotikus tumorokban, cisztákban nagyjából a likvorhoz hasonló folyadék van, azaz diffúzió gátlással nem kell számolni, addig tályog esetén az elváltozás közepén sűrű folyadék van, sejtekkel, plazma fehérjékkel, elhalt szövettörmelékkel, ami egyértelmű diffúzió károsodással jár (4. és 5. ábra) [6, 9]. Speciális esetekben a rutin diagnosztikában nem használt MR-spektroszkópiának lehet szerepe a tályog diagnosztikájában (bakteriális eredetű metabolitok, mint acetát, laktát, szukcinát és aminosavak növekedésének kimutatása) [9].

Vazogén ödéma, az ezzel járó kórképek

A vazogén ödéma kialakulásában a vér-agy gát károsodása áll, amelynek hátterében az erek falában levő endothelsejtek közötti szoros kapcsolódást biztosító ún. *tight junction* kapcsolatok sérülése áll vagy vazoaktív anyagok felszabadulása (részletek a későbbiekben). Számos kórkép fennállásakor mutatható ki az ilyen alapon létrejött agyödéma, az agydaganatok, intracerebrális haematomák, agyinfarktuszok, agyi tályogok, agyi contusiók körüli perifokális ödéma, a sajátos neurológiai kórkép, a hátsó (posterior) keringési rendszert érintő reverzibilis leucoencephalopathia szindróma azaz PRES esetén [3-6]. Ráadásul a vénás ischaemia kezdetén a vénás pangás miatt vazogén ödéma jön létre, ha azonban a folyamat fennáll, progrediál, citotoxikus ödéma is kialakul [3]. A vér-agy gát anatómiai alapját az endothelsejtek, a bazálmembrán és az astrocyták nyúlványai képezik. Az agyi

endothel sejtekközötti szoros kapcsolat (*tight junctions*) behatárolja a sejtek között átlépő molekulák méretét (a határ kb. 60.000 dalton). Az ödéma úgy alakul ki, hogy sérül az erek falát körülvevő endothelsejtek közötti *tight junction*-ök, amelyben szerepe lehet a megnövekedett nyomásnak vagy toxin-mediált reakciónak. Ezáltal intravaszkuláris fehérjék, elektrolitok és víz hagyja el az ér lumenét és kerül az extracelluláris térbe. A folyamat során aktiválódnak a gliasejtek is. Ez a folyamat a fehérállományt érinti [2-4, 10]. Az éren belüli ozmotikus és hidrosztatikai nyomás/gradiens változása szintén előidézhethet interszticiális ödémát, a víznek az erek és/vagy kamrarendszer felől a sejtek közötti térbe történő eltolódását. A sejtek víztartalma lényegében megőrződött, de a myelinhévely duzzanata alakulhat ki [3]. Utóbbi mechanizmus hozhat létre agyduzzanatot hydrocephalusban, gyors hidrálás, vízintoxikáció esetén ozmotikus gradiens alakulhat ki az erek (plazma) és a szövetközi tér között, melyet vízáramlás követ (ozmotikus ödéma) [4]. Vazogén és interszticiális ödémában elektronmikroszkópos vizsgálatok az interszticiális terek igen kifejezett növekedését mutatták ki a normális 60 nm-es méretről akár 1000 nm-re [1]. Tekintettel arra, hogy ezekben a kóros folyamatokban az extracelluláris tér víztartalma megnő, így a diffúzió is, mindezek megnövekedett ADC szignált hoznak létre, csökken a T_1 -jel, növekszik a T_2 -jel. A DWI trace képek nem jellegzetesek, mert mutathatnak alacsony jelintenzitást, lehetnek izointenzek vagy kissé magas szignálintenzitásúak az aktuális T_2 kontraszt alapján [3, 5]. Kezdeti stádiumban a vazogén ödéma reverzibilis lehet, amennyiben helyreáll a vér-agy gát folytonossága. A kilépett folyadék a liquor-rendszer révén felszívódhat, az extracelluláris fehérjéket a makrofágok bekebelez-



5. ábra. Idős, 70 év fölötti beteget otthonában fekvé találgják. Koponya CT vizsgált kb. 2-2,5 cm átmérőjű gyűrű alakú képletet mutatott ki parietalisan bal oldalon. Az ezt követően készült MR vizsgálat során magas jelintenzitású ödémás területen belül nagyjából azzal megegyező szignálintenzitással ábrázolódik a korábban felismert képlet a FLAIR technikájú metszeten (5. a ábra), kifejezetten alacsony jelintenzitású centrummal a T1-súlyozott felvételen (5. b ábra). Kontrasztanyag adás után kifejezett széli halmozás látszik (5. c ábra). A DWI mérés során az elváltozás magas jelintenzitású a trace képen (5. d ábra), jelmentes centrummal az ADC térképen, míg a perifokális ödéma magas jelintenzitással (5. e ábra). A valószínű diagnózis tályog perifokális vazogén ödémával. A cisztikus képlet és a diffúzió restrikciót okozó tályog a DWI méréssel elkülöníthető.

hetik vagy membránfolyamatok révén kerülhet vissza a sejtekbe. Amennyiben a folyamat krónikus vagy ismétlődő, az gyakran vezet irreverzibilis myelinkárosodáshoz. Ráadásul az ödéma okozta duzzanat csökkentheti az agyi perfúziós nyomást, ami ischaemiához és citotoxikus ödémához vezet [5].

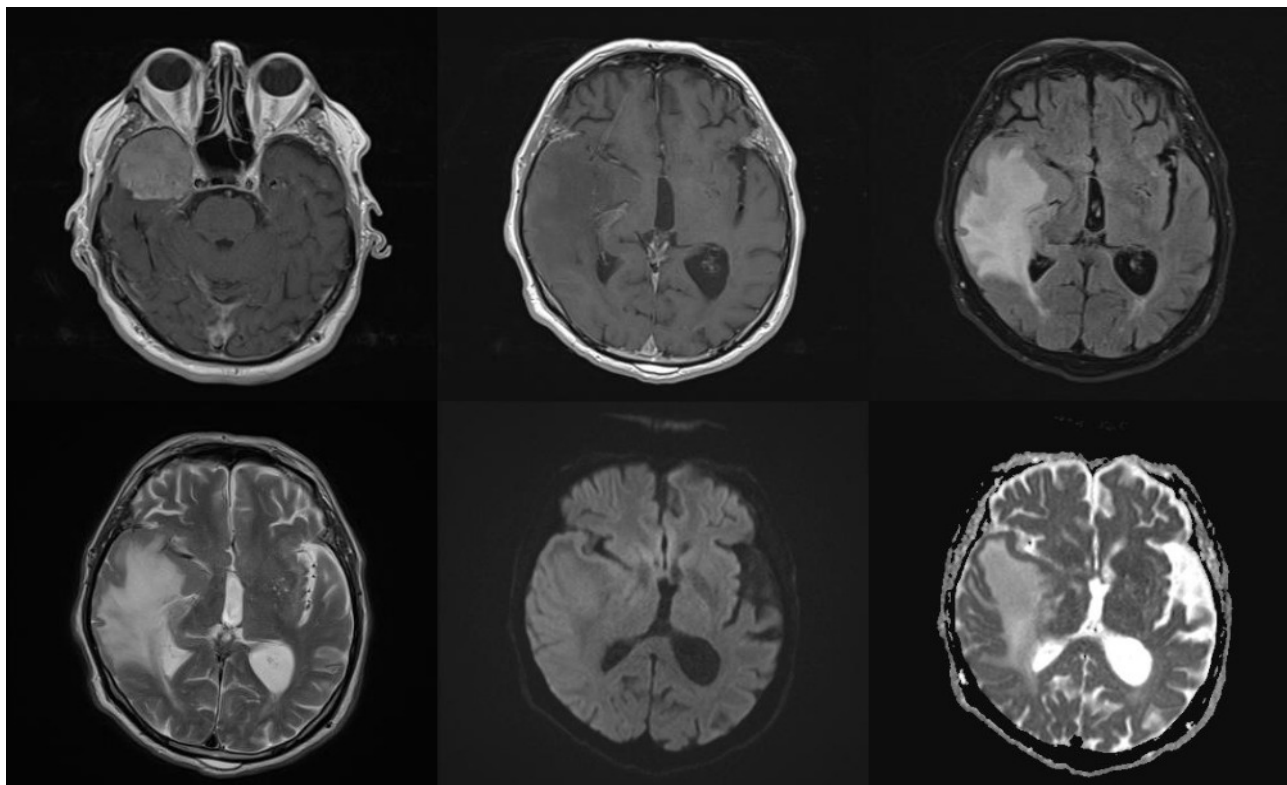
A mindennapi gyakorlatban gyakran találkozhatunk benignus vagy malignus daganatok, primer vagy szekunder malignomák körüli perifokális ödémával, amelyek vazogén ödémát reprezentálnak. Ennek háttérében a daganat okozta angiogenesis állhat, amely károsíthatja a vér-agy gátat [5]. *Ho és mstai* leírják [5], hogy a daganatok körüli perifokális ödéma két féle lehet. Az 1. típusú az alacsony malignitású gliális és nem gliális eredetű daganatok körül (pl. meningeoma, metastasisok) alakul ki. Ezekben az esetekben az ödéma másodlagosan jön létre a parenchyma kompresszió miatt, amely továbbiakban ischaemiát hozhat létre, amely tartósan fennmarad a daganat eltávolítása után is. A 2. típusú perifokális ödéma magas grádusú gliális daganatok körül alakul ki, mert az e tumorokra jellemző infiltráció károsítja a vér-agy gátat, jellegzetes kesztyűujj-szerű kiterjedést mutat. Ez az ödéma azonban a daganat reszekciója után hónapok alatt részlegesen vagy teljesen eltűnhet, visszafejlődhet [5] (**6. ábra**).

Az intracerebrális vérzések (hypertoniás, poszttraumás eredetű, amyloid angiopathia talaján létrejött, daganatvérzés) körüli ödéma is vazogén eredetű. A kialakulásban a haematoma képződése kapcsán megfigyelhető szérumfehérje kilépésnek lehet szerepe, amely gyulladást válthat ki és a vér-agy gát károsodását [5].

Agyi vénás, azaz duralis sinus thrombosis is képes infarktust létrehozni. A háttérben elzáródás alakul ki

vénás beáramlásban, az elzáródás „mögötti” területen vérbőség, pangás, amely a vér-agy gát sérülésével jár [5].

Van egy jellegzetes neurológiai kórkép, amely radiológiai diagnosztikájának az alapja a vazogén ödéma kimutatása, a hátsó keringési rendszer területén jelentkező reverzibilis encephalopathia tünetegyüttes (PRES), amelyről érdemesnek tűnik kicsit részletesebben is írni. *Hinchey és mtsai* 1996-ban írták le ezt a kórképet, amely különböző klinikai képpel és jellegzetes neuroradiológiai eltérésekkel jár [10]. A betegek többségénél akután vagy fokozatosan kialakuló fejfájás jelentkezik, látás zavar, változó súlyosságú tudat-, eszméltzavar, súlyos esetben convulsio, retinalis elváltozások (papillaödéma, vérzés) [4, 10-12]. A háttérben a következő betegségek szoktak állni: magas vérnyomás, hypertensiv állapot/krisis, (pre)ecclampsia, vese működési zavarral járó kórkepek, autoimmun betegségek, citotoxikus gyógyszeres kezelés, összejt transzplantáció utáni állapot. A kórkepek gyermekkorban is jelentkezik [4, 6, 10-14]. A kórkép képalkotó diagnosztikai jellegzetessége a vazogén ödéma, amelynek létrejötte nem egyértelmű, nem teljesen tisztázott, két teória ismert a szakirodalomban [11, 14]: A betegek jó része magas vérnyomással rendelkezik tüneteik jelentkezésekor, ezért az autoreguláció kimerülésével magyarázzák az érfal károsodását, a folyadék kilépést az erekből a szövetközi térbe, azaz így jönne létre a vazogén ödéma. Csakhogy a betegek egy részének nincs magas vérnyomása, ezért a betegek másik, kisebb csoportjában az endothel diszfunkció lenne a felelős, amikor belső vagy külső toxinok hatására jönne létre a vér-agy gát sérülés, majd a folyadék kilépés. Ez érvényesülne azokban a betegekben, akik immunosuppresszív kezelést és/vagy kemo-



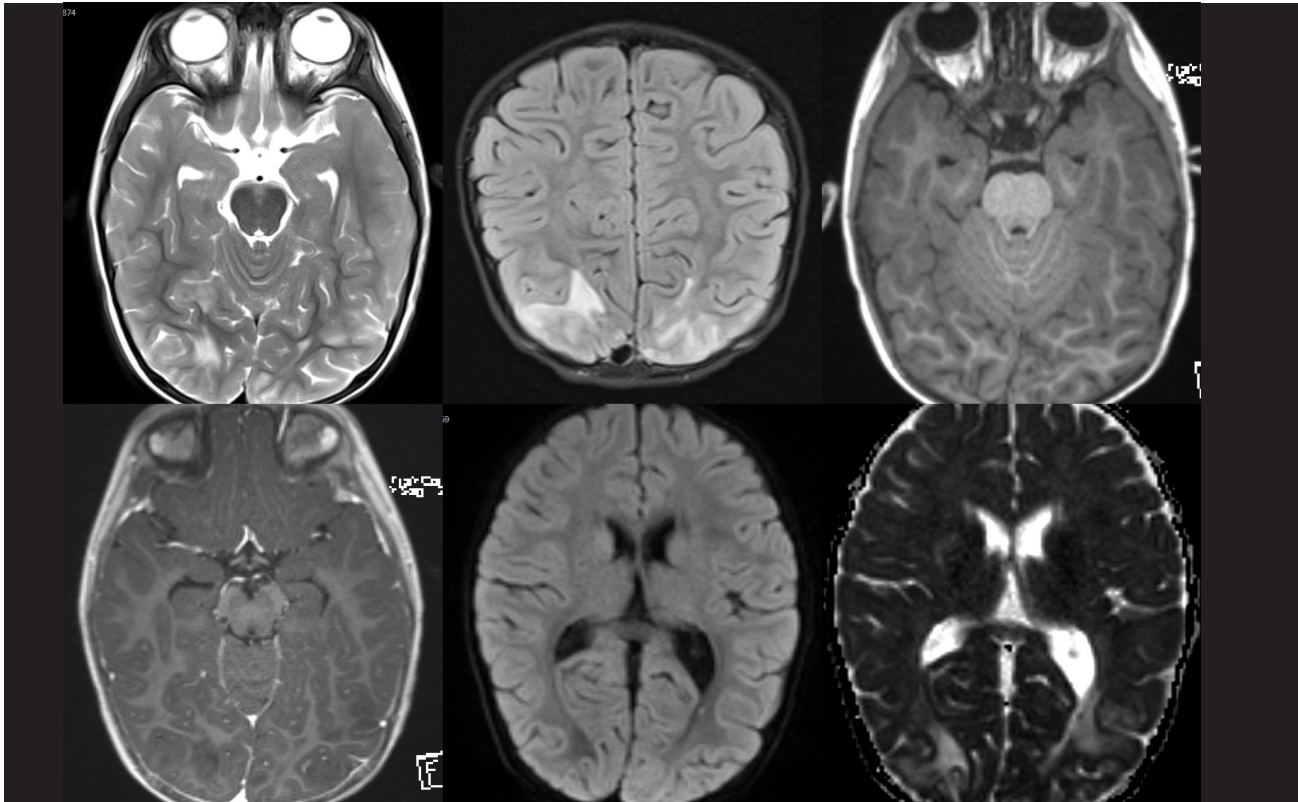
6. ábra. 81 éves férfinak convulsiót követő koponya CT vizsgálata a jobb temporális lebenyben bazálisan egy 4-4,5 cm nagyságú, kontrasztanyagot halmozó terimét mutatott ki, amely meningeoma gyanúját keltette. Az MRI vizsgálat hasonló jellegű, kontrasztanyagot jól halmozó daganatot mutatott ki (6. a ábra) a T1 súlyozott metszeten ill. magasabban, a Sylvius -árok szintjében kiterjedt perifokális ödémát (6. b ábra). Az ödéma alacsony jelintenzitású a T1-súlyozott képen, magas a FLAIR-technikájú valamint a T2-súlyozott képen (6. ábra c ill. d ábra). Diffúzió gátlás nem jelentkezik, nincsen szignál eltérés a DWI trace képen (6. e ábra), magas jelű az ADC térképen (6. f ábra). Vazogén ödéma példája.

terápiát kapnak, valamint a septicus betegekben [4, 11, 12]. Elgondolkodtató az, hogy vajon miért dominálón a hátsó ellátási területen jön létre a reverzibilis agyödéma: *Fugate és Rabinstein* szerint [14] az elülső és hátsó keringési rendszer között beidegzési különbség lenne, az arteria basilaris rendszere nélkülözi a szimpatikus tónust. A kórkép másik elnevezése a reversibilis posterior leucoencephalopathia (RPL) volt [11]. A patomechanizmus részletesebb leírása az újabb összefoglaló közleményekben megtalálható [11, 14].

A radiológiai képet a dominálón hátsó érrendszer területének fehérállományában lévő vazogén ödéma jellemzi, tipikusan parietalisan és occipitalisan szimmetrikusan, de előfordul a frontális lebeny érintettsége is. Későbbi stádiumban eltérések jöhetnek létre az agytörzsi dúcokban, az agytörzsben, a kisagyban. Az ödéma nem specifikus módon hypodens a CT felvételeken, magas jelintenzitás látható a T₂-súlyozott és FLAIR-képeken.

A DWI trace képek nem jeleznek diffúzió károsodást, a fehérállományban lévő kóros mennyiségű folyadék tartalomra az ADC térképeken látható magas jel utal (7. ábra). A vazogén ödéma által érintett területen belül helyi, foltos diffúzió károsodás is kimutatható az esetek 15–30%-ában. Amennyiben a beteg kap kontrasztanyagot, kb. 20%-ban kóros kontrasztanyag halmozás is megfigyelhető [14] Petechialis agyállományi vagy subarachnoidalis vérzések is bekövetkezhetnek, az esetek akár 10–25%-ában [4, 6, 11, 12, 14]. Célzott érrendszerei vizsgálatok (CT- vagy MRI-angiográfia, esetleg katéteres angiográfia érfal rendellenességet, vasoconstrictiót mutathat ki, ennek előfordulása bizonyos szórást mutat a különböző szerzők adatai szerint, kb. 15–30% körüli érték lehet ennek a gyakorisága [14].

Már a legelső dolgozatok szerzői is hangsúlyozzák, hogy az esetek többségében a tünetek és a radiológiai elváltozások eltűnnek, reverzibilisek [10], de az újabb



7. ábra. A kb. 1,5 éves fiút status epilepticus miatt kezelik, lélegeztetésre szorul. Kifejezetten magas a vérnyomása (200 / 130 Hgmm). Központi idegrendszeri fertőzés gyanúja miatt készült a koponya MRI vizsgálat. Ennek során subcorticalis ödéma ábrázolódott occipitalisan mindkét oldalon, magas jelintenzitással a T2-súlyozott képen és a FLAIR-technikájú coronalis metszeten (7. a és 7. b ábra), szignáleltérés nélkül a T1-súlyozott képen (7. c ábra) kontraszthalmozás nélkül (7. d ábra). A DWI képek diffúzió gátlást nem mutatnak, nincs kóros magas jel a trace képen (7. e ábra), mérsékelten magas jel látszik az ADC-térképen (7. f ábra). Diagnózis: PRES azaz hátsó területi reverzibilis encephalopathia szindróma.

közlemények szerzői *Fugate és Rabinstein* szerint [14] érdemes lenne egy újabb nevet alkalmazni a jövőben, hiszen az eltérések nem csak a hátsó agyi területeket érintik és nem mindig reverzibilisek.

Interszticiális (hydrocephalicus) ödéma

Az alábbi agyödéma típus nem sorolható a korábban említett mechanizmusú kórformákhoz, a háttérben megnövekedett intraventriculáris nyomás áll. Ilyen állapotot liquorkeringési zavart okozó obstruktív daganat, meningitis, subarahnoidalis vérzés és normális nyomással járó hydrocephalus (NPH) hozhat létre. Ezekben a kóros állapotokban a megnövekedett kamrai nyomás a kamra falában lévő ependyma sejtek károsodását hozza létre, ami a liquor agyállományba

történő transependymalis áramlását teszi lehetővé, tipikusan a periventriculáris fehérállományban. A fehérállományba került folyadék identikus a liquorral ionösszetétel alapján, elhanyagolható fehérje tartalommal – ellentétben a vazogén ödemával. Az érintett területek hypodensek a CT-n, az MRI érzékenyebb a kórfolyamat bemutatására: a T₁-súlyozott metszeten alacsony jelintenzitás látható, T₂-súlyozott illetve FLAIR-technikájú képeken magas jelintenzitás. Az ödéma, a kóros folyadék extracelluláris lokalizációjú, az átlagos diffuzivitás normális, így nincs kóros jelintenzitás sem a DWI trace képeken, sem az ADC térképen. A nyomásemelkedés okának megszüntetésével – pl. liquorpassage zavart okozó tumor eltávolításával, vagy kamra shunt behelyezésével, a kóros folyadékáramlás visszafordulhat, a helyzet normalizálódhat. A kiváltó ok tartós fennmaradásával progresszió következik be, agyi atrófiával és gliosisal [5].

Kombinált ödéma

Néhány kórképre a citotoxikus és vazogén ödéma kevert képe, mintázata jellemző. A kiváltó okok pl. trauma, hypoxiás-ischaemiás károsodás, kóros metabolikus vagy toxikus hatások, többszervi elégtelenség, hypertensív krízis, fertőzéses, valamint gyulladásos megbetegedések lehetnek. Sok esetben ilyenkor a CT és az MRI vizsgálat a szürke- és a fehérállomány közötti differenciálódás globális hiányát mutatja, összenyomott sulcusokat, kamrarendszert és basalis cisternákat. Amennyiben a kiváltó ok nem válik ismertté, agyi herniáció progressziója várható és fatális foraminális beékelődés elkerülhetetlen az agresszív kezelés hiányában, akár sebészi dekompresszióit is beleértve [5].

A hétköznapi életből két betegségcsoportot lehet itt kiemelni. A koponyaűri traumát epi-/szubdurális vérzés mellett gyakran kíséri az agyzúzódás (contusio). Mind a citotoxikus, mind a vazogén ödéma jelen lehet ilyenkor, köszönhetően a reaktív intracelluláris metabolit felhalmozódásnak és a trauma okozta vér-agy gát sérülésnek [5].

Végül a gyulladásos kórképekről röviden. Baktériumok, vírusok, gombák vagy paraziták szoktak gyulladásos kórképeket létrehozni. Ehhez hasonlóan a demyelinisációs kórképek is a vér-agy gát sérülésével vazogén ödémát hoznak létre. Ugyanakkor gátolt diffúzióval járó részletek is jelen lehetnek a gyulladásos területen belül, rendszerint magas fehérjetartalom vagy vérzés miatt esetleg ischaemia okozta citotoxikus ödéma miatt [5]. Az agytályog egy mikrovaszkuláris sérülésként kezdődik, rendszerint a szürke- és a fehérállomány határán vagy mélyebben a fehérállományban. A patológiai alap lokális gyulladás, cerebritis. Az érintett parenchyma korai elhalása következik be a kezdeti stádiumban, a vér pangása, petechialis vérzés, neutrofil infiltráció és vazogén ödéma van jelen. A későbbiekben az „érett” tályog kialakulásakor a kórképre a centralis nekrosis körülírt purulens tartalommal, gyulladásos granuláció és fibrotikus tok a jellemző. A gennyben elhalt és élő neutrofil fehérvérsejtek és baktériumok vannak. A tipikus tályog, bakteriális abscessus jellemző radiológiai megjelenésű, a sűrű purulens tartalom a diffúzió gátoltsággal jár, a kontrasztanyagot halmozó fal mellett, ahogy a daganatok környezetében is vazogén ödéma jelintenzitása mutatható ki. A tályog centrumára tipikus diffúziógátoltság hátterében a víz mobilitásának gátlása azért következik be, mert a koagulációs nekrosis miatt a gennyben dominálón jelenlévő sokmagvú

neutrofil fehérvérsejtek jelenlétének következtében válik magassá a viszkozitás [3, 4, 6, 9] (5. ábra). Ezt a klasszikus képet befolyásolhatja a kórokozó típusa és a gazdaszervezet immunológiai státusza. Előfordulhat, hogy a tályog nem egy viszonylag nagyobb, egyértelmű perifokális ödémmával övezett cisztikus képlet formájában jelenik meg, hanem kis gócok formájában, amelyek apró friss vascularis léziók benyomását kelthetik [3].

Összefoglalás

A különböző agyi kórképeket agyduzzanat, ödéma kísérheti. Az agyödéma aspecifikus módon hypodens a CT vizsgálat során, MRI felvételeken magas jelintenzitású a T₂-súlyozott, FLAIR-technikájú képeken, alacsony jelű a T₁-súlyozott metszeten - a víztartalom növekedése miatt. Az agyödéma patológiai háttere miatt két alapvető forma ismert, a citotoxikus ödéma és a vazogén ödéma, megemlíthető még az interszticiális típus is. Ha az ödéma típusát a jelintenzitások felől kívánjuk megadni, akkor a diffúzió súlyozásos mérés segít: a citotoxikus ödémára, amelyre a tipikus példa a friss agyinfarktus, a diffúzió károsodása, gátoltsága jellemző, amit a DWI trace felvételeken a magas jelintenzitás, az ADC térképen alacsony jelintenzitás/jelmentesség jelez. A daganatok környezetében, az átmenetileg mutatkózó PRES esetén vazogén ödéma alakul ki, amelyre az ADC térkép fokozott jelintenzitása utal. Amennyiben a kórkép diagnózisa felől közelítjük meg az ödémák elkülönítését, akkor az alapkórkép diagnosztizálása után nevezhetjük meg a kórképre jellemző ödémát. A megítélést megnehezíti az, hogy egyes kórképek esetén az idő változásával akár mindkét típus is előfordulhat, illetve az adott betegség (pl. bakteriális tályog) egyszerre mutathat mindkét ödéma típusra jellemző jelintenzitást (a centrumban illetve perifokálisan).

Megjegyzés: Jelen dolgozat az EME Orvos- és Gyógyszerésztudományi szekció 2022. évi szakosztály-ülésén elhangzott, felkért előadás írott (bővített) verziója.

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)