대한방사선의학회지 2002;46:293 - 300

고양이의 가역적 국소 뇌허혈 모델에서 현성확산계수의 회복[1]

김현숙[2] · 김동익 · 이승구 · 이종두 · 정은기 · 윤평호 · 이승익
김은주[3] · 이재환[4] · 이병인[5] · 윤용규[2]

목적: 일시적 뇌허혈 모델을 이용하여 중대뇌동맥 폐색에서 재관류후 뇌조직의 회복을 예측할 수 있는 ADC 비율의 최저값을 찾고자 하였다.
대상과 방법: 체중 3 - 3.5 kg의 한국산 고양이 7마리에서 중대뇌동맥을 1시간 동안 결찰한 후 재관류하여 일시적 뇌허혈모델을 만들었다. 재관류후 1, 3, 6, 24시간에 1.5T MR 영상기기에서 확산강조영상, ADC영상 그리고 rCBV영상을 얻었다. 24시간 영상을 얻은 후 고양이를 희생시켰다. 뇌절편을 triphenyl tetrazolium chloride(TTC) 용액에 넣어 뇌경색부를 확인하고 DWI 상의 고신호강도 영역과 비교하였다. 가역적 허혈부는 재관류후 1시간에 얻은 DWI의 고신호강도 영역 중 추후에 얻은 DWI상 고신호강도가 회복되고, 정상적으로 TTC 염색이 되는 부위로 정하였다. 재관류후 1시간째의 ADC 영상을 이용하여 경색부와 가역적 허혈부의 변연에서 60개의 ROI를 정하여 ADC 비율을 구하였다. TTC 염색의 결과를 뇌조직의 사활의 기준으로 하였다. 각 ROI에서의 민감도와 특이도를 구하고 ROC 곡선을 작성하였다.
결과: 7마리 중 5마리에서는 가역적 허혈부가 관찰되었다. 이들은 재관류후 1시간에 얻은 DWI에서 결찰된 중대뇌동맥의 영역에 고신호강도가 있었고, 추후 영상에서는 고신호강도의 영역이 점차 감소되었다. 뇌경색 부위의 변연에서 측정된 ADC 비율의 분포는 0.71 - 0.81이었고, 가역적 허혈부의 변연에서의 ADC 비율의 분포는 0.79 - 0.93 이었다. ADC 비율 0.80으로 가역적 허혈 조직을 예측하였을 민감도는 93%, 특이도 90%였다. 가역적 허혈부에서 재관류후 1시간에 얻은 ADC 비율은 0.82±0.03이었고, 뇌경색부에서는 0.74±0.03이었다. 가역적 허혈부의 ADC 비율은 뇌경색부의 ADC 비율보다 모든 시간대에서 높았다.
결론: 고양이의 중대뇌동맥 재관류 모델에서 가역적 허혈조직을 예측할 수 있는 ADC 비율은 0.80이었다.

초급성 허혈성 뇌졸중(hyperacute ischemic stroke)에서 증상이 시작된 지 3시간 이내에 내원한 환자의 경우에는 미세도관을 이용하여 혈전용해제(urokinase 또는 recombinant tissue plasminogen activator, rtPA)를 폐색된 뇌동맥에 직접 투여하거나 정맥을 통하여 투여한다 (1 - 3). 그러나, 3시간 이내에 시행한 경우에도 재관류되지 않거나 출혈성 전환으로 증상이 악화되어 사망하는 경우가 있기 때문에 (4), 시간만으로 치료의 대상을 선정하기에는 불충분하다.

확산강조영상을 후영상처리하여 얻어지는 현성확산계수영상(apparent diffusion coefficient map: ADC map)은 뇌허혈에 의한 세포성 부종의 정도를 정량적으로 계측할 수 있다 (5 - 7). 허혈성 반연부에서의 ADC의 분포에 대하여, Hoehn - Berlage 등 (8)은 ADC가 정상의 86 - 94%로 유지되어 있다고 하였고, Roberts 등 (9)은 중등도로 관류가 저하된 부분에서는 결찰후 첫 6시간 동안에는 뇌경색으로 진행되지 않고 ADC는 10 - 20% 감소되어 있다고 하였다.

Muller 등 (10)은 일시적 결찰 모형에서 120분간 중대뇌동맥을 결찰한 쥐에서는 고신호강도 영역이 24.4%에서 29.1%로 증가한 반면 45분간 결찰한 쥐에서는 DWI에서의 고신호강도 영역이 24.2%에서 재관류 후에 9.9%로 감소하여, 중대뇌동맥이 폐색된 지 1시간 이내에는 허혈성 반연부가 존재함을 증명하였다.

본 연구에서는 일시적 뇌허혈 모델을 이용하여 경색부와 가역적 허혈부의 경계에서 ADC 비율의 분포를 조사하고 재관류 후 회복될 수 있는 초기 ADC 비율의 최저값을 찾고자 하였다.

[1]연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실
[2]을지의과대학 진단방사선과학교실
[3]연세대학교 의과대학 의학과
[4]연세대학교 의과대학 신경외과학교실
[5]연세대학교 의과대학 신경과학교실
이 논문은 2001년 3월 15일 접수하여 2001년 11월 21일에 채택되었음.

이는 재관류된 초급성기 뇌허혈 조직의 병태 생리를 이해하는 데 도움을 주고, 폐색된 혈관을 적극적으로 재관류시키는 기준에 대한 근접한 해답을 제시할 수 있을 것이다.

대상과 방법

체중 3 - 3.5 kg의 성숙한 한국산 고양이 7마리를 이용하였다. 모든 고양이의 좌측 중대뇌동맥을 1시간 동안 결찰한 후에 재관류시켰다. 재관류후 1시간, 3시간, 6시간 그리고 24시간에 DWI를 얻었고, ADC 영상을 재구성하였다. 24시간 영상을 얻은 후에 희생시켜서 뇌절편을 얻고 triphenyl tetrazolium chloride(TTC) 염색을 시행하였다.

실험동물의 조작

Ketamine HCL(Ketara® 유한양행, 한국) 1 mg/kg를 고양이의 대퇴부에 근육 주사하여 마취를 유도하였다. 좌측 대퇴정맥에 도관을 삽입한 후 정맥 주사용 생리식염수를 연결하고 이를 약물 주입의 통로로 이용하였다. 뇌허혈의 모델은 transorbital approach로 만들었다. 안구를 적출한 후에 안구의 후면에서 관찰되는 지주막을 절개하고, venous clip을 사용하여 좌측 근위부 중대뇌동맥을 결찰하여 허혈을 유도하였다. 적출하였던 안구는 다시 넣고 봉합하였다. 1시간 후 venous clip을 풀어 재관류시킨 후 acryl로 제작한 실험동물 고정대에 고양이의 양측 외이도를 고정시키고 상악의 앞니에 holder를 걸어 고양이를 고정하였다. 간헐적인 ketamine HCL 주사로 실험중에 마취 상태를 유지하였다. 자기공명영상 촬영시 pulse oximeter를 고양이의 혀에 부착시키고 PaO_2를 측정하였으며 필요한 경우에는 코에 산소를 주입하여 PaO_2가 92%이상으로 유지되도록 하였다.

실험동물의 자기공명영상

EPI(echo planar imaging)가 장착된 1.5T MR 영상기기(Horizon, GE medical system, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.)에서 DWI를 시행하였다. DWI는 single shot spin - echo EPI 펄스열 이용하여 180 ℃펄스 앞뒤로 같은 세기의 확산자계를 삽입하여 얻었고, 확산강조 경사자계는 b - factor를 0, 500, 1000 s/mm^{2}의 3단계로 변화시키면서 세 방향으로 주었다. EPI 영상을 얻기 위한 매개변수는 TR 2000 ms, TE 최소시간, 절편두께/간격 5 mm/1 mm, 여기횟수 1, 관심역 12×12 cm, 격자크기 128×128을 사용하였다. ADC는 DWI를 영상후처리하여 만들었는데, 영상 처리용 소프트웨어인 IDL(interactive data language) (Research System Inc., Boulder, CA, U.S.A.)을 이용하여 SUN 워크스테이션(SUN Microsystem, Palo Alto, CA, U.S.A.)에서 자체 개발한 프로그램으로 만들었다. B - factor를 세 가지로 변화시키며 얻은 DWI들을 대상으로 각 영상의 서로 동일한 위치에 있는 화소에서 신호강도(S) 세 값을 얻은 후 Stejskal과 Tanner의 식 [1] (11)에 대입하여 ADC (D)를 구하였다.

$$S(TE,b) = S_0 e^{-TE/T2} e^{-bD} \quad [1]$$

$$\ln S(TE, b) = \ln S_0 - \frac{TE}{T_2} - bD$$

$$D = -\ln\left[\frac{S(TE, b)}{S(TE, 0)}\right] \cdot \frac{1}{b}$$

윗 식들은 제일 위에 있는 Stejskal과 Tanner의 식으로부터 ADC인 D를 구하는 과정을 나타내는데 b는 gradient attenuation factor로서 b - factor로 약칭하고 식 [2]로 구할 수 있다.

$$B = (\gamma G_D \delta)^2 (\Delta - \delta/3) \quad [2]$$

위의 식에서 γ는gyromagnetic ratio, G_D는 확산자계의 크기, δ는 확산자계의 길이 그리고 Δ는 180 ℃펄스 앞뒤의 두 확산자계의 간격이고, Δ - δ/3는 diffusion time이다.

위와 같은 방법으로 DWI의 모든 화소에 대하여 각 화소에 해당하는 ADC를 구하여 이 값들로 영상을 재구성하는 방법으로 ADC 영상을 만들었다. 그리고 X축, Y축, Z축 세 방향의 ADC 영상들을 이용하여 IDL로 SUN 워크스테이션에서 역시 자체 개발한 프로그램으로 trace영상을 만들었는데, 세 방향의 ADC 영상의 서로 동일한 위치에 있는 화소에서 세 방향의 ADC값들(Dxx, Dyy, Dzz)을 얻은 후 이들을 식 [3]과 같이 합산하여 trace 값 Trace{D}를 얻었고 같은 방법으로 모든 화소에 대하여 trace 값들을 구한 후, 이 trace 값들로 영상을 재구성하였다.

$$\text{Trace}\{D\} = (Dxx + Dyy + Dzz) \quad [3]$$

Trace영상을 NIH 프로그램으로 옮겨, 병변/반대측의 trace 비율을 구하였다. 본 연구에서는 편의상 trace 영상을 ADC 영상으로, trace 비율을 ADC 비율로 명명하였다.

뇌절편의 획득 및 DWI와의 비교

재관류시킨 지 24시간후에 고양이들을 희생시켰다. 희생된 고양이 대뇌의 관상절편을 증류수에 세척한 후 2%의 TTC 용액에 넣어, 빛을 완전히 차단하고 37 - 42 ℃로 유지시킨 항온기에 15분간 넣은 후 뇌절편을 한번 뒤집어주고, 다시 15분간 항온기에 유지시킨 후 TTC 용액을 배액하였다 (10). 그후, 뇌절편을 10% formalin 용액에 넣어 2일간 고정하였다. 뇌절편을 일정한 거리에서 사진을 찍어 빨갛게 착색되지 않는 뇌경색 부위를 확인하였다.

뇌절편과 MRI의 비교

DWI 상의 고신호강도가 있는 절편과 뇌경색이 확인된 뇌절편을 육안으로 비교하였다. 재관류후 1, 3, 6, 24시간에 얻은 DWI의 고신호강도 영역과 뇌절편의 뇌경색 영역을 비교하여, 고신호강도의 영역 중에서 뇌경색으로 진행하지 않고 회복되는 부분이 있는지, 아니면 점차 고신호강도의 영역이 증가하여 24시간에 얻은 DWI와 뇌절편의 뇌경색 영역이 일치하는지를

확인하였다. 가역적 허혈부는 재관류후 1시간에 얻은 DWI의 고신호강도 영역 중 24시간에 얻은 DWI상 고신호강도가 회복되고, 정상적으로 TTC 염색이 되는 부위로 정하였다.

ROC 곡선

가역적 허혈부가 확인된 고양이 5마리의 초기 DWI와 ADC 영상을 재관류후 24시간째의 DWI 및 TTC 염색한 뇌절편과 육안으로 비교하여, 재관류후 1시간에 얻은 ADC 영상에서 경색부와 가역적 허혈부의 경계를 정하였다. 이 경계로부터 1 pixel씩 떨어진 곳에서 가역적 허혈부와 뇌경색부의 관심역(region of interest: ROI)을 정하였다. 한 마리당 가역적 허혈부 및 뇌경색부에서 각각 6군데씩, 총 12군데를 정하였고 (Fig. 1), 5마리에서 총 60개의 ROI를 정하였다. ROI는 10 pixels로 하였고 한 곳에서 3회씩 ADC를 측정하여 평균값을 이용하였다. 병변/반대측의 ADC 비율을 구하였다 (Fig. 2). 재관류시킨 지 24시간 후의 뇌 병소의 사활을 기준으로 민감도와 특이도를 구하였다. 이를 통해 ROC 곡선을 작성하고 재관류후 회복될 수 있는 ADC 비율의 최저값을 얻었다.

가역적 허혈부와 뇌경색부에서 재관류후 첫 24시간 동안의 ADC 비율의 변화

ADC 영상에서 가역적 허혈부(n=5)와 뇌경색부(n=7)의 ADC 비율을 구하였다. 정상측의 관심야는 경색부와 같은 크기 및 위치로 정하여 평균값을 구하였고, 이를 통하여 병변/반대측의 ADC 비율을 구하였다. 측정시의 ROI는 20 pixels 이상으로 하였다. 각 ROI에서 3회 측정하여 평균값을 이용하였다. 결과는 평균±표준편차로 표현하였다. 통계는 Mann-Whitney Test를 이용하였으며, $p < 0.05$를 유의수준으로 하였다.

결 과

재관류후 뇌조직의 허혈상태의 회복

7마리 중 5마리에서는 가역적 허혈부가 있었다. 재관류후 1시간에 얻은 DWI에서 돤찰된 고신호강도의 영역은, 3, 6 및 24시간 영상에서 점차 감소되었다. TTC 염색에서 나타난 뇌경색 영역은 재관류후 1시간째 DWI에서의 고신호강도 영역보

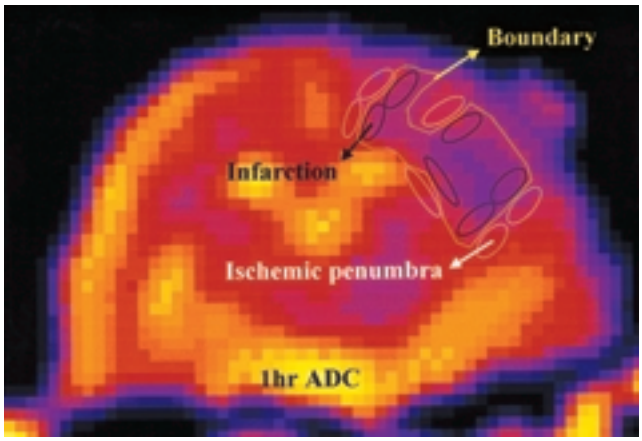

Fig. 1. ROI to obtain the threshold ADC ratio for tissue recovery.

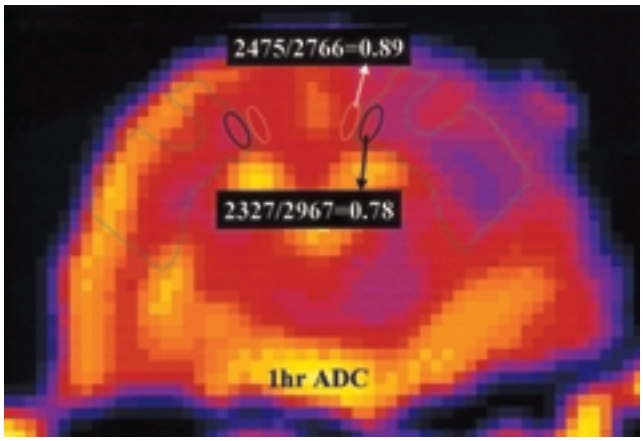

Fig. 2. Calculation of ADC ratio in the reversible ischemia and infarct core.

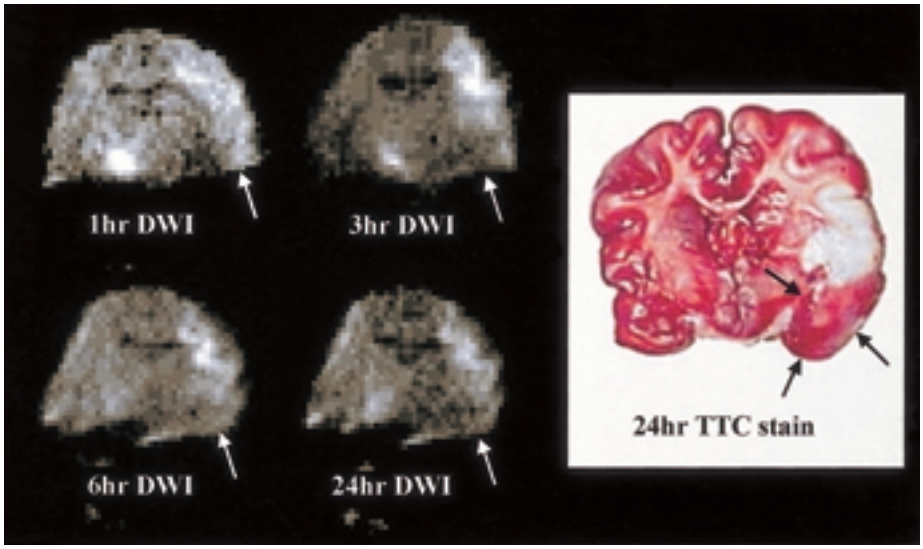

Fig. 3. DWI obtained at 1, 3, 6 and 24 hr after reperfusion and brain slice of TTC stain. DWI taken at 1hr after reperfusion shows high signal intensity in the left MCA territory. Left temporal lobe (arrows) shows improvement of high signal intensity on follow-up DWI and shows normal TTC stain except swelling.

다 작았다 (Fig. 3).

그러나, 나머지 2마리에서는 재관류후 1시간에 얻은 DWI에서의 고신호강도 영역보다 재관류후 24시간에 얻은 DWI에서의 고신호강도의 영역이 커서, 중대뇌동맥이 1시간 폐색되었다가 재관류되어도 허혈성 반연부가 뇌경색으로 진행할 수 있음을 보여주었다. 희생후 TTC 염색에서의 뇌경색 영역은 재관류후 24시간째 DWI에서의 고신호강도 영역과 유사하였다.

회복이 가능한 ADC 비율의 최저값

재관류후 1시간째 ADC 영상을 TTC 염색과 육안적으로 비교하여 뇌경색 부위로 판단한 부분의 가장 외측에서 측정된 ADC 비율은 0.71 - 0.81의 분포를 보였다. 가역적 허혈부의 가장 내측에서 측정된 ADC 비율은 0.79 - 0.93의 분포를 보였다 (Fig. 4). ADC 비율 0.80은 허혈 조직이 회복될 가능성을 민감도 93%, 특이도 90%로 예견할 수 있었다 (Table 1, Fig. 5).

가역적 허혈부와 뇌경색부에서 재관류후 첫 24시간 동안의 ADC 비율의 변화

가역적 허혈부의 ADC 비율은 뇌경색부의 ADC 비율보다 모든 시간대에서 높았다. 가역적 허혈부에서는 재관류후 1 - 3시간 사이에 ADC 비율이 회복되는 경향을 보였다. 가역적 허혈부에서 재관류후 1시간에 얻은 ADC 비율은 0.82±0.03이었고, 점차 회복하여 24시간에는 0.93±0.04로 증가하였다. 뇌경색부에서는 재관류후 1 - 6시간 사이에 ADC 비율이 악화되는 경향을 보였다. 뇌경색부에서는 재관류후 1시간에 ADC 비율이 0.74±0.03이었고 점차 악화되어 24시간에는 0.64±0.04로 감소하였다 (Fig. 6, 7).

Table 1. Sensitivity and Specificity of Each ADC Ratio for the Prediction of Tissue Recovery (n = 60)

ADC ratio	Sensitivity	Specificity
0.73	1 (30/30)	0.13 (4/30)
0.79	1 (30/30)	0.20 (6/30)
0.80	0.93 (28/30)	0.90 (27/30)
0.81	0.90 (27/30)	0.93 (28/30)
0.90	0.20 (6/30)	1 (30/30)

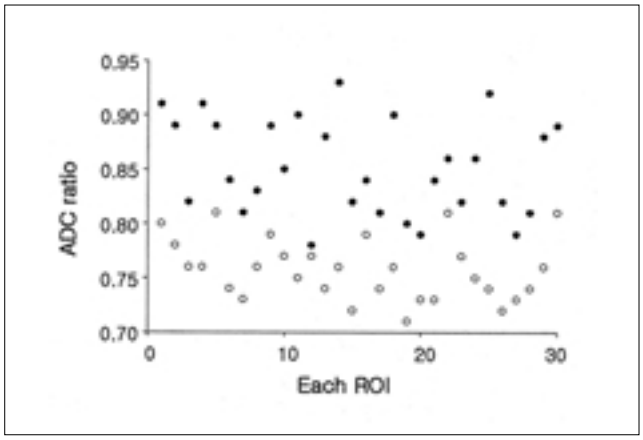

Fig. 4. The distribution of ADC ratio in the peri-infarct area. ADC ratio was calculated in the 60 ROIs from 10cats. The distribution of ADC ratio in the most lateral aspect of the infarct core(o) was 0.71 - 0.81. The distribution of ADC ratio in the most medial aspect of the reversible ischemia(●) was 0.79 - 0.93.

고 찰

본 연구에서는 재관류후 1시간에 뇌경색의 변연에서 ADC 비율을 측정하여 급성 허혈성 뇌조직의 회복을 예측할 수 있는 ADC 비율 ' 0.80 '을 얻었다. 이는 허혈성 뇌졸중에서 ADC

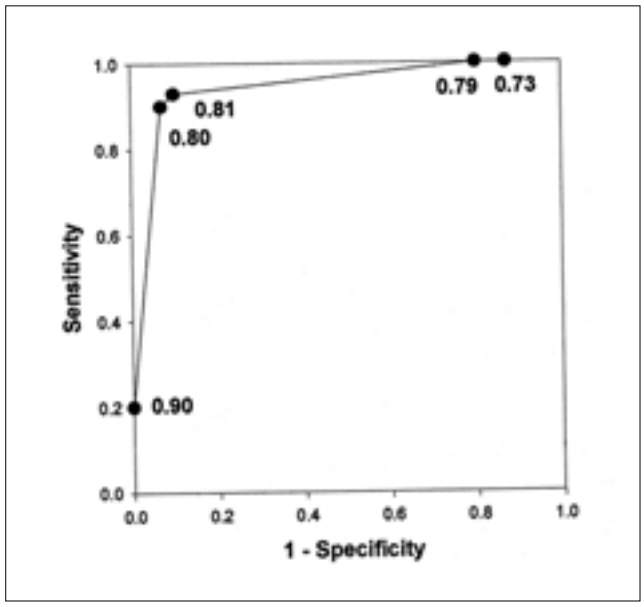

Fig. 5. ROC curve for the threshold ADC ratio for the tissue recovery from ischemia. The ADC ratio 0.80 predicted tissue recovery with 93% of sensitivity and 90% of specificity.

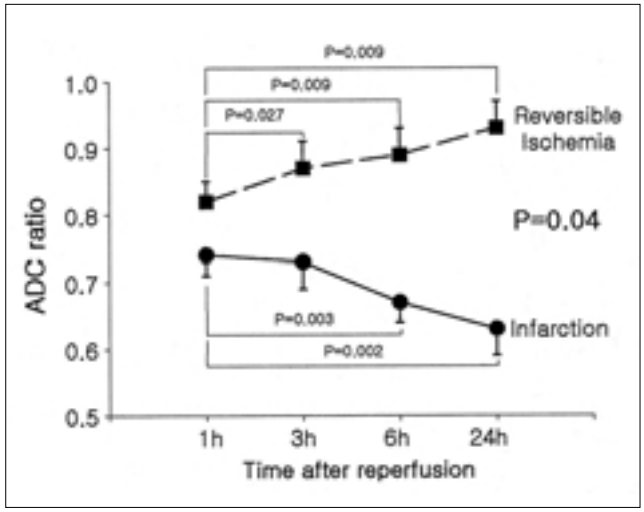

Fig. 6. The temporal evolution of ADC ratio in the reversible ischemia (■) and infarct core (●) after reperfusion.

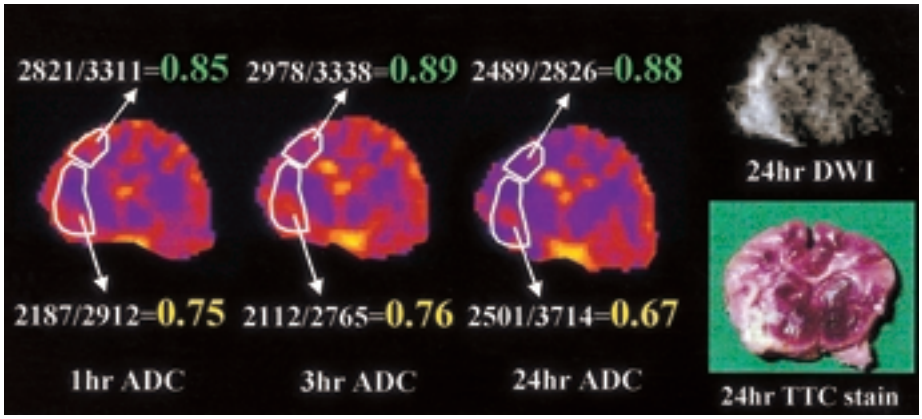

Fig. 7. The temporal evolution of ADC ratio in the reversible ischemia (green) and infarct core (yellow) after reperfusion. The ADC ratio of the reversible ischemia gradually improved over time. The reversible ischemia showed less prominent high signal intensity compared with infarct core in the DWI obtained 24hrs after reperfusion. The reversible ischemia was moderately stained on TTC stain unlike the infarct core, which was not stained at all.

비율이 0.80 이상인 부위가 있으면 동맥이나 정맥을 통한 혈전용해술, 신경보호제 및 저체온 치료등의 허혈성 반연부를 살리기위한 치료가 필요하며, 재관류될 경우 그 조직의 기능적, 구조적 정상화를 기대할 수 있음을 의미한다. ADC 비율 0.81을 기준으로 할 경우에는 민감도가 90%이고 특이도가 93%인 반면, ADC 비율 0.80을 기준으로 할 경우에는 민감도가 93% 특이도가 90%로서 특이도가 많이 떨어지지 않으면서 치료 대상에 한 명이라도 더 포함시킬 수 있기 때문에 급성 허혈성 뇌조직의 회복을 예측할 수 있는 ADC 비율을 0.80으로 정하였다.

실제적 치료에서 대상의 선정에 특이도를 부여할 수 있는 부분은 출혈성전환(hemorrhagic transformation)의 가능성이다. 출혈성전환의 가능성이 높은 환자에서 ADC 비율이 0.81인 조직은 혈전용해제 시술의 대상이 될 수 없다. 반면, 출혈성전환의 가능성이 적은 환자에서 ADC 비율이 0.80인 조직은 혈전용해제 시술의 대상이 될 수 있다. 즉, ADC 비율 자체의 특이도는 치료대상의 선정에 적극적인 역할을 못한다. 출혈은 고연령, 고혈압, 고혈당, 허혈부위가 클 때, 시간이 지연될 때 그리고 신경학적 증상이 심할 때 생기기 쉽다. 그리고 최근에는 허혈부 뇌혈관에 기저판이 감소된다는 것이 동물실험으로 연구되고 있다 (12, 13). ADC 비율이 0.81인 조직과 ADC 비율이 0.80인 조직이 출혈성전환의 가능성이 얼마나 차이가 있을지는 출혈성전환의 가능성을 예측할 수 있는 요인에 대한 실험적인 연구와 함께 추후에 연구되어야 할 부분이다. 본 연구는 치료대상의 선정에 영향을 주는 ADC 비율과 출혈성전환 중 ACD 비율에 대해서만 연구하였고, 결과는 민감도를 높이는 쪽을 선택하였다.

본 연구에서 1 pixel은 0.94 mm로서 뇌경색부의 외측 및 가역적 허혈부의 내측에 각각 설정한 1쌍의 ROI는 서로 2.82 mm 떨어져 있다. Co - registration이나 H & E 염색을 시행한 것이 아니었기 때문에, 육안으로 정한 가역적 허혈부의 범위에 뇌경색 부위가 포함되지 않도록 하기 위하여 경계(boundary)로부터 1 pixel씩 거리를 두고 ROI를 설정하였다. ROC곡선으로 급성 허혈성 뇌조직의 회복을 예측할 수 있는 ADC 비율을 얻는 과정에서 ROI를 10 pixels로 작게하였는데, 이는 가역적 허혈부의 경계부에서의 ADC의 최소값과 뇌경색부의 경계부에서의 ADC의 최대값을 구하기 위해서였다. 반면, 가역적 허혈부와 뇌경색부에서 재관류후 첫 24시간 동안의 ADC 비율의 변화를 구하는 과정에서는 가역적 허혈부 전체와 뇌경색부 전체의 ADC를 반영하기 위하여 ROI를 20pixels 이상으로 크게 정하였다.

ROC 곡선을 이용하여 급성 허혈성 뇌조직의 회복을 예측할 수 있는 ADC 비율의 경계값을 제시한 보고는 아직 없기 때문에 다른 연구와 비교하기는 어렵지만, 허혈 조직의 회복과 ADC의 관계에 대하여 연구한 보고들이 있었다. Mancuso 등 (14)은 허혈 기간에 관계없이 허혈 조직의 회복이 불가능함을 시사하는 ADC의 값이 있는가에 대하여 연구하였다. 30분 결찰한 쥐를 예로들면 ADC가 45%나 감소하였던 부위가 72시간 후에 희생시킨 조직에서 정상이었고, ADC가 초기에 정상이었던 부위의 일부가 나중에 뇌경색으로 진행되는 등, 30분간 결찰한 경우에는 초기 ADC만으로는 그 조직의 예후를 정확히 평가하기 어려움을 시사했다. 1시간 결찰한 쥐에서는 위치에 따라 차이가 있었는데, 대뇌피질(cerebral crotex)에서는 30분 결찰군과 유사하게 회복되는 부위가 있었지만, 대뇌기저핵(basal ganglia)에서는 재관류후에도 모두 뇌경색으로 진행되었다고 하였다. 따라서, Mancuso 등의 실험에서는 허혈 조직의 회복이 불가능함을 시사하는 ADC의 값은 허혈 기간 및 위치에 따라 다양하였다 (14). Hoehn - Berlage 등 (8)은 쥐의 중대뇌동맥을 결찰하여 2시간 동안 관찰하였을 때 rCBF가 31 ±11 ml/100 g/min으로 감소되어 있고 조직의 산성화가 있는 허혈성 반연부의 ACD는 정상의 86 - 94% 정도로 유지되어 있다고 하였다. Roberts 등 (9)은 중등도로 관류가 저하된 부분에서는 결찰후 첫 6시간 동안에는 뇌경색으로 진행되지 않고 ADC는 10 - 20% 감소되어 있다고 하였다. 본 연구에서 제시한 ADC 비율의 경계값 0.80은 다른 연구에서 제시한 허혈성 반연부의 ADC 비율의 최저값이거나 그보다 좀 더 낮은 값이다. 이 결과는 향후 전향적 동물실험을 통하여 확인되어야 하며, 뇌졸중 환자의 최종 병변의 크기를 예견하는데 기초적 자료가 될 뿐 아니라 golden time을 벗어난 환자라 하더라도 조기 중재적시술을 시행하는데 타당성을 부여할 수 있을 것이다.

본 연구의 1시간 결찰군에서 관찰된 가역적 허혈부는 중대뇌동맥이 결찰되었을 때부터 1시간후 재관류되기 직전까지 허혈성 반연부에 속해있었다. 본 연구에서는 가역성(reversibility)의 판정 기준으로 재관류후 1시간째의 DWI 및 ADC와 사후 뇌절편의 TTC 염색을 이용하였다. 초급성기 허혈성 뇌졸중에서 ADC의 감소는 세포성 부종을 의미하며, 세포성 부종은 세포막 이온 펌프의 기능 저하에서 시작된다 (15, 16). ADC의 감소는 ' spontaneous electrical activity의 저하 '라는 허혈성 반연부의 전기생리학적 정의와 같지는 않지만, 전기생리학적 측면에서 이해할 수는 있다 (17). TTC 염색에서 전혀 염색이 되지않는 뇌경색 부위와는 달리, 가역적 허혈부에서는 반대측 정상조직과 유사하게 염색되거나 약간 덜 염색되었으며 부어있었다. 본 연구에서 설정한 가역적 허혈부는 Roberts 등이 TTC 염색에서 나타난 뇌조직의 손상 정도와 1시간째 ADC 비율의 관계를 평가하였을 때 TTC 염색에서 뇌조직이 약간 손상되고 ADC가 97.8±7.9%로 유지되어 있는 부분과, 중등도로 손상되고 ADC가 87.5±10.7%로 유지되어 있는 부분을 포함한다고 생각된다 (9). 이는 ' 선택적 신경 손상(selective neuronal damage) 및 세포고사(apoptosis)가 일부 영역에 포함되어 있다 '라고 하는 허혈성 반연부의 조직학적 기준과 일치할 가능성이 높다 (18).

Ketamine은 고양이를 비롯한 중형동물 및 소형동물의 마취에 널리 이용된다 (19, 20). Ketamine은 N-methyl-D-aspartate receptor(NMDA)의 비경쟁적 길항제로서 두개강내의 뇌압, 뇌혈류 및 산소의 뇌대사율(cerebral metabolic rate for oxygen: CMRO2)을 증가시키는 기능이 있다. Ketamine에 의한 뇌혈류 증가의 기전은 호흡억제에 의한 과이산화탄소 상태로 뇌혈관이 보상적으로 확장되는 것과, 국소적 신경흥분 기능으로 CMRO2가 증가함에 따른 이차적 뇌혈류증가로 알려져 있으며 신경보호제(neuroprotective agent)로서의 가능성에 대하여 연구되고 있다. 또한, Ca++ channel 봉쇄 기능에 따라 세포내로의 Ca++ 유입을 막고 세포내의 Mg++ 농도를 유지하는 기능 또한 뇌혈류의 증가와는 별도의 기전으로 신경보호제로서의 기능을 갖는다 (21-23). 본 연구에서는 ketamine HCL의 신경보호제로서의 기능에 의하여 뇌경색 영역이 일부 감소하였을 가능성을 완전히 배재하기는 어렵지만, ketamine HCL이 모든 고양이에서 사용되었기 때문에 본 연구 결과의 해석에 무리는 없을 것으로 보인다.

현재까지, 허혈성 반연부는 전기생리, 혈류, 대사, 유전자발현, 조직학 및 약리학적 관점에서 정의되었다 (17, 18, 24, 25). DWI, ADC 및 PWI에서 허혈성 반연부로 추정되는 부위의 대사적, 조직학적 이상을 PET이나 TUNEL 염색으로 규명한다면 ' 방사선학적 허혈성 반연부 '라는 새로운 정의를 제시할 수 있을 것이다 (25, 26). 급성 허혈성 뇌졸중을 진단하기 위하여 모든 환자는 MRI를 하게 되고 그후에 치료 방향이 결정되는 현실 앞에서, 허혈성 반연부의 방사선학적 정의는 지금까지의 다른 어떤 정의보다 중요하고 절실히 요구된다.

결론적으로, 고양이의 중대뇌동맥 재관류 모델에서 가역적 허혈조직을 예측할 수 있는 ADC 비율은 0.80이었다.

참 고 문 헌

1. Alberts MJ. Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator. *Am J Cardiol* 1997;80:29D-34
2. Edwards MT, Murphy MM, Geraghty JJ, Wulf JA, Konzen JP. Intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke in a community hospital. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1682-1687
3. Gonner F, Remonda L, Mattle H, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1894-1900
4. Kappelle LJ, van der Worp HB. Intravenous thrombolytic therapy: ideal treatment for acute ischemic stroke. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:1025-1028
5. LeBihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497-505
6. Chien D, Kwong KK, Gress DR, et al. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1097-1102
7. LeBihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonanace imaging. *Magn Reson Imaging* 1990;7:1-30
8. Hoehn-Berlage M, Eis M, Back T, Kohno K, Yamashita K. Changes of relaxation times (T1, T2) and apparent diffusion coefficient after the middle cerebral artery occlusion in the rat: temporal evolution, regional extent, and comparison with histology. *Magn Reson Med* 1995;34:824-834
9. Roberts TP, Vexler Z, Derugin N, Moseley ME, Kucharczyk J. High-speed MR imaging of ischemic brain injury following stenosis of the middle cerebral artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:940-946
10. Muller TB, Haraldseth O, Jones RA, et al: Combined perfusion and diffusion-weighted magnetic resonnce imaging in a rat model of reversible middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1995;26:451-458
11. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-292
12. Hamann GF, del Zoppo GJ, von Kummer R. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction-possible mechanisms. *Thromb Haemost* 1999;82 Suppl 1:92-94
13. Patel SC, Mody A. Cerebral hemorrhagic complications of thrombolytic therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:217-233
14. Mancuso A, Nimura T, Weinstein PR: Prediction of delayed ischemic injury with diffusion-weighted MRI following temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 1997;760:42-51
15. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion-and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990;14:330-346
16. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M. Different apparent diffusion coefficient: water content correlations of gray and white matter during early ischemia. *Stroke* 1998;29:859-865
17. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725
18. Torvik A, Svindland A. Is there a transitional zone between brain infarcts and the surrounding brain? A histological study. *Acta Neurol Scand* 1986;74:365-370
19. Cruz ML, Luna SP, de Castro GB, Massone F, Rosa AL. A preliminary trial comparison of several anesthetic techniques in cats. *Can Vet J* 2000;41:481-485
20. Shiigi Y, Casey DE. Behavioral effects of ketamine, an NMDA glutamatergic antagonist, in non-human primates. *Psychopharmacolo-*

gy (Berl) 1999;146:67-72
21. Pfenninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level. *Anaesthesist* 1997;46 (S1):S47-54
22. Werner C, Reeker W, Engelhard K, Lu H, Kochs E. Ketamine racemate and S-(+)-ketamine. Cerebrovascular effects and neuroprotection following focal ischemia. *Anaesthesist* 1997;46 (S1):S55-60
23. Jantzen JP. Cerebral neuroprotection and ketamine. *Anaesthesist* 1994;43 (S2):S41-47
24. Kaplan B, Brint S, Tanabe J, Jacewicz M, Wang XJ, Pulsinelli W. Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1032-1039
25. Heiss WD, Graf R, Wienhard K, et al. Dynamic penumbra demonstrated by sequential multitracer PET after middle cerebral artery occlusion in cats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:892-902
26. Du C, Hu R, Csernansky CA, Hsu CY, Choi DW. Very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:195-201

J Korean Radiol Soc 2002;46:293 - 300

Reversal of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Cats[1]

Hyun-Sook Kim, M.D., Dong-Ik Kim, M.D., Seung-Koo Lee, M.D., Jong Doo Lee, M.D., Eun-Kee Jeong, Ph.D., Pyeong-Ho Yoon, M.D., Seung-Ik Lee, M.D., Eun-Ju Kim, M.S.[3], Jae-Hwan Lee, M.D.[4], Byung-In Lee, M.D.[5], Yong Kyu Yoon, M.D.[2]

[1]Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University Medical College
[2]Department of Diagnostic Radiology, Eulji University, School of Medicine
[3]Department of Medicine, Yonsei University Medical College
[4]Department of Neurosurgery, Yonsei University Medical College
[5]Department of Neurology, Yonsei University Medical College

Purpose: To determine the minimal threshold ADC ratio suggesting reversible ischemia in a temporary model of MCAO.

Materials and Methods: Seven Korean cats weighing 3 - 3.5 kg were used as a temporary model of MCAO. The MCA was occluded for 1 hour, and diffusion-weighted images (DWI), and ADC and regional cerebral blood volume (rCBV) maps, were obtained at 1, 3, 6 and 24 hours after reperfusion using a 1.5T MR unit. The Cats were sacrificed 24 hours after imaging. Triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining of brain slices was performed, and DWI images and TTC-stained brain slices were compared with the naked eye. Reversible ischemia was defined as the area of high signal intensity at 1-hour DWI that normalized at follow-up DWI and in which TTC staining was normal. Using the ADC image obtained at 1 hour after reperfusion, 60 ADC ratios were obtained in the periphery of the infarct and reversible ischemia. Tissue survival showing normal TTC staining was used for final determination. The sensitivity and specificity of each ADC ratio was obtained and an ROC curve was plotted.

Results: Five of seven cats showed the reversible ischemia. An area of high signal intensity was seen on DWI images obtained 1 hour after reperfusion, and this improved at follow-up imaging. The distribution of the ADC ratio in the periphery of the infarct core was 0.71 - 0.81, and in the periphery of reversible ischemia it was 0.79 - 0.93. The ADC ratio of 0.80 obtained 1 hr after reperfusion predicted the survival of the ischemic tissue with 93% sensitivity and 90% specificity. The ADC ratio of the reversible ischemia was 0.82 ± 0.03 at 1 hour after reperfusion, and this was higher than that of the infarct, which was 0.74 ± 0.03.

Conclusion: The minimal threshold ADC ratio suggesting reversible ischemia in this temporary model of MCAO was 0.80.

Index words : Brain, infarction
Magnetic resonance (MR), experimental
Magnetic resonance (MR), diffusion study

Address reprint requests to : Dong-Ik Kim, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel. 82-2-361-5837 Fax. 82-2-393-3035 E-mail: dikim@yumc.yonsei.ac.kr