대한마취과학회지 1995; 29: 173～178

식염수로 선택적 뇌관류시 관류액의 온도에 따른 평탄뇌파의 출현 시기

울산대학교 의과대학 마취과학교실[1] 및 계명대학교 의과대학 마취과학교실[2]
대구 파티마병원 마취과[3]

최 규 택[1]·정 정 길[2]·장 태 영[3]

=Abstract=

Time to Onset of a Flat EEG Induced by the Selective Brain Cooling with a Cold Saline

Kyu Taek Choi, M.D.[1], **Jung Kil Chung,** M.D.[2] and **Tae Young Chang,** M.D.[3]

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ulsan University, Seoul[1] and Keimyung University, Taegu[2] Department of Anesthesiology, Fatima Hospital[3], Taegu, Korea

Cerebral metabolism can be divided into basal and active metabolism. Active electroencephalogram(EEG) represents electrophysiologic activity of the brain and become flat when such an activity is abolished. Hypothermia can protect ischemic cerebral damage by reducing cerebral metabolic rate. Profound hypothermia could induce a slow or flat EEG.

It can be assumed that the cessation of brain electrical activity appear far faster in the case of cerebral ischemia combined with brain cooling than simple ischemia. To prove this assumption, we carried out this study to determine if selective brain cooling shortens time to onset of a flat electroencephalogram(EEG) after cerebral ischemia.

Rabbits were anesthetized with halothane and oxygen. Brain was selectively cooled by intracarotid infusion with saline at 37℃ (normothermic group) and 18℃ (hypothermic group). Cerebral ischemia was induced for 2 minutes with a simultaneous clamping of contralateral carotid artery and induced hypotension. In 22 of 28(79%) episodes a flat EEG was identified, and occurred an average 10±1 sec in the hypothermic group, 14±1 sec in the normothermic group. Time to onset of a flat EEG was significantly faster in the hypothermic group than normothermic group(p=0.02). These patterns may be recognized as an indication of metabolic suppression of hypothermia during cerebral ischemia. **(Korean J Anesthesiol 1995; 29: 173～178)**

Key Words: Hypothermia, EEG, Cerebral ischemia

서 론

뇌혈류가 중단되면 곧 뇌의 기능적인 활동은 중지하고 비가역성 손상의 위험에 직면한다. 뇌허혈시 저체온을 유도하면 뇌보호 효과가 있다는 것은 잘 알려져 있어 임상에서도 많이 이용되고 있다. 저체온은 신경활동에 필요한 대사(활동대사, active metabolism) 뿐만 아니라 세포가 생존하는데 필요한 대사(기초대사, basal metabolism)도 억제하여 뇌대사율을 낮춘다고 알려져 있다[1].

논문접수일:1995년 5월 26일
심사완료일:1995년 7월 31일

냉각 식염수로 분리뇌관류를 하면 뇌온도 만을 감소시킬 수 있다. 이때는 뇌관류에 의하여 뇌온도가 내려가는 대신 혈액에 의한 산소공급이 중단되어 뇌허혈이 유발되게 된다. 저체온시의 뇌파는 진폭과 주파수가 감소하고 burst suppression이 일어난다. 일반적으로 17℃ 정도에서 평탄뇌파가 출현하지만[2] 14℃에서도 평탄뇌파와 함께 다양한 진폭의 burst activity가 보인다. 범발성 뇌허혈의 경우 허혈의 정도가 심해질수록 뇌파는 차츰 느려지고 진폭도 감소하다가 비교적 진폭이 큰 δ파의 출현에 이어 평탄뇌파가 된다. automatic internal cardioverting defibrillator를 환자에게 심은 후 인위적인 심실세동으로 뇌허혈을 유도하면 10 여초 만에 비정상적인 뇌파가 출현한다[4]. 이와같이 허혈과 저체온에 의한 뇌파의 변화는 잘 알려져 있지만 뇌허혈의 발생과 함께 뇌가 냉각될 경우 뇌파가 어떻게 변화할 것인가 매우 흥미롭다. 임상적으로 유사한 경우는 추운 호수에 빠져 심정지가 일어나는 것이며 이때 평탄뇌파는 뇌신경활동의 중지와 뇌대사의 감소를 동시에 반영하므로 뇌허혈시 뇌저온 상태는 뇌활동을 더욱 빨리 억제하여 평탄 뇌파의 출현시기가 빠를 것으로 기대된다. 저자는 이 가설을 증명하기 위하여 정상 체온과 같은 식염수와 냉각된 식염수로 분리 뇌관류를 하여 뇌허혈을 유도한 후 평탄뇌파의 출현시기가 뇌온도의 차이에 따라 달라지는 가를 비교하였다.

재료 및 방법

7마리의 New Zealand White Rabbit(평균 체중 3.23 ±0.27 kg)를 투명한 프라스틱 통속에 넣은 후 5% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취한 후 내경 3.5 mm 튜브를 이용하여 기관내 삽관하고 기계환기를 시켰다. 1% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취를 유지하고 $PaCO_2$는 35~45 mmHg가 되도록 환기를 조절하였다. 식도온도는 보온담요와 백열등을 이용하여 38℃로 유지하였다. 서혜부에 0.25% Bupivacaine을 피하주사한 후 피부절개를 하여 PE-90 polyethylene tube를 대퇴동맥에 거치한 후 동맥압과 pH, PCO_2, PO_2, 포도당, 혈색소치를 측정하는데 사용하였다. 귀정맥에 카테타를 삽입하여 생리식염수를 주입하는데 사용하였다. 실험동물은 모두 생리식염수를 4 ml/kg/h 속도로 주입하였다. 토끼를 앙와위로 한뒤 0.25% Bupivacaine을 피하주사한 후 경부를 정중절개하여 양측 경동맥을 노출시킨후 좌측 경동맥에는 신축성이 좋은 고무줄을 걸어두고 허혈 유도용으로 사용하였다. 우측 경동맥으로는 PE-90 polyethylene tube를 내경동맥 기시부 까지 삽입하고 고정한 뒤 외경동맥은 결찰하였다. 이곳으로 식염수를 관류시킬 때까지 4 U/ml의 농도로 헤파린을 첨가한 생리식염수를 0.05 ml/min 속도로 관류하였다. 토끼의 머리를 복와위 상태에서 정위대(stereotactic frame, David Kopf, U.S.A.)에 고정한 후 뇌파를 기록하기 위하여 양 측두의 두피속에 바늘전극을 거치하였다. Physiogram(Narcometer Biosystem U.S.A.)을 이용하여 뇌파를 기록하였고 기록 속도는 5 mm/sec로 하였다. 뇌온도는 우측두 경막외강에 전극을 부착하여 측정하였고 식도온도도 측정하였다. 이와같은 수술조작을 마친후 정상 마취상태에서의 뇌파를 기록한 후 범발성 뇌허혈에 의한 뇌파의 변화를 관찰하였다. 뇌허혈의 유도는 trimethaphan을 정주하여 혈압을 50 mmHg 이하로 하강시키고 좌측 경동맥의 혈류를 차단함과 동시에 우측 경동맥으로 식염수를 10 ml/min

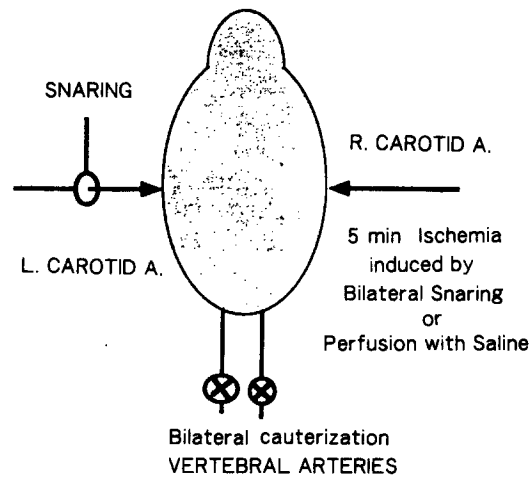

Fig. 1. Schematic drawing of the study.
Cerebral ischemia was induced by simultaneous perfusion/snaring of carotid arteries with systemic hypotension. Experimental groups were assigned to normothermic(37℃) and hypothermic(18℃)

의 속도로 관류하므로써 유도하였다(Fig. 1). 허혈 기간은 2분으로 하였으며 이 후 관류액의 주입을 중지하면서 좌측 경동맥을 재개통하고 phenylephrine을 정주하여 혈압을 80 mmHg 이상으로 올려서 20분이 경과한 후 다시 뇌허혈을 유도하였다. 한 동물에서 각각 다른 온도의 관류액에 의한 뇌파의 변화를 관찰하기 위하여 미리 정한 관류액의 주입 순서를 무작위로 선정하여 각 실험동물에 적용하였고 한 동물당 2회 반복시행하였고 37℃의 식염수로 관류한 군(정상 온도 관류룬)과 18℃의 냉각 식염수로 관류한 군(저온 관류군)으로 나누었다.

뇌허혈 시작 후 3초이상 지속되는 평탄 뇌파가 발생될 때 까지의 시간을 측정하였다. 측정된 시간은 unpaired t-test를 사용하여 유의성을 검정하여 $p<0.05$를 유의하다고 하였다.

결 과

허혈 유도전 두 군에서의 혈압, 맥박, 체온, 뇌온도는 차이가 없었다(Table 1). 관류액의 평균 온도는

Table 1. Physiologic Findings during the Study

	Normothermia	Hypothermia
Baseline brain temperature(℃)	34.1±0.2	33.8±0.3
Baseline esophageal temperature(℃)	37.1±0.1	37±0.1
Baseline blood pressure(mmHg)	93± 2	85± 2
Blood pressure during ischemia(mmHg)	35± 5	31± 3
Infusion temperature during ischemia(℃)	36.2±0.2*	17.4±0.4
Brain temperature during ischemia(℃)	33.7±0.2*	30.4±0.3
Time to EEG flat(sec)	**13.6±1***	**10.4± 1**

*: $p<0.05$ between groups

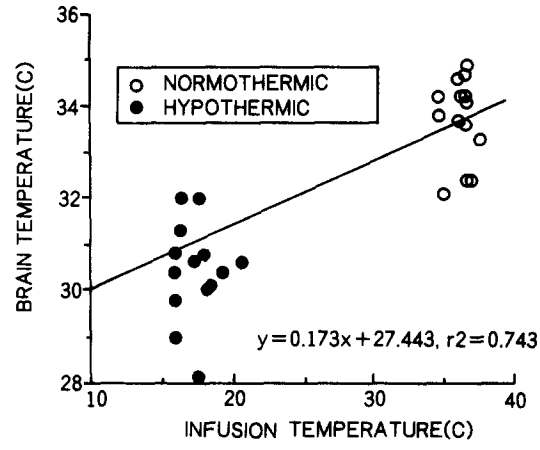

Fig. 2. The relationship between infusion temperature and brain temperature.

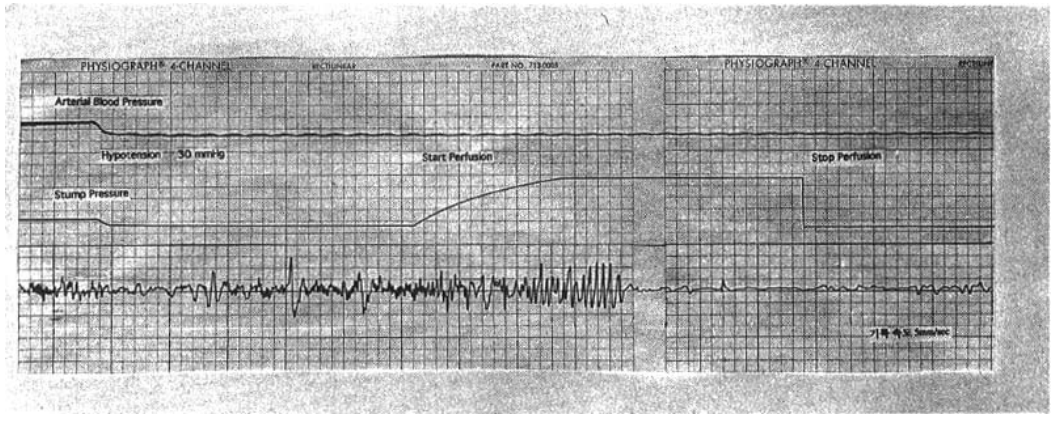

Fig. 3. Tracings of arterial blood pressure, stump pressure and electroencephalogram during the study. At 9 sec after ischemia with perfusion EEG became isoelectric.

정상 온도 관류군이 36.2±0.2℃, 저온 관류군이 17.4±0.4℃ 이었고 유도 저혈압은 정상 온도 관류군이 35±5 mmHg, 저온 관류군이 31±3 mmHg로 양군 모두 30~40 mmHg 범위내에서 유지되었다. 우측 경동맥으로 식염수를 관류함으로써 뇌온도는 관류액의 온도에 따라 비례하였다(Fig. 2, r^2=0.748). 재관류 직전 뇌온도는 정상 온도 관류군이 33.7±0.2℃, 저온 관류군이 30.4±0.3℃으로 하강하였다. 평균 혈압을 50 mmHg 이하로 낮추므로써 뇌파는 점차적으로 느려지면서 진폭이 감소하다가 고진폭의 서파가 간헐적으로 나타났으며 평탄뇌파를 볼 수 없었던 예가 6예로 21%(6/28) 이었다. 나머지는 허혈 시작과 함께 δ파의 진폭이 증가하면서 평탄뇌파로 바뀌었다(Fig. 3). 뇌허혈 유도와 함께 관류 시작에서 부터 평탄뇌파가 나타날 때 까지의 시간은 정상 온도관류군은 14±1초, 저온관류군에서는 10±1 초로 저온관류군에서 유의하게 짧았다(p=0.02).

고 찰

뇌의 활동이 매우 저하되면 α(8-15 Hz)파의 출현 그 자체가 감소하며 대신에 θ(4-8 Hz) 활동이 눈에 띄게 뚜렷해진다. 그리고 이보다 더욱 뇌기능저하가 진행되면 θ파도 낮은 주파수의 것이 많아지고 결국은 δ(0-4 Hz)파가 주로 나타난다. 뇌기능이 더욱 저하되면 뇌파의 진폭도 작아진다. 그리고 대뇌피질의 활동이 정지해 버리면 전기적으로도 정지한 상태가 되고 기록되는 뇌파도 평탄해지고 만다[5]. 개의 혈압을 12~25 mmHg로 감소시키면 처음은 θ, α 대에서 뇌파의 진폭의 감소가 일어나고 비정형적인 β(15~30 Hz)파는 증가하고 1시간이상 지속될 경우는 단지 δ파만 남는다. 그러나 평탄뇌파는 아주 드물게 관찰된다[6]. 뇌혈류가 정상 뇌혈류의 40~50%인 0.16~0.18 ml/gm/mim 이하로 떨어지면 평탄뇌파로 바뀐다[7,8]. 이와같이 관류압의 감소와 함께 뇌혈류가 임계치 이하로 감소하여야 뇌파가 없어진다[9].

실험동물에 따라 뇌혈류 차단후 평탄뇌파가 나타나는 시간은 12~60 초내에서 다양하며 실험모델에 따라서 평탄뇌파가 나타나지 않을 수도 있다[10,11]. 본 실험에서도 79%에서만 나타났으며 나머지는 비록 저혈압으로 척추동맥의 혈류를 최소화하였으나 허혈이 불완전 하여 평탄뇌파가 나타나지 않았다. 그러나 총경동맥과 기저동맥을 차단하면 15초내에 평탄뇌파가 발생하였으며[12,13], 이번 실험에서도 14초내에 뇌파가 없어졌기 때문에 뇌신경활동을 억제하기 충분한 동맥압은 30~40 mmHg이하임을 확인할 수 있었다.

뇌파는 주로 신경세포의 연접 후 전위(postsynaptic potential)의 합이 시간에 따라 변화하여 나타나는 것을 기록한 것으로 연접활동을 반영한다. 뇌순환 부전이 일어나거나 순환이 중지하면 뇌에 산소와 포도당의 공급이 중단되어 고에너지 인산화합물은 곧 고갈되고 재공급이 일어나지 않는다. 따라서 혐기성 대사에 의하여 APT를 생산하고자 하나 신경의 안정막 전위를 유지하기에는 그 양이 절대적으로 부족하여 결국 뇌기능이 감소하고 뇌파에 전기적 활동이 감소한 것이 반영된다[14]. 초기의 전기생리연구에 의하면 뇌허혈에 의한 피질의 전기적 활동이 감소하는 기전으로 피질의 전기 저항이 증가하기 때문이며, 산소공급의 부족으로 이온 펌프 기능이 없어져 세포내 수분의 증가에 의하여 상대적으로 세포외 공간이 감소하여 전기저항이 증가한다고 보았다[15]. APT 재생산이 장애받는 무산소/허혈상태의 신경세포의 반응으로 초기에는 탈분극과 함께 활동이 증가하다가 과분극에 의해 신경활동이 중지된다. 이 상태는 몇 분간 지속되다가 결국 세포는 탈분극한다. 과분극은 spike activity의 발생역치를 증가시켜 평탄뇌파를 만든다. 더우기 시냅스후 전압이 신경저항의 감소로 인해 낮아지고 따라서 탈분극 전류를 단락시키므로 시냅스 전달이 억제된다. thalamus에 있는 뇌파 발생 pacemaker 세포에서도 비슷한 양상을 보이는 것으로 봐서 의식의 갑작스런 소실과 평탄뇌파의 출현도 그러한 이유라고 생각한다[16].

뇌대사율은 활동 대사율(active $CMRO_2$)과 기초 대사율(basal $CMRO_2$)로 나눈다[17]. 뇌의 활동 대사는 전기생리적 기능을 담당하고 그것의 뇌대사율은 전체의 50~60%정도 된다. 평탄뇌파가 나타날 정도로 barbiturate를 투여하면 뇌대사율은 대개 50%로 감소하며 더 이상 투여하여도 대사율을 감소시키지 않는다. 그러므로 barbiturate에 의해 감소한 대사는 전기생리적 기능을 담당하는 활동대사이고 세포 생존에 필요한 기초대사에는 영향을 미치지 않는다. 그

러나 저체온은 뇌의 전기생리적 기능 뿐 아니라 세포의 생명 유지에 필요한 대사도 감소시킨다[1]. 평탄뇌파의 발생이 뇌대사활동의 정지를 의미하는가 알아보기 위하여 세포외액의 $[K^+]$를 측정해 본 결과 뇌의 자발적 전기적 활동이 정지되어도 세포막의 펌프기능은 살아 있으며(세포외액의 $[K^+]$는 정상) 뇌혈류가 더욱 감소하여 0.1 ml/mg/min 되어야 세포막의 이온 펌프가 작동하지 않는다(세포외액의 $[K]^+$ 상승). 그 범위 내에서는 뇌세포가 전기적으로는 활동이 없어도 이온을 이동시키는 대사능력은 유지된다[18]. 즉 평탄뇌파는 뇌대사의 중지를 의미하지 않는다.

허혈성 뇌손상은 기초 대사율도 감소시키며 기초대사는 세포막 내외의 이온의 농도차이를 유지하는데 필요하다. 허혈에 의해 APT가 고갈되어 Na^+-K^+ ATPase 활동이 없어지면 이온 펌프가 중단되고 세포막 내외의 이온의 농도 차이가 없어지기 때문에 죽게 된다. 평탄뇌파가 나타나는 것은 산소와 에너지 기질의 공급 중단으로 인하여 신경활동이 정지됨을 의미하나 생리적으로 신경활동에 필요한 산소를 저축하여 뇌의 산소소모를 감소시키는 잇점도 있다[19]. 따라서 허혈에 의해 비가역적 뇌손상이 일어나는 것을 지연시키기 위해서, 허혈시 기존의 산소를 소모하면서 APT 생산을 계속하려는 노력을 감소시키면 된다. 뇌저온이 뇌를 보호하는 기전은 허혈기간동안 뇌가 견디는 시간을 연장시키기 충분하게 산소와 포도당 대사를 억제하는 것이다. 뇌저온은 기초대사 뿐 아니라 활동대사도 억제한다[2]. 저체온에 의한 기초 대사율의 감소는 Na^+-K^+의 투과성이 감소되어 나타는 현상이고 Na^+-K^+ APTase를 억제한 것은 아니므로 이온의 누출이 감소하여 이온 펌프에 필요한 에너지 요구를 감소시킨다[20]. 그러므로 뇌저온은 허혈상태에서도 뇌를 보호할 수 있으며 임상적으로 경험하고 있는 것이 바로 영하의 호수에서 익수자는 시간이 상당히 경과한후 소생시켜도 뇌손상의 후유증이 없을 수 있다는 것이다[21,22]. 본 실험모델은 그러한 임상상황과 유사하다. 따라서 후유증 없이 회복이 가능한 것은 뇌허혈 발생시 뇌저온이 동반되어 뇌의 전기적 활동을 빨리 중지시켜 에너지를 저축하여 세포손상을 방지하는 것으로 유추할 수 있다. 본 실험에서도 허혈시 뇌온도가 낮을 경우 더 빨리 평탄뇌파로 바뀜을 관찰하였으며 이러한 뇌전기활동(활동대사)의 억제가 뇌세포 에너지 고갈을 방지하여 뇌손상을 방지하는 기전의 하나로 사료되었다.

결 론

뇌허혈시 뇌저온은 평탄뇌파의 출현에 어떤 영향을 미치는 가를 조사하기 위하여 토끼를 대상으로 다음과 같은 실험을 하였다.

뇌허혈 유도시 경동맥을 통하여 분리 뇌관류하여 평탄뇌파의 출현시기를 정상온도 관류군과 저온 관류군으로 나누어 측정한 결과 전체의 79%에서 평탄뇌파가 발생하였다.

평탄뇌파는 저온관류군이 정상온도관류군에 비해 유의하게 빨리 나타났다. 이것은 허혈에 의해 뇌기능이 저하될 때 뇌저온이 신경활동에 필요한 활동대사를 동시에 억제하였기 때문으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1) Michenfelder JD. The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thipental in the dog. Anesthesiology 1974; 41: 231-6.
2) Steen PA, Newberg LA, Milde JH. Hypothermia and barbiturates: Individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. Anesthesiology 1983; 75: 130-6.
3) Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. Anesthesiology 1991; 75: 130-6.
4) Clute HL, Levy WJ. Electroencephalographic changes during brief cardiac arrest in humans. Anesthesiology 1990; 73: 821-5.
5) Han SH, Shoji S. Clinical electroencephalography. Ilchokak: 1987, 60.
6) Dong WK, Bledsoe SW, Eng DY, Heavner JE, Shaw DM, Hornbein TF, Anderson JL. Profound arterial hypotension in dogs: brain electrical activity and organ integrity. Anesthesiology 1983; 58: 61-71.
7) Shabrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. Stroke 1973; 4: 674-83.
8) Harada J, Takaku A, Endo S, Kuwayama N, Fukuda

O. Differences in critical cerebral blood flow with age in swine. J Neurosurg 1991; 75: 103-7.
9) Wiederholt WC, Locke G, Yashon D. Hypotension and its effect on EEG activity in the dog. Neurology 1972; 22: 717-25.
10) Daly DD, Pedley TA. Current practice of clinical electroencephalography. second ed. Raven Press: 1990, 380.
11) Arai T, Andou Y, Tabo E, Fujitani T, Nagaro T. A multi-arterial clamping method with arterial hypotension does not bring about complete brain ischemia in dogs. Resuscitation 1991; 22: 237-44.
12) Shirane R, Shimizu H, Kameyama M, Weinstein P R. A new method for producing temporary complete cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1991; 11: 949-56.
13) Torre d 1, Fortin T. Partial or global rat brain ischemia: the SCOT model. Brain Res Bull 1991; 26: 365-72.
14) Prior PF. EEG monitoring and evoked potentials in brain ischemia. Br J Anaesth 1985; 57: 63-81.
15) Gamache FW, Dold GM, Myers RE. Changes in cortical impedence and EEG activity induced by profound hypothermia. Am J Physiol 1975; 228: 1914-20.
16) Hansen AJ, Schurr A, Ion homeostasis in cerebral ischemia. New York: Black-Well Scientific. 1991; 77-87.
17) Nemoto EM, Yao L, Yonas H, Darby JM, Compartmentation of whole blood flow and oxygen and glucose metabolism in monkeys. J Neurosugical Anesthesiology 1994; 6: 170-4.
18) Branston NM, Hope DT, Simon L. Barbiturates in focal ischemia of primate cortex: effects on blood flow distrubution, evoked potential and extracellular potassium. Stroke 1979; 10: 647-53.
19) Raffin CN, Harrison M, Sick TJ, Rosenthal M. EEG suppression and anoxic depolarization: influences on cerebral oxygenation during ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 1991; 11: 407-15.
20) Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA. Effect of mild hypothermia on active and basal oxygen metabolism and blood flow. personal communication 1993;
21) Siebke H, Breivik H, Rød T, Lind B. Survival after 40 minutes' submersion without cerebral sequelae. The Lancet 1975; 1275-7.
22) Dominiquez D E, Vollota E, Barat G. Recovery from profound hypothermia with cardiac arrest after immersion. Br Med J 1973; 4: 394.