두개강내압 상승 환자에서 저체온법의 유용성

- 임 상 연 구 -

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실

이종무 · 안재성 · 김정훈 · 김창진 · 권 양 · 이정교 · 권병덕 · 전상룡

= Abstract =

Usefulness of Hypothermia Treatment in Patients with Increased Intracranial Pressure

Jong Moo Lee, M.D., Jae Sung Ahn, M.D., Jeong Hoon Kim, M.D., Chang Jin Kim, M.D., Yang Kwon, M.D., Jung Kyo Lee, M.D., Byung Duk Kwun, M.D., Sang Ryong Jeon, M.D.

Department of Neurological Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Objective : The goal of this study is to evaluate the usefulness of mild hypothermia treatment in patients with increased intracranial pressure(ICP).

Material and Method : From November 1999 to May 2001, 11 patients were treated with mild hypothermia (32 - 34℃) in whom ICP maintained at higher than 20mmHg in spite of decompressive surgery and high dose barbiturate therapy. The patients' rectal temperature were lowered by external cooling. Hypothermia was maintained for not more than 7 days and then the patients were rewarmed slowly for 24 hours. If increased ICP persisted for 2 days of hypothermia, this treatment was continued for several days. The functional outcome of each patient was assessed according to Glasgow Outcome Scale(GOS).

Results : All cases except two cases showed decrease of ICP after hypothermia therapy. In 1 case which was right middle cerebral artery(MCA) infarct, ICP re - increased after 24 hours and in another 1 case, ICP was not controlled initially. Among 11 cases, 3 cases showed favorable outcome.

Conclusion : Mild hypothermia treatment in patients with increased ICP was effective in controlling ICP and mortality was so decreased. More clinical experience and controlled study was need to determine the effectiveness.

KEY WORDS : Mild hypothermia · Increased intracranial pressure.

서 론

경도 내지 중등도의 저체온법(mild to moderate hypothermia)은 두부외상 환자와 급성 뇌경색 환자의 치료방법으로 최근 10여 년 동안 가장 활발하게 연구되어온 분야이다. 저체온법은 1) 뇌 대사를 감소시킴으로써 허혈 상태에 저항성을 가지게 하고, 2) excitatory amino acid(EAA)의 유리와 free - radical 생성을 감소시킴으로써 blood - brain barrier의 손상을 막고 뇌부종을 감소시키며, 3) 뇌내부의 열축척(cerebral thermo - pooling)을 감소시킴으로써 세포골격 단백질(cyto - skeleton protein)의 변성을 막는다고 보고되고 있다. 오래 전부터 심도의 저체온법(profound hypothermia ; 10~20℃)이 외상성, 허혈성 및 염증성 손상으로부터 신경계를 보호할 수 있는 최상의 방법 중 하나로 알려져 왔지만 출혈경향, 심 부정맥, 면역력 저하 등의 합병증을 유발할 수 있어 임상적으로 이용되지는 못하였다[17]. 그러나 최근에 경도의 저체온법(32~34℃)이 심도의 저체온법과 유사한 효과를 보이면서 합병증을 줄일 수 있다는 연구 결과들이 보고되면서 두부외상 환자와 급성 뇌경색

환자에서 경도 내지 중등도 저체온법의 임상응용에 대한 여러 연구 결과가 발표되고 있고 있다[8)21)].

저자 등은 두개강내압 상승을 동반한 두부외상 환자와 뇌출혈 및 뇌경색 환자에서 경도의 저체온법을 이용하여 치료하였던 임상경험을 발표하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상 환자

1999년 11월부터 2001년 5월까지 본원에서 감압술(decompressive surgery ; craniectomy, duroplasty, lobectomy, hematoma evacuation) 및 고용량 barbiturate therapy를 시행 받았으나 두개강내압이 20mmHg 이상 유지되었던 환자들을 대상으로 하였다. 15세 미만, 30분 이상 동맥 산소포화도(SaO2)가 94% 미만, 30분 이상 수축기 혈압이 90mmHg 미만, 저체온법 시작 전 두개강내압이 평균동맥압(mean arterial pressure) 이상, 복부 또는 흉부 외상을 동반한 환자들은 연구 대상에서 제외하였다.

11례 중 급성 뇌경색이 7례, 두부외상이 2례, 고혈압성 뇌출혈이 1례, 림프종 환자에서 급성 자발성 경막하 출혈이 1례 이었다. 환자들의 연령은 17세에서 72세로 평균 나이는 50세였다. 남자가 9명이었고 여자는 2명이었다 (Table 1).

2. 저체온법 protocol

모든 환자에 대해 기도삽관을 시행하여 과호흡을 시켜 호기말 이산화탄소포화도(ETCO2)가 25~30mmHg되도록 하였고, 혈청 삼투압(serum osmolarity)을 monitoring 하면서 고용량의 mannitol(40g each 4hours)을 사용하였으며, 필요한 경우 혈압상승제 또는 강심제를 사용하여 수축기 혈압이 110mmHg이상으로 유지되도록 하였다.

이상의 치료 하에 감압술 및 고용량 bartiturate therapy 시작 후 6시간 이상 두개강내압이 20mmHg이상 지속되는 경우 얼음주머니와 water-circulating blankets를 사용하여 체표면 냉각을 시행하여 직장 체온이 34±0.5℃(1례에서는 32℃)가 되도록 하였다.

이틀 간 저체온법을 유지한 후 두개강내압이 20mmHg 이하로 잘 조절되는 경우 24시간에 걸쳐 서서히 체온을 36.5℃로 rewarming하였다. rewarming은 온수를 사용한 water-circulating blankets로 0.5℃/2hrs의 속도로 시행하였고, 체온이 36.5℃에 도달한 후에는 rewarming을 중지하였다. 체온이 37.5℃이상 상승하는 경우 얼음주머니를 일시적으로 사용해서 체온이 37.0℃이하로 유지되도록 하였다. 두개강내압이 20mmHg이상 지속되는 경우와 rewarming 후 두개강내압이 다시 상승하는 환자는 저체온법을 유지하였으나 총 저체온치료 기간이 7일을 넘지는 않도록 하였다.

barbiturate는 rewarming후 두개강내압이 안정된 다음 서서히 감량하였다.

심장기능에 이상이 있는 경우에는 barbiturate 대신 안정제(midazolam)과 근육이완제(pancuronium)를 사용하였다.

3. 추적 조사 및 결과분석

추적 조사 기간은 2개월에서 23개월이었고 평균 8개월

Table 1. Case summary

Case No.	Age/Sex	Diagnosis	Initial GCS	Duration of hypothermia	Radiologic improvement	Complication	GOS*
1	48/M	Acute SDH, Rt.(lympoma)	4	3	No		1
2	60/M	Hypertensive ICH, Rt. BG	4	5	Yes	Sepsis	2/1
3	33/M	Traumatic SDH, Lt.	3	7	Yes		2
4	24/M	Traumatic SDH & ICH, Rt.	6	2	Yes		4/5
5	68/M	Rt. MCA & PCA infarct	3	7	No	Pneumonia	1
6	17/M	Lt. MCA & PCA infarct	9	2	Yes		4/4
7	58/F	Rt. MCA infarct	7	2	No	Hypotension	1
8	45/F	Rt. MCA infarct	11	4	Yes	Hypotension	4/4
9	64/M	Rt. MCA infarct	4	6	Yes		1
10	72/M	Rt. MCA infarct	6	5	Yes	Coagulopathy, hypotension	3/4
11	62/M	Rt. MCA infarct	11	4	No		2/1

SDH : Subdural hemorrhage
ICH : Intracrebral hematoma
BG : Basal ganglia
Rt. : Right
Lt. : Left
MCA : Middle cerebral artery
PCA : Posterior cerebral artery
GOS : Glasgow Outcome Scale
GCS : Glasgow Coma Scale
* : GOS(at 3 month/at 1 year)
5 : good recovery
4 : moderate disability
3 : severe disability
2 : persistent vegetative state
1 : death

Table 2. Inital GCS and result

Initial GCS	Radiologic improvement	ICP control	Complication	Final GOS*
3	Yes	+		2
3	No	+	Pneumonia	1
4	No	-		1
4	Yes	+	Sepsis	1
4	Yes	+		1
6	Yes	+		5
6	Yes	+	Coagulopathy, hypotension	2
7	No	-	Hypotension	1
9	Yes	+		4
11	Yes	+	Hypotension	4
11	No	+		1

이었다. 추적이 안 되는 환자는 마지막 추적 시점에서의 기능적 회복 정도를 기록하였다.

수술 후 저체온치료 시작 전과 후의 두개강내압을 연속적으로 감시하여 그 중앙값을 비교하였고 저 체온치료가 끝난 후 3개월, 1년이 지난 시점에서 환자의 기능적 회복정도를 Glasgow Outcome Scale에 따라 good recovery, moderate disability, severe disability, persistent vegetative state, death로 분류하였다.

결 과

감압술 후 저체온치료 시행 전 평균 두개강내압은 16~34mmHg(평균 25.4mmHg) 이었다. 수술 후 저체온치료를 시작하기까지는 0.5~72시간(평균 17시간)의 시간 간격이 있었다. 9례에서 저체온치료를 시작한 후 두개강내압은 20mmHg이하로 유지되었고 1례(case 7)에서 두개강내압이 초기 2일간 조절되었으나 이후 상승하였다. 나머지 1례(case 1)에서는 두개강내압이 저체온법 시행 후에도 계속 상승하였고 4일 후 사망하였다.

저 체온법은 2~7일간 시행하였고 평균 치료기간은 4.1일이었다.

11례 중 저체온치료를 받은 후 1년이 지난 시점에서 좋은 결과(good recovery or moderate disability)는 3례(27%)이었고 사망은 6례에서 발생하여 사망률은 55% 이었다. 4례는 집중 치료기간 도중 사망하였고 2례는 집중 치료를 마친 후 퇴원하여 통원 치료를 받던 중 사망하였다.

합병증으로는 폐렴이 1례, 패혈증이 1례, 출혈 경향(PT/aPTT prolongation)이 1례, 저혈압이 3례에서 발생하였으나 이러한 합병증들은 치료 후 회복되었다(Table 2).

고 찰

두개강내압 상승을 동반한 두부외상 환자와 급성 뇌경색 환자에 대한 통상의 치료는 mannitol 같은 삼투성 물질과 이뇨제를 이용한 수분제한(volume constriction), 과호흡, 감압술 그리고 고용량barbiturate를 이용한 혼수 요법으로 구성된다. 그러나 mannitol과 lasix를 이용한 수분제한은 뇌관류압을 직접적으로 감소시킬 수 있고 tissue shift를 조장함으로써 실제로는 뇌부종을 악화시킬 수 있으며[9], 장기간의 과호흡시 저탄산증이 pH-mediated 혈관수축을 일으킴으로써 뇌동맥혈류를 감소시키는 잠재적 원인이 된다[16]. 또한 고용량 barbiturate를 이용하는 혼수요법도 허혈후 뇌부종에 대해서는 치료 효과가 정립되지 않은 상태이다[20]. 따라서 두부외상, 급성 뇌경색 등의 질환 시 뇌부종을 가라앉히고 이차적 신경손상을 막을 수 있는 새로운 치료법이 필요하였고, 저체온의 유도와 유지에 필요한 기술상의 어려움이 극복되고 외상성 두부손상, 급성 뇌경색에서의 병태생리가 밝혀지면서 1950년대부터 신경외과 영역에서 실험적으로 적용되던 저체온법이 최근 10여 년 사이에 활발하게 연구되고 있다.

저체온법은 외상 또는 뇌경색 시 1) 뇌의 열 축적(cerebral thermo-pooling)을 막고, 2) 뇌의 당대사와 뇌의 산소대사를 감소시킴으로써 허혈 상태에 저항성을 가지게 하고[6)10)29)], 3) 뇌혈류량(cerebral blood flow)을 감소(5% per degree centigrade)시킴으로써 직접적으로 두개강내압을 낮추며[18)], 4) 중성구(neutrophile)의 축적을 막고, glutamate 같은 EAA가 칼슘 유입, free radical의 증가, blood-brain barrier와 신경세포의 손상을 일으키는 cascade를 비활성화 시킴으로써 뇌부종을 가라앉히고 이차적 신경손상이 일어나는 것을 막는다[3)7)12)14)15)26)].

경도의 저체온법 하에서 고용량 barbiturate therapy는 추가적인 신경보호 작용을 갖지 못한다는 보고가 있지만, 저체온법 시 근 이완제와 함께 투여함으로써 보조적 과호흡(assisted hyperventilation)을 용이하게 하며 떨림(shivering)을 막을 수 있고, barbiturate 자체가 비 허혈상태의 뇌조직에서 혈관수축을 일으킴으로써 reversed steal phenomenon에 의해 허혈상태의 뇌조직의 혈류를 호전시킬 수 있다[2)24)27)28)].

두부 외상 환자에서 입원시의 GCS score는 환자의 결과와 밀접하게 연관되어 있다고 보고되고 있다. Traumatic Coma Data Bank(TCBD)에 따르면 사망률은 GCS score

가 증가함에 따라 점차적으로 감소하여 GCS score가 3이었던 경우 사망률은 78.4%, 4이었던 경우는 55.9%, 5일 때 40.2%, 6일 때 21.2%, 7일 때 17.6% 그리고 8일 때는 11.3%의 사망률을 보인다고 한다. 본 연구에서 사망률은 54.5%였고, 두개강내압 상승의 원인과는 상관없이 입원당시 GCS score가 낮을수록 더 나쁜 결과를 보이고 있다. GCS score가 8이하였던 8례 중 5례가 사망하여 63%의 사망률을 보였고 특히 GCS score 3~4였던 환자는 5명 중 4명이 사망하여 TCBD와 비슷한 결과를 보였다. Marion 등은 입원시 GCS score가 3~4인 환자에서는 저체온치료가 효과가 적었다고 보고하였고[11], Shiozaki 등은 GCS score 8이하인 심한 외상성 두부손상환자에서 저체온치료에 대한 일련의 연구에서 두개강내압이 40mmHg이상 상승한 경우에는 저체온치료는 효과가 없으며 저체온치료를 시행하지 않고도 두개강내압이 20mmHg이하로 조절되는 경우에는 합병증만 증가하고 결과는 호전되지 않으므로 저체온치료를 시행하지 말아야한다고 보고하고 있다[22][23].

본 연구에서 사망한 6례 중 2례는 치료 초기에 두개강내압 조절에 실패했던 경우들 이다. 외상 후 두개강내압 상승은 나쁜 결과와 밀접하게 연관되어 있으며 Miller 등은 20mmHg이상의 두개강내압 상승은 나쁜 예후 인자라고 보고하였다[5][13]. Schwab 등은 두개강내압 상승을 동반한 중뇌동맥 경색(middle cerebral artery infarct)의 경우 통상의 치료만을 시행할 경우 사망률이 80%에 이르나 저체온치료를 시행함으로써 사망률을 44%로 낮출 수 있었다고 보고하고 있으며[19], 심한 두부외상환자에서도 저체온치료는 두개강내압을 낮추는데 효과적이라고 보고되고 있다[11][24]. 본 연구에서 저체온법의 시작 전과 후의 중앙 두개강내압(median intracranial pressure)의 평균값이 각각 25.4mmHg와 24mmHg로 큰 차이를 보이지 않지만 두개강내압 조절에 실패하여 사망한 2례를 제외하면 각각 25.6mmHg와 14.9mmHg로 약 10.7mmHg의 만족할 만한 두개강내압 조절효과를 보이고 있다.

두개강내압 조절에 실패하는 경우로는 치료 초기부터 두개강내압을 낮추지 못하는 경우 외에 초기에 두개강내압을 낮추는데 성공하였다가 rewarming 과정 중 두개강내압이 다시 상승하여 조절이 안 되는 경우가 있다. 본 연구에서 두개강내압 조절에 실패한 2례 중 1례도 rewarming 과정 중 두개강내압이 상승하여 다시 저체온법을 시작하였지만 조절되지 않은 경우였고 전체 11례 중 3례에서 rewarming 과정 중의 두개강내압 상승으로 저 체온요법이 다시 시도되었다. rewarming 기간은 다양한 체온에서 대사 요구량이 산소 공급을 추월할 수 있기 때문에 위험한 시기로 알려져 있다[1]. 또한 몇몇 연구에서는 심한 두부외상 또는 뇌경색 후의 뇌부종은 통상적으로 7일 이상 지속되므로 합병증만 없다면 환자의 두개강내압이 정상치가 될 때까지 저체온치료가 지속되어야 한다고 보고되고있다[30].

초기 사망 4례 중 ICP 조절에 실패한 2례 이외에 추적 뇌 전산화 단층 촬영 상 호전을 보이지 않은 2례도 모두 사망하였다. 따라서 조절되지 않는 두개강내압 상승뿐만 아니라 방사선학적 호전을 보이지 않는 경우도 나쁜 예후 인자로 판단된다. 좋은 결과를 보인 3례 사이에 두개강내압 조절에 성공한 점 과 방사선학적 호전을 보인 이외에 유의할 만한 공통점은 없었다.

Clifton 등은 저체온치료는 심한 두부외상환자에서 결과를 호전시키지 못한다고 결론내렸다[4]. 그러나 그의 연구에는 몇 가지 제한이 있었다. 첫째 수술적 병소가 있는 환자에서 수술적 병소를 제거하는 근본적 처치가 이루어지지 않은 상태에서 다른 환자들과 마찬가지로 뇌실외 배액술과 mannitol 등을 사용하면서 저체온치료가 이루어졌다. 그와 같은 치료로는 두개강내압은 어느 정도 낮출 수 있지만 tissue shift의 문제는 해결되지 못한다. 둘째 병원에서의 치료가 이루어지기 전에 저산소증 또는 저혈압이 있었던 환자들이 포함되어 있는데 이런 환자들은 치료 시작전에 자극에 대한 반응이 있었더라도 이미 뇌는 비 가역적인 손상을 받았을 가능성이 크다. 셋째 저체온치료가 두개강내압의 조절여부와는 관계없이 48시간동안 이루어졌는 그럴 경우 재관류 손상(reperfusion injury)으로 결과에 나쁜 영향을 줄 수 있다. 마지막으로 Marion 등과 Shiozaki 등의 연구들에서 언급한 저체온 치료가 효과를 거두지 못했던 심한 외상성 두부손상 환자에 대한 치료결과가 다른 환자들에 대한 치료결과와 함께 분석되어있다[11][22][23][25].

본 연구에서 급성 뇌경색에 환자에 대한 다른 연구들과 다른 점은 감압술 시행 후 저체온법이 시행되었다는 점, 중뇌동맥 경색과 함께 후뇌동맥 경색이 병발한 2례가 포함된 점 그리고 저 체온요법의 시작이 증상 발현 후 비교적 늦게 평균 22시간 후에 시행되었다는 점 등이다. 시간 지연의 원인으로는 첫째, 수술 후 저체온법이 시작되었으므로 수술에 관련된 시간만큼 늦어졌다. 둘째, 뇌경색의 경우 대부분 신경과에서 혈전 용해 또는 항 응고요법을 포함한 비수술적 요법이 먼저 시도되고 수술 및 저체온법은 신경외과에서 시행됨으로 그에 따른 시간 소요 및 과 간의 유기적 협조의 문제도 고려할 수 있다. 또한 우리나라 환자들이 한의학 등 전통적 치료를 일차적으로 시도함에 따른 지연이 발생 할 수 있겠다. 이에 대한 개선으로는 수술 전부터 또는 수술 중 저 체온 요법의 도입, 과 간의 유기적 연계 그리고

국민 계몽을 통해 빠른 시간 내에 적절한 치료를 받을 수 있도록 유도하는 방법이 고려될 수 있다.

전체 11례중 5례에서 6례의 합병증이 발생하여 이환율은 45%였다. 저체온법의 합병증으로는 감염, 혈액응고 장애, 저혈압과 심 부정맥 등 심장 기능이 알려져 있다[17)19)21)]. 이중 중 저혈압이 3례로 가장 많았으나 수액공급과 혈압상승제에 잘 반응하였다. barbiturate와의 병용이 감수성을 증가시켰을 수 있을 것으로 생각된다. Schwab 등은 저혈소판혈증은 있었으나 PT/aTT 연장이 발생한 경우는 없었다고 보고했으나 본 연구에서는 간경화 환자와 림프종 환자에서 저체온치료 시작 전부터 혈소판 수가 감소했던 경우를 제외하고는 저혈소판혈증은 발생하지 않았고 임상 검사상 PT/aPTT 연장이 임상적인 출혈을 유발하지는 않았다[19)]. 2례의 감염(패혈증, 폐렴)이 발생하였으나 항생제 치료 다른 보조적 치료후 호전되었다. 장기간의 저체온치료 또는 심도의 저체온치료(deep hypothermia ; <30℃)에 비해 경도의 저체온치료는 비교적 안전하다고 보고되고 있다[8)21)].

결 론

본 연구는 적은 수의 환자들에 대한 연구였으며 대조군이 없는 관계로 결과에 대한 제한적인 결론이 가능하였다. 경도의 저체온법은 외상 및 뇌경색에 의한 두개강내압 상승의 조절에 효과적이었으나 사망률을 낮추고 환자의 장기적인 예후에 어떠한 영향을 미치는 지는 결론 내릴 수 없었다. 저체온치료는 시행에 기술적으로 큰 어려움은 없고 저체온법 중 발생한 합병증도 치료에 의해 교정이 가능하였다. 그러나 저체온의 정도 및 기간에 대해서는 확립된 정설이 없는 상태로 각 연구기관마다 연구 조건에 따라 다른 치료결과를 보고하고 있다. 따라서 향후 보다 많은 임상적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

● 논문접수일 : 2001년 11월 7일
● 심사완료일 : 2001년 11월 28일
● 책임저자 : 전 상 룡
138 - 736 서울 송파구 풍납동 388 - 1
울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경외과학교실
전화 : 02) 3010 - 3550, 전송 : 02) 476 - 6738
E - mail : srjeon@amc.seoul.kr

References

1) Ausman JI, McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Balakrishnan G, et al : *Cerebral oxygen metabolism during hypothermic circulatory arrest in humans. J Neurosurg 79 : 810-815, 1993*
2) Boarini DJ, Kassell NF, Coester HC : *Comparison of sodium thiopental and methohexital for high-dose barbiturate anesthesia. J Neurosurg 60 : 602-608, 1984*
3) Busto R, Globus MYT, Dietrich WD : *Effect of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stroke 20 : 904-910, 1989*
4) Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith K, et al : *Lack of effect induction of hypothermia after acute brain injury. N Engl J Med 344 (8) : 556-563, 2001*
5) Dearden NM : *Management of raised intracranial pressure after severe head injury. Br J Hosp Med 36 : 94-103, 1986*
6) Hayashi N, Kinosita K, Utagawa A : *Neurochemistry. New York : Plenum Press, 1997*
7) Jiang JY, Lyeth BG, Kapasi MZ : *Moderate hypothermia reduces blood-brain-barrier disruption following traumatic brain injury in the rat. Acta Neuropathol 84 : 495-500, 1992*
8) Jiang JY, Yu MK, Zhu C : *Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury : 1-year follow-up review of 87 cases. J Neurosurg 93 : 546-549, 2000*
9) Kaufmann AM, Cardoso ER : *Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. J Neurosurg 77 : 584-589, 1992*
10) Liang YM, Jiang JY, Zhang GJ : *Effect of moderate hypothermia on the lactate content in extracellular fluid following fluid percussion brain injury in rat. Chin J Neurosurg 13 : 351-355, 1997*
11) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF : *Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. N Engl J Med 336 : 540-546, 1997*
12) Marion DW, White MJ : *Treatment of experimental brain injury with moderate hypothermia and 21-aminosteroids. J Neurotrauma 13 : 139-147, 1996*
13) Miller JD, Butterworth JF, Gudeman SK, Faulkner JE, Choi SC, Selhorst JB, et al : *Further experience in the management of severe head injury. J Neurosurg 54 : 289-299, 1981*
14) 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*
15) Mitani A, Kadoya F, Kataoka K : *Temperature dependence of hypoxia-induced calcium accumulation in gerbil hippocampal slices. Brain Res 562 : 159-163, 1991*
16) Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al : *Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury : a randomized clinical trial. J Neurosurg 75 : 731-739, 1991*
17) Reuler JB : *Hypothermia : pathophysiology, clinica settings, and management. Ann Intern Med 89 : 519-527, 1978*
18) Rosomoff HL, Holaday DA : *Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. Am J Physiol 179 : 85-88, 1954*

19) Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W : *Moderate hypothermia in treatment of patients with severe middle cerebral artery infarct. Stroke 29 : 2461-2466, 1998*

20) Schwab S, Spranger M, Schwarz S, Hacke W : *Barbiturate coma in severe hemispheric stroke : useful or obsolete? Neurology 48 : 1608-1613, 1997*

21) Sedzimir CB : Therapeutic hypothermia in cases of head injury. *J Neurosurg 16 : 407-414, 1959*

22) Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, et al : *A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. J Neurosurg 94 : 50-54, 2001*

23) Shiozaki T, Kato A, Taneda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, et al : *Little benefit from mild hypothermia therapy for severely head injured patients with low intracranial pressure. J Neurosurg 91 : 185-191, 1999*

24) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M : *Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injuries. J Neurosurg 79 : 363-368, 1993*

25) Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, et al : *Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. J Neurosurg 89 : 206-211, 1998*

26) Smith SL, Hall ED : *Mild pre-and posttraumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. J Neurotrauma 13 : 1-9, 1996*

27) Steen PA, Michenfelder JD : *Mechanisms of barbiturate protection. Anesthesiology 53 : 183-185, 1980*

28) Tsuji T, Chiba S : *Responses of isolated canine and simian basilar arteries to thiopentone by a newly designed pharmacological method for measuring vascular responsiveness. Acta Neurochir 80 : 57-61, 1986*

29) Vink R, McIntosh TK, Weiner MW : *Effects of traumatic brain injury on cerebral high-energy phosphates and pH : a 31P magnetic resonance spectroscopy study. J Cereb Blood Flow Metab 7 : 563-571, 1987*

30) Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y, Zang Z, Sakai N, Kikuci H, et al : *Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischemia. Stroke 32 (1) : 232-239, 2001*