

실험적 국소 뇌허혈에 대한 재관류의 효과

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

= ABSTRACT =

A Study of Effect of Recirculation in Experimental Cerebral Ischemia

Kyu Man Shin, M.D.

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

Focal cerebral ischemia initiates a series of events from the regional development of ischemic edema, loss of neural function and culminating in eventual infarction. The purpose of this study is to determine the effect of recirculation in acute focal cerebral ischemia. Sixty adult mongrel cats of either sex underwent production of focal ischemia by transorbital occlusion of the left middle cerebral artery with a Heifetz clip.

The duration of ischemia was 1, 3 and 5 hours. In 5 animals in each group, the ischemic brain was reperfused for 1, 4 and 7 hours by removing the clip from the artery. It was observed that provided the restoration of cerebral blood flow in cats can be accomplished within 1 hour in cats or at least within 3 hours of the insult, the reversal of the neurological deficits and prevention of irreversible cerebral infarction can be expected. Therefore the prevention of cerebral infarction must first be directed toward improving blood flow during the insult as rapidly as possible to minimize the time that cerebral blood flow is below threshold for the formation edema.

서 론

급성뇌동맥전색증 (acute cerebral arterial embolism) 및 뇌혈전증 (cerebral arterial thrombosis) 등으로 국소 뇌혈류량이 감소되면 허혈성뇌부종 (ischemic cerebral

edema)이 발생하여 두개강내압이 상승되고 뇌의 관류혈액량은 더욱 감소하여 일시적 신경세포들의 기능 저하증상이 나타나고 허혈상태가 더 진행되면 뇌조직의 비가역적 경색이 초래되어 중추에 환자는 사망하거나 심한 후유증을 남기게 된다.

뇌의 혈류장애로 인하여 뇌부종이 발생하는 최소한

의 허혈상태 시간의 임계치는 아직도 명백히 밝혀져 있지 않은 실정으로 Fujimoto 등¹⁾ 은 gerbil을 실험동물로한 실험에서 허혈상태 5분내에 뇌부종이 발생함을, O'Brien 등²⁾ 은 고양이에서 뇌허혈상태가 4시간 지속되어야 뇌부종이 발생한다고 보고한 반면 Schuier 와 Hossmann³⁾ 은 뇌허혈상태 1시간후에 뇌부종이 관찰되었다하며, 최근 Bell 등⁴⁾ 은 비비의 중대뇌동맥을 폐쇄한 실험에서 적어도 정상뇌혈류량의 40%이상 감소상태가 30분이상 지속되면 허혈성 뇌부종이 발생함을 보고하고, 뇌혈류량이 40%이상 저하될시 30분 이내에 재판류를 도모하여야 정상뇌기능이 회복된다고 발표하였다. 현재까지 알려진 바로는 국소 뇌혈류량이 뇌 100 gm 당 20ml/min 이하일때부터 뇌기능장애가 출현하기 시작하며⁵⁾, 혈류량이 뇌 100gm 당 15ml/min 이하로 저하되면 수분이 세포내막안으로 이동되어 세포독성부종이 발생하여 국소신경세포의 기능장애가 초래되고^{6,7)}, 수시간후에는 혈관인성 부종으로 진행하여 두개강내압이 더욱 상승되어 혈류량이 뇌 100gm 당 10 ml/min 이하로 감소되면 비가역적인 뇌경색상태로 되고만다^{8,9)}.

실제 임상에서 경동맥의 폐쇄로인한 허혈성뇌졸중환자의 급성기에 동맥내혈전 제거술 시행후 약 50% 이상의 사망율을 보이고 있으며¹⁰⁾, 또 중대뇌동맥폐쇄로 급성 뇌허혈상태를 유도한 동물성실험에서 조기에 두개강외내 동맥문합술을 시도하면 뇌부종이 더 악화되어 뇌조직의 손상이 더욱 심화되었다고 한다^{11,12)}. 이와같이 허혈성 뇌졸중환자에서 재판류수술시기 결정은 현재까지 명백하지 못한 실정이다.

이에 저자는 실험적으로 수술현미경하에서 미세수술 기법으로 고양이의 안와부 시신경공을 확장시켜 뇌경막을 절개하여 경안와접근법으로 중대뇌동맥의 기시부를 급격히 인공폐쇄 시키는 방법에 의한 실험모형을 만들어 인위적으로 뇌허혈상태를 유발시킨 후 1시간, 3시간 및 5시간폐쇄후 각기 1시간, 4시간 그리고 7시간 재판류시켜 뇌허혈상태로 인한 신경학적 증세의 호전정도와 중대뇌동맥 영역부위 뇌조직의 부종및 경색상태를 관찰함으로써 향후 임상에서 허혈성뇌졸중환자의 초기치료에 공헌할 목적으로 본 실험을 수행하였다.

실험재료 및 방법

체중 2.5~3.5kg의 성숙한 잠종고양이 60마리큰 실험동물로하여 Ketamine hydrochloride를 체중당 50 mg으로 전신마취한 후에 기관지 절개술을 시행하여 정상호흡을 유지하였고 polyethylene 배관을 대퇴정맥



Fig. 1. The left eye was enucleated.

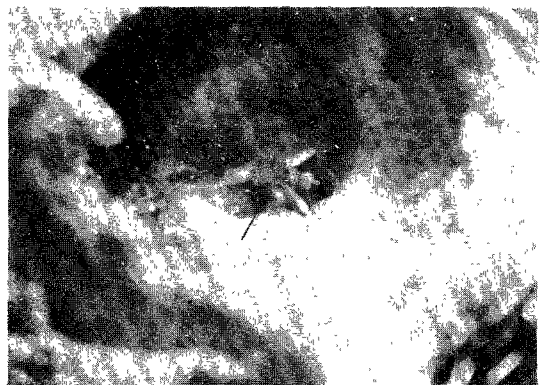


Fig. 2. The left middle cerebral artery was clipped (arrow)

에 삽입하여 약제를 투입할 수 있게하였으며 가열패드를 사용하여 고양이의 체온을 36℃~38℃로 유지시켰다. 고양이를 실험대위에 앙와 (supine) 상태로 고정시킨후 좌측 안검혈을 약 0.5cm 절개하고 자가보정경인자로 상하안검을 넓게 벌린후 안와내용물을 제거시키고 (Fig. 1), 수술현미경하에서 전기천공기로 시신경공의 측상방에 5mm크기로 뼈를 절제하여 뇌경막을 노출시켰다. 뇌경막을 미세수술가위로 절개한후 뇌지주막을 조심스럽게 박리하고 5×1.75mm크기의 Heifetz 협자로 중대뇌동맥 기시부를 폐쇄시켰다 (Fig. 2).

절개한 뇌경막부위를 인공뇌경막으로 봉합하고 안와는 methyl-cyano acrylate로 적신 methyl cellulase 섬유조직으로 폐쇄시켰다.

실험군은 3군으로 나누었으며 중대뇌동맥을 각조 5마리씩 1시간 3시간 그리고 5시간동안 폐쇄시킨후 각기 1시간, 4시간 및 7시간동안 재판류시켰다 (Table 1).

중대뇌동맥을 폐쇄시킨 실험동물들은 좌측경동맥을 통한 경동맥조영술을 시행하여 좌측중대뇌동맥 기시부

가 폐쇄됨을 확인하였다 (Fig. 3, 4).

실험동물들은 사망시키키전까지 신경학적 손상소견을 의식상태와 우측앞다리의 운동상태를 기준으로 의식의장애 및 운동약화가 없는상태를 grade 0, 의식이 가면상태이며 약간의 운동약화가있으나 보행이 가능한상태를 grade I (Fig. 5), 의식이 혼미하고 중등도의 운동약화가 있으나 자극시 보행할수있는 정도를 grade II (Fig. 6), 의식이 반혼수상태이며, 자극시 겨우 다

리를 움직이는 정도를 grade III (Fig. 7), 그리고 의식이 혼수상태이며 자극에도 전혀 반응이 없는 상태를 grade IV (Fig. 8)로 분류하여 관찰하였다.

관찰후 재관류시간에 따라 각각 경동맥에 10% formalin 주사로 급사시킨후 10일간 10% formalin 이 담긴 용액에 고정시킨뒤 시신경교차부 3mm 에서 관상연속절편을 만들어 뇌부종및 경색의크기를 비교관찰하였다.

Table 1. Period of occlusion and recirculation

Group	Number of cases	No.
1 hr. occlusion		
without recirculation		5
1 hr. recirculation		5
4 hrs. recirculation		5
7 hrs. recirculation		5
3 hrs. occlusion		
without recirculation		5
1 hr. recirculation		5
4 hrs. recirculation		5
7 hrs. recirculation		5
5 hrs. occlusion		
without recirculation		5
1 hr. recirculation		5
4 hrs. recirculation		5
7 hrs. recirculation		5

occlusion time.

recirculation time.



Fig. 3 This photograph is the normal cerebral angiography of cat and this left middle cerebral artery was visible (arrow).



Fig. 4. The proximal portion of middle cerebral artery was clipped (arrow), so that the middle cerebral artery was not visible.

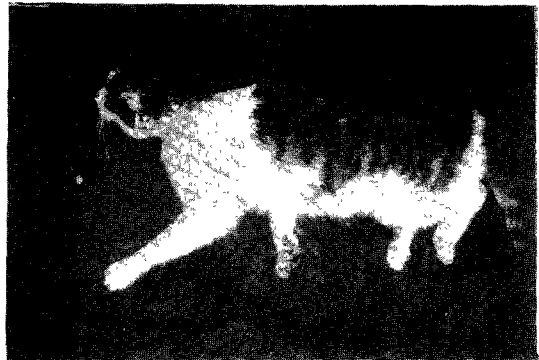


Fig. 5. This cat had mild weakness of right forelimb (arrow), but was able to walk.



Fig. 6. This cat had moderate weakness of right forelimb, and the consciousness was deep drowsy.

실 험 성 적

좌측 중대뇌동맥을 폐쇄시킨 60마리 고양이의 신경학적손상조건, 뇌부종및 경색의 정도는 제 2,3 도표와 같다.

중대뇌동맥 폐쇄후 특히 우측 앞다리의 운동약화가 발생되고 두경부는 좌측으로 편위되었다. 중대뇌동맥을 1 시간동안 폐쇄시킨군 5 마리중 경도의 운동약화가 2 마리 중등도의 운동약화가 3 마리였으나, 1 시간폐쇄 후 1 시간재관류시킨군은 4 마리에서 경도의 운동약화, 1 마리에서만 중등도의 약화를 보였으며 1 시간 폐쇄 후 4 시간재관류시킨군은 1 마리에서 운동약화가 완전히 회복되어 정상보행이 가능하였으며, 3 마리는 경도도의 약화, 1 마리만이 중등도의 약화를 보였으며 1

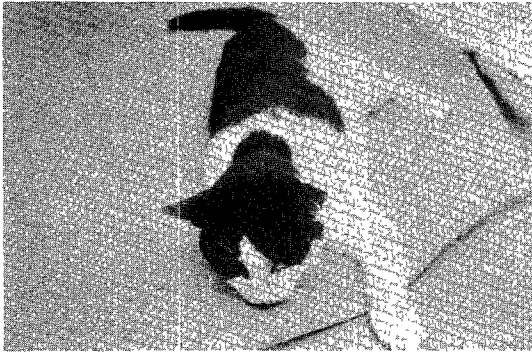


Fig. 7. This cat had severe weakness of right fore-limb (only movement during stimulation) and the consciousness was stuporous.

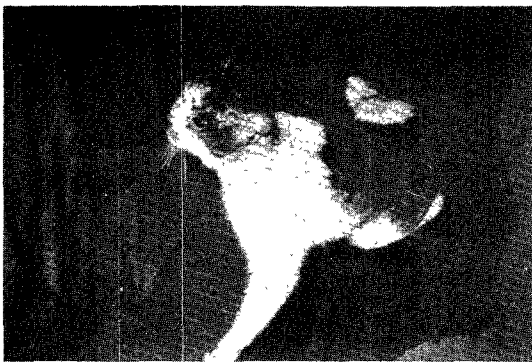


Fig. 8. This cat had no response of the right fore-limb to stimulation and the consciousness was comatous.

시간폐쇄 후 7시간재관류 시킨군은 전체적으로 다호전되어 1마리는 정상보행이 가능했고, 4마리도 정도의 운동약화만을 보였다.

중대뇌동맥을 3시간 폐쇄시킨군은 1마리에서만 경도의 운동약화를 보였으며 4마리에서는 중등도 내지 심한 운동약화를 보이고 의식상태도 1시간군에 비해 더 혼미한 상태였다. 3시간폐쇄 후 1시간재관류군에서는 2마리가 정도의 운동약화, 3마리에서는 중등도의 운동약화소견으로 다소 호전을 보였으나, 4시간 및 7시간 재관류시킨군들에서는 6마리에서 심한 운동약화를 보이고 의식상태도 더 악화되었다.

중대뇌동맥을 5시간 폐쇄시킨군에서는 2마리에서 중등도의 운동약화, 2마리에서는 심한 운동약화로 자 자극에 겨우 움직임 정도의 소견을 보였으며, 1마리에서는 반혼수상태로 심한 자극에도 운동반응이 없었다. 5시간폐쇄 후 1시간, 4시간 및 7시간 재관류시킨군에

Table 2. Observation of neurological deficits

Group	Grade				
	0	I	II	III	IV
1 hr. occlusion					
without recirculation		2	3		
1 hr. recirculation		4	1		
4 hrs. recirculation	1	3	1		
7 hrs. recirculation	1	4			
3hrs. occlusion					
without recirculation		1	2	2	
1 hr. recirculation		2	3		
4 hrs. recirculation		1	1	3	1
7 hrs. recirculation			1	3	
5 hrs. occlusion					
without recirculation			2	2	1
1 hr. recirculation			1	1	3
4 hrs. recirculation				2	3
7 hrs. recirculation				1	4

According to limb function.

Grade 0 : absent weakness

Grade I : mild weakness

Grade II : moderate weakness

Grade III : severe weakness (movement during IV stimulation)

Grade IV : no movement during stimulation.

서는 임상증상의 호전없이 오히려 더 악화되는 소견을 보였다.

중대뇌동맥을 1시간 폐쇄시킨군에서의 뇌조직소견은 4마리에서 경도의 뇌부종 1마리에서 중등도의 뇌부종만이 있었을 뿐 뇌경색은 관찰되지 않았다. 중대뇌동맥 1시간 폐쇄 후 재관류시킨군들의 변화는 1시간 재관류시킨군에서 2마리에서 거의 정상소견을 보였으며, 3마리에서 거의 정상소견을 보였으며, 3마리에서 정도의 뇌부종이 있었고, 4시간 재관류군들에서는 다소 더 호전된 소견을 보였고, 7시간 재관류시킨군에서는 전에에서 정상소견을 보일만큼 매우 호전되었다 (Fig. 9).

중대뇌동맥을 3시간 폐쇄시킨군에서는 2마리에서 정도, 3마리에서 중등도의 뇌부종을 보였으며, 1시간 재관류군에서는 3마리가 정도의 뇌부종, 2마리가 중등도의 뇌부종을 보이는 소견으로 다소 호전되었으나 4시간 및 7시간 재관류 시킨군에서는 호전없이 뇌부종 상태가 더 악화되고 출혈소견까지도 보였다.

중대뇌동맥을 5시간 폐쇄시킨 군에서는 4마리가 중

Table 3. Observation of the macroscopic finding of sectional surface of brain

Group	0	I	II	III	IV
1 hr. occlusion					
without recirculation		4	1		
1 hr. recirculation	2	3			
4 hrs. recirculation	3	2			
7 hrs. recirculation	5				
3 hrs. occlusion					
without recirculation		2	3		
1 hr. recirculation		3	2		
4 hrs. recirculation		1	3	1	
7 hrs. recirculation		1	2	2	
5 hrs occlusion					
without recirculation		1	2	2	
1 hr. recirculation		1	1	3	
4 hrs. recirculation			2	3	
7 hrs. recirculation			1	2	

Grade 0: Nearly normal
 Grade I: Mild swelling
 Grade II: Moderate swelling
 Grade III: Swelling and small hemorrhage
 Grade IV: Swelling and large hemorrhagic necrosis with cavitation.

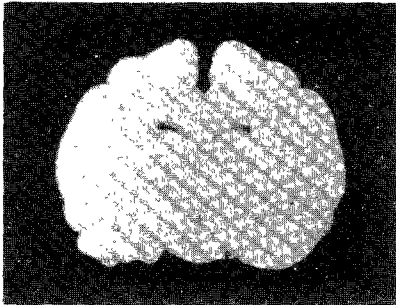


Fig. 9. Coronal section of the cat (clipping for 1 hour and recirculation for 7 hours) brain showing nearly normal.

등도내지 심한 뇌부종과 소량의 뇌출혈을 보였고, 1 마리만이 경도의 뇌부종을 보였다. 그러나 1 시간, 4 시간 그리고 7 시간 재관류시킨 군들에서는 호전없이 오히려 뇌부종이 더 악화되고 7 시간 재관류에서는 출혈성 뇌괴사까지 초래되었다 (Fig. 10).

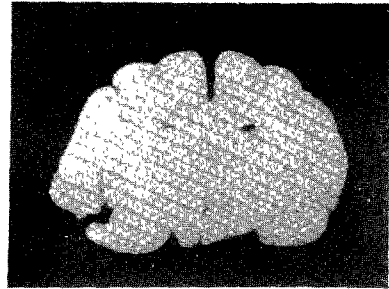


Fig. 10. Coronal section of cat (clipping for 5 hours and recirculation for 7 hours) brain showing swelling and large hemorrhagic necrosis with cavitation.

고 안

대부분의 포유동물의 뇌혈관계는 광범위한 측부혈행로를 형성하고 있지만, 인위적으로 혈관폐쇄 또는 혈행의 진로를 변경시킴으로서 허혈성 뇌졸중의 실험모형을 만들 수 있다^{13)~17)}. 특히 Primates의 뇌혈관계는 해부학적 및 생리학적으로 인체의 그것과 매우 유사하나, 이들의 혈관계에는 동맥경화증이 발생하지 않으므로¹⁷⁾¹⁸⁾ 동맥경화증의 진행으로 두개강내의 혈관계 장애를 일으켜 뇌졸중이 발생하는 사람과는 뇌혈관계 장애에 대한 뇌의 병변반응상태가 다르고, 실험재료로서 primates를 사용하면 경제적으로 막중한 부담이 되는 점등이 primates를 뇌졸중 실험모형 재료로 사용하는 데 어려움으로 사료된다. 동물 종족에 따라 뇌의 혈액순환양상은 달라서 양이나 송아지등은 외경동맥으로부터 주로 뇌혈류가 공급되며, 많은 혈관문합이 측부혈행로를 구성하며, 특히 송아지는 좌측과 우측의 뇌혈관들이 결합되어 있어서 일측의 뇌순환 장애가 발생하여도 뇌의 허혈상태가 초래되지 않는다¹⁷⁾. 고양이 및 개도 두개강내외의 혈관문합이 발달되었으나^{15)17)~23)}, 다른 동물들에 비하여 미망 (rete mirabile)이 적고¹⁷⁾¹⁸⁾ 내경동맥이 비교적 발달되어 있으며, 동물의 값도 비교적 저렴하여 저자는 뇌허혈상태의 실험모형의 재료로 고양이를 선택하였다. 실험수행중에 저산소증^{24)~26)}, 탄산과잉²⁷⁾ 및 저혈압상태²⁰⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁸⁾는 뇌허혈상태를 더 촉진시키고 또 혈액회색상태¹³⁾²⁹⁾는 허혈부위를 제한시키므로 기관내삽관법으로 인공조절호흡시행과 실험중 혈압과 동맥혈내의 가스변화 및 헤마토크리트의 정상수치 유지등이 뒷바침 되어야 한다.

저자가 시행한 안와접근에 의한 중대뇌동맥의 폐쇄 방법은 안와정의 상벽 뒷부위에 작은부위의 뼈를 절제함으로써 중대뇌동맥을 쉽게 찾을 수 있으며, 불필요한 주위 뇌조직의 조작없이 뇌의 적은 노출부위하에서 수행하고 또 안와상벽의 결손부위를 쉽게 봉합하여 뇌척수액의 동적평형을 유지한 상태에서 실험을 실시하므로, Sundt 등³⁰⁾이 고안한 안와후방경막 접근술보다 훨씬 효과적이었다. O'Brien 등³¹⁾ 및 Hayakwa 등^{20/21)}은 고양이에 안와접근법으로 안와공을 통하여 특수고안된 삽입기구를 이용하여 수술현미경하에서 중대뇌동맥을 폐쇄시킴으로서 비교적 균일적인 실험적 뇌허혈 상태 모형방법을 발표한 바 있다.

고양이의 중대뇌동맥폐쇄 후 가장 특징적인 신경손상 징후는 폐쇄된 동맥 반대쪽 다리의 운동약화, 폐쇄된 동맥측으로 두경부위 편위와 의식장애 등이었으며, 특히 중대뇌동맥을 폐쇄하자 1 분 이내에 폐쇄된 중대뇌동맥 반대측 앞다리의 운동약화가 관찰되었다. 이에 저자는 임상적 신경손상징후에 대한 기준을 폐쇄된 동맥 반대측 앞다리의 운동약화로 정하였으며, 운동약화 정도에 따라 5 등급으로 나누어 분류하였다. 또 뇌경색은 뇌기저부 부위를 중심으로 뇌피질부로 확장되므로 뇌조직의 부종 및 경색부위를 시신경교차부에서 판상절편으로 하여 5 등급으로 나누어 관찰하였고, 신경세포소실, 소교세포활성화, 세포의 및 혈관의 부종을 현미경적 소견으로 관찰하였다.

중대뇌동맥을 1 시간 폐쇄시킨 군에서는 4 마리에서 정도의 뇌부종을 보였으며, 3 시간 폐쇄시킨 군에서는 3 마리에서 중등도의 뇌부종, 그리고 5 시간 폐쇄시킨 군에서는 4 마리가 중등도내지 심한 뇌부종이 관찰되었다. 이상의 결과는 Schuier 와 Hossmann⁶⁾이 고양이에서는 중대뇌동맥폐쇄 후 1 시간후에 처음으로 뇌부종이 관찰되었다는 보고를 입증하는 것으로 사료된다. 따라서 O'Brien 등²⁾이 중대뇌동맥폐쇄 4 시간 후부터 뇌부종이 발생되기 시작한다는 주장은 부정적인 것으로 사료되는 바이다. 그러나 최근 Bell 등⁴⁾은 비비의 중대뇌동맥 폐쇄 후 30 분 후에 뇌부종이 관찰되었다고 보고하였으며, 1976년 Fujimoto 등¹⁾은 몽고 gerbil 에서는 뇌허혈상태 5 분 후에 뇌부종이 관찰되었다고 보고한 바, 동물의 종류에 따라 또 실험방법에 따라 뇌허혈상태 후 뇌부종이 발생하는 최소시간의 역치는 다른 것으로 시사되어진다.

본연구에서 중대뇌동맥 1 시간폐쇄 후 반대측다리의 운동약화상태는, 1 시간 재관류시 4 마리는 정도, 1 마리는 중등도의약화, 4 시간 재관류시에는 1 마리는 정상, 3 마리가 정도, 1 마리는 중등도의약화, 그리고 7 시간재관류시는 1 마리가 정상, 4 마리가 정도의 운동

약화만을 보였다. 이에반해 중대뇌동맥을 3 시간 폐쇄한 후 1 시간 재관류시는 2 마리가 정도, 3 마리가 중등도의 운동약화, 이후부터는 1 시간 폐쇄 후 재관류시킨 군들과 비교할 때 월등히 운동약화가 약화되었고, 5 시간폐쇄 후 재관류시킨 군들에서도 재관류시간이 갈수록 더욱 운동약화소견이 약화되었고 의식상태도 더 약화되었다.

뇌의 부종소견도 중대뇌동맥 1 시간폐쇄 후 1 시간재관류시킨군에서는 2 마리는 정상, 3 마리는 정도의뇌부종만을 4 시간 재관류시는 3 마리가 정상, 2 마리가 정도의 뇌부종, 그리고 7 시간 재관류시는 5 마리가 다 정상으로 회복된 소견이었다. 반면 7 시간 폐쇄 후 1 시간재관류시 3 마리가 정도의 뇌부종, 2 마리가 중등도의 뇌부종소견을 보였으며, 이후부터는 재관류시켜도 뇌부종의 호전이 없었고, 5 시간 폐쇄군에서는 재관류시간이 길수록 뇌부종이 더 심해지고 출혈성경색까지 관찰되었다.

이상의 결과로 미루어보아 고양이에서는 중대뇌동맥폐쇄 후 1 시간 이내에 재관류시켜야 가장 이상적으로 비가역적인 뇌손상을 방지할 수 있을 것으로 시사되었으며 적어도 3 시간 이내에 재관류시켜야 심한 뇌손상을 방지할 수 있을 것으로 사료되었다. 본연구에서는 중대뇌동맥 1 시간폐쇄 후 재관류시킨군에서는 미세한 신경세포손상이 관찰되나 신경세포의 소실은 관찰되지 않았으며 약간의 세포주위 부종만이 관찰되었으나, 3 시간폐쇄 후 1 시간 재관류시킨 군에서는 중등도 이상의 신경세포손상과 신경세포의 소실은 관찰되지 않았으나 정도의 세포주위부종이 관찰되었으며, 3 시간폐쇄 후 4 시간 및 7 시간재관류, 그리고 5 시간 폐쇄 후 재관류시킨군들에서는 심한 신경세포의 손상, 중등도 이상의 신경세포소실, 그리고 세포주위 부종과 소교세포활성화가 관찰되었다.

Jenkins 등³²⁾은 고양이 뇌를 완전히혈상태로 만든 후 현미경 및 전자현미경적 조직소견을 관찰한 결과 뚜렷한 신경세포손상은 허혈상태 15 분 이내에 관찰된다고 하였다. 이런사실은 뇌허혈상태 정도에 따라 신경세포손상 발생시간의 기간이 달라짐을 시사해주고 있다. 따라서 향후 뇌혈류량의 감소의 차와 또 각 뇌혈관 차단에 따른 신경세포손상에 대한 연구가 추구되어야 할 것으로 사료된다. Bell 등⁴⁾은 비비의 중대뇌동맥 폐쇄 후 30 분 이내에 재관류시킨 결과 뇌피질 및 대뇌피질하백질 부위에 의의있는 부종은 관찰되지 않았으며, 뇌세포사립체들의 기능도 유지되어 아라키돈산도 정상양으로 환원됨을 관찰한 결과 비비에서는 중대뇌동맥폐쇄 후 30 분 이내에 재관류시켜야 비가역적인 뇌손상을 방지할 수 있다고 보고하였다. 뇌혈류량이 임계허혈치 이하에

도달하면 수분부터 약수시간까지 세포소독성부종이 발생되고, 뇌허혈상태후 3시간부터 6시간까지는 혈관인성부종이 진행되어 비가역적인 뇌경색이 발생한다³³⁾⁻³⁵⁾. 고양이 뇌내피질부위 부종발생의 뇌혈류량의 임계허혈치는 뇌 100gm 당 14~15ml/min³⁶⁾ 이고, 뇌혈류량이 뇌 100gm 당 10ml/min³⁷⁾ 이하로 감소되면 세포의 칼슘과 포타시움의 항상성과파괴가 초래되므로 실제 뇌조직내의 수분축적은 뇌세포막의 이온펌프작용의 통합성이 완전소실되기 전부터 시작한다. 일단 뇌허혈상태로 뇌조직의 세포소독성부종이 발생한후에 재관류를 시키면 뇌부종의 크기는 더욱더 증가된다. 따라서 뇌혈류량이 임계치이하로 저하된경우 그 지속시간을 파악하여 세포소독성부종이 발생된것으로 사료되면 조기에 침투요법 (osmotherapy) 등을 시행하여 세포소독성부종을 감소시킨후³⁸⁾⁻⁴⁰⁾ 재관류를 도모함이 더적절할것으로 사료된다.

결 론

저자는 뇌허혈상태후 재관류의 시기를 결정하기 위하여 실험적으로 미세수술기법으로 고양이안와의 시신경공을 확장시켜 뇌경막을 절개한후 중대뇌동맥을 1시간 3시간 그리고 5시간폐쇄시킨후 각기 1시간, 4시간 그리고 7시간 재관류시켜 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 안와를 통한 중대뇌동맥을 폐쇄시키는 실험모형으로 비교적 균일적인 실험적뇌경색을 조성시킬수 있었다.

2) 중대뇌동맥을 1시간폐쇄후, 1시간, 4시간 그리고 7시간재관류시킨 실험동물들의 다리운동약화및 허혈성뇌부종은 재관류 시간이 길수록 더욱 호전되었다. 그러나 3시간폐쇄후 1시간 재관류시킨군에서는 3시간 폐쇄한군에 비해 다소 호전되었으나 3시간 폐쇄후 4시간및 7시간재관류 시킨군과 5시간폐쇄후 재관류 시킨군에서는 오히려 재관류시간에 비례하여 더 신경학적손상및 뇌부종소견이 악화되었다.

이상의 결과들로 미루어보아 고양이에서 중대뇌동맥 폐쇄에 의한 뇌허혈상태는 1시간이내에 재관류를 도모해야하며, 늦어도 허혈상태 3시간이내에 재관류를 도모해야 비가역적 뇌조직의 손상을 방지할수 있는 것으로 시사되었으며 향후 뇌혈류량의 임계허혈치에 따른 허혈성뇌부종의 진행속도및 재관류시기와 혈류량에 따른 재관류 지속기간의 결정등에 대한 연구가 더욱 수행되어야 할 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Fujimoto T, Walker JT Jr, Spatz M, et al: Pathophysiologic aspects of ischemic edema, in Pappius HM, Feindel W (eds): Dynamics of Brain Edema. Berlin/ Heidelberg/New York: Springer - Verlag, 1976; 171 - 180.
- 2) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan M: Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier. Distributions of pertechnetate, albumin, sodium, and antipyrine in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. Arch Neurol, 1974; 30: 461 - 465.
- 3) Schuier FJ, Hossmann KA: Experimental brain infarcts in cats. I Ischemic brain edema. Stroke 1980; 11: 593 - 601.
- 4) Bell BA, Symon L, and Branston NM: CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in J. Neurosurg, 1985; 62: 31 - 41.
- 5) Symon L, Lassen NA, Astrup J, et al: Thresholds of ischemia in brain cortex, in Silver IA, Erecinska M, Bicher HI (eds): Oxygen Transport to Tissue - III. New York: Plenum Press 1978; 775 - 782.
- 6) Schuier FJ, Hossmann KA: Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. Stroke, 1980; 11: 593 - 601. Symon L
- 7) Sutton LN, Bruce DA, Welsh F: The effects of cold-induced brain edema and white-matter ischemia in the somatosensory evoked response. J Neurosurg, 1980; 53: 180 - 184.
- 8) Morawetz RB, DeGirolami U, Ojemann RG, et al: Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. Stroke, 1978; 9: 143 - 149.
- 9) Symon L, Brierley J: Morphological changes in cerebral blood vessels in chronic ischemic infarction: flow correlation obtained by the hydrogen clearance method, in Cervos-Navarro J, Betz E, Matakas F, et al (eds): The Cerebral

- Vessel Wall. New York: Raven Press, 1976 ; 165 - 174.
- 10) Fields WS: Selection of stroke patients for arterial reconstructive surgery. *Am J Surg*, 1973 ; 125 : 527 - 529.
 - 11) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, et al: Free radicals in cerebral ischemia. *Stroke*, Diaz FG, Mastri AR, Ausman JI, et al : Acute cerebral revascularization after regional cerebral ischemia in the dog. Part 2: Clinicopathological correlation. *J Neurosurg* 1979; 51: 644 - 653
 - 12) Fein JM, Molinari G: Hemodynamic evaluation of superficial temporal cortical artery microanastomosis in the dog in Austin GM (ed): *Microneurosurgical Anastomoses for Cerebral Ischemia* Springfield, III: Charles C Thomas, 1976; 5 - 14.
 - 13) Crowell RM, Olsson Y: Effect of extracranial intracranial vascular bypass graft and experimental acute stroke in dogs. *J Neurosurg*, 1973 ; 38: 26 - 31.
 - 14) Hudgins WR, Garcia JH: Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirrel monkey: A technique for experimental cerebral infarction applicable to ultrastructural studies *Stroke*, 1970; 1: 107 - 111.
 - 15) Michenfelder JD, Milde JH: Influence of anesthetics on metabolic functional and pathological responses to regional cerebral ischemia. *Stroke* 1975; 6: 405 - 410.
 - 16) Molinari GF: Experimental cerebral infarction II. Clinicopathological model of deep cerebral infarct. *Stroke*, 1970; 1: 232 - 244
 - 17) Purves MJ: "The Physiology of the Cerebral Circulation". *Monographs of the Physiological Society*. Cambridge Press, 1972.
 - 18) Molinari GF, Laurent JP: A classification of experimental models of brain ischemia. *Stroke* 1976; 7: 14 - 17.
 - 19) Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA: Thresholds of cerebral ischemia. In " *Microsurgery for Stroke*" Editor, Schmiedeck, P, New York, Heidelberg Berlin, Springer - Verlag, 1977; 16 - 21.
 - 20) Hayakawa T, Waltz AG: Intracranial pressure, blood pressure and pulse rate after occlusion of a middle cerebral artery in cats. *J Neurosurg* 1975; 43: 399 - 407.
 - 21) Hayakawa T, Waltz AG: Immediate effects of cerebral ischemia: evaluation and resolution of neurological deficits after experimental occlusion of one middle cerebral artery in conscious cats *Stroke*, 1975; 6: 321 - 327.
 - 22) Molinari GF: Experimental cerebral infarction I. Selective segmental occlusion of intracranial arteries in the dog. *Stroke* 1970; 1: 224 - 231.
 - 23) Osgood CP, Dujovney M, Wisotzkey H: Acute canine cerebral ischemia. A preliminary model to evaluate microvascular mammary - carotid anastomosis. *Stroke*, 1974; 5: 477 - 482.
 - 24) Meyers JS: Circulatory changes following occlusion of the middle cerebral artery and their relation to function. *J Neurosurg* 1958; 15: 653 - 673.
 - 25) Plumb F, Posner J: Edema and necrosis in experimental cerebral infarction. *Arch Neurol*, 1963; 9: 563 - 570
 - 26) Salford LG, Plumb F, Siosjo BK: Graded hypoxia oligemia in rat brain. Biochemical alterations and their implications. *Arch Neurol* 1973 ; 29: 227 - 233.
 - 27) Michenfelder JD, Sundt TM: The effect of Pa CO₂ on the metabolism of ischemic brain in squirrel monkeys. *Anaesth* 1973; 38: 445 - 453.
 - 28) Kowada M, Ames A, III, Mino G and Wright RL: Cerebral ischemia. An improved experimental model for study.
 - 29) Crowell RM, Olsson Y: Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in monkeys. *Neurol* 1972; 22: 500 - 504.
 - 30) Sundt TM, Waltz AG: Experimental cerebral infarction: Retro - orbital, extradural approach for occluding the middle cerebral artery. *Mayo Clin Proc*, 1966; 41: 159 - 168
 - 31) O'Brien MD, Waltz AG: Transorbital approach for occluding the middle cerebral artery without craniotomy. *Stroke* 1973; 4: 201 - 206.
 - 32) Jenkins LW, Povlishock JT, Lewelt W, et al :

- The role of postischemic recirculation in the development of ischemic neuronal injury following complete cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 1981 ;55:205-220.
- 33) Klatzo I: Neuropathological aspect of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1967;26:1-14.
- 34) Kamijyo Y, Garcia JH, Cooper J: Temporary regional cerebral ischemia in the cat. A model of hemorrhagic and subcortical infarction. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1977;36:338-350.
- 35) Olsson Y, Crowell RM, Klatzo I: The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neuropathol* 1971;18:89-102.
- 36) Hossmann KA, Schuier FJ: Metabolic (cytotoxic) type of brain edema following middle cerebral artery occlusion in cats, in Price TR, Nelson E (eds): *Cerebrovascular Diseases*. Eleventh Princeton Conference. New York: Raven Press, 1979;141-165.
- 37) Symon L, Branston NM, Strong AJ: Gradation of ischemia with threshold flow levels for tissue function and structure in the brain, in Zulch KJ, Kaufmann W, Hossmann KA et al (eds): *Brain and Heart Infarct*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag, 1977;150-158.
- 38) Little JR, O'Shaughnessy D: Treatment of acute focal ischemia with continuous CSF drainage and mannitol. *Stroke* 1979;10:446-450.
- 39) Little JR, Slugg RM, Latchaw JP Jr et al: Treatment of acute focal cerebral ischemia with concentrated albumin. *Neurosurgery*. 1981; 9:552-558.
- 40) Suzuki J, Tanaka S, Yoshimoto T, et al: Recirculation in the acute period cerebral infarction: experimental research on brain swelling and its suppression by using mannitol or glycerol. *Acta Neurochir*, 1980;54:219-231.