

Nimodipine, 유도성 고혈압 및 양 방법의 혼합 치료가 실험적 뇌경색에 미치는 영향*

제명대학교 의과대학 신경외학교실

서영호 · 김인홍 · 이장철 · 손은익 · 김동원 · 임만빈

= Abstract =

The Effects of Nimodipine, Induced Hypertension, and Combined
Nimodipine Therapies with Induced Hypertension
on Experimental Cerebral Infarction

Young Ho Seo, M.D., In Hong Kim, M.D., Jang Chull Lee, M.D.,
Eun Ik Son, M.D., Dong Won Kim, M.D., Man Bin Yim, M.D.

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

The treatment with nimodipine is recommended as an effective therapy for the delayed ischemic neurological deficits(DIND) caused by cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The induced hypertension is also widely accepted as a treatment method to reverse the DIND caused by cerebral vasospasm. Therefore, the combination of these two regimens may be considered as a more effective treatment method for the DIND than nimodipine or induced hypertension alone. The authors performed this experimental study to clear up this subject.

In a series of 60 adult rats, a surgical occlusion of the middle cerebral artery(MCA) was carried out by a microsurgical technique. The animals were divided into 4 groups as follows : group I(N=15) : control group, group II(N=15) : nimodipine treated group, group III(N=15) : induced hypertension group, group IV(N=15) : combined nimodipine treated with induced hypertension group. Group II animals were treated with an infusion of nimodipine intravenously(1 µg/Kg/min), and group III animals were maintained high blood pressure(B.P.) to 160 mmHg by an infusion of dopamine intravenously(2µg/Kg/min), and group IV animals were treated with an infusion of nimodipine and dopamine intravenously.

All animals of each group were sacrificed at 6, 12 and 24 hours after MCA occlusion. Then the brain slices were obtained and stained with triphenyltetrazolium chloride(TTC). The size of the infarction area was quantified by a computer image analysis system and the size of the infarction area compared among each groups.

The results showed that each size of the infarction area according to sacrifice time at 6,

*본 논문의 요지는 1992년 추계 신경외과 학술대회에서 발표되었음.

본 논문은 1994년 동산의료원 조사연구비 및 을종 연구비의 보조로 이루어졌음.

12 and 24 hours after MCA occlusion was significantly smaller in group II, III, IV than that of group I($p<0.05$). The total size of the infarction area was significantly smaller in group II, III and IV than that of group I(group I vs. II vs. III vs. IV : 13.23 ± 2.60 vs. 9.17 ± 2.23 vs. 10.24 ± 2.23 vs. $8.85 \pm 2.23\%$, respectively. group I vs. II, III and IV : $p<0.05$). However, there was not noticed any significant difference in the size of the infarction area among group II, III and IV.

This study concludes that the treatment of the combined nimodipine with induced hypertension has no more benefit for the improving infarction in the permanent focal ischemic model than nimodipine or induced hypertension treatment alone.

KEY WORDS : Nimodipine · Induced hypertension · Combined therapy · Cerebral infarction · Middle cerebral artery occlusion.

서 론

뇌지주막하 출혈에 따른 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 예방하거나 개선시키는 방법으로 칼슘 길항제 nimodipine은 유효한 치료제로 인정되고 있다. 많은 임상적 시도에서 nimodipine 투여가 뇌지주막하 출혈 후 허혈성 신경장애를 감소시키고 혈관 연축의 증상을 가진 환자에서 뇌혈류를 개선시킨다는 보고가 있다¹⁾²⁾¹⁶⁾²²⁾²³⁾. 유도성 고혈압 방법도 뇌지주막하 출혈 후 야기되는 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 포함하여 많은 병적 상태로 인한 허혈성 결손을 반전 시키는 방법으로 널리 인정되어 왔다⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾¹⁴⁾²⁵⁾. 따라서 뇌지주막하 출혈 후 속발하는 뇌혈관 연축에 기인한 뇌허혈 상태를 포함하여 다른 원인에 기인한 허혈성 결손을 개선시키는 방법으로 nimodipine 투여와 유도성 고혈압 방법을 혼합하는 치료법을 고려해 볼 수 있다. 그러므로 이러한 혼합치료 방법을 임상에 적용하기 전 혼합치료 방법이 각각의 단독요법보다 더 나은 효과가 있는지에 대하여 동물실험에서 검증하는 것도 가치가 있을 것으로 생각된다¹¹⁾²⁶⁾.

따라서 저자들은 nimodipine 투여와 유도성 고혈압 치료방법을 혼합시 nimodipine이나 유도성 고혈압 단독 치료보다 더 효과가 있는지에 대하여 알아보고자 흰쥐의 중대뇌동맥을 폐쇄하여 국소허혈성 병변을 만들고, nimodipine치료군, 유도성 고혈압치료군 및 양 방법을 혼합치료한 군으로 분류하고 치료한 후, 뇌경색 크기를 측정하고 각군간 상호 비교하여, 혼합치료가 단독 치료보다 효과가

더 있는지 여부를 조사하여 결과를 얻었기에 보고한다.

재료 및 방법

1. 실험 동물 및 재료

체중 270~340gm의 건강한 흰쥐 60마리를 암수 구별없이 사용하였고, 실험군은 대조군, nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군, 혼합치료군 등 4개의 군으로 나누었으며, 중대뇌동맥 폐쇄후 각각 6시간, 12시간, 24시간에 5마리씩 사용했고(Table 1), 뇌 경색 크기 측정에는 triphenyltetrazolium chloride (TTC)(Sigma, U.S.A.)를 사용하였다.

2. 실험 조작 및 심폐 기능 측정

실험 조작전에 nembutal 0.05 mg/g을 복강내에 주입하여 마취를 시행하였으며, 두경부 및 좌측 서혜부를 제모하였다. 수술용 현미경(Topcon OMS-80) 하에서 대퇴동맥을 노출하고 25 gauge 도관을 삽입하여 실험기간중 이 도관을 이용하여 pH, PaO₂, PaCO₂, Hct, 평균혈압 등을 측정하였다. 또한 nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군 및 혼합치료 군에서는 같은 방법으로 반대쪽 대퇴정맥에 25 gauge 도관을 삽입한 후 이 도관을 이용하여 중대뇌동맥 폐쇄 후 nimodipine 치료군에서는 nimodipine(1 µg/Kg/min), 유도성 고혈압 치료군에서는 dopamine(2µg/Kg/min)을, 또한 혼합치료군에서는 nimodipine(1 µg/Kg/min)과 dopamine(2µg/Kg/min)을 infusion pump를 통하여 지속적 주입하였다.

Table 1. Experimental groups of animals

Groups	Sacrifice time after MCA occlusion(No. of animals)			
	6hr	12hr	24hr	Total
I : Control	5	5	5	15
II : Nimodipine treated	5	5	5	15
III : Induced hypertension treated	5	5	5	15
IV : Induced hypertension treated with nimodipine	5	5	5	15
Total	(20)	(20)	(20)	(60)

중대뇌동맥 폐쇄는 김 등¹⁷⁾이 시행한 방법과 동일하게 시행하였다. 즉 우측 이개 후하방에서 안와하부까지 협골궁을 따라 피부 절개를 가하고 치과용 천공기를 사용하여 협골궁을 제거후 삼차 신경이 두개颥으로 나오는 난공(foramen ovale) 바로 전측방 부위의 두개颥을 치과용 천공기로 갈아 약 3mm 크기의 구멍을 만들고 중대뇌동맥의 근위부를 양극 소작기로 전기 소작하여 중대뇌동맥을 폐쇄하였다.

중대뇌동맥 폐쇄 직전과 폐쇄후 6시간, 12시간, 18시간, 24시간에 평균 혈압(mean arterial blood pressure)은 physiograph(pressure transduce mark IV, Narco Bio-system, U.S.A.)로, PaO₂, PaCO₂, pH는 혈액가스 분석기로, 적혈구 용적(hematocrit)은 Clay Adams(U.S.A.)사의 microhematocrit centrifuge로 측정하였다.

3. 뇌경색 크기측정

실험 동물들은 중대뇌동맥 폐쇄후 6시간, 12시간, 24시간에 nembutal 0.05mg/g을 복강내에 주입하여 다시 마취를 시행하고, 수술용 현미경하에서 두개颥을 제거후 시신경, 후각신경 및 경수부를 횡절단하여 전뇌를 적출하였다. 적출한 전뇌를 전두엽 전단에서부터 약 3mm간격으로 관상으로 절단하여 8절편으로 만든 후 이를 대뇌 조직 절편들을 빛이 차단된 상태하에서 37°C의 2% TTC용액에서 약 10분마다 뇌조직 절편들을 뒤집는 조작을 시행하면서 30분간 담구어 염색한 후 수술용 현미경하에서 뇌경색 부위를 관찰 한 후 중류수에 세척한 뒤 10% 포르말린 용액에 고정하였다.

TTC염색에 의한 뇌경색 크기의 측정은 Computer Image Analysis System(IBAS 2000, Kontron, West)을 사용하여 각각의 절편에서 전체 면적에

대한 뇌경색 부위 면적의 백분율을 구하였다.

4. 통계처리

각 군간의 차이에 대한 심폐 기능의 측정치에서는 Mann Whitney test로, 뇌경색 크기의 측정치는 one-way ANOVA test를 사용하였다. p값이 0.05 이하는 통계학적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 심폐기능 측정치

각 실험군에서 측정한 pH, PaO₂, PaCO₂ 및 적혈구 용적은 정상 범위를 보였으며(Table 2), 평균혈압은 중대뇌동맥 폐쇄전에는 각 군간에 차이가 없었으나 실험 기간 중에는 유도성 고혈압치료군과 혼합치료군에서 대조군이나 nimodipine 치료군보다 유의성 있게($p<0.05$) 혈압이 증가되었다(Fig. 1).

2. 각 군간의 시간경과에 따른 뇌경색 크기의 비교

중대뇌동맥 폐쇄 후 뇌경색 크기는 대조군에서 6시간에 10.13%, 12시간에 14.40%, 24시간에 15.17%, nimodipine 치료군은 6.44%, 10.12%, 10.97%, 유도성 고혈압치료군은 7.84%, 11.39%, 11.50%, 혼합치료군은 6.20%, 9.98%, 10.40%로써 모든 군에서 6시간아군에 비해 12시간, 24시간아군에서 뇌경색 크기가 확장되었다.

6시간아군에서 대조군 및 각 치료군 간의 뇌경색 크기의 비교는 대조군 10.13%, nimodipine 치료군 6.44%, 유도성 고혈압군 7.84%, 혼합치료군 6.20%로써 대조군에 비하여 nimodipine 치료군이나, 유도성 고혈압치료군, 혼합치료군에서 뇌경색 크기가 의미있게 감소하였으나($p<0.05$), 치료군 사

Table 2. Physiologic data of experimental animals

	Pre-op.				Experimental period			
	G I	G II	G III	G IV	G I	G II	G III	G IV
pH	7.39 ± 0.12	7.42 ± 0.08	7.37 ± 0.13	7.42 ± 0.04	7.39 ± 0.13	7.45 ± 0.09	7.43 ± 0.69	7.42 ± 0.05
PaO ₂ (mmHg)	86.60 ± 5.74	86.12 ± 4.64	84.41 ± 6.40	85.64 ± 5.99	87.87 ± 5.84	85.03 ± 5.27	84.79 ± 5.51	86.75 ± 6.93
PaCO ₂ (mmHg)	29.30 ± 4.16	33.61 ± 3.40	35.38 ± 5.66	34.02 ± 4.26	31.61 ± 3.40	33.99 ± 4.11	36.00 ± 4.36	36.60 ± 5.34
Hct (%)	36.09 ± 2.89	37.41 ± 2.42	37.35 ± 2.40	37.73 ± 3.33	37.09 ± 3.96	37.33 ± 2.09	36.73 ± 3.05	37.87 ± 2.85

Values are expressed as mean ± SD.

G I = control group(n=15), G II=nimodipine treated group(n=15), G III=induced hypertension treated group(n=15),

G IV = nimodipine with induced hypertension treated group(n=15).

Statistical significance among groups by t-test : p>0.05.

이에는 통계학적 의미있는 차이는 없었다. 12시간 아군이나 24시간아군에서 대조군은 각각 14.40%, 15.17%, nimodipine 치료군은 10.12%, 10.97%, 유도성 고혈압치료군은 11.39%, 11.50%, 혼합치료군은 9.98%, 10.40%로써 대조군에 비해 nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군 및 혼합치료군에서 의미있게 뇌경색 크기가 감소되었으나($p<0.05$), 치료군간에는 유의한 차이는 없었다(Table 3, Fig. 2).

3. 각 군간의 전체 뇌경색 크기의 평균치 비교

전체 뇌경색 크기의 측정치는 대조군 13.23±2.60%, nimodipine 치료군 9.17±2.23%, 유도성고혈압치료군 10.24±2.23%, 혼합치료군 8.85±2.23%로써, nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군 및 혼합치료군에서 대조군에 비하여 의미있게 뇌경색 크기가 감소되었고($p<0.05$), nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군 및 혼합치료군 사이에서는 유의성은 없었으나 혼합치료군에서 뇌경색 크기가 약간 더 감소된 것으로 나타났다(Fig. 3).

고찰

저자들의 실험에서 실험동물의 선택, 중대뇌동맥의 폐쇄방법, 실험기간의 설정 및 뇌경색 크기 측정에 TTC를 사용한 점등은 이미 본교실에서 김 등¹⁷⁾이 시행한 실험방법 및 결과에 근거하였다. 즉 중대뇌동맥의 폐쇄는 Tamura 등³¹⁾이 이용한 측두하 접근방법에서 협풀궁을 제거하여 보다 나은 수술시야를 확보하였고, 실험기간은 중대뇌동맥 폐쇄후 24시간 이후에는 뇌경색 크기가 통계학적으로 유의하게 진행되지 않았다는 결과에 근거하여 중대뇌동맥 폐쇄후 24시간까지만 하였다. 뇌경색부위를 TTC로 확인하여 측정한 점도 TTC로 착색하여 측정한 뇌경색 크기와 병리조직학적으로 확인하여 측정한 뇌경색 크기와 차이가 없었다는 김 등¹⁷⁾의 결과에 근거하였다.

본 실험에서 칼슘길항제인 nimodipine의 투여는 뇌경색 크기를 유의하게 감소시켰다. 다른 저자들도 뇌허혈 상태시 칼슘길항제를 사용한 바 뇌세포 손상을 방지 혹은 경감시켰다는 실험적³⁾⁽⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾⁽²⁴⁾

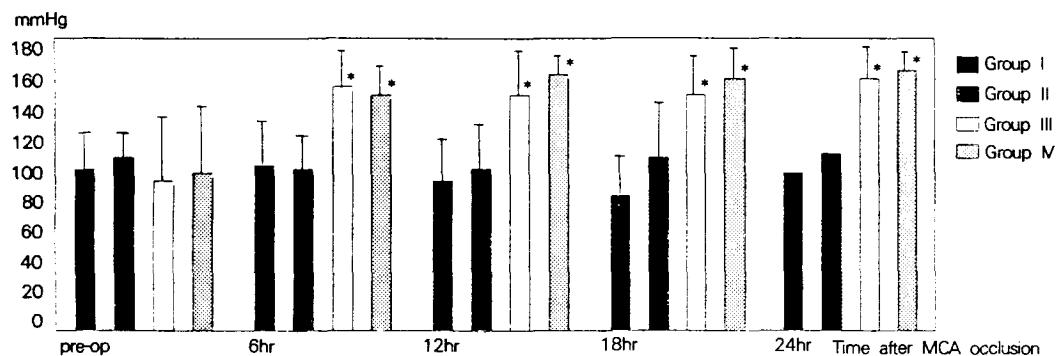


Fig. 1. The comparision of the mean arterial blood pressure among groups according to the time after middle cerebral artery(MCA) occlusion. The mean arterial blood pressures in group III and IV were significantly higher than those of group I and II at the 6, 12, 18 and 24 hours after MCA occlusion.

* : one-way ANOVA test : Group I, II vs. Group III, IV : $p < 0.05$.

Table 3. Comparision of the mean infarction area* among groups according to sacrifice time after middle cerebral artery(MCA) occlusion

Groups	Sacrifice time after MCA occlusion		
	6hr(%)	12hr(%)	24hr(%)
I (N=15)	10.13 ± 1.63	14.40 ± 0.96	15.17 ± 1.31
II (N=15)	6.44 ± 0.92	10.12 ± 0.50	10.97 ± 1.37
III (N=15)	7.84 ± 0.98	11.39 ± 1.13	11.50 ± 1.25
IV (N=15)	6.20 ± 0.25	9.98 ± 0.74	10.40 ± 1.89

* : percent : $\frac{\text{Sum of infarction area of each slice of brain}}{\text{Sum of total area of each slice of brain}} \times 100$

Values are expressed as mean± SD.

Statistical significance among groups by one-way ANOVA test

Group I vs. Group II, III & IV : $p < 0.05$ Group II vs. III vs. IV : $p > 0.05$

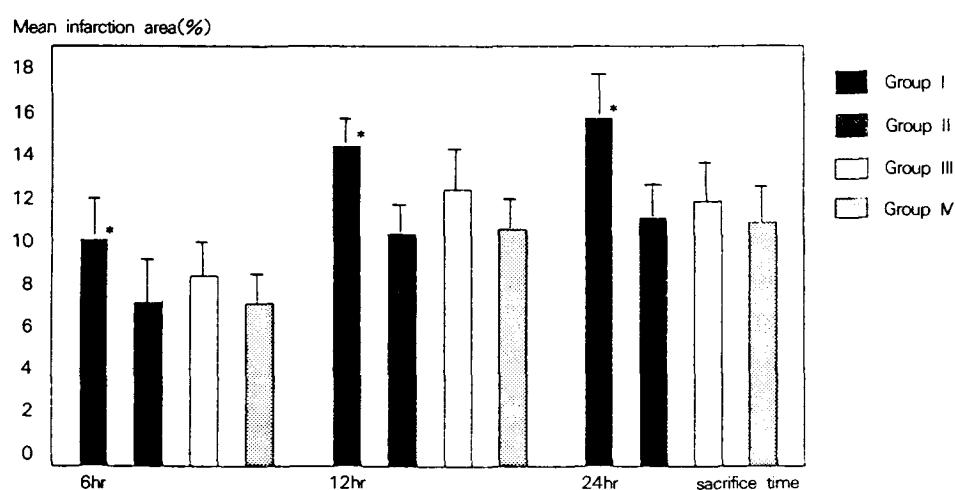


Fig. 2. The comparision of the mean infarction area among groups according to sacrifice time after middle cerebral artery occlusion. The each mean infarction area in group II, III and IV was smaller than that of group I at 6, 12 and 24 hours after middle cerebral artery occlusion.

* : one-way ANOVA test :

Group I vs. II, III, IV in each sacrifice time : $p < 0.05$

Group II vs. III vs. IV in each sacrifice time : $p > 0.05$

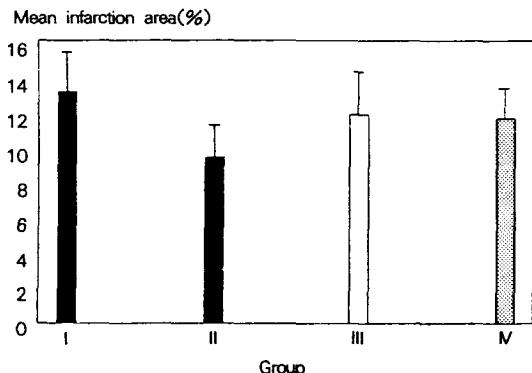


Fig. 3. The comparision of the total mean infarction area among groups. The each total mean infarction area in group II, III and IV was smaller than that of group I.

Values are expressed as mean \pm SD.

* : Group I vs. Group II, III, IV : $p<0.05$.

Group II vs. III vs. IV : $p>0.05$.

28), 임상적(13)(16)(22)(23) 결과를 발표한 바 있다. 뇌허혈 상태가 되면 뇌세포막이 탈분극되고 칼슘이온이 세포막외로부터 세포막내로 유입이 증가되나 허혈로 인한 energy 대사의 장애로 adenosine triphosphate(ATP)의 생산이 중지되고 Ca^{++} -ATPase 활성이 저하되어 칼슘이온을 세포외로 유출시키지 못 하므로 세포질내 칼슘이온의 함량이 증가하게 된다. 따라서 세포내 사립체가 파괴되고 phospholipase A와 C가 활성화되어 arachidonic acid(AA) 형성을 증가시키고 AA는 prostaglandin 및 leukotrienes로 전환되어 혈류량을 더욱 감소시켜 뇌세포 손상을 가중시킨다(8)(9)(12)(15)(19)(27)(30). 또한 칼슘이온은 여러 병적상태에서 혈관의 평활근 수축을 초래시켜 허혈상태를 악화시킨다⁷⁾. 따라서 칼슘길항제는 세포의 칼슘이온이 세포내로 유입되는 과정을 차단하고 혈관의 평활근 수축을 억제하여 뇌허혈시 뇌세포 손상을 억제하거나 감소시키게 된다.

본 실험에서 nimodipine 투여는 뇌경색 유발 후 사용하였다. 뇌경색에 대한 nimodipine의 효과는 뇌경색이 유발되기전 사용시 효과가 인정되나²⁹⁾, 뇌경색 발생 후 투여시 그 치료효과에 대하여서는 아직 논란이 되고 있다⁹⁾⁽²⁰⁾. Germano 등⁹⁾은 중대뇌동맥 폐쇄전과 후에 즉시 nimodipine을 투여한 바 대조군에 비해 신경학적 증상이 개선되고 뇌경색의 가장자리가 감소된 실험 결과를 발표하여 뇌경색 유발후 nimodipine을 사용하여도 효과가 있음을

제시하였고 아울러 뇌경색 주위의 penumbra zone에서 신경세포의 손상을 방지하므로 그러하다고 그 기전을 설명하였다. Milde 등²⁰⁾도 뇌경색 유발후 nimodipine을 투여한 바 뇌혈류가 호전된 결과를 발표하였다. 본 실험도 뇌경색 유발후 nimodipine을 사용하여도 효과가 있다는 결과였으며 역시 그 기전은 penumbra zone의 신경세포 손상을 감소시킨 것으로 생각된다. 또한 대조군에 비해 nimodipine 치료군이 6시간, 12시간, 24시간아군에서 모두 뇌경색의 크기가 감소하였으나 대조군과 치료군사이의 차이는 각 아군에서 비슷하였으므로 nimodipine이 penumbra zone에서 신경세포의 손상을 감소시키는 효과는 영구성 국소 뇌경색 유발 후 6시간내에 일어나고 그 이후에는 효과가 현저하지 않을 것이라는 점을 암시한다.

유도성 고혈압 치료는 뇌혈류를 증가시키는 가장 직접적인 방법이다. Hayashi 등¹⁰⁾은 일시적으로 중대뇌동맥을 폐쇄하고 유도성 고혈압 치료를 시행한 바 대조군에 비해 뇌혈류가 증가하고 뇌경색 크기가 감소한 결과를 보고하면서 뇌혈류 증가는 뇌혈관의 자율조절기능이 상실된 허혈성 병소에서만 이루어짐을 관찰하였다. Sakaki 등²⁵⁾도 한시간 동안 중대뇌동맥을 폐쇄하고 혈액량 증가(volume expansion) 방법과 유도성 고혈압 방법을 동시에 시행한 바 뇌경색 크기가 감소하였다는 결과를 발표하고 이러한 효과는 축부혈행의 증가에 기인된다고 하였다. 본 실험에서도 유도성 고혈압 후 뇌경색 크기가 유의하게 감소하여서 Hayashi 등¹⁰⁾의 결과와 비슷하고 이러한 효과는 축부혈행의 증가에 기인된 것으로 생각되며 호전부위는 nimodipine과 마찬가지로 penumbra zone이 아닌가 추측된다.

한편 저자들은 유도성 고혈압과 nimodipine을 병용하는 혼합치료를 시행시 유도성 고혈압 혹은 nimodipine 단독치료군 보다 뇌경색 크기를 유의하게 감소시킬 것으로 예측하였으나 각각의 방법 간에 큰 차이가 없었다. 이는 Sakaki 등²⁶⁾의 실험결과와 비슷하다. 유도성 고혈압 치료방법의 단점으로 뇌부종 및 뇌압 상승등을⁶⁾⁽¹⁰⁾⁽²⁵⁾ 들 수 있으며 nimodipine을 병용함으로써 오히려 악화시킬 수도 있다¹¹⁾⁽²⁶⁾. 혈액뇌관문은 뇌혈류의 자율조절기능에 영향을 받는데 자율조절기능은 뇌혈관 평활근의 수축력에 의해 유지된다. 칼슘이온이 이러한 평활근

수축력에 중요한 역할을 하는데 칼슘길항제는 평활근 내로 칼슘이온의 유입을 차단하여 평활근의 수축을 억제함으로써 혈액뇌관문의 장애를 유발할 수 있으며 nimodipine으로 인하여 혈액뇌관문이 손상된 상태하에서 유도성 고혈압을 병용하면 뇌부종이 더욱 악화될 수 있다¹¹⁾. 즉 nimodipine이 혈관수축을 억제하기도 하지만 뇌혈류 자율조절을 저해할수도 있고, 유도성 고혈압 치료도 혈액뇌관문이 완전해야 그 효과의 안정성을 보장할 수 있는점을 감안하면 이 두가지 혼합요법을 급성 뇌경색 환자에게 임상적으로 사용하는데는 많은 주의를 요한다²⁶⁾. 그러나 본 실험에서 사용한 동물모형은 비가역성 부분뇌경색 모형이어서 뇌동맥류 파열 후 속발하는 뇌혈관 연축과 이에 기인한 허혈성 뇌경색과는 병리생리학적인 차이가 있다. 따라서 앞으로 뇌주막하 출혈을 유발한 동물실험이나 가역성 뇌경색 모형에서 혼합요법과 단독요법간의 효과의 차이를 더욱 검토하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 60마리의 흰쥐를 실험동물로 사용하여 측두하 접근으로 중대뇌동맥을 폐쇄하여 뇌경색을 유발하고, nimodipine 단독치료, 유도성 고혈압 단독치료, 혼합치료를 시행하여, 6시간, 12시간 및 24시간에 TTC 염색을 시행하여 뇌경색 크기를 측정하고 비교분석 하였다.

중대뇌동맥 폐쇄후 각 군간의 시간경과에 따른 뇌경색 크기는 nimodipine 치료군, 유도성 고혈압 치료군, 혼합치료군에서 대조군에 비해 의미있게 감소되어 있었으며($p<0.05$), 전체 뇌경색 크기의 평균치 역시 대조군에 비하여 nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군, 혼합치료군에서 의미 있게 감소되어 있었다($p<0.05$).

그러나 혼합치료군, nimodipine 치료군, 유도성 고혈압치료군 간의 비교에서는 혼합치료군에서 각각의 단독치료군보다 뇌경색 크기가 약간 더 감소하였으나, 통계학적 유의성있는 차이는 없었다. 따라서 이 실험의 결과로써는 임상에서 혼합치료가 nimodipine이나 유도성 고혈압 단독치료보다 효과가 우월하지는 않을 것으로 예측된다. 그러나 저

자들의 뇌경색 모형이 영구성 국소 뇌경색 모형이었으므로 향후 가역성 뇌경색모형과 또한 뇌주막하출혈을 유발한 동물실험에서 혼합치료의 효과를 더 추적 연구하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

References

- Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al : *Cerebral arterial spasm-a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage*. *N Engl J Med* 308 : 619-624, 1983
- Auer LM : *Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms*. *Neurosurgery* 15 : 57-66, 1984
- Barnett GH, Bose B, Little JR, et al : *Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia*. *Stroke* 17 : 884-890, 1986
- Boisvert DP, Overton TR, Weir B, et al : *Cerebral arterial responses to induced hypertension following subarachnoid hemorrhage in the monkey*. *Neurosurgery* 49 : 75-83, 1978
- Davis DH, Sundt TM : *Relationship of cerebral blood flow to cardiac output, mean arterial pressure, blood volume, and alpha and beta blockade in cats*. *Neurosurgery* 52 : 745-754, 1980
- Dellen JR, Buchanan N : *Prolonged induced hypertension in the management of incipient cerebral infarction*. *Surg Neurol* 8 : 185-186, 1977
- Espinosa F, Weir B, Overton T, et al : *A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys*. *Neurosurgery* 60 : 1167-1175, 1984
- Farber JL : *The role of calcium in cell death*. *Life Sciences* 29 : 1289-1295, 1981
- Germano IM, Bartkowski HM, Cassel ME, et al : *The therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia*. *Neurosurgery* 67 : 81-87, 1987
- Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, et al : *Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys*. *Neurosurgery* 60 : 151-157, 1984
- Höllerhage HG, Gaab MR, Zumkeller M, et al : *The influence of nimodipine on cerebral blood flow autoregulation and blood-brain barrier*. *Neurosur-*

- gery 69 : 919-922, 1988
- 12) Hubaschmann OR, Nathanson DC : *The role of calcium and cellular membrane dysfunction in experimental trauma and subarachnoid hemorrhage.* Neurosurgery 62 : 698-703, 1985
 - 13) Hwan DH, Chung YS, Lee SH, et al : *Nimodipine treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and operation.* J Kor Neurosurg Soc 20 : 28-35, 1991
 - 14) Kassell NF, Peerless SJ : *Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension.* Neurosurgery 11 : 337-343, 1982
 - 15) Kidooka M, Matsuda M, Handa J : *Effect of calcium antagonist and agonist on free fatty acid liberation in the ischemic brain of rats.* Surg Neurol 28 : 41-45, 1987
 - 16) Kim WK, Yim MB, Park BK, et al : *Calcium antagonist in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patient.* J Kor Neurosurg Soc 22 : 169-179, 1993
 - 17) Kim IS, Yim MB, Lee CC, et al : *The evaluation and quantification of cerebral infarction following a middle cerebral artery occlusion in rats.* J Kor Neurosurg Soc 21 : 97-108, 1992
 - 18) Lee HK, Park K, Lee SH, et al : *An experimental study on the changes of regional cerebral blood flow and the effect of calcium antagonist in acute subarachnoid hemorrhage.* J Kor Neurosurg Soc 17 : 293-312, 1988
 - 19) Marzatico F, Gaetani P, Baena RR, et al : *Bioenergetics of different brain areas after experimental subarachnoid hemorrhage in rats.* Stroke 19 : 378-384, 1988
 - 20) Milde LN, Milde JH, Michenfelder JD : *Delayed treatment with nimodipine improves cerebral blood flow after complete cerebral ischemia in the dog.* J Cereb Blood Flow Metab 6 : 332-337, 1986
 - 21) Mohamed AA, Grotoh O, Graham DI, et al : *Effect of pretreatment with the calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and histopathology after middle cerebral artery occlusion.* Ann Neurol 18 : 705-711, 1985
 - 22) Öhman J, Servo A, Heiskanen O : *Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery.* Neurosurgery 74 : 8-13, 1991
 - 23) Park BK, Yim MB, Son EI, et al : *Early surgery, extraventricular drainage, cisternal drainage with nimodipine irrigation, and intraventricular nimodipine for ruptured intracranial aneurysms.* J Kor Neurosurg Soc 19 : 1276-1284, 1990
 - 24) Park KS, Kim JH, Shin KM, et al : *Effect of pretreatment with nimodipine on the mitochondria in the ischemic cerebral edema.* J Kor Neurosurg Soc 17 : 497-508, 1988
 - 25) Sakaki T, Tsunoda S, Utsumi S : *The influence of volume expansion with induced hypertension on vessel reactivities, the blood-brain barrier, and cerebral infarction in cats with one-hour occlusion of the middle cerebral artery.* Neurosurgery 27 : 268-274, 1990
 - 26) Sakaki T, Tsunoda S, Morimoto T : *The influence of the calcium antagonist nimodipine and induced hypertension on the behavior of the cerebral arteries, the blood-brain barrier, cerebral edema, and cerebral infarction in cats with one-hour occlusion of the middle cerebral artery.* Neurosurgery 28 : 267-272, 1991
 - 27) Schanne FA, Kane AB, Young EE, et al : *Calcium dependence of toxic cell death : A final common pathway.* Science 206 : 700-702, 1979
 - 28) Shin KM, Kim SH : *The effect of the calcium antagonist and steroid on the cat model of experimental cerebral ischemia.* J Kor Neurosurg Soc 18 : 226-234, 1989
 - 29) Steen PA, Newberg LA, Milde JH, et al : *Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog.* J Cereb Blood Flow Metab 3 : 38-43, 1983
 - 30) Tally PW, Sundt TM, Anderson RE : *Improvement of cortical perfusion, intracellular pH, and electrocorticography by nimodipine during transient focal cerebral ischemia.* Neurosurgery 24 : 80-87, 1989
 - 31) Tamura A, Graham DI, McCulloch J, et al : *Focal cerebral ischaemia in the rat : 1. description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion.* J Cereb Blood Flow Metab 1 : 53-60, 1981