

모래쥐(Gerbil)에서 지속적 및 간헐적 뇌혈류차단이 뇌부종과 허혈성 신경세포 손상에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 뇌연구소 신경외과학교실, 병리학교실*

전병윤 · 주진양 · 이규창 · 김태승*

= Abstract =

The Effects of Continuous and Intermittent Interruption of the Cerebral Blood Flow on Brain Edema and Ischemic Neuronal Injury in Gerbils

Byung-Yoon Jun, M.D., Jin-Yang Joo, M.D.,
Kyu-Chang Lee, M.D., Tae-Sung Kim, M.D.*

Department of Neurosurgery and Department of Pathology, Brain Research Institute,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Temporary occlusion of the cerebral blood flow is an effective maneuver to prevent and/or to control excessive bleeding during neurosurgical operations. Many studies have been reported employing single occlusion of various durations. However, there has been only a few studies examining the consequences of repeated occlusions on the development of cerebral edema and neuronal injury in the gerbil. Three separate episodes of 5-minute ischemia spaced at varied time interval was produced in Mongolian gerbils by occlusion of bilateral common carotid arteries. Quantitative estimates of cerebral edema and neuronal injury were obtained 24 hours after the third occlusion. The result was compared to that of single 15-minute occlusion.

In gerbils with three 5-minute occlusions at 10-minute intervals, cerebral edema was not significant. However, the animals killed 24 hours after three 5-minute occlusions at 1-hour intervals or single 15-minute occlusion showed severe cerebral edema. Such animals showed significantly more neuronal injury than in animals with three 5-minute occlusions at 10-minute intervals. These results suggest that ischemic brain damage may be reduced with repeated vascular occlusions spaced at short intervals.

KEY WORDS : Hypoxic neuronal injury · Temporary occlusion · Intermittent reperfusion · Gerbil.

서 론

뇌동맥류나 뇌혈관기형 등은 수술도중 예기치 못한

논문접수일 : 1994년 12월 22일

심사완료일 : 1995년 2월 8일

출혈의 위험이 높으며, 때로는 난이한 수술도중 예상되는 출혈을 피하고자 뇌혈류가 일시적으로 차단된 상태에서 수술을 진행하게 된다. 따라서 일시적 뇌혈관 결찰술로 인한 허혈성 뇌손상을 감소시키고자 여러가지 방법을 시도하게 되고 이는 부분적으로 성

공을 거두고 있다. 일시적 뇌혈관 결찰중의 재관류는 임상에서 시도되고 있으나 장점에 대하여 아직 규명된 바 없으며 동물실험 결과도 많은 논란이 있어왔다⁴⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾.

본 연구는 임상적 중요성에 비하여 상반된 실험결과가 보고되고 있는 재관류의 위험성과 장점을 동물 실험을 통하여 규명하고 임상적 응용에 도움을 주고자 시행하였다. 연구목적은 실험동물에서 첫째 동일시간 결찰시 지속적 결찰군과 간헐적 재관류군간에 경색 정도에 차이가 있는가를 확인하고, 둘째 각군간에 결찰시간, 횡수 및 재관류 시간에 따르는 뇌부종 정도에 차이가 있는지, 세째 각군간에 결찰시간, 횡수 및 재관류 시간에 따르는 자유기 형성 정도에 차이가 있는지 그리고 뇌손상 정도와 상관관계가 있는가를 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험군

실험동물로는 50~90g 된 모래쥐(Mongolian gerbil) 수컷을 사용하였다.

실험군 :

I_a(10마리) : 마취 및 가장수술만 실시한 정상대조군.

II_a(10마리) : 15분간 지속적으로 결찰한 군.

III_a(10마리) : 5분씩 3회 결찰하면서 결찰간 10분씩 재관류시킨 군.

IV_a(10마리) : 5분씩 3회 결찰하면서 결찰간 1시간씩 재관류시킨 군.

I_b(9마리) : 마취 및 가장수술만 실시후 24시간 생존시킨 군.

II_b(9마리) : 15분간 지속적으로 결찰후 24시간 생존시킨 군.

III_b(9마리) : 5분씩 3회 결찰하면서 결찰간 10분씩 재관류시키고 24시간 생존시킨군.

IV_b(10마리) : 5분씩 3회 결찰하면서 결찰간 1시간씩 재관류시키고 24시간 생존시킨군.

대조군, 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 10분씩 재관류시킨군, 결찰간 1시간씩 재관류시킨군은 마지막 결찰을 풀고 30분후 뇌를 적출하여 TBARS(thiobarbituric acid reactive substance)를 측정하였다.

대조군, 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 10

분씩 재관류시킨군 및 결찰간 1시간씩 재관류시킨군은 24시간 생존시킨 후 뇌를 적출하여 뇌부종 정도 측정과 병리학적 검사를 시행하였다.

2. 동물조작 및 뇌혈류 차단방법

Pentobarbital 복강내 투여(50mg/kg) 마취후 수술 현미경 조작하에 전경부를 정중절개하여 양측 총경동맥을 노출시킨 후 microvascular clip(S & T 회사, London, England size 0.4~1mm)으로 양측총경동맥을 동시에 결찰하였다. 총결찰 시간은 정상대조군을 제외한 각군에서 모두 15분이 되게 하였으며, 마지막 결찰후에 직장체온을 측정하고, 24시간 생존군은 단두전에도 직장체온을 측정하였다. 마지막 결찰을 풀 30분후 단두시킨다음 곧 뇌를 적출하여, 얼음위에서 전두부로부터 5mm까지의 일정부분을 취하여 TBARS를 측정하였다. 24시간 생존시킨군은 뇌를 적출한 후 얼음위에서 전두부로부터 5mm까지 부분을 취하여 뇌부종 정도를 측정하고, 전두부로부터 6~8mm 사이의 부분은 formalin에 고정한 후 해마부를 조직검사 하였다.

3. 지질과산화(Lipid Peroxidation)

생리적 식염수로 10% 뇌조직균질액(homogenate)을 만든후, 0.1ml를 취하여 8.1% sodium dodecyl sulfate(SDS) 0.1ml(PH 3.5)와 0.8% thiobarbituric acid(TBA) 용액 0.75ml에 섞고 증류수를 첨가하여 2ml를 만든후, 95°C에서 60분간 가열하였다. 수도물을 이용하여 냉각시킨후 증류수 0.5ml와 n-butanol pyridine (15:1) 2.5ml를 가한후 흔들어 섞고 4000rpm에서 10분간 원침하였다. Organic layer를 취하여 fluorometry를 이용 532nm에서의 흡광도를 얻어 TMP(1, 1, 3, 3, tetramethoxypropane, Tokyo Kasei kogyo Ltd, Tokyo, Japan)를 이용한 기본농도와 비교함으로써 TBARS의 농도를 구하였다.

4. 뇌부종

마지막 총경동맥 결찰을 풀고 24시간 생존시킨후 단두하여 전두부에서 5mm까지의 뇌(wet brain)를 정밀저울(UM3, Mettler company, Greifess, Swetzerland)을 이용하여 무게를 재고 cryo-vacuum chamber에서 48시간 탈수시킨 후 무게(dry brain)를 측정하여 wet brain weight-dry brain weight/wet brain weight식에 따라 수분함량(water shift, $\mu\text{l}/\text{mg}$)을 산출하였다.

5. 병리조직학적 검사

마지막 총경동맥 결찰을 풀고 24시간 생존시킨 다음 단두후, 전두부에서 6~8mm 사이 부분을 hematoxylin-eosin 염색한 후 현미경 관찰하여 가장 심한 소견을 보이는 해마부(hippocampus)의 CA1 신경원 부분을 찾아서, 고배율 범위내(400X)에 허혈신경세포의 수가 1~50개이면 경도, 50~100개이면 중등도, 100개 이상이면 고도로 분류하였다.

6. 통계학적 분석

통계분석은 SPSS/PC⁺를 이용하여 ANOVA test로 검정하였으며 p값이 0.05 미만인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 직장체온

대조군, 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 10분씩 재관류 시킨군 및 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군에서 직장체온(평균±표준편차)은 각각 섭씨 37.2±0.2°, 36.9±0.4°, 37.1±0.2° 및 37.6±0.7°였고, 이들 사이에는 통계적 유의성이 없었다. 24시간 생존시킨군에서도 대조군, 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 10분씩 재관류 시킨군 및 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군에서 직장체온(평균±표준편차)이 각각 섭씨 37.0±0.7°, 36.7±0.3°, 37.0±0.4° 및 36.9±0.3°였으며 이들간에 유의한 차이는 없었다.

2. 지질과산화(Lipid Peroxidation)

Ohkawa법¹²⁾에 의하여 측정된 TBARS양(평균±표준편차, nM/mg wet brain)은 대조군이 16.28±4.52였고, 결찰군들은 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군, 결찰간 10분씩 재관류 시킨군의 순서로 각각 31.28±10.48, 28.97±10.58, 28.70±6.13였으며, 결찰군들은 대조군에 비하여 통계학적 의의가 있게 지질 과산화 반응이 증가되었으나 (p<0.05) 각 결찰군들 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 뇌조직의 수분함량

Wet brain 1mg당의 수분함량(μ)인 water shift 정도(평균±표준편차)는 대조군이 784.6±7.8μ/mg였고, 결찰군들은 15분간 지속적으로 결찰한 군, 결찰간 1

시간씩 재관류 시킨군, 결찰간 10분씩 재관류 시킨군의 순서로 각각 817.6±7.8μ/mg, 815.3±8.4μ/mg, 792.5±4.1μ/mg이었다. 각 결찰군들은 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 뇌부종 정도가 심하였고 (p<0.05), 15분간 지속적으로 결찰한 군과 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군은 결찰간 10분씩 재관류 시킨군에 비하여 뇌부종 정도가 심하였다(p<0.05). 그러나 15분간 지속적으로 결찰한 군과 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군 사이에는 통계적 의의가 없었다 (Table 2).

4. 병리학적 소견

마지막 결찰후 병리학적 검사를 위하여 24시간 생존시킨군 중 15분간 지속적으로 결찰한 군 중 2개가 죽었으며, 나머지 생존군은 단두후 hematoxylin-eosin 염색하여 해마부의 CA1 부분을 관찰하였다. 고배율

Table 1. Thiobarbituric acid reactive substance (TBARS)

Group	TBARS(μM/mg wet brain)
I _a	16.28±4.52
II _a	31.28±10.48*
III _a	28.70±6.13*
IV _a	28.97±10.58*

TBARS is expressed as mean±standard deviation

I_a: control

II_a: single 15 minute occlusion

III_a: three 5 minute occlusions at 10 minute intervals

IV_a: three 5 minute occlusions at 1 hour intervals

*: Significance of difference: p<0.05 compared to control group

Table 2. Water shift

Group	Water Shift(μl/mg wet brain)
I _b	784.6±7.5
II _b	817.6±7.8
III _b	792.5±4.1
IV _b	815.3±8.4

Water Shift is expressed as mean±standard deviation

I_b: control

II_b: single 15 minute occlusion

III_b: three 5 minute occlusions at 10 minute intervals

IV_b: three 5 minutes occlusions at 1 hour intervals

The differences between each groups were statistically significant except between III_a and IV_a

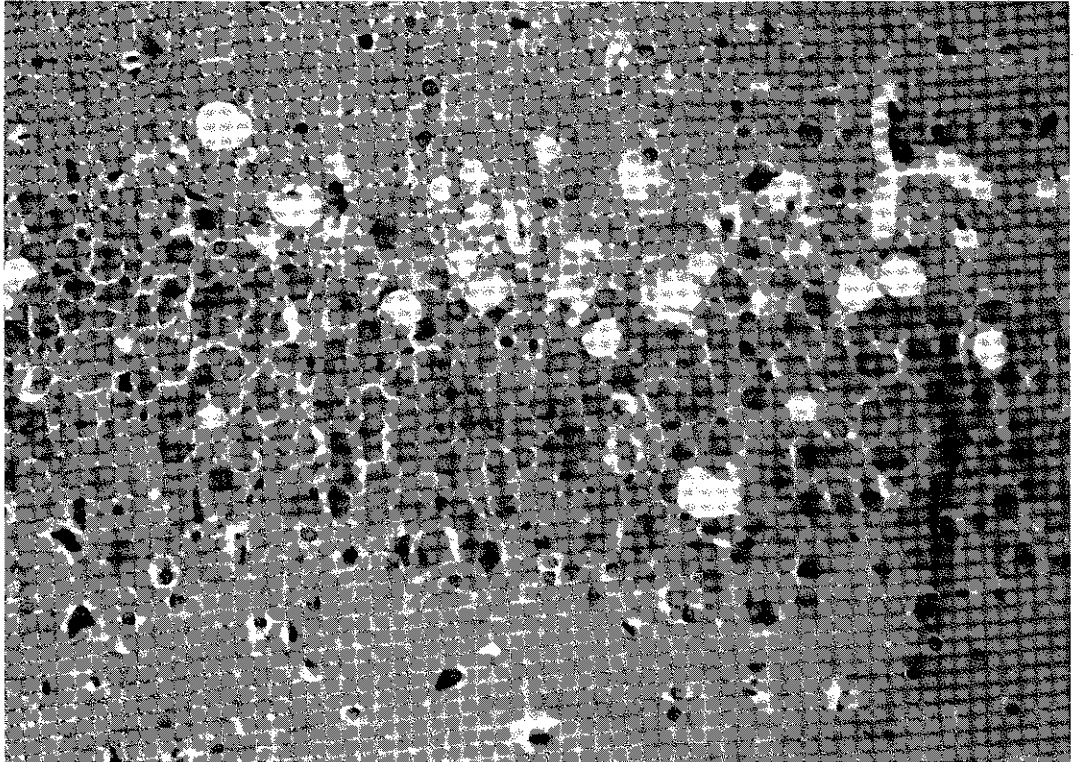


Fig. 1. Photomicrograph showing multiple ischemic neurons with eccentrically located dark staining nucleus and pinkish cytoplasm observed at CAI in single 15 minute occlusion group.

Table 3. Ischemic neuronal injury at CAI in hippocampus

Degree of* injury	II _b	III _b	IV _b
Severe	2	0	0
Moderate	3	1	2
Mild	3	2	4
None	1	6	9
Total No.	9	9	9

*Degree of injury is defined as severe for more than 100 ischemic neurons, moderate for 50 to 100 ischemic neurons, mild for 1 to 50 ischemic neurons under high power microscopic observation (×400).

II_b: single 15 minute occlusion

III_b: three 5 minute occlusions at 10 minute intervals

IV_b: three 5 minute occlusions at 1 hour intervals

범위내(400×)의 허혈신경세포수로 손상정도를 판정한 결과, 15분간 지속적으로 결찰한 군은 9예중 고도가 2예(Fig. 1), 중등도가 3예, 경도가 3예 있었고, 손상이 없었던 경우가 1예 있었다. 이에 비하여 결찰간 10분씩 재관류 시킨군은 9예중 고도는 없었고, 중등

도가 1예, 경도가 2예, 손상이 없는 경우가 6예 있어서 지속적 결찰군에 비하여 손상정도가 적었다. 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군은 9예중 고도는 없었고, 중등도가 2예, 경도가 4예, 손상이 없는 경우가 3예 있었다(Table 3).

고 찰

뇌혈관수술중 심한 출혈예상이나 예상치 못한 출혈발생시 시행되는 일시적 혈관 결찰술의 장단점에 대하여 많은 논란이 있어 왔으며 이를 규명하기 위한 실험 역시 상반된 결과가 보고되고 있다. 혈관결찰도중 시도되는 재관류에 대한 대표적 부정적인 보고로 Tomida등¹⁹⁾은 모래쥐를 이용한 실험에서 결찰중의 재관류시간의 중요성을 강조하여 15분 지속적 결찰군에 비하여 결찰중 10분씩 재관류한 군은 손상정도가 경하지만 1시간씩 재관류한 군은 오히려 손상이 더 심하다고 보고하였다. Vass등²⁰⁾과 Pluta등¹⁸⁾도 이와 같은 재관류 시간의 중요성에 동조하였는데 이와 같이

결찰을 여러차례 시행함으로 발생하는 손상의 축적 효과(cummulative effect)는 허혈후 1시간 근처에 재허혈이 유발될 때 가장 심하다고 주장되고 있다. 이에 대한 설명으로 Tomida¹⁹⁾, Kato⁸⁾ 등은 허혈후 저혈류(post-ischemic hypoperfusion)에 의한 미세혈류장애와 관련이 있다고 주장하였다. Thilmann등¹⁸⁾은 이와 같은 축적효과가 허혈후 단백질 합성에 장애가 있는 시기에 재허혈이 있을 경우 손상이 가중되는 허혈후 대사장애설로 설명하였으며, 그외에 허혈후 흥분성 신경전달물질(excitatory neurotransmitter)의 분비변화, 수용체 감수성의 변화, 칼슘전도(conductance)의 변화 등이 원인으로 주장되고 있다¹⁷⁾. 그러나 Sakaki등¹⁶⁾은 고양이의 중대뇌동맥 결찰술에서 60분간 지속적으로 결찰한 군에 비하여 총 결찰시간은 같으나 결찰도중 1시간씩 3차례 재관류시킨군이 뇌손상이 경하다고 하여 재관류 시간의 중요성을 부정하고 결찰간 재관류의 장점을 강조하였다. Goldman등⁴⁾도 쥐의 중대뇌동맥 결찰실험에서 60분, 90분, 120분씩의 지속적 결찰군보다 총 결찰시간은 같으나 10분 결찰후 5분씩 재관류시킨군이 손상이 적었음을 보고하였다. 본 연구는 이와 같은 상반된 연구결과를 실험을 통하여 규명하고자 하였다.

실험동물로는 모래쥐를 택하였는데 이 동물은 뇌동맥이 해부학적으로 특이하여 뇌허혈 실험에 유리하기 때문인데 기저동맥과 경동맥 사이의 측부혈류가 매우 빈약하여 총경동맥 결찰시 허혈이 쉽게 유발되며 양측 전뇌동맥이 주행하면서 하나의 pericallosal artery로 합쳐짐으로써 양측 전뇌 사이에서도 측부혈류가 거의 없다는 점이다¹⁰⁾. Ginsberg와 Busto³⁾는 실험에서 양측 총경동맥 결찰시 전뇌부의 뇌허혈이 거의 영까지 떨어짐을 확인하여 매우 안정된 뇌허혈 실험동물임을 증명하였다. 그러나 이 동물의 단점으로는 무게가 50~100g으로 작아서 침습적 감시(invasive monitoring)가 힘들고 경련(seizure) 빈도가 높아서 실험상의 오차를 낼 수 있다는 점이다.

실험동물은 pentobarbital로 마취하였는데 이 마취제는 다른 마취제와는 달리 자유기(free radicals) 형성에 미치는 영향 및 뇌보호작용(brain protective effect)이 거의 없어서 실험오차가 적을수 있으며¹⁷⁾, 호흡마취시에 필요한 침습적 감시시 채혈 등이 모래쥐와 같은 작은 동물에서는 힘들고 역으로 실험오차를 크게 하는 것을 피하기 위해서였다.

뇌혈관 결찰은 양측 총경동맥 동시 결찰술로 허혈 범위가 일정한 안정된 모형을 만들었으며 총결찰 시간은 임상에서 유용한 15분을 택하였고, 결찰간 재관류 시간도 임상적으로 유용한 10분외에 일부 연구자들에 의하여 유해하다고 주장되는 1시간 재관류도 포함시켰다.

실험동물들은 다른 연구자들³⁾⁷⁾에 의하여 주장되는 체온변화에 오차를 배제하기 위하여 마지막 결찰 제거후 및 단독전에 직장체온을 측정하였으며 통계적으로 차이가 없어서, 체온변화에 의한 실험오차를 배제할 수 있었다.

허혈재관류 실험에서 자유기 형성정도와 TBARS 측정의 높은 상관성은 보고된 바 있으며¹⁵⁾, 그들은 spin trap 기법을 이용한 실험에서 자유기는 재관류 5분에 절정에 도달하지만 TBARS양은 축적되어 30분까지 증가됨을 관찰하였고, 또 허혈시간에 비례하여 TBARS의 양도 증가함을 확인하여 TBARS의 양 측정이 뇌손상 정도판정에 좋은 지표임을 확인하였다. Yoshida등²¹⁾도 모래쥐의 혈관결찰실험에서 재관류 30분까지 TBARS가 증가함을 보고하여 본 실험에서도 재관류 30분에 뇌조직에서 TBARS의 양을 측정하였다. 마지막 결찰제거후 30분간 재관류시킨 다음 Ohkawa법¹²⁾에 의하여 측정된 TBARS의 양은 각 결찰 군들이 대조군에 비하여 통계적으로 유의있게 증가되어 재관류 손상에 자유기 형성이 관여하였음을 알 수 있었다. TBARS가 재관류 90분에 정상으로 떨어진다는 역동학적 연구²¹⁾를 참고로 할 때, 결찰간 10분씩 재관류시킨군은 결찰간 1시간씩 관류시킨군에 비하여 측정된 양이 더 많아야 하나 실제적으로는 차이가 없었는데 뇌부종과 뇌경색이 1시간씩 재관류시킨군에서 심했던 결과와 함께 유추할때 결찰간 1시간씩 재관류시킨군이 10분씩 재관류시킨군에 비하여 지질과산화 반응이 더 강하게 일어났을 가능성을 추측하게 한다.

모래쥐에서 global ischemia 후 허혈성 뇌조직 손상은 특히 해마부에 심하게 나타나는데(selective vulnerability), 이와 같은 현상은 인체에서도 비슷하게 나타날 수 있다. 단기간의 뇌허혈후에 해마부의 허혈성 신경손상은 CA4신경원에서 가장 먼저 나타나며, 12시간 정도되면 CA2 신경원과 CA3 신경원의 일부에 reactive change가 나타나게 된다²⁾. 반면에 CA1 신경원 부분에서는 변화가 느리게 진행되어 5~10분

이하의 단기간 허혈에서는 2일 이후에나 광학현미경에서 관찰되는 delayed neuronal death 현상을 일으키고, 따라서 허혈시간이 10분 이내의 실험에서는 허혈실험 2일 이후에 CA1 신경원에서의 delayed neuronal death 정도를 검사하게 된다. 그러나 본 실험에서는 허혈시간이 15분으로 비교적 심한 뇌손상이 있으므로 뇌조직 검사전에 동물이 사망하는 예들이 있었고, 뇌손상을 입은 50~100g의 작은 실험동물을 수일간 생리적으로 안정된 상태를 유지하기가 매우 어려운 점을 고려할 때, delayed neuronal death를 검사하는 방법은 실험적인 오차를 더욱 크게 할 위험이 있다. Kirino 등⁹⁾은 모래쥐의 허혈실험에서 손상정도가 심할수록 해마부의 CA1 신경원 부분에 허혈성 변화가 24시간 이전에도 충분히 나타났음을 확인하였고, Tomida 등¹⁹⁾도 본 연구에서와 같은 15분 허혈실험에서 허혈 24시간후 해마부의 CA1 신경원의 손상을 분석하여 신경손상정도의 좋은 지표임을 입증하였다. 본 연구에서도 예비실험에서 지속적 결찰군과 재관류군에서 허혈 24시간후 CA1 신경원 부분에 허혈성 변화가 나타남을 확인한 후 허혈손상 24시간후 뇌조직을 병리조직학적으로 검사하였다. 허혈후 24시간 관찰도중 15분 지속적 결찰군 11마리중 2마리가 사망하고, 생존한 9마리중 현미경 고배율상(400배) 허혈신경세포수가 50개에서 100개 사이인 중등도 손상과 100개 이상인 고도손상이 각각 3마리, 2마리로서 간헐적 재관류군들에 비하여 손상정도가 컸으며, 간헐적 재관류군간에서는 결찰간 10분씩 재관류한 군(총 9마리)은 병리학적 변화가 없었던 예가 6마리, 고배율상 50개 이하인 경도가 2마리로 결찰간 1시간씩 재관류한 군에 비하여 손상정도가 적었다. 다른 연구들과 비교하여 볼 때, Tomida 등¹⁹⁾은 결찰도중 10분씩 재관류한 군은 뇌손상정도가 경하지만 결찰도중 1시간씩 재관류 시킨군은 지속적 결찰군보다 더욱 손상이 심하였다고 하여 본 연구와 다른점이 있었으나, Sakaki 등¹⁶⁾은 고양이의 허혈실험에서 결찰간 1시간씩의 재관류군도 지속적 결찰군보다 손상정도가 경하다고 하여 본 연구와 일치되는 주장을 하였다. 실험결과 분석상 주목되는 점으로, Tomida 등¹⁹⁾은 뇌조직에서의 각개 신경세포의 허혈성 손상정도를 손상지표로 삼았으며, 전체 예중 몇 예에서 발견되는지에 대한 분석이 부족하여 개체변이에 따른 통계적 오류를 극복하지 못한 것으로 생각되며 이와는 달리

Sakaki 등¹⁶⁾은 허혈손상이 발생한 뇌조직의 넓이를 측정하여 통계처리함으로써 각개 신경세포손상의 심화정도를 판정하는데 부족한 점이 있었다. 본 연구에서는 해마부의 CA1 신경원 부분에서 가장 심한 손상을 보이는 부분에서의 허혈신경세포수를 측정함으로써 중간 방법을 택하였는데, 10분씩 단기간 재관류시킨 군이 지속적으로 결찰한 군에 비하여 뚜렷하게 신경세포손상이 적게 발생한 것이 주목되었다.

뇌허혈 실험후 손상정도의 판정에서 병리조직학적 검사는 분석방법에 따라서 결과가 다를 수 있고 통계처리가 힘든 난점이 있으므로 많은 연구자들이 뇌부종 정도를 뇌손상 정도 판정의 지표로 삼아왔다. 뇌허혈후 즉시 발생하는 뇌부종은 vasoparalysis (dysautoregulation)에 의하여 유발되며, 그후 energy 대사물에 의하여 유발되는 대사성 부종이 따르게 되고 허혈 4~6시간후 발생하는 뇌부종은 단백질에 대한 혈관 투과성의 증가와 관련이 있다⁶⁾. 본 실험에서 혈관 결찰 24시간후 회백질과 백질에서 측정된 수분함량 정도는 결찰도중 10분씩 단기간 재관류시킨 군이 15분 지속적 결찰군 및 결찰간 1시간씩 재관류시킨 군에 비하여 부종정도가 경하였으며, 15분 지속적 결찰군과 결찰간 1시간씩 재관류시킨군은 차이가 없었다. 이를 다른 연구들과 비교해 볼 때 Tomida 등¹⁹⁾은 결찰간 10분씩 재관류시킨군이 지속적 결찰군 및 결찰간 1시간씩 재관류시킨 군에 비하여 부종정도가 경하다고 하여 본 실험결과에 일치하지만, 결찰간 1시간씩 재관류군은 지속적 결찰군에 비하여 뇌부종정도가 더 심하다고 한점은 본 연구와 달랐다. Sakaki 등¹⁶⁾은 고양이의 뇌허혈실험에서 결찰도중 1시간씩 재관류한 군이 지속적 결찰군에 비하여 손상정도가 경하다고 보고하였다. 이와 같이 뇌혈관 결찰술에 의한 뇌허혈실험은 실험동물에 따른 차이(interspecies difference)와 방법적인 차이(global vs focal ischemia)에 따라 부분적으로 상반된 결과를 보일수도 있으며, 이는 규명되어야 할 과제로 남아 있는 상태이다. 그러나 실제 뇌혈관 수술중에는 대부분 결찰도중 단기간 재관류를 시도하게 되는데 이에 대하여 본 연구의 결과는 단기간 재관류의 장점을 확인할 수 있었다.

결 론

모래쥐(Mongolian gerbil)의 양측 총경동맥 결찰

실험을 통하여 실시한 지속적 결찰시와 결찰중 재관류시 뇌손상 정도는 다음과 같았다.

1) TBARS 양 측정을 통하여 본 지질과산화 반응 정도는 모든 결찰군들이 대조군에 비하여 심하여 허혈성 뇌손상에 지질과산화 반응이 관여했음을 알 수 있었다.

2) 5분씩 3회 결찰간 10분씩 재관류 시킨군은 15분 지속적 결찰군에 비하여 병리학적 손상 정도가 적었고, 뇌부종 정도도 의의있게 적었다.

3) 5분씩 3회 결찰간 10분씩 재관류 시킨군은 결찰간 1시간씩 재관류 시킨군에 비하여 뇌부종 정도가 의의있게 적었으며 병리학적 손상 정도도 적어보였다. 따라서 일시적 뇌혈관 결찰술중 단시간 재관류가 지속적 결찰 비하여 뇌손상 정도를 경감시키는 것으로 생각된다.

References

- 1) Benveniste H, Derjer J, Schoubou A, et al : *Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. J Neurochem* 43 : 1369-1374, 1984
- 2) Bobis JJ, Fujimoto T, Ito U, et al : *Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbil. Acta Neuropathol (Berl)* 36 : 285-294, 1976
- 3) Ginsberg MD, Bustzo P : *Rodent Models of cerebral ischemia. Stroke* 20(12) : 1627-1639, 1989
- 4) Goldman MS, Anderson RE, Meyer FB : *Effects of intermittent reperfusion during temporal focal ischemia. J Neurosurg* 77 : 711-716, 1992
- 5) Hallenbeck JM, Detka AJ : *Back ground review and current concepts of reperfusion injury. Acta Neurol* 47 : 1245-1254, 1990
- 6) Hassman KA, Schuier FJ : *Metabolic(cytotoxic) type of brain edema following middle cerebral artery occlusion in cats. In cerebrovascular disease, Eleventh princeton conference, Prince TR Nelson E(eds) Raven Press. Raven Press New York, 1979, pp141-165*
- 7) Kato H, Kogure K : *Neuronal damage following non-lethal but repeated cerebral ischemia in the gerbil. Acta Neuropathol* 79 : 494-500, 1990
- 8) Kato H, Liu Y, Araki T, Kogure K : *Temporal profile of the effects of pretreatment with brief cerebral ischemia on the neuronal damage following secondary ischemic insult in the gerbil ; cummulative damage and protective effects. Brain Res* 553 : 238-242, 1991
- 9) Kirino T, Sano K : *Fine structural nature of deleyed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus Acta Neuropathol(Berl)* 62 : 209-218, 1984
- 10) Levy DE, Brierley JB : *Communications between vertebral-basilar and carotid arterial circulations in the gerbil. Exp Neurol* 45 : 503-508, 1974
- 11) McCord JM : *Mechanisms of disease, oxygen derived free radicals in postischemic injury. New Egng J Med* 312 : 159-163, 1985
- 12) Ohkawa H, Ohishi N, Yogi K : *Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem* 95 : 351-358, 1979
- 13) Pluta R, Tomida S, Ikeda J, et al : *Cerebral vascular volume after repeated ischemic insults in the gerbil ; Comparison with changes in CBF and brain edema. J Cereb Blood Flow and Metab* 9 : 163-170, 1989
- 14) Rothman SM, Olney JW : *Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. Ann Neurol* 19 : 105-111, 1986
- 15) Sakamoto A, Ohnishi T, Ohishi T, et al : *Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. Brain Res* 554 : 186-192, 1991
- 16) Sakaki J, Tsunoda S, Morimoto T, et al : *Effects of repeated temporary clipping of the middle cerebral artery on pial arterial diameter, regional cerebral blood flow, and brain structure in cats. Neurosurgery* 27(6) : 914-920, 1990
- 17) Smith DS, Behncrona S, Siesjo BK : *Barbiturates as free radical scavengers in vitro. Acta physiol scand* 492 : 129-134, 1980
- 18) Thilmann R, Xie Y, Kleihues P, et al : *Persistent inhibition of protein synthesis precedes delayed neuronal death in postischemic gerbil hippocampus. Acta Neuropathol(Berl)* 71 : 88-93, 1986
- 19) Tomida S, Nowak TS Jr, Vass K, et al : *Experimental model for repetitive ischemic attacks in the gerbil ; the cummulative effect of repeated insults. J Cereb Blood Flow Metab* 7 : 773-782, 1987
- 20) Vass K, Tomida S, Hossmann KA, et al : *Microvascular disturbances and edema formation after repetitive*

ischemia of gerbil brain. Acta Neuropathol(Berl) 75 :
288-294, 1988

21) Yoshida S, Inoh S, Asano T, Sano K, Kubota M, Shi-

mazaki H, Ueta N : *Effect of transient ischemia on
free fatty acid levels and phospholipids in the gerbil
brain. J Neurosurg* 53 : 323-331, 1980