

## 백서의 국소 뇌허혈/재관류로 인한 신경손상에서 상경부 교감 신경절 블록의 급성기 및 장기 보호효과

울산대학교 의과대학 마취통증의학교실

전혜영 · 정경운 · 최재문 · 김유경 · 신진우 · 임정길 · 한성민

### The Effects of Superior Cervical Sympathetic Ganglion Block on the Acute Phase Injury and Long Term Protection against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats

Hae Young Jeon, M.D., Kyoung Woon Joung, M.D., Jae Moon Choi, M.D., Yoo Kyung Kim, M.D., Jin Woo Shin, M.D., Jeong Gill Leem, M.D., and Sung Min Han, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Cerebral blood vessels are innervated by sympathetic nerves from the superior cervical ganglia (SCG), and these nerves may influence the cerebral blood flow. The purpose of the present study was to evaluate the neuroprotective effect of superior cervical sympathetic ganglion block in rats that were subjected to focal cerebral ischemia/reperfusion injury.

**Methods:** Eighty male Sprague-Dawley rats (270–320 g) were randomly assigned to one of two groups (the ropivacaine group and a control group). In all the animals, brain injury was induced by middle cerebral artery (MCA) reperfusion that followed MCA occlusion for 2 hours. The animals of the ropivacaine group received 30  $\mu$ l of 0.75% ropivacaine, and their SCG. Neurologic score was assessed at 1, 3, 7 and 14 days after brain injury. Brain tissue samples were then collected. The infarct ratio was measured by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining. The terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick-end labeled (TUNEL) reactive cells and the cells showing caspase-3 activity were counted as markers of apoptosis at the caudoputamen and frontoparietal cortex.

**Results:** The death rate, the neurologic score and the infarction ratio were significantly less in the ropivacaine group 24 hr after ischemia/reperfusion injury. The number of TUNEL positive cells in the ropivacaine group was significantly lower than those values of the control group in the frontoparietal cortex at 3 days after injury, but the caspase-3 activity was higher in the ropivacaine group than that in the control group at 1 day after injury.

**Conclusions:** The study data indicated that a superior cervical sympathetic ganglion block may reduce the neuronal injury caused by focal cerebral ischemia/reperfusion, but it may not prevent the delayed damage. (Korean J Pain 2008; 21: 119–125)

**Key Words:** cerebral ischemia/reperfusion, rat, superior cervical sympathetic ganglion block,

접수일 : 2008년 6월 17일, 승인일 : 2008년 7월 15일  
 책임저자 : 임정길, (138-736) 서울시 송파구 풍납동 388-1  
 서울아산병원 마취통증의학과  
 Tel: 02-3010-3861, Fax: 02-470-1363  
 E-mail: jgleem@amc.seoul.kr  
 석사학위 논문임.

Received June 17, 2008, Accepted July 15, 2008  
 Correspondence to: Jeong-Gill Leem  
 Department of Anesthesiology and Pain Medicine,  
 Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine,  
 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
 Tel: +82-2-3010-3861, Fax: +82-2-470-1363  
 E-mail: jgleem@amc.seoul.kr  
 This is a master's thesis.

## 서 론

허혈뇌졸중 치료의 일환으로 시행하는 경동맥 내막절제술이나 경동맥 스텐트삽입을 시행하는 과정에서 뇌세포는 일시적인 허혈손상에 노출되고 뇌혈류를 개통한 후에도 혈관연축이나 출혈 등으로 인한 이차 손상을 받을 수 있다.<sup>1-3)</sup> 허혈/재관류로 인한 신경손상의 기전을 밝히고 세포자멸사로 인한 이차손상을 최소화하려는 많은 연구가 있었지만<sup>4,6)</sup> 자율신경계의 역할에 대해서는 알려진 바가 많지 않다.

대뇌혈류는 평균동맥압에 따른 자가조절기전으로 조절되며 여기에는 국소대사, 혈관내피근육 및 신경인성 요인이 관여한다.<sup>7)</sup> 대뇌혈관을 지배하는 교감신경을 블록하면 대뇌순환과 척부순환이 개선되고, 경막하출혈 환자에서 혈관연축을 방지하여 지연손상을 감소시킬 수 있다고 하며,<sup>8)</sup> 베타차단제와 알파-2 아드레날린 작용제 또한 국소 뇌허혈에서 신경보호효과가 있다고 하였으나<sup>9,10)</sup> 신경보호효과가 없다는 상반된 보고도 있다.<sup>11)</sup> 또 알츠하이머병 동물모델에서 선택적으로 콜린탈신경(cholinergic denervation)을 유도하면 해마로 자율신경이 증식되어 들어오며 그 결과 세포자멸사가 감소한다는 보고가 있고,<sup>12)</sup> 소뇌의 꼭지핵을 전기적으로 자극하면 교감신경유출이 증가하며<sup>13)</sup> 중대뇌동맥의 영구폐색으로 인한 경색면적이 감소하지만, 이는 뇌혈류의 증가나 대사량의 감소와 관계없는 신경인성 신경보호효과(neurogenic neuroprotection)에 기인한다는 연구결과도 있다.<sup>14)</sup> 또 Tuor<sup>15)</sup> 고혈압을 유도한 백서에서 상경부교감신경을 전기자극하면 대뇌혈관이 수축되어 뇌보호효과를 나타낸다고 하였지만, 저혈압 상황에서는 뇌보호효과가 없다는 보고도 있다.<sup>16)</sup> 이전에 저자들은 상경부 교감신경절블록이 백서의 중대뇌동맥의 영구폐쇄로 인한 신경손상에서는 신경보호효과가 없고,<sup>17)</sup> 허혈/재관류로 인한 뇌손상에서는 허혈/재관류 이후 1일까지의 급성기 신경손상을 감소시킬 수 있음을 보고한 바 있으나<sup>18)</sup> 세포자멸사가 진행된 장기간의 추적관찰은 하지 못하였다.

이에 저자들은 중대뇌동맥의 허혈/재관류로 인한 뇌손상을 유발시킨 백서에서 국소마취제를 사용한 상경부교감신경절 블록이 신경손상 후 2주까지 장기간에 걸친 신경보호효과가 있는지 알아보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 동물의 처치

실험은 동물실험 윤리위원회의 승인을 얻어 시행하였으며, 동 위원회의 동물관리 규정을 준수하였다.

체중 270–320 g의 웅성 Sprague-Dawley 백서 80마리를 사용하였다. 실험용 백서들은 12시간 간격으로 명암이 조절되는 사육실에서 실험 당일까지 정상적으로 물과 먹이를 섭취하도록 하였다. 실험 동물군은 무작위로 40마리씩 대조군과 ropivacaine군으로 분류하였다.

실험에 필요한 백서는 복강 내로 zoletil 12.5 mg과 xylazine 3 mg을 주사한 후 목부위의 털을 제거하고 동물 고정대에 양와위로 고정하였다. 체온계를 직장 내로 거치시키고 가온패드를 이용하여 체온이 36.5°C 내외로 유지되도록 하였으며 시술 중 동물의 자발호흡은 적절히 유지되도록 하였다.

중대뇌동맥폐색을 위해 4-0 nylon monofilament (Johnson & Johnson, USA)의 끝부분을 가열하여 그 끝이 400 μm 두께의 봉형태가 되도록 하였다. 이때 봉의 두께는 scale loupe를 사용하여 측정하였다. 경부에 정중절개를 하고 해부현미경하에서 주위의 갑상선, 신경, 근막을 박리한 뒤 좌측 총경동맥을 내경동맥과 외경동맥의 분지점까지 노출시켰다. 외경동맥과 내경동맥의 원위부를 4–0 면봉합사를 사용하여 느슨하게 묶고 curved microvascular clip을 총경동맥에 거치한 뒤 외경동맥을 절개하였다. 절개한 틈으로 준비해 놓은 4–0 nylon monofilament 봉을 저항이 느껴질 때까지 20–21 mm 정도 삽입하였다.

중대뇌동맥의 수술조작 후 대조군은 투약을 하지 않았으며 ropivacaine군은 혈류 차단 직전과 1시간 후 0.75% ropivacaine (Naropine<sup>®</sup>, AstraZeneca, UK) 30 μl를 상경부교감신경절 부위에 도포하였다. 시술 후 피부를 일부 봉합하고 중대뇌동맥에 거치하였던 4–0 nylon monofilament 봉을 2시간 후 외경동맥이 찢어지지 않도록 조심스럽게 바깥쪽으로 당겨 놓고, 총경동맥에 있는 microvascular clip을 제거하여 중대뇌동맥을 재관류시켰다.

### 2. 신경학적 점수 측정

뇌손상 1, 3, 7, 14일 후에 생존한 백서의 신경학적 점수를 확인하였다. 신경학적 점수는 정상을 0점, 꼬리를 잡아 들어올렸을 때 반대편 앞다리를 구부리는 경우 1점, 반대편 앞다리의 잡는 힘이 감소한 경우를 2점, 스스

로 모든 방향으로의 이동이 가능하나 꼬리를 잡아당길 때 반대편으로 도는 경우를 3점, 가만히 두었을 때도 반대편으로 도는 행동을 보이는 경우를 4점으로 하였다.<sup>19)</sup>

### 3. 경색면적의 측정과 뇌부종 관찰

신경학적 점수를 측정한 후 각 군에서 1, 3, 7, 14일에 무작위로 신경학적 점수가 중위수를 보이는 5마리를 선택하여 zoletil 12.5 mg과 xylazine 3 mg을 이용하여 마취시킨 후 단두하여 뇌를 신속히 적출하였다. 적출한 뇌는 관측면을 따라 2 mm 간격으로 절단하였다.

중대뇌동맥이 분지하는 지점으로부터 전두엽 방향으로 2 mm 간격으로 절단된 조직을 생리 식염수에 녹인 2% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride에 37°C에서 30분간 담가 염색하고 10% phosphate-buffered formaline을 이용해 4°C에서 고정시켰다. 경색부위의 면적은 image analysis system (Window version, Image J, NIH)을 이용해 분석하였고, 경색의 비율은 경색된 면적을 동측 뇌반구의 전체 면적으로 나누어 환산하였다. 경색부위의 뇌부종 형성 정도는 같은 절단면 내의 양쪽 대뇌반구의 면적 비로 계산하였다.

### 4. 자멸세포 계수

뇌손상 후 1일과 3일에 각 군의 경색면적과 뇌부종을 관찰하였던 개체의 뇌조직에서 중대뇌동맥이 분지하는 지점에 4 μm 두께의 절편을 만들어 terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) 염색을 하고 caspase-3 활성을 조사하였다. 절편을 paraffin으로 처리하고 apoptosis detection kit (QIA33, Oncogene, Boston, USA)를 사용하여 TUNEL 염색을 시행하였다. Phosphate buffered saline에 들어 있는 4% formaldehyde에 15분간 상온에서 담가 고정하였으며 tris buffered saline (TBS)으로 7분간 2번 세척하였다. Proteinase K 용액에 10분간 상온에서 배양하였다가 TBS에 세척한 조직을 다시 3% 과산화수소에 상온에서 5분간 처리한 뒤 TBS로 세척하고 TdT labeling reaction mixture에서 즉시 배양한 후 parafilm으로 덮고 humidified chamber에 넣어 37°C에서 90분간 배양하였다. 이를 TBS에 세척하고 stop/wash buffer에 넣어 30분간 처리한 뒤 TBS로 세척하였다. 마지막으로 증류수 용액으로 세척을 하고 에탄올과 xylene에 담그고 hematoxylin으로 대비 염색을 한 후 광학 현미경으로 관찰하였다.

TUNEL 양성 세포의 수는 국소 허혈/재관류를 시행한 반구의 이마-마루피질(fronto-parietal cortex; 국소 허혈의

경계영역)과 꼬리조가비핵(caudoputamen; 국소 허혈의 중심영역)에서 1 mm<sup>2</sup>씩 3곳을 임의로 선정하여 측정 후 중위수를 취하였다. 세포질이 갈색으로 질게 염색되어 둥글게 응축된 모양을 한 것을 자멸세포로 간주하였다.

Caspase-3 활성을 보기 위하여 Signal Stain<sup>®</sup> Cleaved Caspase-3 (Asp 175) IHC kit (cell signal technology<sup>®</sup>, USA)를 사용하여 immunohistochemical analysis를 시행하였다. Paraffin 처리된 조직을 xylen을 이용하여 deparaffinization 시킨 후, 에탄올과 증류수로 탈수시켰다. 0.01 M의 sodium citrate buffer (pH 6.0)에 조직을 담그고 15분간 끓인 후 30분간 식혔다. 여기에 peroxidase quench용액을 떨어뜨리고 증류수와 phosphate buffered saline (PBS)으로 씻어내고 blocking 용액을 떨어뜨린 후 primary antibody와 negative control을 처리하여 24시간 뒤 PBS로 씻어냈다. Biotinylated secondary antibody를 슬라이드 위에 떨어뜨리고 30분 후에 PBS로 씻어낸 뒤 reagent A와 B를 섞어서 만든 AB reagent를 떨어뜨렸다. 준비된 기질을 증류수와 섞어서 substrate-chromagen을 만들어 슬라이드에 떨어뜨린 후 슬라이드가 적갈색이 될 때까지 기다린 다음 hematoxylin을 이용하여 대비 염색을 하였다. 이후 에탄올과 xylen을 이용하여 탈수시키고 고정액으로 고정시켰다.

Caspase-3 활성은 TUNEL 염색과 같이 이마-마루 피질과 꼬리조가비핵 부위에서 각각 3군데에서 관찰하였다.

### 5. 통계적 처리

통계분석은 Sigma stat (version 2.03, Stat software, USA) 프로그램을 사용하였고, 자료는 중위수(사분위수)로 나타내었다. 대조군과 실험군 간의 사망률과 신경학적 점수의 비교는 Chi-square 검증을 하였고, 경색과 부종면적, TUNEL과 caspase-3 활성세포의 갯수는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. P 값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 사망률

신경손상 1일 후 ropivacaine군의 사망률은 대조군보다 낮았으나( $P < 0.05$ ) 3, 7, 14일에는 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

**Table 1.** Death Rate

|        | Control (n = 40) | Ropivacaine (n = 40) |
|--------|------------------|----------------------|
| Day 1  | 12 (30)          | 5 (12.5)*            |
| Day 3  | 4 (10)           | 3 (7.5)              |
| Day 7  | 1 (2.5)          | 1 (2.5)              |
| Day 14 | 1 (2.5)          | 0                    |
| Total  | 18 (45.0)        | 9 (22.5)             |

Values are number of animals (%). \* $P < 0.05$  compared with the control group.

**Table 2.** Neurologic Scores

|        | Control |          | Ropivacaine |           |
|--------|---------|----------|-------------|-----------|
|        | n       | NS       | n           | NS        |
| Day 1  | 28      | 3 (3, 4) | 35          | 3 (3, 3)* |
| Day 3  | 19      | 2 (2, 3) | 27          | 2 (2, 3)  |
| Day 7  | 14      | 1 (1, 1) | 21          | 1 (1, 1)  |
| Day 14 | 8       | 1 (1, 1) | 16          | 1 (1, 1)  |

Values are median (interquartile ranges), n: number of animals, NS: neurologic score. \* $P < 0.05$  compared with the control group.

**2. 신경학적 점수**

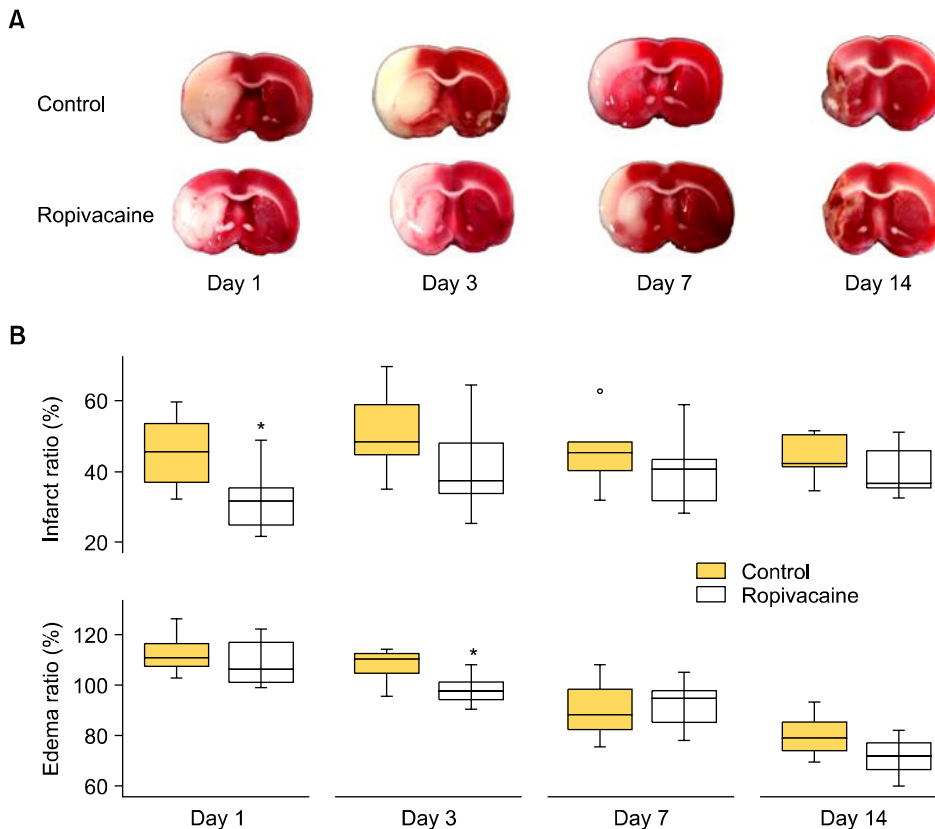
신경손상 후 관찰한 신경학적 점수는 1일에 ropivacaine 군이 대조군보다 낮았으나( $P < 0.05$ ) 나머지 기간에는 차이가 없었다(Table 2).

**3. 뇌경색과 부종 형성정도 비교**

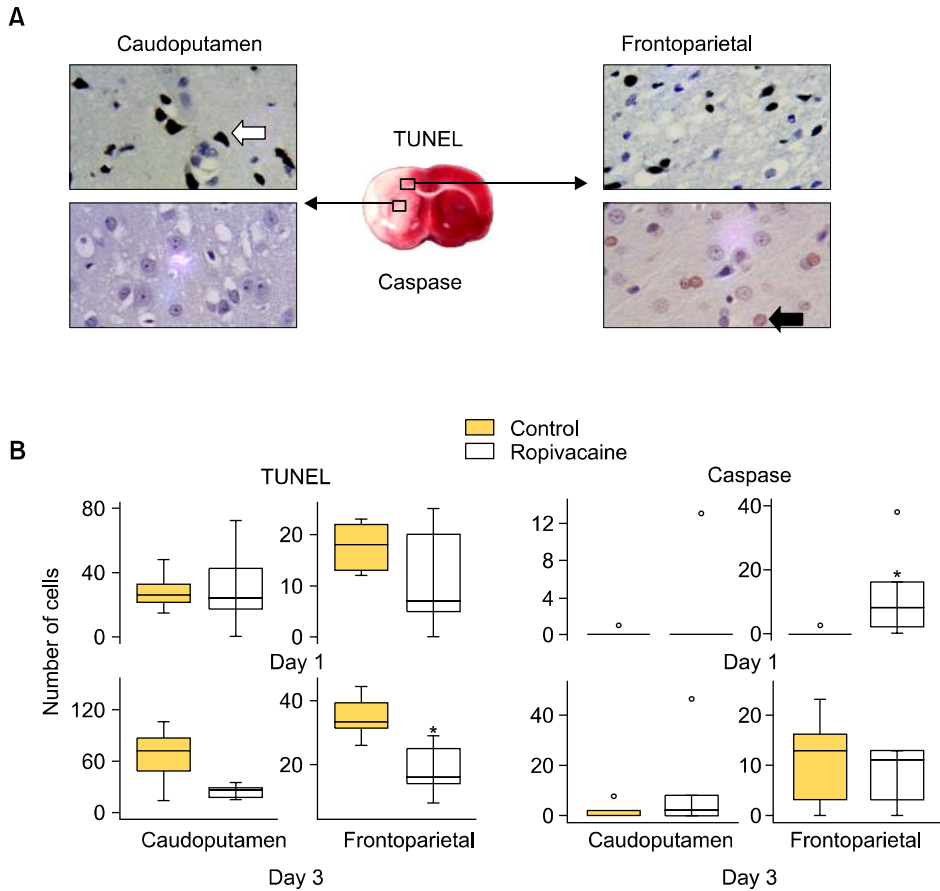
뇌경색 면적은 ropivacaine군에서 손상 1일 후에 유의하게 낮았으나( $P < 0.05$ ) 나머지 기간에는 두 군 간 차이가 없었고, 뇌부종 면적은 뇌허혈/재관류 3일 후 ropivacaine군에서 감소하였으나( $P < 0.05$ ) 나머지 기간에서는 차이가 없었다(Fig. 1).

**4. 자멸세포수**

세포자멸사를 시사하는 TUNEL 양성 세포수는 허혈/재관류 손상 후 3일에 ropivacaine군이 이마-마루피질 부위에서 대조군에 비해 감소하였으나( $P < 0.05$ ) 1일에는 차이가 없었고, 꼬리조가비핵 부위에서도 두 군 간 차이가 없었다. 또 caspase-3 활성을 보인 세포수는 허혈/재관류 손상 1일 후에 ropivacaine군의 이마-마루피질에서 대



**Fig. 1.** Evolution of infarction after transient focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. (A) Representative images of 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride stained sections from animals of control and ropivacaine group at 1, 3, 7, 14 days after focal cerebral ischemia/reperfusion injury are shown. A well defined pale and collapsed area, considered to be infarction, is seen in the left hemisphere. (B) Infarct ratios and edema ratios, measured at 1, 3, 7, 14 days after cerebral ischemia/reperfusion injury, were calculated as the percent of the size of the infarcted hemisphere/ipsilateral total hemisphere. The boxes are interquartile ranges and error bars are 10th and 90th percentiles. \* $P < 0.05$  compared with the control group. °: extreme cases over 3 times of each box value.



**Fig. 2.** Apoptotic cells of caudoputamen and frontoparietal cortex at 1 and 3 days after transient focal cerebral ischemia/reperfusion in rats. (A) Representative images of terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) and caspase-3 stained sections obtained from the control rat brain at 3 days after transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury are shown. TUNEL positive (white arrow) and caspase-3 positive (black arrow) cells are shown. Original magnification  $\times 400$ . (B) The number of TUNEL and caspase-3 positive cells at the caudoputamen and frontoparietal cortex following 1 and 3 days after cerebral ischemia/reperfusion injury. The boxes are interquartile ranges and error bars are 10th and 90th percentiles. \* $P < 0.05$  compared with the control group. °: extreme cases over 3 times of each box value.

조군에 비해 유의하게 증가하였으나( $P < 0.05$ ) 3일 후에는 차이가 없었고 꼬리조각비핵에서도 차이가 없었다 (Fig. 2).

**고찰**

Ropivacaine을 사용한 상경부 교감신경절 블록은 백서의 중대뇌동맥의 허혈/재관류로 인한 신경손상 1일 후 사망률과 경색면적 및 3일 후의 뇌부종을 감소시켰다. 또 허혈손상의 경계부에 해당하는 이마-마루피질에서 세포자멸사로 보이는 TUNEL 양성세포수가 신경손상 3일 후에 감소하였다. 그러나 caspase-3 활성세포수는 신경손상 1일 후에 대조군에 비해 오히려 증가한 결과를 나타내었다. 이는 상경부 교감신경절 블록으로 중대뇌동맥의 허혈/재관류로 인한 초기 손상이 감소될 수 있음을 시사한다.

대뇌 혈관은 교감신경계의 지배를 받으며, 주로 상경부 교감신경절에 의해 이루어지고 별신경절과 intrinsic central adrenergic pathway도 일부 관여한다고 한다.<sup>20,21)</sup>

뇌외혈관은 상경부 교감신경절로부터 기인한 신경의 지배를 받지만 대뇌혈관이 뇌실질내로 들어가면 피질밑으로부터 기인한 신경의 지배를 받게 되며 혈관주위 신경에서 분비되는 신경전달물질 또는 그 매개체에 의해 조절된다.<sup>22)</sup> 대뇌혈류의 자가조절 기전 중에서 교감신경계의 역할을 규명한 연구는 많지 않으나 교감신경에 의한 대뇌혈류의 변화를 관찰한 보고들도 많다. 경부교감신경 블록은 지주막하 출혈 후 발생하는 뇌혈관연축의 치료에 도움이 되었다는 보고가 있으며,<sup>23,24)</sup> 대뇌혈관긴장을 감소시키고, 대뇌관류압을 증가시키며, 건강한 사람에서 국소대뇌혈류를 증가시켰다는 보고가 있다.<sup>25)</sup> 또 경부 교감신경절 블록의 일종인 별신경절블록에 의해 대뇌혈류의 변화없이 산화 헤모글로빈의 용적이 증가함으로써 대뇌의 산소공급이 증가된다는 보고도 있다.<sup>26)</sup> 그러나 Zhang과 Levine은<sup>27)</sup> 기립자세를 취할 때 일어나는 대뇌혈관의 수축현상은 자율신경절블록을 행하여도 소실되지 않는다고 하며 기립성 저혈압으로 인한 실신은 교감신경의 혈관수축작용보다는 동맥의 맥박압(pulse pressure)과 박동혈류(pulsatile blood flow)의 감소에

기인하기 때문에 교감신경의 대뇌혈류 조절효과는 미미하다고 하였다. 또 Reis 등은<sup>28)</sup> 실험동물의 꼭지핵(fastigial nucleus)을 전기적으로 자극하면 중대뇌동맥의 영구 허혈로 인한 변연부의 뇌손상을 감소시켜 경색면적을 줄일 수 있다고 하며 이는 대뇌포도당이용과 대뇌혈류의 증가 혹은 평균동맥압의 증가와 무관하게 나타나는 신경인성 신경보호(neurogenic neuroprotection)라고 하였다. 이와 같이 대뇌혈류를 조절하는 교감신경의 허혈뇌손상에 대한 뇌보호효과에 대해서는 논쟁의 소지가 많으나 혈전색전증이나 혈관연축에 의한 뇌손상에 대해서는 교감신경절블록이 유용하게 사용될 수 있다는 가능성이 제시되고 있다.<sup>8)</sup>

대뇌혈류가 일시적인 허혈과 재관류로 인한 신경세포 손상의 양상을 TUNEL staining과 전자현미경을 통해 연구한 Wei 등의<sup>29)</sup> 보고에 의하면 신경세포의 손상은 허혈 중심부의 괴사성 변화와, 경계영역의 괴사와 세포자멸사가 동시에 나타나는 혼성사망(hybrid death)의 형태로 관찰된다. 본 연구에서 ropivacaine을 이용한 상부교감신경절 블록을 시행한 군에서 허혈손상의 중심부위인 꼬리조가비핵 부위에서는 TUNEL 양성세포의 개수가 대조군과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 경계부위인 이마-마루피질 부위에서는 ropivacaine군의 양성세포수가 유의하게 감소한 것은 이러한 괴사성 사망이 감소한 것을 보여준 것이라 할 수 있다. 또한 초기 사망률과 경색면적의 감소 그리고 낮은 신경학적 점수도 대뇌혈류의 증가와 혈관긴장 감소를 통한 경계부위의 측부혈행 공급에 영향을 주어 신경세포의 괴사성 사망이 감소한 결과로 생각된다.

활성화된 caspase-3를 이용한 immunostaining은 조직의 세포자멸사를 검출하는데 널리 사용되는 방법으로, 초기 허혈손상의 중심부위에서 caspase-3 활성세포가 거의 검출되지 않았다는 사실은 허혈과 재관류로 인한 신경세포의 손상의 기전이 주로 괴사에 의한 것임을 보여주는 것이라 할 수 있다. 손상의 경계부위인 이마-마루피질에서는 초기 caspase-3 활성세포수가 대조군과 ropivacaine군 간의 차이를 보이는데, 대조군에서는 중심영역과 마찬가지로 caspase-3 양성세포를 찾아볼 수 없었으나, ropivacaine군에서는 통계학적으로 유의하게 그 수가 많았다. 이는 ropivacaine을 이용한 상부교감신경절 블록이 손상 초기 경계영역에서 괴사성 변화를 억제하는 효과가 있지만 다양한 세포자멸사 과정 중 미소체 손상과 자유기 등에 의해 매개되는 caspase pathway는<sup>30,31)</sup> 차단하지 못하며 오히려 이 계로를 통한 손상은 심화될

수 있음을 반영하는 것이라 할 수 있다.

시간에 따른 뇌부종의 정도가 대조군과 ropivacaine군 간에 뚜렷한 차이가 없었던 것은 중대뇌동맥폐색 이후 1-2시간 이내에 신경계의 말초혈관과 혈뇌장벽의 파괴에<sup>32,33)</sup> 대한 보호 효과가 없었기 때문이라 생각된다.

따라서 ropivacaine을 이용한 상부교감신경절 블록은 대뇌의 허혈/재관류로 인한 신경손상 후 3일 이내의 사망률을 낮추고 신경학적 점수 개선 및 경색면적을 감소시켰으므로 허혈/재관류 손상으로 인한 초기의 뇌손상을 감소시키는 효과가 있었으나, 세포자멸사로 인한 이차 손상에는 영향을 미치지 않았다. 그러므로 경부교감신경절 블록은 뇌혈관질환에서 초기손상을 예방하기 위한 목적으로 임상적 적용이 가능할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- Schatlo B, Pluta RM: Clinical applications of transcranial Doppler sonography. *Rev Recent Clin Trials* 2007; 2: 49-57.
- Morrish W, Grahovac S, Douen A, Cheung G, Hu W, Farb R, et al: Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1911-6.
- Michel P: Introduction to stroke and its management. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(Suppl 2): 1-10.
- Rami A, Agarwal R, Spahn A: Synergetic effects of caspase 3 and mu-calpain in XIAP-breakdown upon focal cerebral ischemia. *Neurochem Res* 2007; 32: 2072-9.
- Lukic-Panin V, Kamiya T, Zhang H, Hayashi T, Tsuchiya A, Sehara Y, et al: Prevention of neuronal damage by calcium channel blockers with antioxidative effects after transient focal ischemia in rats. *Brain Res* 2007; 1176: 143-50.
- Amantea D, Spagnuolo P, Bari M, Fezza F, Mazzei C, Tassorelli C, et al: Modulation of the endocannabinoid system by focal brain ischemia in the rat is involved in neuroprotection afforded by 17beta-estradiol. *FEBS J* 2007; 274: 4464-775.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L: Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 161-92.
- Treggiari MM, Romand JA, Martin JB, Reverdin A, Rufenacht DA, de Tribolet N: Cervical sympathetic block to reverse delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 961-7.
- Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y: Beta-adrenoreceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *Anesth Analg* 2006; 103: 658-63.
- Culmsee C, Junker V, Kremers W, Thal S, Plesnila N, Kriegstein J: Combination therapy in ischemic stroke: synergistic neuroprotective effects of memantine and clenbu-

- terol. *Stroke* 2004; 35: 1197-202.
11. Antier D, Franconi F, Sannajust F: Idazoxan does not prevent but worsens focal hypoxic-ischemic brain damage in neonatal Wistar rats. *J Neurosci Res* 1999; 58: 690-6.
  12. Harrell LE, Parsons DS, Kolasa K: Pro- and anti-apoptotic evidence for cholinergic denervation and hippocampal sympathetic ingrowth in rat dorsal hippocampus. *Exp Neurol* 2005; 194: 182-90.
  13. Dormer KJ, Foreman RD, Ohata CA: Fastigial nucleus stimulation and excitatory spinal sympathetic activity in dog. *Am J Physiol* 1982; 243: R25-33.
  14. Golanov EV, Zhou P: Neurogenic neuroprotection. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 651-63.
  15. Tuor UI: Local distribution of the effects of sympathetic stimulation on cerebral blood flow in the rat. *Brain Res* 1990; 529: 224-31.
  16. Cassaglia PA, Griffiths RI, Walker AM: Sympathetic nerve activity in the superior cervical ganglia increases in response to imposed increases in arterial pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1255-61.
  17. Kim HH, Leem JG, Shin JW, Shim JY, Lee DM: Superior cervical sympathetic ganglion block may not influence early brain damage induced by permanent focal cerebral ischemia in rats. *Korean J Pain* 2008; 21: 33-7.
  18. Lee AR, Yoon MO, Kim HH, Choi JM, Jeon HY, Shin JW, et al: Effect of superior cervical sympathetic ganglion block on brain injury induced by focal cerebral ischemia/reperfusion in a rat model. *Korean J Pain* 2007; 20: 83-91.
  19. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H: Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17: 472-6.
  20. Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA: Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986; 19: 695-708.
  21. Edvinsson L, Nielsen KC, Owman C, West KA: Evidence of vasoconstrictor sympathetic nerves in brain vessels of mice. *Neurology* 1973; 23: 73-7.
  22. Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1059-64.
  23. Gupta MM, Bithal PK, Dash HH, Chaturvedi A, Mahajan RP: Effects of stellate ganglion block on cerebral haemodynamics as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *Br J Anaesth* 2005; 95: 669-73.
  24. Umeyama T, Kugimiya T, Ogawa T, Kandori Y, Ishizuka A, Hanaoka K: Changes in cerebral blood flow estimated after stellate ganglion block by single photon emission computed tomography. *J Auton Nerv Syst* 1995; 50: 339-46.
  25. Gotoh F, Fukuuchi Y, Amano T, Tanaka K, Uematsu D, Suzuki N, et al: Comparison between pial and intraparenchymal vascular responses to cervical sympathetic stimulation in cats. Part 1. Under normal resting conditions. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 342-7.
  26. Yokoyama K, Kishida T, Sugiyama K: Stellate ganglion block and regional cerebral blood volume and oxygenation. *Can J Anaesth* 2004; 51: 515-6.
  27. Zhang R, Levine BD: Autonomic ganglionic blockade does not prevent reduction in cerebral blood flow velocity during orthostasis in humans. *Stroke* 2007; 38: 1238-44.
  28. Reis DJ, Golanov EV, Galea E, Feinstein DL: Central neurogenic neuroprotection: central neural systems that protect the brain from hypoxia and ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 835: 168-86.
  29. Wei L, Ying DJ, Cui L, Langsdorf J, Yu SP: Necrosis, apoptosis and hybrid death in the cortex and thalamus after barrel cortex ischemia in rats. *Brain Res* 2004; 1022: 54-61.
  30. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, et al: Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000; 179: 1-33.
  31. Piantadosi CA, Zhang J: Mitochondrial generation of reactive oxygen species after brain ischemia in the rat. *Stroke* 1996; 27: 327-31.
  32. Okada Y, Copeland BR, Fitridge R, Koziol JA, del Zoppo GJ: Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994; 25: 1847-53.
  33. Abumiya T, Lucero J, Heo JH, Tagaya M, Koziol JA, Copeland BR, et al: Activated microvessels express vascular endothelial growth factor and integrin alpha(v)beta3 during focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 1038-50.