KISEP Experimental Research J Korean Neurosurg Soc 29 : 167-179, 2000

백서의 가역성 뇌허혈 모형에서 저체온의 효과와 적용시기*

영남대학교 의과대학 신경외과학교실, 경북대학교 의과대학 신경외과학교실**

최병연 · 정병우 · 송광철 · 박진한 · 김성호
배장호 · 김오룡 · 조수호 · 김승래**

= Abstract =

The Time and Effect of Hypothermia in Early Stage of the Reversible Cerebral Focal Ischemic Model of Rat

Byung-Yon Choi, M.D., Byung-Woo Jung, M.D., Kwang-Chul Song, M.D., Jin-Han Park, M.D., Seong-Ho Kim, M.D., Jang-Ho Bae, M.D., Oh-Lyong Kim, M.D., Soo-Ho Cho, M.D., Seung-Lae Kim, M.D.**

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea
*Department of Neurosurgery,** College of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*

Objective : We studied to clarify the effective time zone of mild hypothermic neural protection during ischemia and/or reperfusion after middle cerebral artery occlusion.

Methods : In a reversible cerebral infarct model which maintained reperfusion of blood flow after middle cerebral artery occlusion for two hours, the size of cerebral infarction, cerebral edema and the extent of neurological deficit were observed and analyzed for comparison between the control and the experimental groups under hypothermia(33.5℃). The temporalis muscle temperature was reduced to 33.5℃ by surface cooling for two hours during middle cerebral artery occlusion for study group I. The following groups applied hypothermia for two - hour periods after reperfusion : group II(0 - 2 hours), group III(2 - 4 hours), and group IV(4 - 6 hours). They were rewarmed to 36.5℃ until sacrified at 2, 4, 6, 12, and 24 hours after reperfusion. Control group was maintained at normothermia without hypothermia.

Results : In the experimental groups with hypothermia, the average value of the size of cerebral infarction(mean± SD) was 1.97±1.65%, which was a remarkable reduction over that of the control, 4.93±3.79%. In the control, a progressive increase was shown in the size of infarction from point of reperfusion to 6 hours after reperfusion without further changes in size afterward. Intra - ischemic hypothermia(group I) prevented ischemic injury but did not prevent reperfusion injury. Group II examplified the most neural protective effect in comparison to the control group and group IV($p<0.05$). The cortex was more vulnerable to reperfusion injury than the subcortex. Mild hypothermia showed more neural protective effects on the cortex than subcortex.

Conclusion : The most appropriate time zone for application of mild hypothermia was defined to be within four hours following reperfusion.

KEY WORDS : Mild hypothermia · Reversible cerebral ischemia · Neural protection · Reperfusion injury.

서 론

임상적으로 국소적이면서 일과성인 뇌허혈 즉 혈전 또는 색전으로 발생된 뇌경색의 80%는 치료와 관계없이 12시간 이내에 자연적으로 재관류의 현상이 이미 일어나고, 나머지 20%만이 12시간 이후에 찍은 뇌혈관 조영술상에서 혈관의 폐색이 보인다고 한다[54]. 이러한 현상은 여러 형태의 뇌졸중에서 관찰할 수 있으며, 인위적으로는 혈전 용해제 투여

*본 논문의 요지는 1999년 신경외과 춘계학술대회에서 구연으로 발표하였음.

시나 색전을 위한 혈관내 수술과정에서, 혹은 뇌동맥류, 뇌혈관문합술, 경동맥내막절제술 등과 같은 뇌혈관 수술 중에서 피할 수 없이 병발되는 특수 상황으로써 발생될 수도 있다. 이러한 일과성 뇌허혈 현상의 발생은 물론 그 이후 야기될 수도 있는 재관류에 의한 뇌손상이 어떻게 생기며, 이런 상황에서 무엇을 할 수 있을 것인가를 이해하는 것은 매우 중요하다.

뇌허혈 손상의 발생은 원인에 관계없이 칼슘의 세포내 유입, 과도한 촉진성 신경 전달물질의 분비, 자유 유리기 형성, 조직의 산성화 등에 의해 발생된다고 하며[13)16)21)22)26)37)47)58)61)], 특히 산소 유리기의 형성은 재관류에 의한 뇌손상에 중요한 역할을 한다고 한다[28)39)]. 이와 같이 신경손상의 원인과 기전이 점차 규명되면서 신경손상에 대한 보호 대책에 대해서 Solomon[55)]은 저체온이 우수한 뇌보호 효과를 보인다고 하는 등 다양한 방법들이 연구되어 왔다[35)].

심도의 저체온(23℃)은 확실하게 뇌허혈 손상을 줄이기는 하지만[46)], 저체온의 적용으로 인한 심근부정맥, 저혈압, 혈액응고 및 마취 회복의 지연, 혈액유동의 위험도 등의 부작용 때문에 치료에 직접 응용하기에는 많은 제한이 있어 왔다[56)62)]. 최근에는 훨씬 경도의 체온 저하(2 3℃)로도 뇌보호 효과가 있음이 실험적으로 확인되었고[4)5)25)], 이러한 경도(33℃)의 저체온은 영구적인 경우 보다는 일과성 국소 뇌허혈에서 뇌보호 효과가 있기 때문에[17)36)44)], 저체온을 임상적으로 이용할 가치가 높아지게 되었다. 저체온에 대한 지금까지의 연구는 뇌허혈 기간 동안에 저체온을 시도한 연구가 대부분이고, 재관류가 되면서 1 7일 후의 결과에 대한 연구[63)]는 있으나, 재관류 이후 매우 초기 단계인 시간 대에서 발생되는 뇌허혈에 의한 변화와 아울러 초기 시간대에 적용한 저체온의 효과에 대해서 분석한 연구는 이루어 지지 않은 상태이다.

본 연구는 인위적인 일과성 뇌허혈 후 재관류가 이루어지면서 발생되는 뇌손상이 어느 시기에 가장 심한 손상을 일으키게 되며, 또한 이러한 뇌손상의 과정에서 저체온을 한시적으로 적용시킬 때 저체온의 적용 시기와 그 방법을 규명하고자 본 연구를 하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

실험동물은 생후 8 10주, 체중 250 300gm의 건강하고 신경학적으로 이상이 없는 성숙된 수컷 백서(SPF, Sprague-Drawley rats) 125마리를 사용하였다. 실험동물은 Fig. 1에서와 같이 중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄시킨 다음 재관류 상태로 유지시킨 대조군과 폐쇄 후 재관류 상태를 유지하는 동안 어느 일정 시간에만 저체온을 적용한 실험군으로 나누어 관찰, 분석하였으며 특히 실험군은 중대뇌동맥을 폐쇄시킨 뇌허혈 동안만 저체온을 유지시킨 군(I군)과 폐쇄 후 재관류를 유지하는 동안 일정 시간에 만 저체온을 적용시킨 군(II, III, IV군)으로 나누어서 관찰하였다.

1) 대조군

정상 체온(36.5℃)에서 중대뇌 동맥을 2시간 동안 폐쇄시킨 후에 재관류시켜 재관류 시작으로 부터 2, 4, 6, 12 및 24시의 경시적 뇌경색의 변화를 관찰할 목적으로 재관류 시간대에 따라 5군으로 나누어 각 군 당 5마리씩 25마리를 사용하여 뇌경색과 부종의 범위를 관찰 측정하였다.

2) 실험군

실험군은 Fig. 1에서와 같이 중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄시킨 후 재관류시켰으며, 2시간 동안의 저체온 적용 시기에 따라 실험군을 4군으로 나누어 뇌경색과 부종의 범위를 측정, 관찰하였다.

(1) 제I군

중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄와 동시에 저체온(33.5℃)을 2시간 만 적용시킨 후 정상 체온에서 재관류를 유지시키면서 재관류 2, 4, 6, 12 및 24시의 시간대에 따라 5군으로 나누어 각 군당 5마리씩 25마리의 백서를 사용하여 뇌경색 및 부종의 범위를 관찰, 측정하였다.

(2) 제II군

중대뇌동맥을 2시간 폐쇄 동안은 정상 체온을 유지시키고, 그 이후 재관류 상태에서 처음 2시간 동안만 저체온을 적용시키고 그 이후부터는 다시 정상 체온의 유지와 함께

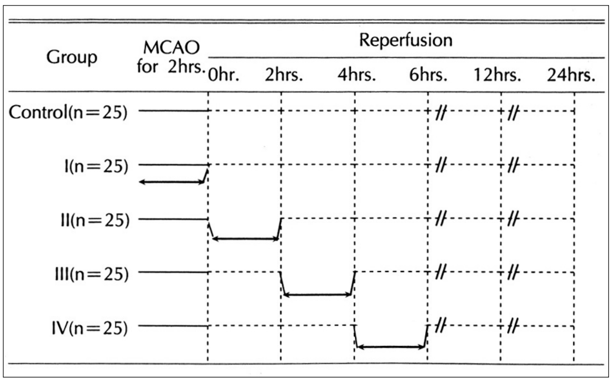

Fig. 1. Experimental plans of MCA's occlusion, hypothermia and reperfusion in control and hypothermic groups.
n : number. MCAO : middle cerebral artery occlusion.
——: Occlusion of middle cerebral artery for 2 hours.
◄—►: Hypothermia(33.5℃) for 2 hours.
------: Reperfusion at normothermia(36.5℃).

재관류시켜서 I군과 같은 시간대에 따라 5군으로 나누어 각 군당 5마리씩 25마리 백서를 사용하여 뇌경색 및 부종의 범위를 관찰, 측정하였다.

(3) 제III군

중대뇌동맥 폐쇄 2시간 동안과 재관류 처음 2시간 동안은 정상 체온을 유지시켰다가, 재관류 2시간 때부터 2시간 동안 저체온을 유지시킨 후 다시 정상 체온으로 올린 상태에서 재관류시켜 재관류 2, 4, 6, 12 및 24시에 각각 5마리씩 25마리의 백서를 사용하여 뇌경색 및 부종의 범위를 관찰, 측정하였다.

(4) 제IV군

중대뇌동맥 폐쇄 2시간과 재관류 처음 4시간 동안은 정상 체온을 유지시켰다가, 그 이후 2시간 동안은 저체온을 만들어 유지시켰고, 그 이후는 다시 정상 체온으로 올린 상태에서 재관류시켜 재관류 2, 4, 6, 12 및 24시에 각각 5마리씩 25마리의 백서를 사용하여 뇌경색 및 부종의 범위를 관찰, 측정하였다.

2. 방　법

1) 예비 실험

저체온이 뇌허혈 및 재관류 손상에 미치는 효과를 알기 위하여 두 차례의 예비실험을 통하여 적용할 저체온의 온도를 33.5℃로 설정하였고, 저체온을 적용시키는 시간대도 재관류 처음 2시간, 2　4시간, 4　6시간 대로 설정하였다.

2) 실험 준비

백서들이 정상적으로 물과 음식을 섭취하도록 해서 환경

Table 1. Physiological data in the control and hypothermic groups

Variable		Reperfusion				
		2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	12 hrs.	24 hrs.
pH						
Control		7.35	7.30	7.28	7.29	7.33
Group	I	7.46	7.45	7.43	7.41	7.41
	II	7.45	7.43	7.48	7.50	7.50
	III	7.35	7.42	7.49	7.49	7.47
	IV	7.35	7.30	7.47	7.48	7.47
PaCO2(mmHg)						
Control		41.5± 7.1	41.5± 7.1	39.1±7.1	39.4±8.9	41.0±0.6
Group	I	38.5± 0.7	39.2± 1.0	40.4±1.0	41.5±0.8	40.9±1.2
	II	40.5± 2.0	38.5± 1.3	37.1±2.0	39.4±1.5	37.6±0.7
	III	41.5± 7.1	39.2± 0.7	38.0±0.3	37.4±0.3	38.2±0.9
	IV	41.5± 7.1	41.5± 7.1	39.2±0.5	40.2±2.9	39.0±0.7
PO2(mmHg)						
Control		96.7±10.0	99.2±10.1	102.2±7.1	100.5±7.7	99.6±0.5
Group	I	104.4± 1.4	102.7± 1.4	97.4±0.8	98.5±1.6	97.7±1.3
	II	97.2± 3.1	96.4± 0.7	92.7±0.9	88.1±2.0	100.3±1.6
	III	96.7±10.0	98.5± 2.6	94.3±3.0	90.2±1.0	98.5±1.0
	IV	96.7±10.0	99.2±10.1	90.4±3.1	87.2±1.6	96.8±0.7
MSAP(mmHg)						
Control		113± 5	103± 5	103±5	103±5	113±5
Group	I	102± 4	97± 4	97±4	103±2	112±7
	II	103± 2	96± 3	103±3	103±3	102±4
	III	113± 5	103± 2	96±4	97±3	102±4
	IV	113± 5	103± 5	103±3	96±3	103±3
Hct(mg%)						
Control		43.7± 0.2	42.1± 1.5	43.1±0.2	43.0±0.1	43.5±0.7
Group	I	43.5± 0.6	43.0± 0.7	43.7±0.5	44.0±0.8	44.2±0.5
	II	42.5± 3.8	43.0± 3.6	43.2±1.6	41.9±3.8	42.5±0.5
	III	43.7± 0.2	42.8± 0.2	43.1±2.7	42.8±1.2	42.5±0.5
	IV	43.7± 0.2	42.1± 1.5	42.8±1.4	43.2±0.2	42.6±1.2

(mean±S.D.), MSAP : Mean systemic arterial pressure

에 적응하도록 하였다. 실험시 마취는 chloral hydrate 400 mg/Kg을 복강내 주입하여 시행하였다. 좌측 두경부 및 서해부를 제모한 후 백서를 실험대에 앙와위로 고정시키고, 좌측 서해부에서 슬개부까지 약 3cm 길이의 피부 절개를 하고 대퇴동맥을 박리시켰다. 근위부 쪽의 대퇴동맥은 이미 헤파린 용액이 채워진 20G 주사침에 연결된 Biopac(Model MP 100, Biopac System Inc., California)에 연결시켜 놓은 후, 미리 준비된 폴리에치렌 도관(SP35, ID 0.5mm, OD 0.9mm)을 동맥내에 삽입, 고정하고 이 도관을 통하여 평균체동맥압을 지속적으로 감시 측정함과 아울러 동맥혈의 수소이온 농도지수, 탄산가스 분압, 산소 분압, 및 적혈구 용적율(OMNI 6, AVL medical division, Austria)도 측정하여 생체 매개변수를 관찰하였다(Table 1).

체온은 우측 측두근에 체온 감시기를 심어 계속적으로 측정하였고, 체온 조절기구를 이용하여 대조군은 섭시 36.5℃로 유지시키고, 실험군은 체온 하강 시간에 맞추어 체온을 33.5℃로 저하시켜 2시간 동안 유지시킨 후 다시 36.5℃로 체온을 상승시켜 유지시켰다. 저체온을 유지하는 동안 측두근에서 측정한 체온은 33.5℃에서 정확히 유지되었고 정상 체온의 유지는 36.5 36.6℃에서 유지되었다. 본 실험에서 사용한 실험용 저체온 조절장치(Fig. 2)는 영남대학교 생체 의공학과에서 설계 제작한 장치로서 0.5Kg 이하의 실험동물의 체온을 전도열량 제어로 조절할 수 있게 하였다. 그 원리는 초소형 고감도(0.1℃-응답) K형 열전도 센서로 체온을 감지하여 PID(비례제어)제어에 on-off 제어를 병용하여 압축냉매의 순환에 의한 냉각코일과 판상형 탄소열선을 2 중으로 설치한 특수 매트에 접촉된 생체의 열량을 조절하는 방식이다. 또 이상 저체온 설정으로 인한 체온의 자가조절 기능이 마비된 생체의 급냉 현상을 방지하고 제어요소 외에 발생할 수 있는 체열 손실을 보상하기 위해 열선에 의한 강제 공기순환기를 보조장치로 체택하여 온도 제어회로에 연동하도록 하였다. 본 장치는 디지털 계수방식으로 현재의 온도를 모니터 할 수 있고, 설정 온도의 임의조작이 가능하며 체온범위를 ±0.1℃ 미만에서 제어될 수 있도록 하였다. 그 설정 체온의 오차범위도 제어범위와 거의 동일하게 설계되었다. 상기 체온조절기구의 도움으로 생체 변수로 인한 급격한 체온하강이나 shivering과 같은 문제점은 일어나지 않았고, 33.5℃로 체온을 하강시키는 데는 20

30분이 소요되었고 36.5℃로 다시 상승시키는 데는 약 30분의 시간이 소요되었다.

3) 뇌허혈모형

백서를 우측 와위로 두고 제모된 좌측 측두경부를 이개 후하방에서 안와 하부까지 협골궁을 따라 피부를 약 2cm 길이로 절개하여, 수술현미경(Topcon, OMS-75)을 보면서 협골궁을 수술용 지혈 겸자를 이용하여 제거했고, 이어서 측두부 근육을 박리하여 하악골의 구상돌기(coronoid process) 상부를 노출시켜 제거하고 측두부 근육과 골막을 계속 박리하여 측두골의 기저부를 노출시켜 삼차신경이 나오는 난원공 바로 전측방 부위를 전기천공기(Marathon-B/SDE-SH35, Saeyang Co., Korea)로 약 5mm 크기의 천공을 만들고 지혈 겸자를 이용하여 그 주위의 측두골을 충분히 제거했다. 이때 약간의 출혈이 있을 수 있으나 대개는 압박으로 쉽게 지혈이 되었다. 너무 후방 쪽으로 치우쳐서 박리하게 되면 내상악 정맥(internal maxillary vein) 혹은 pterigopalatine 동맥 분지의 손상으로 많은 출혈을 일으킬 수 있기 때문에 조심을 요한다[48]. 일단 경막이 노출되면 25G 주사침으로 경막을 절개해서 시삭(視索, optic tract)의 외측 약 2mm 위치에서 중대뇌동맥 기시부가 내경동맥에서부터 분리되어

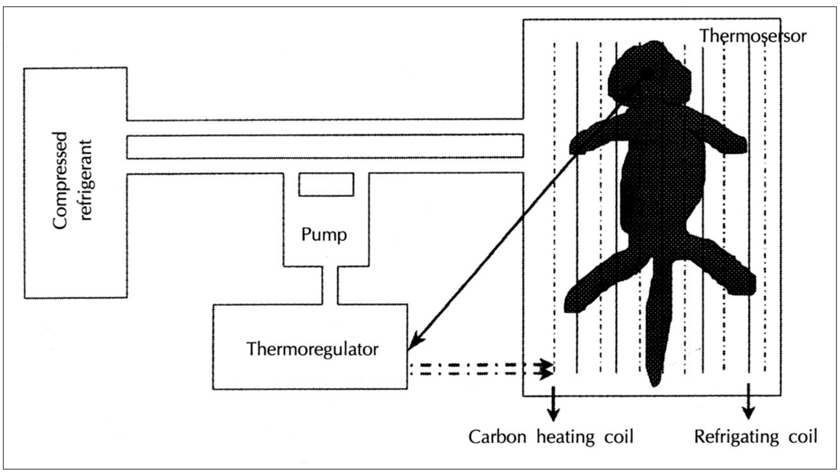

Fig. 2. Schematic drawing of hypothermic instrument.

후각피질(嗅覺皮質, olfactory cortex) 위를 넘어 가면서 분지를 내는 것을 확인하고 후각피질 기시 부위의 중대뇌동맥을 충분히 박리시켰다. 후각피질을 넘어 가기 직전의 중대뇌동맥 부위에 2mm 길이의 SP35 폴리에치렌 관을 혈관 옆에 두고 혈관과 폴리에치렌 관을 동시에 10-0 나일론사로 묶어 혈류가 확실히 차단되었음을 현미경 시야에서 확인하고 이때 부터 중대뇌동맥 폐쇄 시간을 측정하였다(Fig. 3).

체온 조절기로 체온을 원하는 온도로 유지시키면서 혈압을 지속적으로 측정하고, 필요한 체혈을 대퇴동맥에서 취하였다. 중대뇌동맥을 폐쇄시킨 2시간 후 폐쇄 부위의 나이론사는 중대뇌동맥이 손상받지 않도록 하기 위하여 혈관과 함께 묶은 폴리에치렌관 쪽에서 나일론사를 짤라줌으로써 중대뇌동맥 혈관에 손상을 주지 않고 재관류를 시켰다. 이때 2 3분간 기다리면서 재관류가 확실하게 이루어지는가를 수술현미경 하에서 눈으로 직접 확인을 하고, 만약 재관류가 일어나지 않는 경우는 실험 재료에서 제외시켰다. 대조군과 실험군 I, II, III, IV를 동일의 방법에 따라 실험을 하였고, 각 군은 시간대 별로 재관류 후 다시 신경학적 검사와 동맥압 및 동맥혈 가스분석을 실시한 후 희생시켰다. 수술현미경 하에서 두부 정중선에 두피를 절개한 후, 전기천공기를 이용하여 두개골 중앙부에 천공을 낸 다음, 소형 지혈겸자를 사용하여 두개골을 절제하고 시신경, 후각신경 및 경수부를 횡으로 절단하여 전체 뇌를 적출하였다. 적출된 뇌를 전두엽 최첨단에서부터 2mm간격으로 관상으로 면도칼로 절단하여 7 8편의 절편으로 만든 후, 빛이 차단된 상태에서 섭시 37℃ 항온기에서 2% TTC(2,3,5-triphenyl-tetrazolium chloride : Sigma, USA) 용액에 10분마다 절편을 뒤집으면서 30분간 담구어 중탕으로 염색하여, 뇌경색 부위를 확인하였다. 용적을 구하기 위하여 절편을 순서대로 사진 촬영대에 놓고 1 : 1 배율로 촬영했고, 증류수로 세척한 다음, 10% 포르마린에 고정시켰다.

4) 뇌경색과 뇌부종의 측정

뇌경색의 부피는 TTC로 염색 처리한 각 절편의 절단면에서 뇌경색 부위를 표시하고, 이 표시된 부위를 따라 Plannimeter(360 dII, Ushikata, Japan)를 이용하여 경색의 면적을 구하고, 절편의 두께(2mm)를 곱하여 각 절편의 뇌경색 부피를 얻어, 이들 합으로써 전체 뇌경색의 부피를 산정하였다. 그리고 전체 뇌의 부피는 각 절편의 절단면의 면적을 구하고, 절편의 두께를 곱한 후, 그 합으로 구하였다. 전체 뇌경색의 부피를 전체 뇌부피에 대한 백분율로 표시하였다.

뇌부종의 측정은 정상측과 뇌경색측의 대뇌 반구의 부피를 위와 같은 방법으로 측정하여 정상측에 대한 뇌경색 측의 비율로 구하였다.

5) 신경학적 검사

중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄하고 재관류 직전에 신경학적 검사를 시행하였고, 이어서 각 군당 각각의 시간대 별로 재차 검사를 하였다. 검사방법은 Menzie 등[31]과 Wahl 등 60)의 방법을 사용하여 다섯가지 항목을 검사하였다. 백서의 꼬리를 잡고 들어 올렸을 때 ① 환부 반대측 앞다리의 굴곡(flexion), 혹은 ② 몸통 비틀기(thorax twisting), ③ 플라스틱판 위에 백서를 놓고 꼬리를 당겼을 때 환측 반대측 앞다리의 악력 감소, ④ 백서를 평평한 바닥에 놓고 꼬리를 살짝 챌 경우 환부 반대측으로의 회전운동, ⑤ 백서를 평평한 바닥에 놓았을 때 환부 반대측으로의 자발적 회전운동을 관찰하여 각 항목당 상기의 소견이 관찰되면 1점, 관찰되지 않으면 0점을 주어 합산한 총 점수를 신경학적 검사의 등급으로 하여 신경증상이 제일 심한 경우를 5점, 전혀 없는 경우를 0점으로 평가하였다.

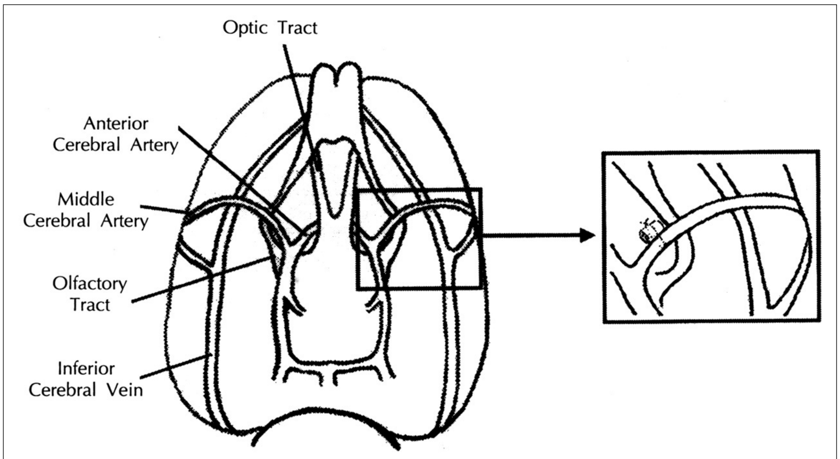

Fig. 3. MCA occlusion at proximal olfactory bulb.

6) 통계학적 분석

평균체동맥압, 동맥혈 가스분석 등의 생리적 매개변수, 신경학적 검사, 뇌부종의 정도, 뇌경색 부피의 시간대별 차이에 대한 검정은 Repeated measures ANOVA test를 이용하였고, 각 군 간의 비교는 paired T - test를 사용하였다.

성 적

1. 뇌경색 크기의 변화

백서의 중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄시켜 뇌허혈 상태를 만든 후 재관류의 유지 상태에서 일정 시간 즉 2, 4, 6, 12 및 24시에 경시적으로 뇌경색의 크기(Mean±SD)를 백분율로 관찰 분석한 대조군과 재관류 동안 이미 설정한 시간에 2시간 동안 저체온을 적용한 실험군에서의 뇌경색의 크기는 Table 2에서와 같다.

저체온을 적용한 실험군에서 뇌경색 크기에 대한 평균치는 1.97±1.65%로써 대조군의 평균치 4.93±3.79%와의 비교에서는 현저히 감소되어 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$).

대조군에서 시간별 뇌경색의 크기의 변화는 재관류 2, 4, 6시까지는 경색의 크기가 각각 1.16±0.85, 3.40±1.19, 6.64±4.33%로 현저히 증가되었으나 6시 이후부터 24시까지는 크기가 고정되어 변화가 적었다($p<0.05$).

저체온을 적용한 실험군 중에서 I, II 및 III군에서의 뇌경색의 크기의 평균치는 각각 1.36±1.86, 1.96±1.26 및 1.78±1.06%로써 이들 간에는 I군에서 경색의 크기가 다소 감소된 평균치를 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 IV군의 평균치는 2.77±1.99%로써 I, II 및 III군과의 비교에서는 현저히 증가된 경색의 크기를 나타내었다($p<0.05$).

중대뇌동맥 폐쇄 기간 동안만 저체온을 적용시킨 I군의 2시간대의 뇌경색 범위는 대조군과 다른 실험군의 2시간대보다 유의성있게 경색의 범위가 감소되었으나($p<0.05$) 그 이후 4, 6, 12, 24시간 재관류 시간이 경과할 수록 각각이 0.78±1.02, 1.66±2.82, 1.89±0.99, 2.26±2.70%로 뇌경색의 범위가 증가되었다.

2. 대뇌피질 및 피질하 경색의 변화

대조군과 저체온을 적용한 실험군에서의 대뇌피질 및 피질하에 발생된 경색의 크기(Mean±SD)를 Table 3 및 4에서와 같이 백분율로 비교 관찰하였다.

저체온을 적용한 실험군에서 대뇌피질의 경색에 대한 크기는 Table 3과 같이 크기의 평균치는 0.52±0.99%로써 대조군의 평균치 2.58±3.60%에 비해서는 현저히 감소되어 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$).

대조군에서 시간별 대뇌피질의 경색의 크기에 대한 변화는 6시 이후가 6시 이전에 비해 현저한 증가치를 나타내었

Table 2. Volume percents of brain infarction in the control and hypothermic groups

Reperfusion (hrs.)	Volume percents of brain infarction					
	Control	Group I	Group II	Group III	Group IV	Mean±SD
2	1.16±0.85	0.21±0.22[2]	1.66±0.90	1.16±0.85	1.16±0.85	1.05±0.88
4	3.40±1.19*	0.78±1.02[4]	2.58±1.73	1.65±1.04	3.40±1.19	2.10±1.55
6	6.64±4.33†	1.66±2.82	2.63±1.76	2.75±1.30	2.19±1.74	2.31±1.87
12	6.65±3.81	1.89±0.99	1.54±0.88[12]	1.31±0.94[12]	2.17±1.53	1.73±1.08
24	6.78±4.28	2.26±2.70	1.41±0.41[24]	2.02±0.56	4.89±2.43	2.65±2.18
Mean±SD	4.93±3.79	1.36±1.86	1.96±1.26	1.78±1.06	2.77±1.99**	1.97±1.65††

[2]p<0.05 compared with control and group II of 2 hours level
[4]p<0.05 compared with control and group III of 4 hours level
[12]p<0.05 compared with control of 12 hours level
[24]p<0.05 compared with control and group IV of 24 hours level
*p<0.05 compared with control of 2 hours leve
†p<0.05 compared with control of 4 hours level
**p<0.05 compared with control and group I, II, III of mean level
††p<0.05 compared with control of mean level

Table 3. Volume percents of cortical infarction in the control and hypothermic groups

Reperfusion (hrs.)	Volume percents of cortical infarction					
	Control	Group I	Group II	Group III	Group IV	Mean±SD
2	0.08±0.17	0.00±0.00	0.87±1.35	0.08±0.17	0.08±0.17	0.25±0.72
4	1.02±1.30*	0.17±0.24	0.99±0.96	0.47±0.65	1.02±1.30	0.72±0.95
6	3.94±2.67	0.81±1.82	0.98±0.90	0.49±0.67	0.36±0.80	0.71±1.09
12	3.84±5.26	0.00±0.00	0.26±0.59	0.06±0.13	0.00±0.00	0.08±0.30
24	4.04±4.84	0.91±1.84	0.08±0.18	0.16±0.36	2.29±1.30	0.86±1.39
Mean±SD	2.58±3.60**	0.38±1.14	0.64±0.90	0.25±0.46	0.75±1.19	0.52±0.99

*p<0.05 compared with control of 6 hours level
**p<0.05 compared with all groups of mean level

Table 4. Volume percents of subcortical infarction in the control and hypothermic groups

Reperfusion (hrs.)	Volume percents of cortical infarction					
	Control	Group I	Group II	Group III	Group IV	Mean±SD
2	1.08±1.30	0.21±0.22	0.83±0.44	1.08±1.30	1.08±1.30	0.74±0.74
4	2.39±0.66	0.60±0.77	1.60±0.13	1.16±0.12	2.39±0.66	1.44±0.82
6	2.78±2.03	0.85±0.68	1.63±0.18	2.32±0.17	1.87±0.15	1.67±0.64
12	2.81±0.72	1.89±0.99	1.28±0.07	1.24±0.25	2.17±0.21	1.65±0.63
24	2.74±1.15	1.36±1.08	1.33±0.29	1.86±0.67	2.61±1.18	1.79±0.97
Mean±SD	2.36±1.34	0.98±0.95*	1.33±0.38	1.53±0.78	2.02±0.94	1.47±1.04

*p<0.05 compared with group III of mean level

으며 아울러 6시 이후부터는 별 변화를 관찰할 수 없었다 ($p<0.05$).

저체온을 적용한 실험군에서 피질의 경색에 대한 크기는 I, II 및 III군에서 각각 0.38±1.14, 0.64±0.90 및 0.25±0.46%으로써 이들 중 III군에서 가장 감소된 경색의 평균치를 나타내었으나 이들간에는 통계학적 유의성은 없었으며, 0.75±1.19%를 나타낸 IV군에서는 I, II 및 III군에 비해서 증가된 평균율을 나타내었다.

저체온을 적용한 실험군에서 피질하 경색에 대한 크기는 Table 4와 같이 크기의 평균치는 1.47±1.04%로써 대조군의 평균치 2.36±1.34%에 비해서는 감소되어 있었다.

대조군에서 시간별 피질하 경색의 크기는 4시까지는 대뇌피질 보다 증가되었으나 6시가 경과하면서는 대뇌피질보다 감소되었고 4시 이후부터는 큰 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 4).

저체온을 적용한 실험군에서 피질하 경색의 크기는 I, II 및 III군에서 각각 0.98±0.95, 1.33±0.38 및 1.53±0.78%로써 이들 중 I군이 가장 감소된 경색의 평균치를 나타내어 I군과 III군간에는 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$). 이들 I, II 및 III군과 2.02±0.94을 나타낸 IV군과의 비교에서는 IV군에서 증가된 평균율을 나타내었다.

재관류 6시간 이후 대조군에서는 피질하부 보다는 대뇌피질 부위의 경색 범위가 증가되어 나타났으나 모든 실험군에서는 피질하부 보다 대뇌피질 부위의 경색범위가 감소되어 나타났다(Fig. 4).

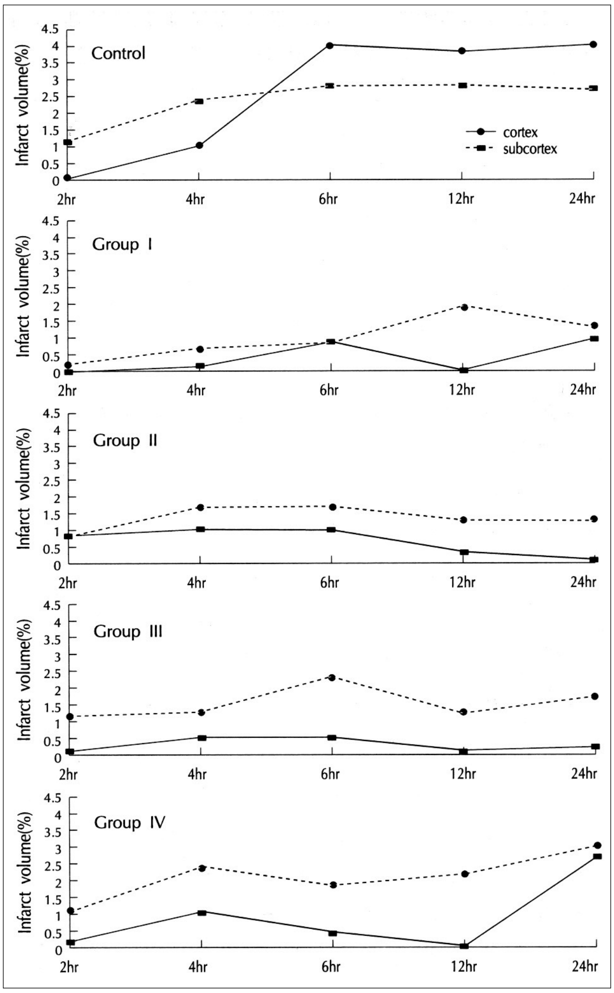

Fig. 4. Comparison of cortical and subcortical infarct volume (%) in the control and hypothermic groups. Hypothermic groups showed more protective effect in cortex than subcortex after 6 hours late of reperfusion.

3. 뇌부종의 변화

중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄 후 재관류의 유지 상태에서 일정 시간 즉 2, 4, 6, 12 및 24시에 관찰 분석한 대조군에서의 뇌부종에 대한 크기의 비율과 재관류 동안 이미 설정한 시간에 2시간 동안 저체온을 적용한 실험군에서의 뇌부종의 크기에 대한 비율(Mean±SD)은 Table 5에서와 같다.

재관류의 유지 상태에서 저체온을 2시간 적용한 실험군에서의 뇌부종에 대한 크기의 평균 비율은 1.017±0.029로써 대조군의 평균 비율 1.046±0.091에 비해서 현저히 감소되어 있었다. 그리고 대조군에서 시간별 비교에서는 6시 이전에 비해서 6시 이후의 뇌부종이 현저한 증가를 나타내었으며 6시 이후부터는 별 변화가 없었다.

재관류 유지 상태에서 저체온을 적용한 실험군에서 뇌부

Table 5. The ratio of brain edema in the control and hypothermic groups

Reperfusion (hrs.)	Volume percents of cortical infarction					
	Control	Group I	Group II	Group III	Group IV	Mean±SD
2	1.010±0.128	1.009±0.041	1.002±0.007	1.010±0.128	1.010±0.128	1.028±0.040
4	1.032±0.024	1.000±0.013	1.015±0.007	1.002±0.011	1.032±0.024	1.012±0.019
6	1.043±0.048	1.000±0.038	1.040±0.008	1.021±0.022	1.031±0.027	1.023±0.029
12	1.070±0.158	1.012±0.026	1.001±0.020	1.004±0.012	1.014±0.019	1.008±0.019
24	1.075±0.048	1.016±0.037	1.010±0.006	1.000±0.038	1.035±0.036	1.015±0.032
Mean±SD	1.046±0.091	1.007±0.031	1.014±0.018	1.008±0.056	1.025±0.058	1.017±0.029

Table 6. Neurological scores in control and hypothermic groups

Reperfusion (hrs.)	Volume percents of cortical infarction					
	Control	Group I	Group II	Group III	Group IV	Mean±SD
2	2.0±0.7	0.6±0.9	2.4±0.6	2.0±0.7	2.0±0.7	1.8±1.0
4	3.4±0.9	1.0±1.0	3.0±0.7	2.4±0.6	3.4±0.9	2.5±1.2
6	3.8±0.8	1.6±1.5	3.2±1.1	3.2±0.8	2.0±1.0	2.5±1.3
12	4.2±0.8	2.0±0.7	2.2±0.8	1.6±0.6	1.8±0.5	1.9±0.6
24	4.6±0.6	2.2±1.5	2.0±0.0	2.4±0.6	3.6±0.6	2.6±1.0
Mean±SD	3.6±1.2*	1.5±1.2**	2.6±0.8	2.3±0.8	2.6±1.0	2.2±1.1

0 score : normal
5 score : maximal neurological deficit
*p<0.05 compared with all groups of mean level
**p<0.05 compared with group II, III, VI of mean level

종에 대한 크기의 비율은 I, II 및 III군에서 각각 1.007±0.031, 1.014±0.018 및 1.008±0.056으로써 I군에서 다소 감소된 비율을 나타내었으나 이들간의 비교에서는 차이에 대한 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 I, II 및 III군과 부종의 평균 비율 1.025±0.058을 나타냈던 IV군과의 비교에서는 현저히 감소된 비율을 나타내었다.

4. 신경학적 검사

대조군과 저체온을 적용한 실험군에서의 신경학적 검사 결과(Mean±SD)를 Table 6에서와 같이 0에서 5점으로 구분하여 비교 관찰하였다.

저체온을 적용한 실험군에서의 신경학적 검사 점수의 평균치는 2.2±1.1로써 대조군의 평균치 3.6±1.2에 비해서는 현저히 감소되어 통계학적 유의성이 있었다($p<0.05$).

대조군에서 시간별 신경학적 검사 점수의 변화는 재관류 4시 이후가 4시 이전에 비해 현저한 증가치를 나타내었으나 통계학적 유의성은 없었다.

저체온을 적용한 실험군에서의 신경학적 검사 점수의 평균치는 I, II 및 III군에서 각각 1.5±1.2, 2.6±0.8 및 2.3±0.8로써 이들 군간에는 I군이 가장 경한 신경학적 장애 점수의 평균치를 나타내어 통계학적 유의성을 보였으며($p<0.05$), 이들 I, II 및 III군과 2.6±1.0을 나타낸 IV군과의 비교에서는 II 및 III군을 제외한 I군에서만 현저히 감소된 신경학적 평균 점수를 나타내었다($p<0.05$).

이상의 결과로써 대조군에 비해서 재관류 동안 저체온을 적용한 실험군에서 뇌경색의 크기는 현저히 감소되는 결과를 나타내었으며 그리고 실험군 중 I, II 및 III군 즉 재관류 4시 이전에 저체온을 적용한 군에서 경색 및 부종의 크기는 현저히 감소됨을 관찰, 분석할 수 있었다. 또한 대뇌피질 및 피질하에서의 경색의 크기도 저체온을 적용한 실험군에서 현저한 감소 결과를 나타내었고 피질하 보다는 대뇌피질 부위의 경색범위가 특히 감소되어 나타났다. 신경학적 검사에 대한 점수 역시 대조군에 비해서 저체온을 적용한 실험군에서 장애소견은 적었으며 특히 I군에서 가장 신경학적 장애소견이 적었음을 관찰할 수 있었다.

고 찰

뇌허혈로 인한 세포괴사는 궁극적으로는 ATP(adenosin triphosphate)합성이 되지 않아서 초래된다. 이런 에너지 합성장애는 세포의 구조와 기능에 중요한 역할을 하는 고분자(macromolecule)들의 재합성을 지연시키거나 방해하여 세포의 생존을 위협하고, 이온 항상성과 산-염기 평형에 영향을 미쳐 칼슘이 세포 내로 유입되고, 자유 유리기가 생성되고, 세포 내외가 산성화되면서, 지질 분해, 담백 분해, 담백질 합성의 억제, 지놈 표현(genom expression)의 변화를 일으켜, 심한 허혈 부위는 급속히 괴사되고, 허혈이 적은 주위의 명암선(明暗線, penumbra)에서도 생존의 위협을 받

게 된다[2,30,40,52,53,64]. 국소적으로 뇌혈류가 차단이 되더라도 불가역성 뇌세포 괴사가 발생되기 이전 적절한 시기에 재관류가 이루어지면 뇌세포가 다시 소생이 되나 그렇다고 해서 재관류가 뇌세포의 생존에 항상 긍정적인 측면만 있는 것은 아니다. 재관류는 뇌허혈 부위의 뇌조직을 소생시키는 반면에 또 다른 손상을 일으키는 양면성을 갖는다[28].

이러한 재관류 뇌손상은 일시적이면서 국소적인 뇌허혈의 경우에 발생되고 영구적 혹은 광범위한 뇌경색의 경우에는 초래되지 않는다. 혈관성 부종(vasogenic edema)[20]이나 산소 유리기[14,23,28,39,52]에 의해서 재관류 손상이 초래된다고 하나 특히 산소 유리기가 중요한 역할을 한다. 뇌허혈 기간 동안 칼슘이 증가된 상태에서 산소가 재공급되면 xanthine oxidase나 환원형 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate에 의해서 산소 분자는 superoxide anion(O_2^-)으로 전환된다. 정상적인 상태에서는 O_2^-는 superoxide dismutase(SOD)에 의해서 과산화 수소(H_2O_2)로 전환되어 catarase에 의해 물과 산소 분자로 되거나, glutathion peroxidase에 의해서 물과 glutathion disulphide(GSSG)로 변화되는 해독과정을 거친다. 그러나 뇌허혈 상태에서는 SOD나 glutathion peroxidase와 같은 제거물질(scavenger)들이 뇌허혈로 감소되고, O_2^-나 H_2O_2 생성은 오히려 많아진다. 과산화 수소는 Fe^{++}와 같은 전이성 금속 이온이 소량만 존재하여도 hydroxy radical(OH●)로 쉽게 전환되며 단백질의 sulfhydryl기를 산화시켜 여러 효소들을 변환시키거나 산소와 친화력이 높은 세포막의 인지질에 지질 과산화(lipid peroxidation)를 일으켜 세포막에 손상을 만들어 세포막의 유동성과 이온농도의 변화를 일으키고, 유리 지방산과 arachidonic acid 대사에 변화를 줌으로 인하여 뇌허혈 손상을 받게 된다[18].

재관류 손상을 받게 되는 시기에 대해서는 Shigeno 등[50]은 재관류가 되면서 반응적 과충혈(reactive hyperemia)이 30분에서 2시간까지 지속되다가 그 이후 1 2시간 동안은 지연성 저관류(delayed hypoperfusion)가 일어나서 생긴다고 보고하였고, Muizelaar[39]은 ^{133}Xe 및 Xenon-CT로 측정한 뇌혈류 검사에서 허혈-재관류 손상은 처음 몇 시간 이내에 생긴다고 보고하였다. 본 실험에서도 대조군으로 이용한 정상 체온(36.5°C) 상태에서 2시간 중대뇌동맥 폐쇄 후 재관류 2, 4, 6, 12, 24시에 측정한 뇌경색의 크기가 각각 1.16, 3.40, 6.64, 6.65, 6.78%로 재관류에 의한 뇌손상은 최초 6시간까지는 급격하게 증가되다가 그 이후에는 큰 변화 없이 크기가 고정되는 것으로 볼 때 재관류 6시간 이내에 재관류에 의한 뇌손상이 이미 끝나 영구적인 비가역성 손상을 받았음을 의미하고, 이러한 현상을 감안할 때 재관류 손상에 관한 연구나 치료는 재관류 6시간 이내에 이루어져야 한다고 생각된다.

뇌허혈 손상을 감소시키기 위하여 최근까지 연구된 다양한 방법들은 칼슘의 세포내 유입을 차단하거나, glutamate와 같은 흥분성 아미노산의 길항제[35,45]를 사용하거나, 자유 유리기의 생성을 억제하거나 혹은 제거[65], 항 염증성 반응[59]을 일으키는 여러 가지의 약리적인 방법의 사용이나, 신진대사를 억제시키는 약제나 저체온 방법[55] 등으로 대별할 수 있다.

여러 실험적 및 임상적 허혈연구에서 허혈 동안이나 허혈 후 저체온의 적용은 뇌경색을 감소시킬 뿐 아니라 2차적인 뇌손상도 방지하는 효과가 있어 신경 보호작용으로써 가치가 있다고 보고되어 왔다[1,3-10,25,32,34,36,42,44,51,55]. 저체온이 뇌허혈 손상을 보호하는 기전에 대해서는 자유 유리기의 감소[65], 일산화 질소(NO)의 억제[24], 염증성 반응의 감소[59], 세포막 기능의 안정화[11], glutamate 분비 감소[35] 등으로 뇌보호 효과를 나타내며, 그외 세포의 apoptosis 관점에서도 최근에는 많은 연구가 이루어지고 있다. 중등도의 저체온이 endonuclease의 활성을 억제[5,49,57]하거나 또는 극히 초기 gene의 활성화로 apoptotis 경과 중 특수한 생화학적 신호(biochemical signal)에 영향을 미쳐[6,29,33,41] 뇌세포가 보호된다고 보고되고 있다.

인간은 대부분의 포유동물과 마찬가지로 한냉(寒冷)에 대한 내성이 없어서 잠시 동안 밖에는 한냉을 견뎌낼 수가 없다. 인간에 대한 한냉의 문제점은 신진대사가 자율적으로 자체조절이 되지 않아 유용한 생화학적 생체 물질들이 변형되어 만들어지고, 적절하게 분비를 하지 못하고, 그리고 잘못 사용(誤作動)될 수가 있다는 것이고, 또한 한냉으로 온전한 세포막을 유지시킬 수가 없어 이온 전위차를 조절할 능력을 세포막이 상실한다는 것이다. 저체온으로 인한 신진대사 저하는 뇌보호 기전의 긍정적인 장점인 반면에 저체온으로 인한 신진대사 조절능력의 파괴는 강한 제한요소가 된다. 저체온에 대한 신진대사 감소는 단지 45 60분간만 중추신경계를 보호하는 효과가 지속되고[19], 10°C 온도 차이에서 신진대사가 50% 감소되는 상황에서 1°C 체온 저하로 약 7%의 신진대사가 감소되고[15], 혈액점액도 2 3%씩 증가된다. 심도의 저체온(23°C)은 확실하게 뇌허혈 손상을 줄이기는 하나 실제 임상에 응용하기에는 많은 문제점들이 있다[56,62]. 2 3°C 체온을 저하시키는 경도의 저체온도 심도 저체온에서 볼 수 있는 심각한 부작용 없이 역시 신진대사를 저하시켜 뇌 보호효과를 나타낸다[4,5,25]. 그러나 경도의 저체온의 경우는 일시적 국소 뇌허혈에서 뇌 보호효과가 있으나[17,36], 영구적 국소 뇌허혈에는 보호효과가 없다[44]. 본

실험에서도 33.5℃의 경도의 저체온으로 혈압의 변화나 부정맥과 같은 심혈관 억제효과를 보이지 않았고, 동맥혈의 수소이온 농도지수, 탄산가스 분압, 산소분압도 의미있는 변화를 보이지 않았으며, 적혈구 용적율도 또한 의미있는 변화를 보이지 않아서 심도 저체온에서 볼 수 있는 심각한 후유증은 보이지 않았다. 본 연구의 예비실험에서도 36.5, 33.5, 30.5, 27.5℃로 구분한 저체온에 따른 뇌경색 크기가 각각 2.13, 0.99, 0.66, 0.07%로 각각의 저체온이 36.5℃보다 통계학적으로 유의한 차이를 보여($p<0.05$) 33.5℃의 경도 저체온에서도 뇌허혈 손상을 줄이는 효과가 있음이 재차 확인되었다.

저체온을 적용시키는 시기에 대해서는 Solomon[55]은 영구적 중대뇌동맥 폐쇄 1시간 후에 저체온을 적용한 경우는 뇌보호 효과가 있었으나, 2시간 후에는 효과가 없었고, 폐쇄 3시간 후에는 이미 불가역성 뇌경색이 완전히 형성되었으며, 영구적 폐쇄의 초기 단계 동안의 일시적 저체온도 지속적인 뇌보호 효과가 있어 경색의 크기를 감소시켰다고 하였다. Xu 등[63]은 한냉요법에 의한 가역성 모형에서 뇌손상 1시간 후 부터 6 12시간 동안 32℃로 저체온시킨 경우가 저체온을 3시간 동안만 적용한 경우 보다는 신경 세포의 ap-otosis억제에 효과가 있었다고 하나, 재관류 손상에 대한 저체온의 적용시기나 효과에 대한 자료는 빈약하였다. 임상에서 경험하는 뇌졸중, 뇌지주막하 출혈후의 뇌혈관 연축과 같이 자연적으로 가역성 뇌허혈이 오는 경우라든지 치료 기술의 향상으로 혈관내 수술이나 뇌혈관 수술 도중에 인위적으로 가역성 뇌허혈을 유도해야 되는 경우가 점차 증가되면서 재관류 손상에 대한 관심이 높아지게 되었고, 재관류 후 어느 시기에, 어떤 형태로, 재관류 손상이 생기고, 저체온은 어느 시기에, 어떤 방법으로 적용시켜야 효과가 있을 것인가에 대한 회답을 얻을 필요성을 갖게 되었다. 중대뇌동맥을 2시간 폐쇄시킨 동안만 33.5℃로 저체온을 적용시킨 I군의 재관류 2, 4시간대에서 다른 군에 비하여 뇌경색의 크기가 유의성 있게 감소하였다($p<0.05$)는 것은 다른 연구가들 31)38)41-47)51)의 연구 결과와 마찬가지로 허혈기간 동안 저체온으로 부터 뇌허혈 손상이 보호받아 경색이 적었고, 적은 경색으로 인하여 재관류 손상도 상대적으로 감소되었으며, 재관류가 지속되면서 대조군의 재관류 손상과 비슷한 양상으로 증가를 보여 재관류 2시간째의 뇌경색 크기가 0.21%에서 재관류 24시간째에는 2.26%로 2시간대 보다 10.8배나 증가되어, 뇌허혈 기간 동안만의 저체온으로는 재관류 손상을 방지하지는 못하였다.

재관류 손상이 생기는 시기에 저체온을 적용한 II, III 및 IV군의 뇌경색의 범위는 재관류 6시간대에는 각각 2.63, 2.75 및 2.19%로 서로 비슷하다가 재관류 12시간 대에는 각각 1.54, 1.31 및 2.17%로 오히려 감소 추세가 되면서, 24시간에는 크기가 고정되거나 증가된 것은, 대조군에서 재관류 6시간대에 뇌경색의 크기가 고정되는 것과는 달리, 재관류 초기의 저체온으로 뇌손상이 12 24시간대까지 지연되는 효과를 보이면서 뇌경색의 크기도 또한 감소되었다. 이것은 저체온으로 뇌손상이 감소되는 것은 단지 뇌손상이 지연되기 때문이라는 보고[12,27,29]와는 다르고, Xu 등[63]의 보고와 같이 1, 3 및 6개월 후의 장기 추적 결과에서 중등도의 저체온은 신경조직의 apoptosis를 단지 지연시키기 보다는 apoptotic 신경세포의 괴사를 줄인다는 연구 결과와 일맥상통하였다. 그리고 본 연구에서는 24시간대의 병변 전부가 고정되지 않았기 때문에 향후 장기추적 연구결과로 저체온의 지연효과와 경색의 감소 그리고 뇌혈류와의 관계에 대한 자료의 보강이 필요하겠다.

재관류 손상의 지연 효과를 보는 24시간대의 결과는 재관류 첫 2시간, 2 4시간, 4 6시간 동안 각각 2시간씩 저체온을 시도한 II, III 및 IV군에서 저체온을 조기에 시행한 순서인 II, III, IV군의 순으로 크기가 감소되었다. 이것은 첫 4시간까지 저체온을 적용한 II, III군이 대조군에 비해 뚜렷한 감소를 보이고, 특히 첫 2시간까지의 저체온은 대조군이나 재관류 4 6시간대의 저체온을 적용한 IV군보다 통계학적으로도 유의성($p<0.05$)있게 경색의 크기가 감소되었다는 것은 재관류 4시간까지는 저체온으로 뇌경색을 줄일 수 있으며, 특히 재관류 첫 2시간 동안에 저체온을 적용하는 것이 통계학적으로도 의미가 있고 4시간 이후에는 뇌 보호효과가 없었다.

재관류 손상을 받게 되는 해부학적 부위를 보면 대조군은 재관류가 일어나면서 처음 4시간까지는 피질하가 피질 보다 더욱 넓은 경색을 보였으나, 재관류 6시간이 되면서 피질하는 완만하게 증가되는 반면에 대뇌피질은 급격히 증가되어 피질하부 보다 더욱 넓은 경색을 보이면서 6, 12 및 24시간대에는 경색의 크기가 서로 비슷하게 고정되었다. 이것은 중대뇌동맥 2시간 폐쇄 모형의 뇌허혈 손상은 대뇌피질 보다는 피질하에 잘 생기고, 이와는 반대로 재관류 손상은 피질하부 보다는 피질부에서 더욱 선택적으로 일어나는 것을 의미한다. 중대뇌동맥 폐쇄 2시간 동안만 저체온을 적용한 I군은 피질하부나 피질부 모두에서 뇌경색의 범위가 억제되었으나 피질부가 특히 억제되었다. 재관류 중에 저체온을 적용한 II, III, IV군은 대조군이 피질부에서 재관류 손상을 많이 받는 것에 반하여 피질부가 특히 보호받아 재관류 손상에 대한 저체온은 피질부에서 효과를 나타내었고 재관류 12 24시간 사이에서도 경색의 크기에 변화를 보여

좀더 장기 추적검사가 필요하였다. I군의 피질하가 II, III 및 IV군의 피질하 보다 경색의 크기가 감소된 것은 혈관폐쇄 동안의 저체온이 재관류 손상 때와는 달리 피질하에도 영향을 끼친다고 설명할 수 있다. 대조군에 비하여 II, III 및 IV 군에서도 피질하가 저체온으로 억제는 되나 피질과 같이 뚜렷하지는 않았다.

결론적으로 중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄시킨 뇌허혈은 재관류가 6시간이 경과해서는 이미 비가역적 변화가 초래되어 뇌경색의 범위가 고정되었고, 이런 변화는 2시간 지나서 4시간대에 급격한 증가를 보이기 때문에 이런 사실을 염두에 두고 재관류 손상에 관한 연구나 치료를 고려해야 한다. 경도의 저체온(33.5℃)으로도 뇌허혈 - 재관류 손상에 대한 충분한 뇌보호 효과가 있었다. 뇌허혈 기간 동안에만 적용한 저체온으로 뇌허혈 손상은 보호되었으나 재관류 손상은 방지하지 못하였다. 재관류 첫 2시간 동안의 저체온이 재관류 손상을 확실하게 감소시켰으나, 재관류 4시간이 경과한 이후에는 뇌보호 효과가 없었어 재관류 첫 4시 특히 첫 2시 이전에 저체온을 적용하는 경우에 경색의 크기가 현저히 감소되었다. 재관류 손상은 피질하 보다는 대뇌피질에서 더욱 잘 생겼고, 저체온의 보호효과도 피질하 보다는 대뇌피질에서 더욱 뚜렷하였다. 또한 신경학적 장애도 역시 저체온으로 경감되었다.

결 론

백서의 중대뇌동맥을 2시간 동안 폐쇄시켜 뇌허혈 손상을 일으킨 후, 혈류의 재관류를 유지시킨 가역성 뇌허혈 모형에서 뇌보호 효과를 나타내는 경도의 저체온을 언제, 어떻게 적용시킬 것인가를 규명하기 위하여 뇌허혈 혹은 재관류 시기에 따라 2시간 동안 한시적으로 저체온(33.5℃)을 적용한 실험군과 대조군(36.5℃)에서의 뇌경색과 뇌부종의 크기, 그리고 신경학적 장애 소견의 심도를 관찰, 분석하였다.

저체온을 적용한 실험군에서 뇌경색의 크기(Mean±SD)에 대한 평균 백분율은 1.97±1.65%로서 대조군의 평균치 4.93±3.79%에 비해 현저히 감소되었다. 대조군에서는 재관류 6시 이후가 이전 보다 경색의 크기는 현저히 증가를 보였으나 6시 이후부터는 크기의 변화는 분석되지 않았다. 가장 적절한 저체온의 적용시기는 동맥 폐쇄 기간은 물론 재관류 후 4시 이전으로 분석되었다.

실험군에서 대뇌피질 및 피질하 경색의 크기도 대조군의 크기에 비해서는 감소되었으며 가장 적절한 저체온의 적용 시기는 모두가 동맥 폐쇄 기간과 재관류 후 4시 이전으로 분석되었다. 재관류 손상은 피질하 보다는 대뇌피질에서 더욱 잘 생기고, 저체온의 보호효과도 피질하부 보다는 대뇌피질에서 더욱 뚜렷하였다.

뇌부종의 크기(Mean±SD)에 대한 비율에 있어서도 실험군에서는 1.017±0.029로서 1.046±0.091로 분석된 대조군에 비해서는 현저히 감소되었다. 가장 적절한 저체온의 적용시기는 동맥 폐쇄 기간 및 재관류 후 4시 이전으로 분석되었다.

실험군에서 신경학적 장애의 심도(Mean±SD)가 2.2±1.1로서 3.6±1.2인 대조군에 비해 현저히 경하게 분석되었으며 특히 동맥 폐쇄 기간 동안 저체온을 적용한 I군에서 가장 경한 것으로 관찰, 분석되었다.

이상의 결과로서 저체온을 적용한 실험군에서 뇌경색 및 뇌부종의 크기와 피질 및 피질하 경색의 크기는 저체온을 적용치 않았던 대조군에 비해서 현저히 감소되었으며 아울러서 신경학적 장애소견도 현저히 경하게 관찰 분석되었다. 그리고 가장 적절한 저체온의 적용시기는 동맥 폐쇄 기간을 포함하여 재관류 유지 후 4시 이전으로 분석되었다.

• 논문접수일 : 1999년 6월 21일
• 심사완료일 : 1999년 7월 28일
• 책임저자 : 최 병 연
705 - 717 대구광역시 남구 대명 5동 317 - 1
영남대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 053) 620 - 3790/3792, 전송 : 053) 620 - 3770
E - mail : bychoi@medical.yeungnam.ac.kr

References

1) Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, et al : *Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. Stroke 22 : 666-673, 1991*
2) Buchan AM, Xue D, Slivka A : *A new model of temporary focal neocortical ischemia in the rat. Stroke 23 : 273-279, 1992*
3) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al : *The importance brain temperature in cerebral ischemic injury. Stroke 20 : 1113-1114, 1989*
4) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al : *Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J Cereb Blood Flow Metab 7 : 729-738, 1987*
5) Busto R, Globus MY, Dietrich WD, et al : *Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in the rat brain. Stroke 20 : 904-910, 1989*
6) Candell M, Boris-Moller F, Wieloch T : *Hypothermia prevents the ischemia-induced tranlocation and inhibition of protein kinase C in the rat striatum. J Neurochem 57 : 1814-1817, 1991*
7) Churn SB, Taft WC, Billingsley MS, et al : *Temperature mo-*

dulation of ischemic neuronal death and inhibition of calcium/camodulin-dependent proteinkinase II in gerbils. Stroke 21 : 1715-1721, 1990

8) Clifton GL : *Systemic hypothermia in treatment of severe brain injury : A review and update. J Neurotrauma 12 : 923-927, 1995*
9) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, et al : *A phase II study of moderate hypothemia in severe brain injury. J Neurotrauma 10 : 263-271, 1993*
10) Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, et al : *Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab 11 : 114-121, 1991*
11) Duan M, Li D, Xu J : *Effects of selective head cooling on brain cell membrane activity during postischemic reperfusion. Chin Med J Engl 109 : 463-466, 1996*
12) Edwards AD, Yue X, Squier MV, et al : *Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. Biochem Biophys Res Commun 217 : 1193-1199, 1995*
13) Faden AI, Demeduik P, Panter SS, et al : *The role of excitatory amino acid and NMDA receptors in traumatic brain injury. Science 244 : 798-800, 1989*
14) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, et al : *Free radicals in cerebral ischemia. Sroke 9 : 445-447, 1978*
15) Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, et al : *Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopuomonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 239-248, 1982*
16) Fridovich I : *The biology of oxygen radicals. Science 201 : 875-880, 1978*
17) Goto Y, Kassell NF, Hiramatsu K, et al : *Effects of Intraischemic hypothermia on cerebral damage in a model of reversible focal ischemia. Neurosurgery 32 : 980-985, 1993*
18) Hallenbeck JM, Dukka AJ : *Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol 47 : 1245-1254, 1990*
19) Hochachka PW : *Defense strategies against hypoxia and hypothermia. Science 231 : 234-241, 1986*
20) Ito U, Ohno K, Nakamura R, et al : *Brain edema during ischenia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodiun, potassium conetent and plasma protein permeability. Stroke 10 : 542-547, 1979*
21) Katayama Y, Becker DP, Tamura T : *Massive increase in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. J neurosurg 73 : 889-900, 1990*
22) Katayama Y, Cheung MK, Gorman L : *Increase in extracellular glutamate and associated massive ionic fluxes following concussive brain injury. Soc Neurosci Abstr 14 : 1154, 1988*
23) Kontos HA : *Oxygen radicals in cerebral vascular injury. Circ Res 57 : 508-516, 1985*
24) Kumura E, Yoshimine T, Takaoka M, et al : *Hypothermia suppresses nitric oxide elevation during reperfusion after focal cerebral ischemia in rats. Neurosci Lett 220 : 45-48, 1996*
25) Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al : *Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dog. J Cereb Blood Flow Metab 10 : 57-70, 1990*
26) Maayer ML, Webstbrook GL : *Cellular mechanisms underlying excitatotoxi-city. Trends Neurosci 10 : 59-61, 1987*
27) Manev H, Cagnoli CM, Atabay C, et al : *Neuronal apoptosis in an in vitro model of phoschemically induced oxidative stress. Exp Neurol 133 : 198-206*
28) McCord JM : *Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. N Eng J Med 312 : 159-163, 1985*
29) Mehmet H, Yue X, Squier MV, et al : *Increased apoptosis in the cingulate sulcus of newborn piglets following transient hypoxia-ischemia is related to the degree of high energy phosphate depletion during the insult. Neurosci Lett 181 : 121-125, 1994*
30) Memezasa J, Smith ML : *Penumbral tissue salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke 23 : 552-559, 1992*
31) Menzie SA, Hoff JT, Betz AL : *Middle cerebral artery occlusion in rats : A neurological and pathological evaluation of a reproducible model. Neurosurgery 31(1) : 100-107, 1992*
32) Metz C, Holzschuh M, Bein T, et al : *Moderate hypothermia in patients with severe head injury : Cerebral and extracerebral effects. J Neurosurg 85 : 533-541, 1996*
33) Michel D, Chabot JG, Moyse E, et al : *Possible function of a new genetic marker in cerebral nervous system : The sulfated glycoprotein-2(SGP-2). Synapse 11 : 105-111, 1992*
34) Minamisawa H, Nordstrom CH, Smith ML, et al : *The influence of mild body and brain hypothermia on ischemic brain damage. J Cereb Blood Flow Metab 10 : 365-374, 1990*
35) Mitani A, Kataoka K : *Critical levels of extracellular glutamate mediating gerbil hippocampal delayed neuronal death during hypothermia : brain microdialysis study. Neuroscience 42 : 661-670, 1991*
36) Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al : *The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia : Histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 12 : 380-389, 1992*
37) Muhonen MG, Robertson SC, Gerdes JS, et al : *Effects of serotonin on cerebral circulation after middle cerebral artery occlusion. J Neurosurg 87 : 301-306, 1997*
38) Robertson SC, Wetjan NM, Beer BJ, et al : *Pre- and postischemic effects of NMDA receptor antagonist dizocilpine maleate(MK-801) on collateral cerbral blood flow. J Neurosurg 87 : 927-933, 1997*
39) Muizelaar JP : *Cerebral ischemia-reperfusion injury after severe head injury and its possible treatment with polyethyleneglycol-superoxide dismutase. Annals of Emergency Medicine 22 : 1014-1019, 1993*
40) Nagasawa H, Kogure K : *Correlation between cerebral blood*

flow and histologic changes in a new rat model of middle verebral artery occlusion. Stroke 20 : 1037-1043, 1989

41) Nemoto EM, Klementavicius R, Yonas H : *Effects of hypothermia on cerbral metabolic rate for oxigen. J Neurosurg Anesthesiol 6 : 220-223, 1994(letter)*
42) Onesti ST, Baker CJ, Sun PP, et al : *Transient hypothermia reduces focal ischemic brain injury in the rat. Neurosurgery 29 : 369-373, 1991*
43) Raymond J Winquist, Steven Kerr : *Cerebral ischemia-reperfusion injury and adhesion. Neurology 49(supple 4) : S23-S26, 1997*
44) Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, et al : *Mild hypothermia reduces infart size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. Stroke 23 : 733-738, 1992*
45) Robertson SC, Loftus CM : *Effect of NMDA and inhibition of neuronal nitric oxide on collateral cerebral blood flow after middle cerebral artery occlusion. Neurosurgery 42 : 117-124, 1998*
46) Rossomoff HL : *Hypothermia and cerebral vascular lesions : I. Experimental interruption of the middle cerebral artery during hypothermia. J Neurosurg 13 : 244-255, 1956*
47) Schaepfer WW, Zimmerman V-JP, Micko S : *Neurofilament proteolysis in rat peripheral nerve : Homologies with calciumactivated proteolysis of other tissues. Cell Calcium 2 : 235-250, 1980*
48) Scremin OU : *Cerbral vascular system, in George Paxinos (ed) : The rat nervious system, ed 2, San Diago : Academic press, 1995, pp3-35*
49) Sheen VL, Macklis JD : *Apoptotic mechanisms in targeted neuronal death by chromophore-activated photolysis. Exp Neurol 130 : 67-81, 1994*
50) Shigeno T, Teasdale GM, McCulloch J, et al : *Recirculation model following MCA occlusion in rats. J Neurosurg 63 : 272-277, 1985*
51) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al : *Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J neurosurg 79 : 363-368, 1993*
52) Siesjo BK : *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia(review article). Part I : pathophysiology. J Neurosurg 77 : 169-184, 1992*
53) Siesjo BK : *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia(review article). Part II : pathophysiology. J Neurosurg 77 : 337-354, 1992*
54) Solis OJ, Roberson GR, Taveras JM, et al : *Cerebral angiography in acute cerebral infarction. Rev Int Radiol 2 : 19-25, 1977*
55) Solomon RA : *Effect of intraischemic hypothermia on cerbral damage in a model of reversible focal ischemia. Neurosurgry 32 : 984-985(letter), 1993*
56) Steen PA, Milder JH, Michenfelder JD : *The detrimental effects of prolonged hypothermia and rewarming in the dog. Anesthesiology 52 : 224-230, 1980*
57) Taft WC, Yang K, Dixon CE, et al : *Hypothermia attenuates the loss of hippocampal microtubule-associated protein 2 (MAP2) following traumatic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab 13 : 796-802, 1993*
58) Takahashi H, Manaka S, Sano K : *Changes in extracellulat potassium concentration in cortex and brain stem during the acute phase of experimental closed head injury. J Neurosurg 55 : 708-717, 1981*
59) Toyoda T, Suzuki-S, Kassell NF, et al : *Intraischemic hypothermia attenuates neutrophil infilteration in the rat neocortex after focal ischemia-reperfusion injury. Neurosurgery 39 : 1200-1205, 1996*
60) Wahl F, Allix M, Plotkine M : *Neurological and behavioral outcomes of focal cerebral ischemia in rats. Stoke 23 : 267-272, 1992*
61) Wei EP, Lamb RG, Kontos HA : *Increased phospholipase C activity after experimental brain injury. J Neurosurg 56 : 695-698, 1982*
62) Wong KC : *Physiology and phamacology of hypothermia. West J Med 138 : 227-232, 1983*
63) Xu RX, Nakamura T, Nagao S, et al : *Specific inhibition of apoptosis after cold-induced brain injury by moderate postinjury hypothermia. Neurosurgery 43 : 107-115, 1998*
64) Yip PK, He YY, Hsu CY, et al : *Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion. Neurology 41 : 899-905, 1991*
65) Zhao W, Richardson JS, Mombourquette MJ, et al : *Neuroprotective effects of hypothermia and U-78517F in cerebral ischemia are due to reducing oxygen-based free radicals : an electron paramagnetic resonance study with gerbils. J Neurosci Res 45 : 282-288, 1996*