

선택적 뇌압하강치료가 내경동맥 폐쇄에 따른 뇌압변동에 미치는 효과

영남대학교 의과대학 신경외과학교실

김범대 · 이경엽 · 김성호 · 한동로 · 배장호

김오룡 · 최병연 · 조수호

영남대학교 의과대학 부속병원 생의공학과

신 현 진

서 론

뇌조직은 일반조직과는 달리 뇌척수액과 혈액 사이에 물질 이동에 대한 특수한 장벽을 갖춘 모세혈관이 있는데 이를 혈뇌장벽(blood-brain barrier : BBB)이라고 한다. 이러한 혈뇌장벽은 모세혈관 내피세포의 폐쇄막(tight junction)인 zonule occludentes의 결과로 생긴다.^{1,3)} 그러나 뇌의 일부 즉 송과체 (pineal gland), 신경뇌하수체(neurohypophysis), 최후야(area posterema), subfornical organ vasculosum of the lamina terminalis에는 혈뇌장벽이 없는데 이를 생리적 혈뇌장벽이라 한다.⁴⁾

혈뇌장벽은 뇌혈관 질환, 고혈압, 뇌경색, 경련, 외상, 종양, 저산소증, 감염 등에서 손상 내지 여러 형태의 변화를 초래하여 혈뇌장벽 통과 기전에 영향을 미치게 되고 치료약물의 효과에도 큰 영향을 나타내게 된다.⁵⁻¹¹⁾

예를 들어 실험동물에서 좌우 경동맥을 결찰하여 뇌허혈 상태를 야기시키면, 세포독성 뇌부종이 야기되어 이차적으로 혈뇌장벽의 장애가 초래되는데, 이같은 허혈성 부종의 경우, 초기단계는 주로 세포내 수분축적으로 인한 세포독성 부종이 야기되고, 시간이 경과하면서 모세혈관 내피세포의 투과성이 증가하여 혈관인성 부종이 야기되어 뇌종창이 생긴다.¹²⁾

뇌종창은 뇌경색환자의 70% 이상에서 보이는데,¹³⁾

뇌부종으로 야기되는 뇌종창은 뇌허혈성 병변의 예후에 중요한 영향을 미치게 된다. 이와 같이 뇌경색증에서 혈뇌장벽의 변화로 뇌종창이 야기 되면 쉽게 뇌압이 상승되고 특히 이때는 혈뇌장벽의 손상으로 인하여 여러가지 뇌종창 치료제들의 투과성에 문제가 발생하게 되며, 상승된 뇌압을 적절하게 치료하지 못하면 치명적인 결과를 초래한다.

Monro-Kelli doctrine에 의하면 두개강내의 내용물 즉 뇌실질, 뇌척수액 및 혈액중 어느 한가지가 변화하더라도 나머지 구성 요소가 변화하여 뇌압을 일정하게 유지하게 되는데,^{14,15)} 뇌경색증 환자에서 혈뇌장벽의 변화로 뇌종창이 야기되어 급성 고도의 두개강 내압 향진이 생기면 망막유두출혈, 극심한 두통, 뇌신경마비, 의식장애, 호흡장애 등이 초래되며,¹⁶⁾ 혈압, 심박, 호흡의 변화 등이 두개강 내압 향진의 시작과 정도에 대한 중요한 지수가 될 수 있다. 뇌압의 측정은 1899년 Quincke¹⁷⁾가 요추천자의 방법을 이용하여 처음 시행하였으며, 1960년 Lundberg¹⁸⁾에 의해 지속적으로 뇌압측정이 가능하게 되었다. 현재는 의료기기의 발달로 임상에서 관혈적인 방법(invasive method)으로 지속적인 뇌압을 측정함으로써 뇌압향진을 미리 예측할 수 있어, 뇌압향진에 대한 신속하고 적절한 치료가 가능하게 되어 환자의 예후에 중요한 역할을 하고 있다. 상승된 뇌압의 치료방법에는 head elevation, 파호흡, 저체온법이나 고장액(manni-

tol, urea, glycerol)투여, 이노제, steroid, barbiturate 등의 약물투여와 같은 보존적 요법과 외압압술, 내감압술 등의 외과적인 치료방법이 있다.¹⁹⁾

저자들은 백토의 좌우 경동맥을 결찰하여 인위적으로 뇌경색을 일으켜 BBB의 변화를 유도한 뇌에서 뇌경막하 공간에 설치된 sensor와 연결된 Camino ICP monitor system (Laboratories, San-diego, CA USA)를 통해 시간 경과에 따른 뇌압 변화 정도를 측정하고, BBB의 변화가 유도될 충분한 시간 경과 후 뇌경막의 공간에 장치된 확장도자(balloon catheter)를 통해 증류수를 투여시켜 인위적으로 뇌압을 상승시킨 후 상승된 뇌압에 대해 mannitol, steroid, 과호흡 조장 등을 단독 또는 동시에 시행하여 BBB가 변화된 뇌에서의 뇌압하강 효과를 비교분석하였다.

본 실험은 혈뇌장벽 손상 후 상승된 뇌압의 치료에 여러가지 뇌압하강 치료제나 방법들의 효과를 관찰함으로써, 실제 뇌경색증 환자에서 뇌압하강 치료에 효과적 적용이 되고자 한다.

재료 및 방법

실험대상은 암수 구별없이 체중 1.9~2.3 kg의 건강한 백토(뉴질랜드 화이트)를 사용하였다. 실험군은 경동맥을 결찰하여 BBB의 변화를 준 mannitol군 6마리, steroid군 8마리, 과호흡군 8마리, 복합치료군 8마리 등 총 32마리와 대조군으로는 경동맥을 결찰하지 않은 mannitol군 6마리, steroid군 6마리, 과호흡군 6마리, 복합치료군 6마리 총 24마리를 사용하였다.

실험방법은 백토의 체중을 측정 후 pentothal sodium 25mg/kg을 복강내로 투여하여 진정마취시킨 후 백토의 두피 정중선을 따라 2~3cm 정도의 두피를 절개하여 천공기를 이용하여 좌우 전두골에 직경 5mm의 두개골 천공을 시행하고 두개강 내압 측정을 위해 2~3mm의 경막 절개를 통하여 직경 1.5mm의 ICP transducer를 좌측 천공부위로 1.5 cm 삽입한 다음 Camino ICP monitor에 연결하여 지속적으로 두개강내압을 측정하였다.

그리고 우측 두개골 천공 부위를 통해서도 경막의 공간에 특수 제작된 실리콘 확장 도자를 1.5 cm를 삽입하였다. 도자 삽입후 백토를 양와위 자세로 고정시켜 대퇴부 피부를 절개한 다음 대퇴동맥과 대퇴정맥을 노출시켰다. 그리고 대퇴동맥에는 20G 플라스틱 바늘을 삽입하여 neuromonitor에 연결하여 백토의 동맥압을 측정하였다. 제 2-3 기관지 연골부위에 기관절제술을 시행하고 기관삽관을 시행한 후, 동물실험용 Harvard 인공 호흡기에 연결시키고 동시에 좌우 경동맥을 노출시켰다. 먼저 좌측 뇌경막하에 장치된 뇌압 측정은 도자를 통해 백토의 뇌압을 지속적으로 측정하면서, 좌우 뇌경동맥을 모두 결찰하여 30분간 유지시킨 후 결찰을 풀고 1시간 후에 우측 경막의 공간에 삽입된 확장 도자를 통해 0.5ml의 생리식염수를 주입시켜 뇌압을 상승시켰다. 이런 방법으로 뇌압을 상승시킨후에 체중 1kg당 1.5g의 mannitol을 투여한 군과 1kg당 solucortef 15mg을 투여한 steroid군, 그리고 PCO₂를 25mmHg로 유지한 과호흡군 및 이들 뇌압감소 치료방법 모두를 실시한 복합치료군 등 4군으로 구분하여 각각 뇌압 및 전신 동맥압을 지속적으로 측정하였다. 대조군으로는 경동맥 결찰을 하지 않고 확장 도자를 통하여 뇌압만 같은 방법으로 상승시킨 후 같은 조건의 mannitol군, steroid군, 과호흡군, 복합치료군으로 실험하여 그 성적을 비교하였다.

본 실험에서 얻어진 성적들은 DBASE III-Plus를 전산처리하여, SPSS-PC+ 통계 프로그램으로 Wilkoxon test, Mann-Whitney test 등을 이용하여 유의성을 검정하였다.

성 적

1. 대조군

경동맥을 결찰하지 않은 군에서는 양와위 자세에서 백토의 뇌압의 평균치는 11.1 ± 0.7 mmHg였으며, 확장 도자를 통하여 뇌압을 상승시킨 후 mannitol, steroid 투여 및 과호흡시 시간 경과에 따른

뇌압의 감소 정도를 살펴보면 mannitol군에서는 2분 후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고 (P<0.05), 5분 후 22.7%, 10분 후 32.4%, 20분 후 42.0%, 25분 후 45.4%의 뇌압 감소가 나타났고, 그 시간이후에는 비교적 감소된 뇌압상태가 유지되었다.

Steroid 투여시에는 2분후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고(P<0.05), 5분 후 12.8%, 10분 후 9.9%, 20분 후 16.3%, 30분 후 24.6%, 60분 후 31.0%의 뇌압감소가 나타났으며 mannitol 투여시보다 느리게 뇌압감소가 나타나 steroid 투여 60분 후 까지 지속되었다.

Table 1. Mean intracranial pressure in non-ligation group

Time / Group	Mannitol mmHg	Steroid mmHg	Hyperventilation mmHg	Combined mmHg(%)
Supine	11.3 ± 0.6	11.0 ± 1.0	11.3 ± 0.6	10.7 ± 0.6
Ballooning	20.7 ± 1.2	20.3 ± 0.6	20.3 ± 0.0	20.3 ± 0.6
1	19.7 ± 1.5	20.3 ± 0.6	19.3 ± 0.6	18.0 ± 1.0
2	18.7 ± 0.6*	19.7 ± 1.2*	18.7 ± 1.6*	16.3 ± 0.6*
3	17.3 ± 0.6*	19.0 ± 1.0*	18.7 ± 1.6*	14.3 ± 2.1*
4	16.7 ± 0.6*	18.7 ± 1.2*	18.3 ± 0.6*	14.3 ± 0.6*
5	16.0 ± 1.0*	17.7 ± 1.2*	18.0 ± 0.0*	13.7 ± 0.6*
10	14.0 ± 1.0*	18.3 ± 0.6*	17.3 ± 0.6*	12.0 ± 0.0*
15	12.7 ± 2.1*	17.3 ± 0.6*	18.0 ± 1.0*	11.3 ± 0.6*
20	12.0 ± 1.7*	17.0 ± 0.0*	18.0 ± 1.0*	10.0 ± 0.0*
25	11.3 ± 1.5*	16.0 ± 0.0*	17.3 ± 0.6*	10.0 ± 0.0*
30	11.3 ± 1.5*	15.3 ± 0.6*	17.7 ± 1.5*	9.7 ± 0.6*
60 min	11.3 ± 1.0*	14.0 ± 0.0*	17.7 ± 1.5*	9.3 ± 0.6*

The values are mean ± S.D

1 min : 1 minute after procedure

* p < 0.05

Table 2. The reduction value compared with initial intracranial pressure in non-ligation group

Time / Group	Mannitol mmHg	Steroid mmHg	Hyperventilation mmHg	Combined mmHg(%)
1	1.4 (6.8)	0.0 (0)	0.7 (3.5)	2.3 (11.3)
2	2.0 (9.7)	0.6 (3.0)	1.3 (6.5)	4.0 (19.7)
3	3.4 (16.4)	1.3 (6.4)	1.3 (6.5)	6.0 (29.6)
4	4.0 (19.3)	1.6 (7.9)	1.7 (8.5)	6.0 (29.6)
5	4.7 (22.7)	2.6 (12.8)	2.0 (10.0)	6.6 (32.5)
10	6.7 (32.4)	2.0 (9.9)	2.7 (13.5)	8.3 (40.9)
15	8.0 (38.6)	2.9 (14.3)	2.0 (10.0)	9.0 (44.3)
20	8.7 (42.0)	3.3 (16.3)	2.0 (10.0)	10.0 (49.3)
25	9.4 (45.4)	4.0 (21.2)	2.7 (13.5)	10.3 (50.7)
30	9.4 (45.4)	5.0 (24.6)	2.3 (11.5)	10.6 (52.2)
60 min	9.7 (46.9)	6.3 (31.0)	2.3 (11.5)	11.0 (54.2)

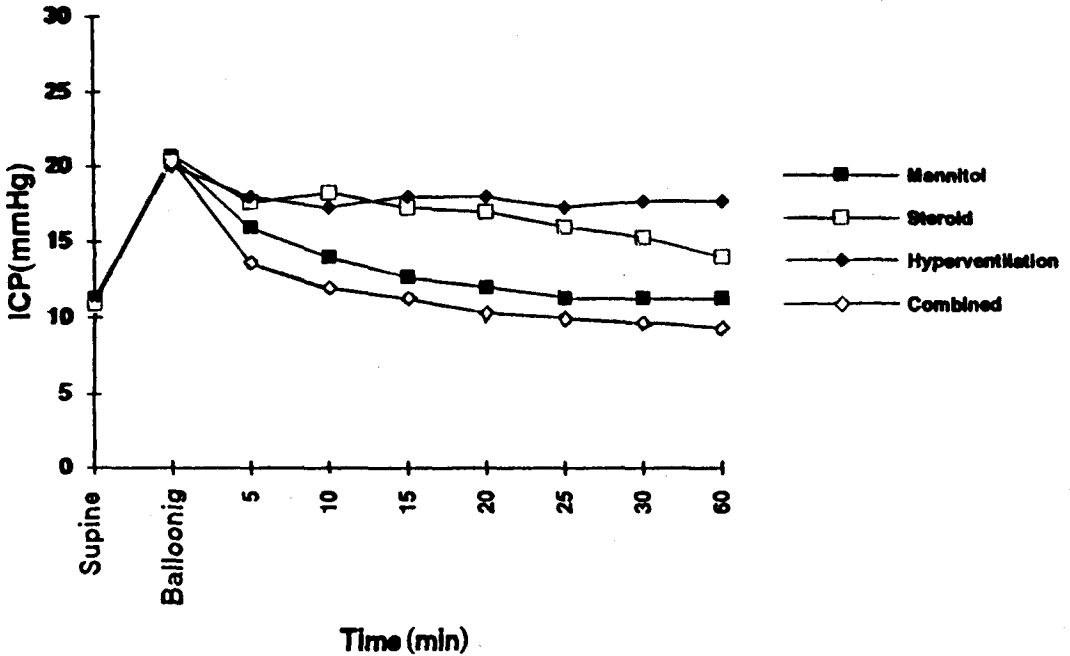


Fig. 1. Intracranial pressure changes according to time in non-ligation group.

과호흡시에는 2분 후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고($p < 0.05$), 5분 후 10.0%, 10분 후 13.5%, 30분 후 11.5%의 뇌압감소가 나타나, 10분 이후에는 현저한 뇌압감소는 보이지 않았다.

복합치료군에서는 1분 후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고($p < 0.05$), 5분 후 32.5%, 10분 후 40.9%, 20분 후 49.3%, 30분 후 52.2%, 60분 후 54.2%의 뇌압감소가 있었으며 경동맥 결찰군에서와 같이 mannitol, steroid 투여 또는 과호흡 시행시보다 더욱 빠르고, 현저한 뇌압감소가 있었다.(표 1. 2, 그림 1)

2. 실험군

백토의 좌우 경동맥 결찰전 뇌압의 평균치는 10.3 ± 1.1 mmHg였으며, 좌우 경동맥을 결찰하여 측정된 뇌압의 평균치는 12.9 ± 1.0 mmHg로 경동맥을 결찰하기 전에 비하여 큰 변화가 없었다. 또한 좌우 경동맥을 결찰하고 30분이 지난 후 측정된 뇌압의 평균치는 12.6 ± 1.0 mmHg으로 나타나 경

동맥 결찰 후에도 뇌압에는 변화가 거의 없었다. 그러나 경동맥 결찰을 풀고 60분후 경과 후에 측정된 뇌압은 14.9 ± 1.3 mmHg로 14.5% 증가되었다. 뇌경막의 공간에 ballooning시켜 뇌압을 상승시킨 후 여러가지 뇌압하강 치료를 실시한 각군에서 뇌압감소 정도를 살펴보면, mannitol투여시에는 3분 후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고($p < 0.05$), 5분 후 11.9%, 10분 후 21.1%, 15분 후 28.0%, 20분 후 36.7%, 25분 후 39.4%, 30분 후 45.0%, 60분 후 45.9%의 뇌압감소가 나타나 동일 시간에 steroid 투여나 과호흡 시행시 보다 뇌압 감소가 뚜렷하였으며, mannitol 투여 30분 후부터는 시간 경과에 따른 뇌압감소는 없이 감소된 뇌압이 유지되었다.

Steroid 투여시에는 4분 후부터 뇌압감소가 유의하게 있었고 ($p < 0.05$), 5분 후 8.4%, 10분 후 12.1%, 20분 후 19.2%, 30분 후 23.8%, 60분 후 24.8%의 뇌압감소가 나타나 mannitol군 보다는 더 오랫동안 뇌압감소 효과가 나타났다.

과호흡시에는 3분 후부터 뇌압감소가 유의하게

있었고($p < 0.05$), 5분 후 12.5%, 10분 후 16.7%, 20분 후 14.8%, 30분 후 12.5%, 60분 후 12.0%의 뇌압감소가 나타나 mannitol 또는 steroid 투여시 보다 뇌압감소 효과가 적었으며, 과호흡 시행후

10분 이후에는 더 이상의 뇌압감소 효과는 나타나지 않았다.

Mannitol, steroid 투여와 동시에 과호흡을 시행한 복합치료군에서는 1분 후부터 뇌압감소가

Table 3. Mean intracranial pressure on carotid artery ligation group(N=32)

Time / Group	Mannitol mmHg	Steroid mmHg	Hyperventilation mmHg	Combined mmHg(%)
Prone	10.0 ± 0.9	10.1 ± 1.6	10.3 ± 1.1	10.8 ± 0.8
Ligation	12.8 ± 0.8	12.4 ± 1.2	13.0 ± 1.0	13.3 ± 0.8
Ligation 30min	13.0 ± 0.9	12.4 ± 1.2	12.6 ± 1.3	12.3 ± 0.5
Ligation off 60min	15.8 ± 1.5	14.1 ± 1.8	15.0 ± 1.3	14.8 ± 2.2
Ballooning	21.8 ± 1.2	21.4 ± 3.7	21.6 ± 3.8	21.6 ± 0.8
1	21.3 ± 1.6	21.1 ± 3.9	20.1 ± 3.2	19.2 ± 1.2*
2	20.7 ± 2.3	20.9 ± 3.3	20.1 ± 3.0	17.5 ± 1.4*
3	20.0 ± 2.3*	20.0 ± 3.4	19.6 ± 3.2*	17.2 ± 1.6*
4	19.5 ± 2.4*	19.9 ± 3.3*	19.3 ± 2.9*	16.5 ± 1.9*
5	19.2 ± 2.8*	19.6 ± 3.2*	18.9 ± 2.7*	16.3 ± 1.5*
10	17.2 ± 2.0*	18.8 ± 3.7*	18.0 ± 3.5*	14.2 ± 1.7*
15	15.7 ± 1.8*	18.3 ± 3.9*	18.0 ± 3.1*	12.7 ± 2.0*
20	13.8 ± 1.6*	17.3 ± 3.5*	18.4 ± 3.4*	11.8 ± 1.9*
25	13.2 ± 1.3*	16.8 ± 3.9*	18.6 ± 3.4*	11.5 ± 2.4*
30	12.0 ± 1.3*	16.3 ± 4.1*	18.9 ± 3.6*	11.3 ± 2.3*
60 min	11.8 ± 1.3*	16.1 ± 4.2*	17.0 ± 3.7*	11.2 ± 2.2*

The values are mean ± S.D

* $p < 0.05$

Table 4. The reduction value compared with initial intracranial pressure in carotid artery ligation group.

Time / Group	Mannitol mmHg	Steroid mmHg	Hyperventilation mmHg	Combined mmHg(%)
1	0.5 (2.3)	0.3 (1.4)	1.5 (6.9)	2.4 (11.1)
2	1.1 (5.0)	0.5 (2.3)	1.5 (6.9)	4.1 (19.0)
3	1.8 (8.3)	1.4 (6.5)	2.0 (9.0)	4.4 (20.4)
4	2.3 (10.6)	1.5 (7.0)	2.3 (10.6)	5.1 (23.6)
5	2.6 (11.9)	1.8 (8.4)	2.7 (12.5)	5.3 (24.5)
10	4.6 (21.1)	2.6 (12.1)	3.6 (16.7)	7.4 (34.3)
15	6.1 (28.0)	3.1 (14.5)	3.6 (16.7)	7.4 (34.3)
20	8.0 (36.7)	4.1 (19.2)	3.2 (14.8)	9.1 (42.1)
25	8.6 (39.4)	4.6 (21.5)	3.0 (13.9)	10.1 (46.8)
30	9.8 (45.0)	5.1 (23.8)	2.7 (12.5)	10.3 (47.7)
60 min	10.0 (45.9)	5.3 (24.8)	2.6 (12.0)	10.4 (48.1)

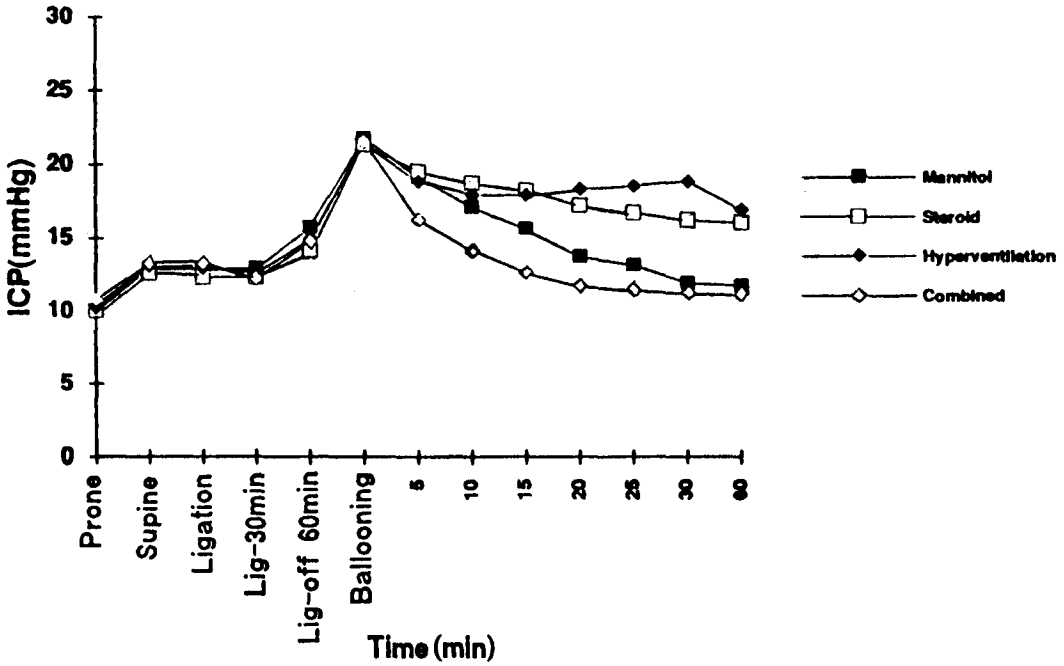


Fig. 2. Intracranial pressure changes according to time in ligation group.

유의하게 있었으며 ($p < 0.05$), 5분 후 24.5%, 10분 후 34.3%, 20분 후 42.1%, 30분 후 47.7%, 60분 후 48.1%의 뇌압감소가 나타나 mannitol, steroid 투여 또는 과호흡 단독 시행시보다 더욱 빠르고 현저한 뇌압 감소가 나타났다(표 3.4, 그림 2).

3. Mannitol군

Mannitol을 투여한 실험군과 대조군에서의 시간 경과에 따른 동일 시간 간격상의 감소 차이를 비교하면 mannitol 투여 후 5분까지 그리고 15~20분 사이($p < 0.05$), 25~30분 사이($p < 0.01$)에서 뇌압 감소가 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으나 다른 시간대에서는 유의한 차이가 없었다. (표 5, 그림 3).

Table 5. The difference of intracranial pressure value between ligation and non-ligation group after mannitol injection

Time(min)	Ligation(N=8)	Non-ligation(N=6)
B~ 5	2.67 ± 1.75	4.67 ± 1.53*
5~10	2.00 ± 1.41	2.00 ± 0.58
10~15	2.00 ± 0.63	1.33 ± 1.16
15~20	1.33 ± 0.52	0.67 ± 0.58*
20~25	0.67 ± 0.52	0.67 ± 0.58
25~30	1.17 ± 0.41	0.11 ± 0.16**
30~60	0.17 ± 0.41	0.33 ± 0.58

B. : Ballooning

The values are mean ± S.D.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

4. Steroid군

Steroid를 투여한 실험군과 대조군에서 시간 경

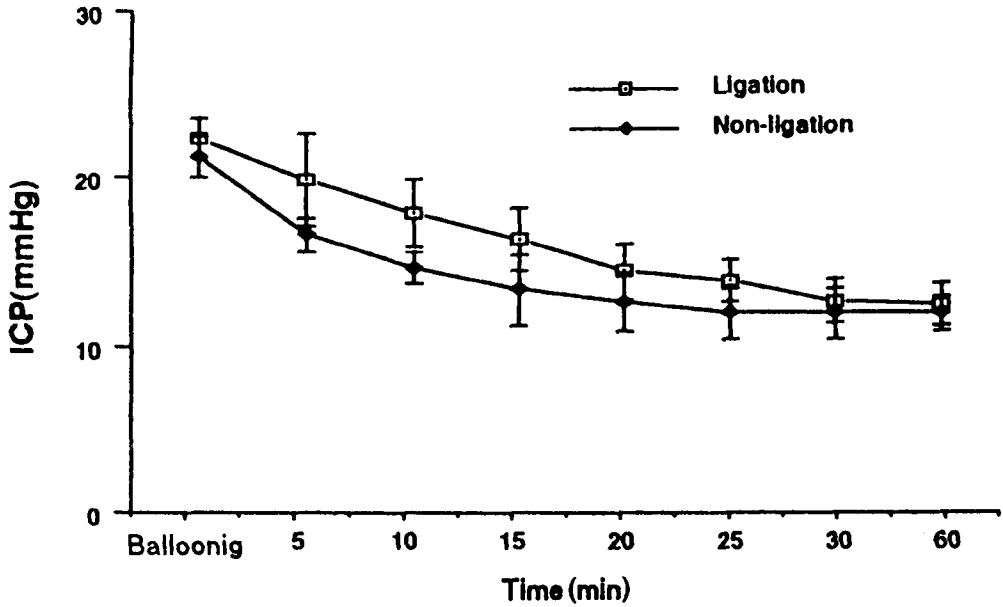


Fig. 3. Changes of intracranial pressure after mannitol injection between ligation and non-ligation group.

과에 따른 동일 시간 간격으로 감소 차이를 비교하면, steroid 투여 20~25분 사이(p<0.05)와 30분~60분 사이(p<0.01)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.(p<0.01). 그러나 이외의 시간에서는 유의한 차이가 없었다(표 6, 그림 4).

Table 6. The difference of intracranial pressure between ligation and non-ligation group after sterdid injection

Time(min)	Ligation(N=8)	Non-ligation(N=6)
B~ 5	1.75 ± 1.49	2.67 ± 0.58
5~10	0.88 ± 1.13	0.67 ± 0.58
10~15	0.50 ± 0.76	1.00 ± 0.10
15~20	1.00 ± 0.76	0.33 ± 0.58
20~25	0.50 ± 0.54	1.00 ± 0.22*
25~30	0.50 ± 0.76	0.67 ± 0.58
30~60	0.13 ± 0.35	1.33 ± 0.58**

B. : Ballooning

The values are mean ± S.D.

* p < 0.05

** p < 0.01

5. 과호흡(Hyperventilation)군

과호흡을 시행한 대조군과 실험군에서 시간 경과에 따른 동일 시간 간격 동안의 감소 차이를 비교하면 뇌압감소가 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(표 7, 그림 5).

Table 7. The difference of intracranial pressure between ligation and non-ligation after hyperventilation group

Time(min)	Ligation(N=8)	Non-ligation(N=6)
B~ 5	2.71 ± 1.60	2.00 ± 0.33
5~10	0.86 ± 1.07	0.67 ± 0.58
10~15	0.00 ± 1.30	-0.67 ± 0.58
15~20	-0.43 ± 0.79	0.15 ± 0.10
20~25	-0.14 ± 1.46	0.67 ± 0.58
25~30	-0.29 ± 0.49	-0.33 ± 1.16
30~60	-0.14 ± 0.38	0.16 ± 0.10

B. : Ballooning

The values are mean ± S.D.

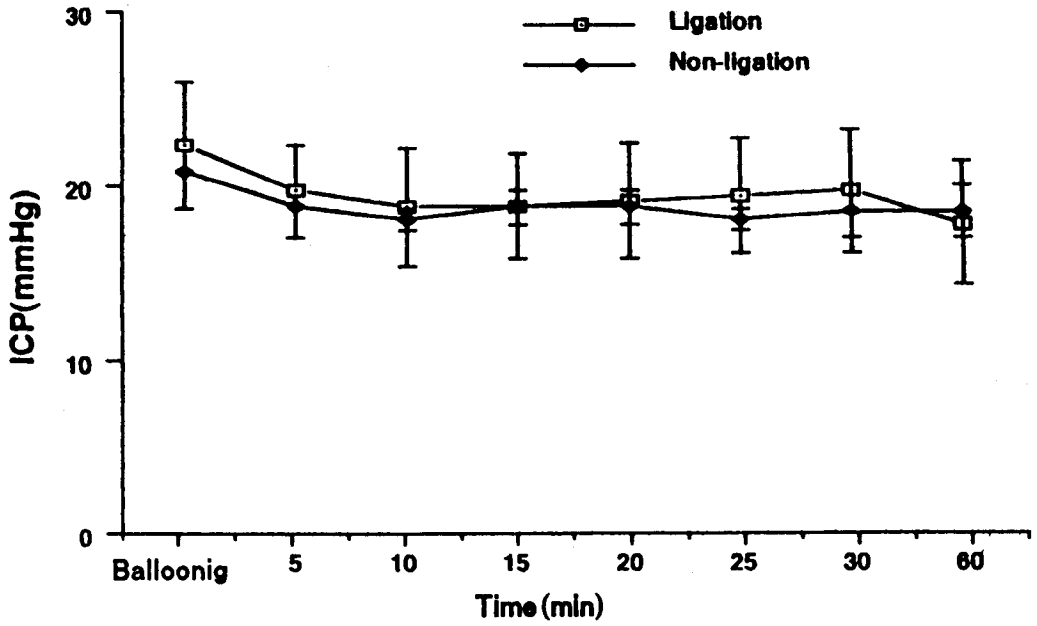


Fig. 4. Changes of intracranial pressure after steroid injection between ligation and non-ligation group.

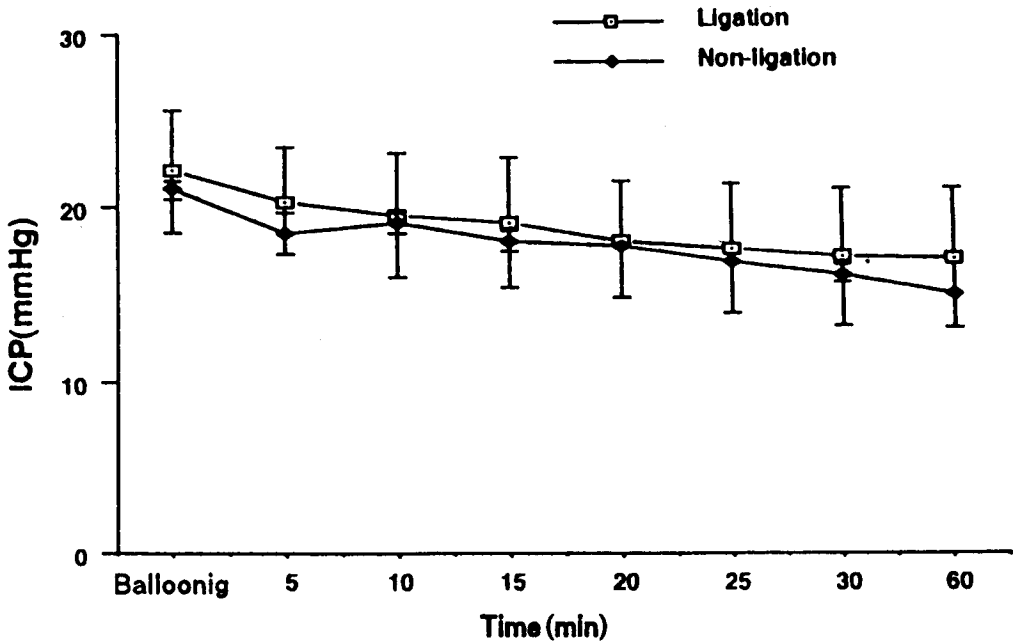


Fig. 5. Changes of intracranial pressure after hyperventilation between ligation and non-ligation group.

6. 복합치료군

차이를 비교한 결과 5분 이내 ($p < 0.01$)에서만 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다(표 8, 그림 6).

Mannitol, steroid, 과호흡 모두를 시행한 군에서 시간 경과에 따른 동일 시간 간격 동안의 감소

Table 8. The difference of intracranial pressure between ligation and non-ligation group after combined therapy

Time(min)	Ligation(N=8)	Non-ligation(N=6)
B~ 5	5.17 ± 1.32	6.67 ± 0.58*
5~10	2.17 ± 0.41	1.67 ± 0.58
10~15	1.50 ± 0.84	0.67 ± 0.58
15~20	0.83 ± 0.41	1.00 ± 0.52
20~25	0.33 ± 0.82	0.33 ± 0.58
25~30	0.17 ± 0.41	0.33 ± 0.58
30~60	0.17 ± 0.41	0.33 ± 0.58

B. : Ballooning

The values are mean ± S.D.

* $p < 0.05$

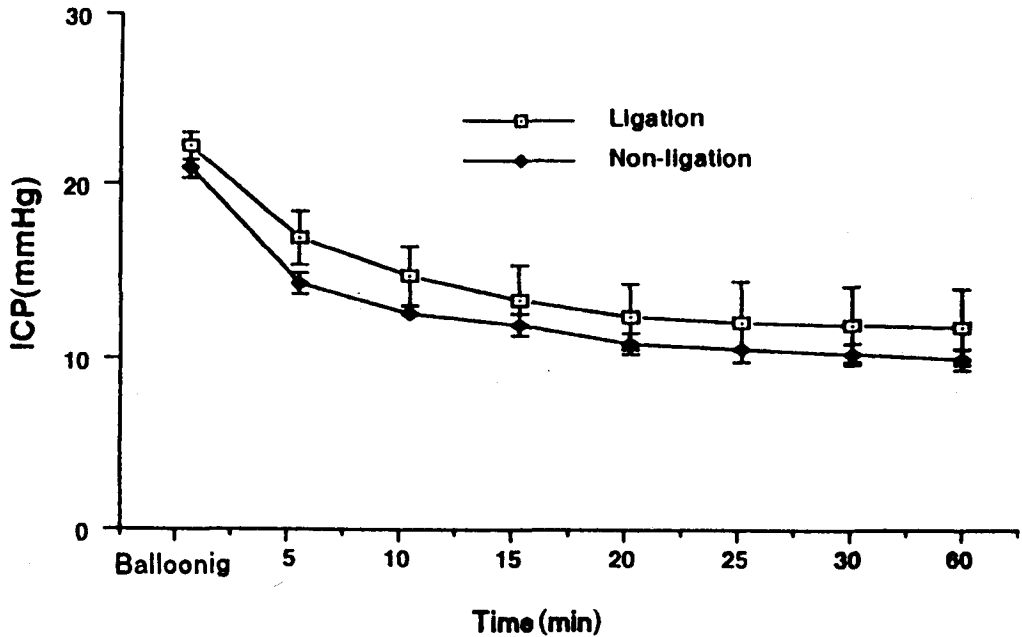


Fig. 6. Changes of intracranial pressure after combined therapy between ligation and non-ligation group.

고 찰

뇌조직의 모세혈관에는 모세혈관 내피세포에 폐쇄막인 zonule occludentes가 있는 혈뇌장벽이 존재해서 뇌척수액과 혈액사이 선택적 물질 이동에 관여하게 된다.^{1,3)} 이러한 혈뇌장벽은 뇌혈관 질환, 고혈압, 뇌경색, 경련, 외상, 종양, 저산소증, 감염 등으로 손상이 일어나 물질이동에 변화를 초래하게 된다.⁵⁻¹¹⁾

일반적으로 뇌허혈 후 뇌혈순환장애는 뇌허혈후 야기되는 저혈압, 혈액점도 증가, 혈관내경 감소 등이 복합적으로 작용하여 나타난다. 또한 뇌허혈 시간의 증가에 따라 뇌손상 부위가 커지는데, 15분간의 뇌허혈로 95% 이상의 뇌손상이 야기되는 경우도 있다.²⁰⁾

뇌경색환자의 70% 이상에서 뇌종창이 야기되는데,¹³⁾ 허혈성 뇌부종의 초기단계에는 세포내 수분축적으로 생기는 세포독성 부종이 야기되고, 시간이 경과함에 따라 뇌 모세혈관 내피세포의 투과성 증가로 혈관인성 부종이 생겨 뇌종창이 야기되어 뇌압이 상승되는데, 뇌경색증에서 상승된 뇌압이 효율적으로 조절되지 않으면 심각한 신경장애를 초래한다.¹²⁾

뇌경색증의 치료는 뇌혈류량을 일정하게 유지하면서 상승된 뇌압을 효율적으로 감소시키는 것이 중요한데, 뇌경색증으로 혈뇌장벽이 파괴되어 뇌종창이 심해져 상승된 뇌압의 보존적 치료방법에는 head elevation, 과호흡, mannitol같은 고장액 투여, 이뇨제, steroid, barbiturate등의 약물투여가 있다.¹⁹⁾ 본 실험에서는 실험동물의 좌우 경동맥을 결찰하여 인위적으로 뇌경색을 조장시켜 혈뇌장벽을 변화시켰으며, 이때 경동맥 폐쇄로 뇌혈순환이 차단되면 먼저 뇌의 미세혈관의 차단이 야기되고, 또한 뇌세포의 대사장애가 심해지면서 뇌세포 부종이 야기된다. 본 실험에서는 뇌압상승시 mannitol 투여, steroid 투여 및 과호흡을 각각 시행한 군과 위의 3가지 모두들 동시에 시행한 복합치료군에서 뇌압감소 정도를 상호비교하여 뇌경색 증시 상승된 뇌압의 효과적인 치료방법을 알고자 하였다.

삼투성 이뇨제는 상승된 뇌압을 치료하는데 중요한 역할을 하는데, 혈액 점도를 낮추어 이로 인해 반사적 뇌혈관 수축이 야기되어 뇌압이 감소되며, mannitol은 가장 흔히 사용되는 삼투성 이뇨제이다.²¹⁾ Mannitol은 prostaglandin 매개 기전으로 신장의 혈류량을 증가시키고, Na⁺의 재흡수를 억제시켜 요량을 증가시켜 뇌척수액의 양과 압력을 감소시키는데²²⁾ Johnston 등²³⁾에 의하면 mannitol 투여후 25%의 뇌압감소를 보고하였으며, Miller 등²⁴⁾에 의하면 mannitol 투여후 5분내 뇌압이 26% 감소하였으며 15분에 최고로 34% 감소후 45분까지 감소된 상태가 지속된다고 하였다. 그런데 mannitol은 세포독성 부종을 감소시켜 뇌혈류를 개선시키지만, 후기 혈관인성 부종에서는 내피세포 손상으로 뇌압감소에 덜 효과적이다.²⁵⁾ 본 실험에서는 백토 1kg당 1.5g의 mannitol을 투여하였는데, steroid군이나 과호흡군보다 뇌압감소가 뚜렷하였다. 그리고 실험군과 대조군을 비교할 때 두 군 상호간의 감소차이에 있어서 유의성은 mannitol 투여 5분까지, 그리고 25~30분 사이에 있었고(p < 0.05), 또한 25~30분 사이에도 뇌압감소의 현저한 차이가 있었다 (p < 0.01). 결국 mannitol 투여시 25~30분까지 43.0~45.4% 뇌압이 감소되었으며, 그 이후 감소된 뇌압이 지속되었다.

Steroid는 뇌압감소 효과가 mannitol군보다 덜 효과적이지만, 만성 국소성 뇌부종에서는 임상증상이 급속하고 현저한 호전을 보인다.^{26,27)} 또한 steroid는 뇌척수액 형성을 억제하고, 부종부위에 국소성 조직관류를 감소시킨다는 보고가 있다.²⁸⁾ 본 실험에서는 백토 1kg당 15mg의 solucortef를 투여했는데, mannitol군보다는 적게, 과호흡군보다는 더욱 많이 뇌압감소가 일어났고, mannitol군보다는 더욱 오랫동안 뇌압감소가 지속되었다. 그리고 실험군과 대조군을 상호 비교할 때 두 군 상호간의 감소차이에 있어서 유의성은 solucortef 투여 20~25분(p < 0.05), 30분~60분에서 유의한 차이가 있었다(p < 0.01). 결국 steroid는 mannitol보다 뇌압절대치의 감소정도는 적었으나 더 오랫동안 뇌압 감소 효과가 있었다.

과호흡은 경우에 따라서는 두개강내압 상승을

억제하는 가장 효과적인 방법중 하나로서 뇌압상승의 단기간 치료에 이용되는데, 그 기전은 동맥혈 이산화탄소 분압의 감소로 뇌혈관의 수축이 일어나 뇌혈류량과 뇌혈액 용적이 감소되어 떨어지는 것이다.^{29,30)} 본 실험에서는 제 2~3기관절제술을 시행하여 기관삽관 시행후 동물 실험용 Harvard 인공호흡기를 연결하여 동맥혈의 이산화탄소 분압이 25mmHg정도가 되도록 기본호흡의 2배 정도의 과호흡을 조장시켰다. 과호흡군은 mannitol군이나 steroid군보다 뇌압 감소효과는 적었지만, 과호흡 시행후 10분내에 뇌압감소가 대부분 있었고 그 이후 감소된 뇌압이 지속되었다. 그리고 실험군과 대조군 상호간에는 뇌압감소의 유의한 차이는 없었다.

Mannitol, steroid투여와 과호흡을 동시에 시행한 복합치료군에서는 mannitol군, steroid군 및 과호흡군보다 더욱 신속하고 현저한 뇌압감소가 나타나 뇌압감소에 가장 효과적인 방법으로 생각된다. 그리고 실험군과 대조군사이에는 처음 5분까지에만 뇌압감소의 유의성이 있었다($p < 0.05$).

위의 실험결과로 미루어 보아 실제 임상에서 허혈성 뇌졸중에서 뇌압항진을 감소시키기 위해서는 mannitol, steroid 투여 및 과호흡을 동시에 시도하는 복합적인 치료방법이 필요하다고 하겠다.

요 약

좌우 경동맥을 결찰하여 혈뇌장벽에 변화를 일으킨 백토에서 뇌압하강제(mannitol, steroid) 및 뇌압하강 방법(과호흡)의 효과를 관찰하였다.

Mannitol군에서는 steroid군, 과호흡군에 비해 뇌압감소가 통계적으로 유의하게 있었으며, 시간적으로 mannitol 투여 후 25~30분까지 뇌압이 45%까지 감소하여 지속되었다.

Steroid군에서는 mannitol군보다는 뇌압 절대치의 감소폭은 적었지만, 과호흡군 보다 2배 이상의 뇌압감소가 있었고, mannitol군보다 더욱 오랫동안 뇌압감소의 효과가 지속되었다.

과호흡군에서는 mannitol군, steroid군에서보다는 뇌압감소 효과가 적었으나, 과호흡 시행 후 10분까지 13.5~16.7%의 뇌압감소가 있었고, 그 이후 시간 경과에 따른 더 이상의 뇌압감소 효과는 없었다.

Mannitol, steroid, 과호흡군을 모두 시행한 복합치료군에서는 mannitol 및 steroid, 과호흡을 각각 시행한 군에서보다 뇌압 감소가 더욱 현저하게 이루어져 30분까지 48~52%의 뇌압감소가 있었다.

이상의 결과로 미루어보아 뇌허혈성 뇌졸중 환자에서 mannitol 및 steroid사용과 병행하여 과호흡을 실시함으로써 뇌압감소를 위한 적절한 치료의 지표가 될 것이라 판단다.

참 고 문 헌

1. Neuwelt EA, Frenkel EP, Rapoport S, Barnett P : Effect of osmotic blood-brain barrier disruption on methotrexate pharmacokinetics in the dog. *Neurosurgery* 7 : 36-43, 1980.
2. Neuwelt EA, Maravilla KR, Frenkel EP : Osmotic blood-brain barrier disruption. Computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery. *J Clin Invest* 64 : 684-688, 1979.
3. Neuwelt EA, Glasberg M, Diehl JT, Frenkel EP, Barnett P : Osmotic blood-brain barrier disruption in the posterior fossa of the dog. *J Neurosurg* 55 : 742-748, 1981.
4. Carpenter MB, Sutin J : Human neuroanatomy, 8th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p 21.
5. Peterson EW, Cardoso ER : The blood-brain barrier following experimental subarachnoid hemorrhage. Part 1 : Response to insult caused by arterial hypertension. *J Neurosurg* 58 : 338-344, 1983.
6. Hardebo JE, Beley A : Influence of blood

- pressure on blood brain barrier function in brain ischemia, *Acta Neurol Scand* 70 : 356-359, 1984.
7. Westergaard E, Hertz MM, Bolwig TG : Increased permeability to gorseradish peroxidase across cerebral vessels, evoked by electrically induced seizures in the rat. *Acta Neuropathol* 41 : 73-80, 1978.
 8. Liu HC, Lee JC, Bakey L : Experimental cerebral concussion. A histochemical study. *Acta Neurochir* 47 : 105-122, 1979.
 9. Rapoport SI : Blood-brain barrier in physiology and medicine, Raven Press, New York, 1976, pp 129-152.
 10. Stewart RA, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestro RF : Quantitative study of microvessel ultrastructure in human peritumoral brain tissue. *J Neurosurg* 67 : 697-705, 1987.
 11. Olsson Y, Crowell RM, Klatzo I : The Blood-brain barrier to prosein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Neuropathol* 18 : 89-102, 1971.
 12. Tyson GW, Teasdale GM, Graham DI, McCulloch J : Cerebrovascular permeability following MCA occlusion in the rat : The effect of halothane-induced hypotension. *J Neurosurg* 57 : 186-196, 1982.
 13. Aulich A, Wende S, Fenske A : Diagnosis and follow-up studies in cerebral infarcts. In Lanksch W, Kazner E : Cranial computerized tomography, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1976, pp 273-283.
 14. Kellie G : An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3d, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain. *Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh* 1 : 84-169, 1824.
 15. Monro A : Observations on the structure and function of the nervous system. Geech and Johnson, Edinburgh, 1783, pp 5-6.
 16. Avezzat CTJ, Jhm VE, Wyper DJ : Effect of hypercapnia and arterial hypotension on CSF pulse pressure and intracranial volume-pressure relationship. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 43 : 222-234, 1980.
 17. Quincke H : Die diagnostische und therapeutische bedeutung der lumbalpunktom. *Klinischer Vortrag Deutsch Med. Wochenschr.* 31 : 1825-1828, 1905.
 18. Lundberg N. : Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 149 : 1, 1960.
 19. Randall MC, Llawrence FM. : Treatment of abnormal intracranial pressure. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2(2) : 274-281, 1991.
 20. Ames A III, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G : The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 52 : 437-453, 1968.
 21. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA : Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation in response to blood viscosity changes. *J neurosurg* 59 : 822, 1983.
 22. Weiner IM : Diuretics and other agents employed in the mobilization of edema fluid. In Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed, MacMillan London, 1992, pp 713-731.
 23. Johnston IH, Paterson A, Harper AM. : The effect of mannitol on intracranial pressure and cerebral blood flow. In Baock M, Dietz H : *Intracranial Pressure : Experimental and clinical aspects.* Springer-Verlag, Berlin/Hei-

- delberg/New York, 1972, pp 176-180.
24. Miller JD, Peter Leech MB. : Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J Neurosurg* 42 : 277, 1975.
 25. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yaksh TL : Treatment of experimental focal cerebral ischemia with mannitol. *J Neurosurg* 66 : 109-115, 1987.
 26. French LA, Galicich JH. : The use of steroids for the control of cerebral edema. *Clin, Neurosurg* 10 : 212-223, 1969.
 27. Maxwell RE, Long DM, French LA. : The clinical effects of a synthetic glucocorticoid used for brain edema in the practice of neurosurgery. In Schürmann K, Reulen HJ : *Steroids and Brain Edema*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1972. pp 219-232.
 28. Weiss MH, Nulsen FE. : The effect of glucocorticoids on CSF flow in dogs. *J Neurosurg* 32 : 452-459, 1970.
 29. Harper AM, Glass HI : Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 28 : 449-452, 1965.
 30. Avezzat CTJ, VanEijnd JHM, Wyper DJ : Effect of hypercapnia and arterial hypotension on CSF pulse pressure and intracranial volume-pressure relationship. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 43 : 222-234, 1980.

- Abstract -

**Effects of the Selective Management for Increased
Intracranial Pressure with Obstruction of Internal
Carotid Artery in Rabbits**

Bum Dae Kim, Kyoung Yeob Lee, Seong Ho Kim, Dong Ro Han, Jang Ho Bae,
Oh Lyong Kim, Byung Yearn Choi, Soo Ho Cho.

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

Hyun Jin Shin

*Department of Biomedical Engineering
Yeungnam University Hospital
Taegu, Korea*

In order to inquire the most effective management of increased intracranial pressure(ICP), mannitol, steroid and hyperventilation were used in rabbits after ligation or non-ligation of the carotid artery.

Mannitol was more effective than steroid and hyperventilation in the degree of the reduction of ICP. The intracranial pressure was decreased 43~45% for 25~30 minutes after injection of mannitol.

Steroid was less effective than mannitol in the degree of the reduction of ICP. But the time of reduction of ICP was longer, that is, the degree of reduction was 24~60 minutes after injection of steroid.

Hyperventilation is effective in the initial time only, for 10 minutes after hyperventilation. The degree of ICP reduction was 13.5~16.7% for 10 minutes after hyperventilation. The combined group, that is three kinds of magement were used, is the most effective treatment to reduce ICP of ICP. The degree of the reduction of ICP was 42.1~49.3% for 20 minutes, 47.7~52.5% for 30minnutes. There was no significant difference between ligation and non-ligation group.

Key Words : ICP, Hyperventilation, Internal carotid artery ligation