

## 중대뇌동맥 폐쇄에 의한 실험적 뇌경색

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

= ABSTRACT =

### Experimental Cerebral Infarction Following Occlusion of Middle Cerebral Artery

Kyu Man Shin, M.D.

*Department of Neurosurgery Ewha Womans University College  
of Medicine, Seoul, Korea*

Acute experimental occlusions of the left middle cerebral artery of cats were accomplished by applying the Heifetz clip through the retro-orbital extradural approach with operating microscope. The most striking neurologic signs were disturbance of consciousness, paresis of the right limbs (especially fore limb), and tonic deviation of the head neck toward the side of the occluded artery. The size and severity of the infarcts generally were related to the severity of the neurologic disorders. 4 cats died within 48 hours of the occlusion of artery and 5 cats improved somewhat after the initial stage. However, the disturbance of the consciousness and the motor weakness persisted until the end of the period of observation. The severity of persistence of the neurological deficits may depend upon the effectiveness of reperfusion through collateral channels and the variability of anatomical pattern of the cerebral structures. A disturbances of consciousness may be related to the generalized decreases of neuronal activity or to focal neuronal dysfunction. Ischemic edema secondary to brain ischemia increases the intracranial pressure and aggravates the impairment of neurological deficits. Finally cerebral herniation may produce the irreversible brainstem damage and death.

Therefore, early reperfusion of ischemic brain before ischemic edema develops may improve the neurological deficits and prevent the occurrence of the secondary neuronal dysfunction.

## 서 론

뇌의 혈관유통장애로 뇌의 국소혈류량이 뇌조직 100 gm당 1분간 15ml 이하로 감소되면 허혈상태 부위의 뇌신경세포들은 기능을 상실하게된다<sup>1)</sup>. 이때 즉각적으로 뇌혈류량을 정상으로 개선시키면, 신경학적 이상소견은 수분 또는 수시간내에 완전히 회복되는 즉 일시적 허혈상태(transient ischemic attack)를 나타낸다.

그러나 뇌혈류의 관류(perfusion)가 교정되지 않으면 뇌조직에 허혈성 경색(ischemic infarction)이 발생하게되어 뇌졸중(cerebral stroke)상태가 된다.

오늘날 뇌졸중은 중요 성인병 질환의 하나로서 높은 사망률 및 이환율을 보이고 있으며, 특히 미국에서는 인구 10 만명당 140 여명의 뇌졸중 환자가 매년 발생하고 있고 이들중 1/3가량이 뇌졸중이나 이에 따른 합병증으로 사망한다고 한다<sup>1)</sup>. 또 뇌졸중 발생후 2~3주간 이상까지 생존한다고 하더라도 대부분이 지속적인 신경학적 손상을 남기게 된다.

뇌색전증에 의한 뇌혈관폐쇄에 따른 뇌졸중은 환자의 15%를 점하고 있으며<sup>2)</sup>, 이는 특히 소아 및 청년기 뇌졸중의 주원인으로 인정되고있다. 대부분의 뇌색전은 해부학적으로 내경동맥의 연속부위인 중대뇌동맥을 폐쇄시켜 급성중뇌동맥 색전증을 일으켜, 국소적 뇌허혈성 및 뇌경색을 발생시키게 된다. 이에 저자는 고양이 중대뇌동맥을 협자(clip)를 사용하여 인공폐쇄시켜, 뇌경색증을 인공적으로 유발시킨 후, 이런 급성 뇌허혈에 의한 뇌경색증의 임상증세 및 뇌조직의 경색부위를 관찰함으로써, 향후 임상적으로 급성 뇌경색증의 치료에 공헌할 목적으로 본 실험을 수행하였다.

## 실험재료 및 방법

체중 2.8~4.5kg의 건강하고 성숙한 잠중 고양이 10 마리를 실험동물로 사용하여 ketamine hydrochloride 50mg/kg 을 근육내 주사하여 전신마취하였으며, 기관지 절개술을 시행하여 기도를 유지하였고 polyethylene배관으로 대퇴정맥에 삽관법을 시행하여 필요한 약제를 투입할 수 있게하였다. 가열페드를 사용하여 체온은 36~38°C로 유지하였다.

고양이를 실험대위에 고정시킨 후 두부의 중앙부선상에서 좌측 관골궁(zygomatic arch)까지 두피를 절개하고 측두근의 표근막 부위에서 표측두동맥을 전기소작한 후 상안와융기부터 후관골부까지 측두근을 곡선형절개를 가하였으며 전기소작기 절단전류(cutting current)를 사용하여 측두근을 분리한 후 두개골막을

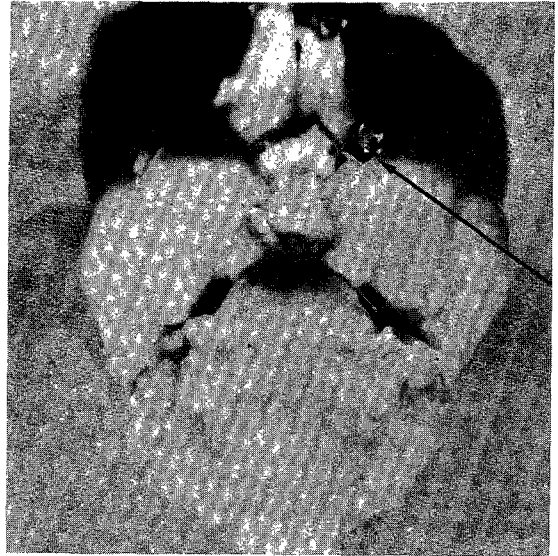


Fig. 1. The ventral surface of the cat brain shows the clipping of the left middle cerebral artery.

전후방으로 박리하여 측두골에 작은 천공을 만들고 약 2 cm 직경 크기의 원형모양으로 두개골절제술을 시행하여 시신경초부위까지 접형골익을 제거하였다. 수술 현미경하에서 제11번 수술도로 얇고 투명한 뇌경막을 시신경초기시부위에서 약 1cm 크기로 절개한 후 유출되는 뇌척수액을 조심스럽게 유입기로 제거하면서 뇌지주막을 박리하여 중앙부위에서 내경동맥으로 분지되는 중대뇌동맥 고리(loop)부위를 5×1.7mm 크기의 Heifetz 협자(clip)로 중대뇌동맥을 폐쇄시켰다(Fig. 1).

두부절개창을 생리식염수로 세척한 후 근육층, 근막 및 두피별로 3층으로 봉합 하였다. 중대뇌동맥 폐쇄 후 6시간에 뇌파활동검사로서 뇌경색발생의 지표로 삼았다(Fig. 2).

중대뇌동맥 폐쇄 후 7일까지 신경학적 손상조건을 관찰하였고, 다시 Ketamine hydrochloride 30mg/kg 를 근주한 전신마취하에서 봉합부위를 열어 골창부(craniectomy site)에서 뇌부종의 정도로 관찰하였으며 10% formalin 을 양측 경동맥내로 주사하여 급사시킨 후 뇌를 적출하였다. 적출한 뇌는 10% formalin 에 10일간 고정시켜 시신경교차부위에서 뇌조직의 관상연속박절편을 만들어 뇌경색부위를 비교관찰하였다.

## 실험성적

좌측 중대뇌동맥을 폐쇄한 10 마리의 고양이의 신경학적 손상 조건, 뇌부종의 정도 뇌경색의 크기는 Table

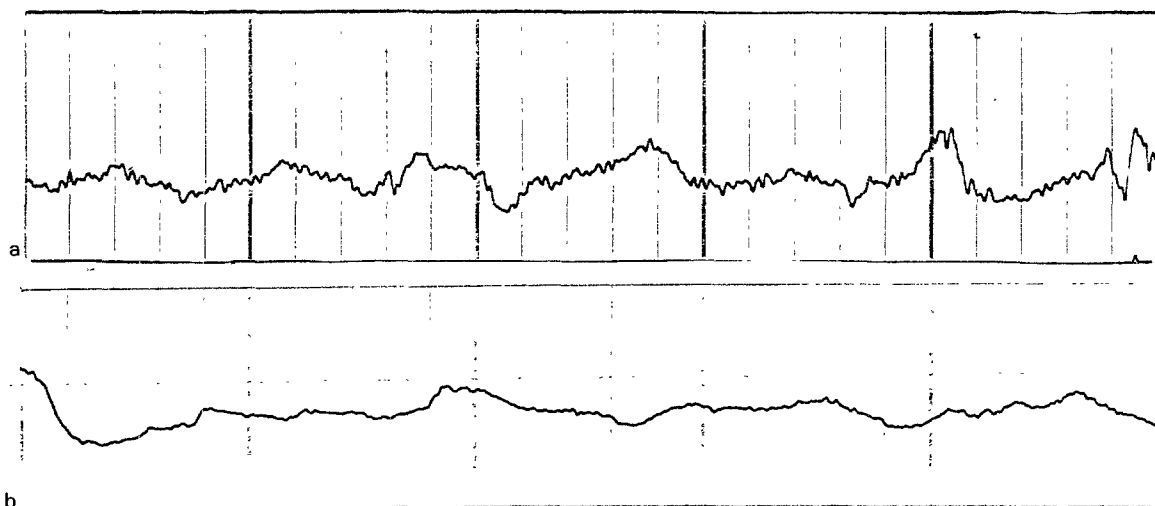


Fig. 2. a. Electroencephalography of normal cat.

b. Electroencephalography of cat after occlusion of middle cerebral artery.; showing slow wave with decreased activity.

Table 1. Findings of neurologic deficits, edema and infarcts in experimental animals

Cat No.	Neurologic Deficits				Degree of Edema ***	Extent of Infarcts ****
	1st day		7th day			
	C*	W**	C*	W**		
1	stupor	3	drowsy	2	b	+
2	stupor	2 - 3	drowsy	2	b	+
3	stupor	2 - 3	clear - drowsy	2	b	+
4	stupor	3	died at 36 hr		c at 36 hr	+- # at 36 hr
5	stupor	3	died at 48 hr		c at 48 hr	# at 48 hr
6	drowsy	2 - 3	clear - drowsy	1	a - b	+
7	drowsy	2 - 3	clear - drowsy	1	a	+- #
8	drowsy	2 - 3	coma	3	c	#
9	coma	3	died at 20 hr		d at 20 hr	# at 20 hr
10	coma	3	died at 22 hr		d at 24 hr	# at 24 hr

\* C : consciousness

\*\* W : weakness

Grade 1 ; slight weakness.

Grade 2 ; slight movement on stimulation only.

Grade 3 ; complete flaccid paralysis.

\*\*\* Edema

Grade a ; no space between the dura mater and the brain.

Grade b ; slight brain swelling through the bone window.

Grade c ; marked brain swelling through the bone window.

Grade d ; rupture of swollen brain.

\*\*\*\* Infarcts

+ ; small infarct.

# ; large infarct.

## ; hemorrhagic infarct.

1과 같다.

중대뇌동맥 폐쇄 후 전실험동물의 우측 다리, 특히 앞다리의 심한 운동약화가 일어나 보행이 불가능하였으며, 두경부는 좌측으로 편위되었다. 또 의식은 기면 내지 혼미상태를 보였으며 먹이에 대해서도 전혀 반응이 없었다.

실험동물중 3마리(제 1, 2 및 3)는 중대뇌동맥폐쇄 후 24시간까지 혼미한 의식상태와 우측다리의 심한 운동약화를 보였으나, 동맥폐쇄 7일후에는 의식상태 및 운동약화가 호전을 보였다. 그러나 2마리(제 4 및 5)는 점차 의식상태가 악화되어 중대뇌동맥 폐쇄 후 36시간 및 48시간에 각각 사망하였다. 실험동물 제 6, 제 7은 중대뇌동맥폐쇄 후 기면의 의식상태와 심한 운동약화상태를 보였으나 시간이 경과할 수록 점점 호전되어 7일후에는 신경학적 손상증상이 매우 호전되었으며, 실험동물 제 8은 오히려 혼수상태로 더 악화되었다. 실험동물 제 9 및 제 10은 중대뇌동맥폐쇄 직후 혼수상태와 함께 우측다리의 심한 운동약화를 보이다가 회복없이 중대뇌동맥 폐쇄 후 20시간 및 24시간만에 각각 사망하였다.

전 실험동물의 좌측 대뇌반구는 대뇌피질, 뇌피질하백질 및 기저핵부위까지 출혈성 경색이 관찰되었다(Fig. 3).

특히 실험동물 제 4 및 제 5는 출혈성 경색과 더불어 뇌부종이 심하였고 (Fig. 4), 제 9와 제 10은 좌측 측두엽의 표면에 지주막하출혈과 심한 뇌부종이 있었으며 절흔공(incisural foramina)을 통한 허니에이손이 관찰되었다.

이상의 뇌조직 변화소견과 신경손상증상과의 비교연구결과 의식장애의 정도는 대체로 뇌경색의 크기 및 심도에 비례하여 악화되었으나, 다리의 운동약화정도는 뇌경색의 크기 및 심도와는 꼭 비례하지 않았다.

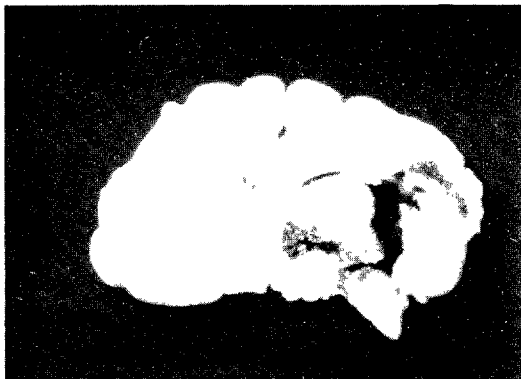


Fig. 3. Coronal section of the cat brain showing deep hemorrhagic infarction and cavitation 7 days after occlusion of the proximal segment of middle cerebral artery.

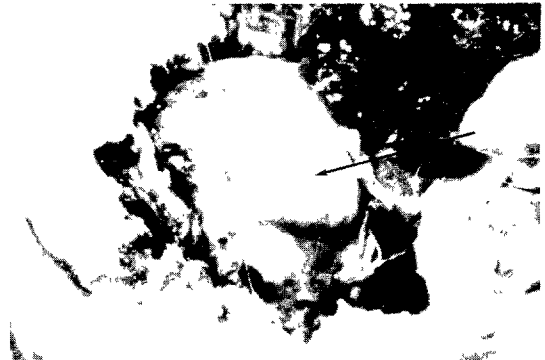


Fig. 4. Marked brain swelling (arrow) is seen through the craniectomy site.

## 고 안

고양이에는 내상약동맥의 안와분지부위에 경동맥미망(carotid rete)이 있으며, 이 미망을 통하여 두강내외의 혈관의 문합이 이루어지는 두개강 혈액순환구조의 해부학적 특징을 가지고 있다<sup>3)</sup>(Fig. 5).

실험적으로 국소의 뇌허혈증 및 뇌경색증을 조성하기 위하여 두개강외 혈관의 결찰<sup>4)5)</sup>, 두개강내 혈관의

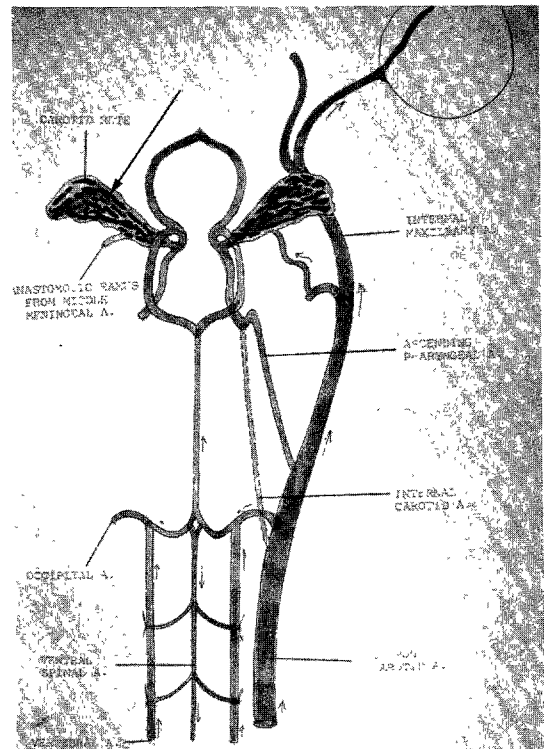


Fig. 5.

폐쇄<sup>6)7)8)9)10)</sup>, 그리고 혈관내 주사 또는 색전술<sup>11)12)13)</sup> 등의 방법이 시행되어 왔다. 저자는 Sundt<sup>8)</sup>등이 발표한 안와후방경막의 접근술방법으로 고양이의 증뇌동맥을 폐쇄함으로써 차후 임상에서 수술현미경하에서 증뇌동맥 색전제거술을 용이하게 수행할 수 있도록함을 부수적 목적으로 하였다. 1975년 Hayakawa 및 Waltz<sup>14)</sup>는 수술현미경을 이용하여 고양이의 안와를 거쳐 시신경공을 통하여 특수 고안된 삽입장치로 뇌척수액 유출없이 증뇌동맥을 폐쇄시킴으로써 비교적 균일적인 실험적 뇌경색조성방법을 보고한바 있다.

저자의 본 실험에서 증뇌동맥 폐쇄후 가장 뚜렷한 신경학적 손상징후는 폐쇄된 증뇌동맥 반대측의 다리, 특히 앞다리의 운동력 약화와 폐쇄된 동맥측으로 두경부의 편위가 나타났다. 뇌의 관상 연속박절편의 대뇌피질부위 경색이 내낭부위 경색보다 심했던 결과로 미루어 보아 지속적인 다리의 운동약화는 대뇌의 피질 및 피질하부의 백질부위의 손상에 기인한 것으로 사료되었으며, 이에 대하여 Hayakawa 및 Waltz<sup>14)</sup>도 같은 견해를 발표한바 있다. 좌측 증뇌동맥 폐쇄 후 7일 동안의 관찰결과, 실험동물 10마리중 4마리에서 우측 다리의 운동약화 및 의식장애상태가 점점 호전되었다. 이는 뇌포면부위의 측부혈행로 (collateral circulation channel)를 통하여 재관류에 의한 현상으로 시사되어진다<sup>14)15)16)17)</sup>. 이와같이 급성적인 국소허혈상태의 지속에도 불구하고 소위 no-reflow 현상이 나타나지 않는, 즉 측부혈행을 통하여 재관류가 이루어져 신경학적 손상이 회복될 수 있다는 사실은, 국소적 뇌허혈환자에게 비가역적인 뇌손상이 발생하기 전에 재관류가 이루어지게 함으로써 신경학적 손상을 회복시킬 수 있음을 시사해 준다. 급성허혈상태의 치료효과는 재관류시기 선정이 중요하게 인정되고 있으나, 현재까지도 뇌허혈상태에서 뇌부종이 발생할 수 있는 최소의 허혈기간이 밝혀져 있지않은 실정이다. 1974년 O'Brien 등은 실험적 허혈상태 연구에서 뇌허혈상태 4시간후에 뇌부종이 발생한다고 발표하였고, 1978년 Schuier 와 Hossmann은 뇌허혈상태 1시간후에 뇌부종이 발생한다고 주장하고 있다. 또 최근 Bell<sup>20)</sup> 등은 비비의 증뇌동맥 폐쇄후 만일 뇌혈류가 정상량의 40%이상 감소되면 30분 이내에 재관류를 시켜야 뇌조직 손상을 방지할 수 있다고 보고하였다.

이상의 연구들로 미루어 보아 급성적 뇌허혈상태에서 뇌부종이 발생한 후 재관류가 이루어진다면 오히려 뇌조직내의 부종이 더욱 악화될 것이다. 향후 뇌허혈 환자의 재관류 치료시기에 대하여는, 뇌혈류량의 감소 정도에 따른 뇌의 생화학적 변화 등과 함께 더 많은 실험적 연구가 이루어져야 할 것으로 사료되는 바이다.

저자의 실험동물중 2마리는 증뇌동맥 폐쇄직후의 식이 혼수상태로 24시간후에 사망하였고, 3마리는 처음에 기면상태였으나, 점점 더 악화되다 이중 2마리는 48시간내에 사망하였다. 이 동물들은 뇌허혈상태후 뇌허혈성 부종이 발생하여 두개강내압이 증가하고 이로 인하여 뇌혈류는 더욱 감소되어 뇌경색이 더 심화되어 뇌조직의 허니아가 발생되어 뇌간의 비가역적 손상이 초래되어 사망한 것으로 사료되었다.

증뇌동맥폐쇄 직후 혼수상태 발생의 기전은 명확히 밝혀지지는 않았으나 증뇌동맥폐쇄 직후 두개강내압이 상승되지 않는 것으로 미루어 보아 두개강내압 상승에 의한 것이라기 보다 뇌허혈로 인하여 대뇌피질의 손상에 이어 직접 또는 간접으로 뇌피질하 및 뇌간등의 허혈상태에 의한 것으로 시사되고 있다<sup>27)</sup>.

## 결 론

저자는 실험적으로 안와후방경막의 접근술로 고양이의 좌측 증뇌동맥을 5×1.7mm 크기의 Heifetz 협자로 폐쇄시킨 후 7일동안 임상적으로 신경손상징후를 관찰한 후 10% formalin을 양측경동맥내로 주사하여 급사시켜 뇌의 관상연속박절편을 만들어 뇌경색부위를 비교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 실험적 증뇌동맥 폐쇄후 가장 특징적인 신경손상징후는 폐쇄된 동맥 반대측 다리의 운동약화, 두경부의 폐쇄된 동맥측으로의 편위와 의식의 혼미등이었다.
- 2) 실험적 증뇌동맥 폐쇄에 의한 전실험동물의 뇌의 관상연속박절편 조직검사 소견상 폐쇄된 동맥측의 대뇌반구의 기저핵, 내낭부 및 피질부위에 뇌경색이 관찰되었다. 의식장애 정도와 뇌경색의 크기 및 심도는 비례하였으나, 운동약화의 정도는 뇌경색의 크기와 심도와는 꼭 비례하지는 않았다.
- 3) 증뇌동맥 폐쇄후 의식장애는 대뇌피질의 손상으로 전뇌신경활동저하 또는 뇌국소부위의 신경기능장애에 기인한 것으로 시사되었다.

4) 증뇌동맥 폐쇄후 의식장애, 운동약화등의 신경손상징후의 정도는 동물의 뇌혈관 해부학적 구조의 변이에 따른 측부혈행통로를 통한 재관류 정도에 따라 다른것으로 시사되었다.

5) 증뇌동맥 폐쇄후 뇌허혈에 의한 뇌부종이 발생하여 두개강내압이 상승되면 2차적으로 의식등 신경손상증세가 더 악화되는 것으로 시사되었다.

6) 증뇌동맥 폐쇄후 심한 뇌부종과 비가역적인 뇌손상이 발생하면 뇌조직은 허니에이슨되어 뇌간이 압박되어 사망하게 되는 것으로 시사되었다.

이상의 결과들로 미루어 보아 뇌허혈성 환자에 대한

여 뇌부종이 발생하기 전에 내과적 또는 외과적으로 재관류를 도모함으로써 비가역적인 뇌손상을 방지할 수 있는 바, 향후 뇌허혈성상태에 따른 뇌부종 발생시간의 역치, 뇌부종이 발생시키는 뇌혈류량 감소의 역치 등에 대한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료되는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Shermal DG, Easton JD : Clinical Syndromes of Brain ischemia. Wilkins RH, Rengachary SS., NEUROSURGERY. New York. St. Louis San Francisco. Auckland. Bogota. Guatemala. Hamburg. Johannesburg. Lisbon. London. Madrid. Mexico. Montreal. New Delhi. Panama. Paris. San Juan. Sao Paulo, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto : McGraw-Hill Book Co., 1985 ; 2 : 1199.
- 2) Allock JM : Occlusion of middle cerebral artery. J. Neurosurg. 1967 ; 27 : 353-363.
- 3) Ulrich F Otto D, Bock WJ : The effect of the calcium antagonist nimodipine on experimental vasospasm of cat : Voth D., Glees P. Cerebro Vascular Spasm. Belrin, New York : Walter de Gruyter, 1985 ; 187.
- 4) Levine S : Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. Amer J Path 1960 ; 36 : 1-17.
- 5) Harrison MJG, Brownbill D, Lewis PD, et al : Cerebral edema following carotid artery ligation in the gerbil. Arch Neurol 1973 ; 28 : 389-391.
- 6) O'Briwn MD., Waltz AG : Transorbital approach for occluding the middle cerebral artery without craniectomy. Stroke 1973 ; 4 : 201-206.
- 7) Harvey J, Rasmussen T : Occlusion of the middle cerebral artery : An experimental study. Arch Neurol Psychiat 1951 ; 66 : 20-29.
- 8) Sundt TM Jr, Waltz AG : Experimental cerebral infarction : Retro-orbital, extradural approach for occluding the middle cerebral artery. Mayo Clin Proc 1966 ; 41 : 159-168.
- 9) Lee MC, Mastri AR, Waltz AG, et al : Ineffectiveness of dexamethasone for treatment of experimental cerebral infarction. Stroke 1974 ; 5 : 216-218.
- 10) Hayakawa T, Waltz AG : Changes of epidural pressures after experimental occlusion of middle cerebral artery in cats : Relationships to severity of neurologic deficits, sizes of infarcts, and anesthesia. J Neurol Sci (in press).
- 11) Cone W, Barrera SE : The brain and the cerebrospinal fluid in acute aseptic cerebral embolism : An experimental and pathologic study. Arch Neurol Psychiat 1931 ; 25 : 523-547.
- 12) Molinari GF, Moseley JI, Laurent JP : Segmental middle cerebral artery occlusion in primates : An experimental method requiring minimal surgery and anesthesia. Stroke 1974 ; 5 : 334-339.
- 13) Cho HL, Park DB, Shin : Experimental Model for Cerebral Infarction : Artificial Embolization of Middle Cerebral Artery in Dogs with Gutta-Percha. The Ewha Medical Journal. 1982 ; 5 : 25-32.
- 14) Hayakawa T, Waltz AG : Immediate Effects of Cerebral Ischemia ; Evolution and Resolution of Neurological Deficits After Experimental Occlusion of the Middle Cerebral Artery in Conscious Cats. Stroke. 1975 ; 6 : 321-327.
- 15) Crowell RM, Olsson Y, Klatzol, et al : Temporary occlusion of the middle cerebral artery in the monkey : Clinical and pathological observations. Stroke 1970 ; 1 : 439-448.
- 16) Kubushkina VP : Experimental studies on the blood supply of the strial system. Probl Neurosurg 1 : 19-23, 1956. Cited in Clinicopathological model of deep cerebral infarction. Stroke 1970 ; 1 : 232-244.
- 17) Sundt TM Jr, Waltz AG : Cerebral ischemia and reactive hyperemia : Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. Circulation Research 1971 ; 28 : 426-433.
- 18) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan M : Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier. Distributions of pertechetate, albumin, sodium, and antipyrine in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. Arch Neurol 1974 ; 30 : 461-465.

19) Schuier EJ, Hossmann KA : Experimental brain infarcts in cats. I. Ischemic brain edema. Stroke 1980 ; 11 : 593 - 601.

20) Bell BA, Symon Lindsay, Branston NM : CBF and time thresholds for the formation of isch-

emic cerebral edema, and effect reperfusion in baboons. J Neurosurg. 1985 ; 62 : 31 - 41.

21) Plum F. P onser JB, Alvord EC Jr ; Edema and necrosis in experimental cerebral infarction Arch Neurol 1963 ; 9 : 563 - 570.