

# PET과 SPECT에서 나타나는 뇌허혈후 과관류

영남대학교 부속병원 핵의학과

조 인 호

## Cerebral Postischemic Hyperperfusion in PET and SPECT

Ihnho Cho, M.D., Ph.D.

*Department of nuclear medicine, Yeungnam university hospital, Taegu, Korea*

### Abstract

Cerebral post-ischemic hyperperfusion has been observed at the acute and subacute periods of ischemic stroke. In the animal stroke model, early post-ischemic hyperperfusion is the mark of recanalization of the occluded artery with reperfusion. In the PET studies of both humans and experimental animals, early post-ischemic hyperperfusion is not a key factor in the development of tissue infarction and indicates the spontaneous reperfusion of the ischemic brain tissue without late infarction or with small infarction. But late post-ischemic hyperperfusion shows the worse prognosis with reperfusion injury associated with brain tissue necrosis. Early post-ischemic hyperperfusion defined by PET and SPECT may be useful in predicting the prognosis of ischemic stroke and the effect of thrombolytic therapy. (Korean J Nucl Med 2001;35:343-351)

**Key Words** : cerebral post-ischemic hyperperfusion, PET, SPECT

### 서 론

조기 뇌허혈후 과관류는 동물을 이용한 허혈성 뇌경색 모델에서 오래 전부터 보고되어 왔으며, 막힌 뇌혈관의 재개통과 뇌조직의 재관류를 나타내는 효과적인 표지자로서 알려져왔다.<sup>1-3)</sup> 이러한 조기 뇌허혈후 과관류는 심한 허혈로 인하여 혈관자동조절능이 손상된 뇌혈관으로 혈류가 다시 재개되어

뇌조직으로 재관류가 일어나서 발생한다. 그러므로 과관류는 임상에서 여러 번의 영상검사를 하지 못하는 경우에 뇌허혈후 재관류의 유용한 표지자로 사용할 수 있다. 그러나, 재관류된 뇌조직에서 나타나는 과관류가 뇌조직에 유리한지 해로운지는 아직 분명하지 않다. 막힌 뇌혈관의 재개통에 대한 의문은 조기 자연적인 재관류가 인간의 허혈성 뇌경색에서 뇌조직 손상을 유발하여 임상적인 예후를 나쁘게 만드는 것은 아닌가 하는 것이다. 이에 대하여 Xe-133 SPECT (single photon emission computed tomography) 혹은 Tc-99m HMPAO SPECT를 사용한 여러 연구에서는 서로 모순된 결과를 보이고 있다. 최근 많이 이용되고 있는 가장 발달된 영상기 기인 PET (positron emission tomography)은 삼차원적인 영상을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 정량화된

Received 00. 00, 2001; accepted 00 00, 2001

Corresponding Author:

Ihnho Cho, Yeungnam University Hospital  
317-1 Daemyungdong, Namgu, Taegu, 705-717, Korea  
Tel: 82-53-620-3078, Fax: 82-53-651-7415  
E-mail: ihcho@med.yu.ac.kr

뇌혈류량, 뇌혈액량, 뇌산소대사량, 산소추출률을 구할 수 있고, 이들과 조직학적인 변화양상 및 임상 결과를 함께 비교할 수 있기 때문에 뇌허혈시에 발생하는 병리생리학적 변화를 조사하는 가장 이상적인 방법이라고 할 수 있다.<sup>4)</sup> 이 글에서는 인간과 실험동물을 대상으로 이루어진 SPECT와 PET을 이용한 뇌허혈후 과관류의 연구결과에 대하여 조사하여 그 병리생리학적인 변화와 함께 임상에서 어떻게 적용할 수 있는지를 알아보았다.

### 허혈후 과관류

과관류를 엄격하게 정의한다면 뇌동맥 폐색전의 뇌혈류와 비교해서 폐색후의 뇌혈류가 더 증가하는 것이다. 그러나 이러한 정의는 임상에서 뇌경색 환자를 대상으로 적용하기에는 뇌경색이 발생하기 전의 뇌혈류량을 측정할 수 없기 때문에 사실상 불가능하다. 또한 실험동물에서도 이 정의를 사용하기에는 혈액내 이산화탄소와 산소분압이나 헤마토크리트 및 실험동물의 각성상태 등과 같은 일반적인 생리적인 요인들의 변화로 인하여 뇌혈류량이 측정할 때마다 달라지기 때문에 뇌허혈 전후를 비교하는 검사는 신뢰할 만하지 못하다. 그러나 단층촬영과 실험동물에서 자가방사기록법이 가능하게 되면서 과관류는 뇌허혈이 발생한 대뇌반구의 뇌혈류가 정상인 반대측 대뇌반구의 뇌혈류보다 증가한 경우라고 정의되어질 수 있게 되었다.<sup>5)</sup> 모든 대뇌는 양쪽 반구가 같이 자극을 받고 비슷하게 반응을 하므로 이러한 과관류의 정의는 타당하다고 생각된다.

허혈후 과관류에 대한 연구는 1950년대부터 시작되었다. 1950년대에 Meyer 등은 원숭이의 중대 뇌동맥 폐색후에 경계부위에서 조직의 산소장력이 증가하고, 재관류후에는 광범위한 부위에서 비정상적으로 높은 산소가 혈액 내에 지속되는 것을 관찰하였다. Lassen<sup>6)</sup>은 1966년 란셋지에 그의 유명한 luxury perfusion syndrome에 대해서 기술을 하였다. 그는 이것을 뇌조직이 생존에 필요한 대사량보다 혈류량이 비정상적으로 과다한 것이라고 정의하였다. 이러한 뇌조직은 비정상적으로 낮은 뇌동맥 산소분압차를 보인다. 일반적으로 모든 조직에서

혈관 폐색의 일정 기간 후에는 혈류가 일시적으로 증가하는데, 이러한 현상이 뇌조직에서 특히 현저하다. 뇌조직의 경우에 저산소증후 반응성 충혈이 수 시간 지속하면, 뇌순환이 과다하게 관류하게 되어 뇌정맥혈에서의 산소분압이 높아져 아주 밝게 붉은 정맥혈을 보이는 luxury perfusion이 나타난다.

### SPECT에서의 뇌허혈후 과관류

Paulson 등<sup>7,8)</sup>은 증상발생후 36시간 이내에 single probe Xe-CBF와 뇌혈관조영술을 검사할 수 있었던 환자들을 조사한 결과, 조기 뇌허혈후 과관류가 뇌혈관조영술에서 중대뇌동맥이 막혀있던 7명 중 1명에서만 나타났으나, 뇌혈관조영술상에서 중대뇌동맥이 막혀있지 않았던 5명의 환자는 4명에서 조기 뇌허혈후 과관류가 보이는 것을 보고하였다. 뇌혈관조영술상에서 정상으로 보였던 환자의 일부는 한동안 신경학적 증상이 남아있었는데, 이것을 허혈성 심장병에서 기술되어진 심근기절과 같은 현상의 뇌기절인 것으로 설명하였다.

Olsen 등<sup>9)</sup>은 내경동맥에 제논을 주사하여 뇌혈류를 이차원적으로 조사하는 방법을 이용하여 증상이 발생한지 하루에서 4일 사이의 환자에서 국소적인 과관류가 흔히 발생하는 것을 보고하였다. 48시간이내인 급성기에는 과관류가 12명중 4명에서 나타났으나, 증상발생후 10시간째에는 단지 1명만이 발생하였고, 과관류 부위는 CT에서 나타난 뇌경색 부위와 일치 하였다. 이들은 조기 뇌허혈후 과관류가 뇌경색부위에서 보일수도 있고, 뇌경색이 없는 부위에서도 관찰된다고 보고하였다. 이들은 또한 뇌혈류 자동조절능을 조사하여, 뇌허혈발생후에 뇌경색으로 진행한 과관류 부위는 뇌혈류자동조절능이 심하게 손상되었으나, 뇌경색으로 진행되지 않았던 과관류 부위는 약간의 뇌혈류자동조절능 손상이 나타났다고 보고하였다. 그러나 이러한 연구에서 사용된 이차원적인 뇌혈류측정법으로는 뇌경색 부위와 과관류부위의 경계가 적절하게 판단될 수 없는 문제점이 있었다. Hartmann<sup>10)</sup>은 bilateral Xe-133 probe detector inhalation technique으로 일과성 뇌허혈발작이 있었던 환자들을 대상으로 조사

하여, 뇌허혈이 발생한 대뇌반구에서 조기 뇌허혈 후 과관류를 관찰하였다.

허혈성 뇌졸중의 급성기에 이루어진 Tc-99m HMPAO SPECT검사서 조기 뇌허혈후 과관류에 대한 보고가 흔하지는 않다. Baird 등<sup>11)</sup>은 170명의 허혈성 뇌졸중환자에서 증상발생후 48시간 이내에 Tc-99m HMPAO SPECT검사를 시행하여, 과관류를 6.5%에서 발견하였다고 보고하였다. 이들 과관류를 나타낸 환자는 모두 7-14일에 검사된 CT에서는 정상으로 나타났다. 뇌졸중 발생 6시간 이내의 검사에서 Shimosegawa 등<sup>12,13)</sup>은 후에 CT에서 뇌경색으로 증명된 부위에 과관류로서 Tc-99m HMPAO의 과도한 섭취를 관찰하였다. Shintani 등<sup>14)</sup>은 후기 MRI영상에서 작은 뇌경색이 발견된 중대뇌동맥영역에서 Tc-99m HMPAO의 과섭취를 보고하였다. 또한 다섯명의 현저히 위축된 결손 증후군(spectacular shringking deficit syndrome: 현저한 뇌반구 뇌졸중이 증상발생후 수시간에서 수일내에 단지 최소한의 결손만을 남기고 빠르게 회복하는 현상) 환자 중 한명에서 혈전용해요법 치료전 Tc-99m HMPAO SPECT에서 심한 관류저하가 보이고, 치료후 과관류를 보였으며, 이후 신경학적인 결손이 완전히 회복되고 CT에서 뇌경색이 발견되지 않았던 증례의 보고도 있다.<sup>15)</sup> Tc-99m HMPAO SPECT에서 뇌허혈발생후 나타나는 관류저하부위의 조기 재관류는 드문 예외가 있기는 하지만, 대개 임상적으로 좋은 결과를 나타낸다.<sup>16-18)</sup> 이러한 다양한 결과는 사용된 방사성의약품의 뇌조직내 과침착되는 대사변환이 조직 산성도와 같은 국소 생화학적 환경에 의하여 영향을 받을 수 있기 때문이다. 또한 사용된 Tc-99m HMPAO와 같은 방사성의약품은 뇌허혈장벽의 이동에 제한이 있기 때문에 혈류량이 아주 많은 경우에는 뇌섭취와 실제 뇌허혈량이 비례하지 않는다.<sup>19)</sup> 따라서 중등도나 경도의 과관류를 발견하는 민감도가 떨어질 수 있다. 이외에도 Tc-99m HMPAO는 Xe-133 SPECT에서 나타나는 과관류보다 훨씬 높은 과도한 섭취(hyperfixation)가 뇌조직외 부위에 일어날 수 있다.<sup>20)</sup> 이것은 아마도 파괴된 뇌허혈장벽을 통한 과도한 Tc-99m HMPAO의 섭취와 변형된 조직환경에 의

한 과도한 섭취의 결과일 것이다.<sup>21)</sup> 이러한 과도한 섭취는 Tc-99m HMPAO의 아급성기에 주로 보고되고 있으며, PET검사서 뇌허혈량은 증가하지만, 뇌산소대사량의 심한 저하를 보이는 luxury perfusion부위와 일치한다고 보고되고 있다.<sup>22)</sup> 또 하나의 뇌관류 영상을 얻는데 널리 사용되고 있는 Tc-99m ECD는 뇌관류보다는 세포기능을 반영하므로,<sup>23)</sup> 급성뇌경색에서 과섭취되는 현상이 발견되지 않는다.<sup>24)</sup>

### PET을 이용한 뇌허혈후 과관류의 연구

PET은 허혈성 뇌졸중의 복잡한 병리생리학적인 기전을 밝힐 수 있는 기기이지만,<sup>25)</sup> 이를 이용하여 뇌졸중 발생 후 48시간이내의 급성기에 검사를 한 연구는 많지 않다. 허혈성 뇌졸중의 아급성기에 PET을 이용한 연구에서는 뇌경색 발생 후 10-15일 까지 과관류가 관찰된다는 보고가 있다. 이러한 부위에서는 뇌허혈량이 증가되어 있는 반면에, 뇌산소추출률이 낮고, 뇌산소대사률은 현저히 저하되어 있어 luxury perfusion으로 생각되고, 대개 뇌조직 괴사가 뒤따르며, 나중에 CT나 MRI에서 뇌경색과 같은 구조적인 변화가 관찰된다.<sup>26-28)</sup> 고양이를 이용한 실험에서는 조직괴사 심부의 후기 과관류부위에는 신생혈관생성을 의미하는 모세혈관 밀도의 증가와 혈과내피세포의 비대가 나타난다.<sup>29)</sup>

조기 허혈후 과관류에 대한 연구로 Marchal 등<sup>30,31)</sup>의 연구가 있다. 이들은 허혈성 뇌졸중 발생 후 5-18시간사이에 PET검사를 할 수 있었던 18명의 환자 중 6명에서 뇌허혈부위에 뇌허혈량이 과다하게 증가하는 조기 허혈후 과관류를 관찰하고 보고하였다. 이러한 과관류부위는 산소대사율이 정상이거나 약간 저하되어 있었고, 신경학적 결손의 회복이 빠르고, 도플러 초음파 검사서 중대뇌동맥의 폐색이 나타나지 않았다. 또한 나중에 검사한 CT영상과 비교하여 보면, 국소적으로 뇌허혈량이 증가된 과관류부위는 주로 뇌피질부위에 병변이 있는 중대뇌동맥의 대부분의 영역으로 퍼져 있었으며, 작은 뇌경색이 심부에서 관찰되었고, 2명의 환자에서는 뇌경색부위가 전혀 관찰되지 않았으며, 뇌경

색부위와 과관류부위는 서로 겹쳐지지 않았다.

이를 결과로 Marchal 등<sup>30,31)</sup>은 뇌경색 발생후 5 시간에서 18시간사이에 관찰되는 과관류는 비가역적 뇌조직 손상이 없는 자연적으로 완전한 회복을 보이는 환자에서 나타나며, 이런 환자에서 뇌경색 부위는 아주 작거나 관찰되지 않는다고 하였다. 따라서 이러한 환자들은 뇌경색치료를 할 필요가 없고, 자연적인 뇌혈관 개통에 따른 재관류가 아주 일찍 발생하기 때문에 뇌허혈조직이 뇌경색으로 진행되는 것을 방지하는 것 같다고 추정하였다.

### 혈전용해요법 후 발생하는 뇌허혈후 과관류

Heiss 등<sup>32)</sup>은 증상 발생후 3시간 이내에 혈관내 혈전용해제로 치료한 여섯 명의 환자를 대상으로 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET 검사를 치료 전후에 시행하였다. 4명에서 허혈부위에 관류가 남아있었고, 1-3일 후에 재관류로 유발된 현저한 조기 허혈후 과관류를 관찰하였다. 이들 환자 모두에서 신경학적 결손이 완전히 회복되었고, 후에 뇌경색의 증거가 CT나 MRI에서 발견되지 않았다. 이와는 달리 두명의 환자에서는 뇌혈류량이 치료전에 현저히 감소되어 있었고, 치료후 재관류가 과관류없이 단지 허혈부위의 주변부에만 나타났으며, 시간이 지난 후에도 심각한 신경학적 결손이 회복되지 않았다. 이러한 결과들은 Marchal 등<sup>33)</sup>의 발견과 일치한다. 즉 조기 허혈후 과관류는 뇌혈관의 재개통으로 나타나고, 비가역적인 뇌손상을 피할 수 없을 정도로 뇌혈류가 저하된 뇌조직 부위에서는 관찰되지 않기 때문에, 조기 뇌허혈후 과관류는 임상 및 조직학적으로 좋은 예후를 보여주는 지표가 될 수 있다고 하였다.

### 뇌허혈후 과관류의 기전과 병리생리학적인 의미

조기 뇌허혈후 과관류를 유발하는 뇌혈관의 혈류 자동조절능의 일시적인 기능마비에 대한 정확한 기전은 여전히 알려져 있지 않다. 다만 포타슘, 브레디키닌, 아데노신, 아라키돈산, 산화질소 등과 같이 뇌허혈기간동안 분비되는 물질들이 모두 강력한 혈관확장제이다. 또한 축삭반사(axon-like reflex)를

통한 감각 신경펩티드의 유리와 뇌혈관을 둘러싸고 있는 무수신경(unmyelinated C fiber)에 의하여 신경성 혈관확장(neurogenic vasodilation)이 유발될 수도 있다.<sup>34)</sup>

조직의 과관류와 뇌실질 출혈이나 뇌부종의 발생이 어떤 관계가 있는지에 대해서도 고려되어야 한다. 이러한 합병증들은 현재 시행되고 있는 혈전용해요법에서 피할 수 없는 문제들이기 때문이다.<sup>35)</sup> 동물연구에서는 허혈기간동안에 뇌혈류가 심각하게 감소된 경우에 재관류로 인한 뇌허혈부위에서 뇌출혈과 뇌부종이 관찰되며,<sup>36-38)</sup> 인터루킨-1 $\beta$ , 인터루킨-6, 종양괴사인자- $\alpha$  및 혈소관 활성인자와 같은 세포독성 물질이나 사이토킨의 유리와 유해한 산화질소에 의한 이차적인 산화성 스트레스를 증가시키는 효과와 소교세포, 혈소관, 다핵구 백혈구에 의한 혈관내피세포의 손상이나 염증세포들의 침투 및 미세혈관의 기능마비와 같은 재관류 손상으로 불리워지는 변화가 동반된다.<sup>39,40)</sup> 그러나 뇌경색환자에서는 재관류손상의 직접적인 증거는 없다. 실험동물과 인간에서의 이러한 결과의 모순은 뇌동맥폐색후 재관류까지의 뇌허혈기간과 뇌동맥폐색동안의 뇌조직의 허혈정도가 관련이 있는 것 같다. 쥐나, 개, 비비와 같은 실험동물에서는 뇌동맥폐색후 조기 재관류가 신경학적인 결손의 회복과 함께 형태학적인 병변의 감소를 보인다.<sup>41-43)</sup> 인간에서도 중대뇌동맥기시부의 폐색후 조기개통은 뇌출혈이나 뇌부종의 악화를 유발시키지는 않는다.<sup>44-45)</sup> 이와는 달리 인간과 실험동물에서, 뇌혈류 장애가 파괴된 부위의 후기 재관류는 뇌출혈과 치명적인 뇌부종을 유발한다. 그러나 이러한 후기 재관류에 의한 합병증은 비가역적으로 손상된 뇌조직의 크기와 관련이 있고, 재관류의 정도와는 관련이 없다고 보고하고 있다.<sup>46)</sup> 따라서 뇌허혈발생 후 혈전용해요법에 의한 재관류는 허혈부위에 남아있는 뇌관류가 어떤 임계역치 이상이라면 해가 없다는 것을 의미한다.<sup>38,47)</sup> 그러나 어떤 역치 이하의 뇌관류상태에서 재관류시에 뇌출혈과 뇌부종이 발생할 수 있는지는 알려져 있지 않다. 이것이 사실이라면, 측부순환이 충분치 않은 환자에서는 재관류를 시키기 위한 혈전용해요법이 허혈발생 후 더 빠른 시기에 이루어져야 된다는 것을

가정할 수 있다. Ueda 등<sup>48)</sup>은 동맥내 혈전용해요법 후에 뇌출혈이 발생한 환자는 어떤 역치이하로 치료된 뇌관류가 저하된 경우라고 보고하였다. 그러나 이러한 합병증들은 치료받지 않은 영구적인 뇌동맥 폐색환자에서 발생할 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이기 때문에 위의 사실들에 대한 증거는 연구가 좀 더 이루어져야 할 것이다.<sup>49)</sup>

**실험고양이에서 일시적 중대뇌동맥폐색으로 인한 뇌허혈후 과관류**

Heiss 등<sup>38)</sup>은 고양이에서 일시적인 중대뇌동맥 폐색후에 관찰 된 과관류에 대한 중요한 연구를 시행하였다. 이들은 인간에서 나타나는 뇌졸중의 임상상과 아주 비슷하게 디자인하기 위하여, 마취된 고양이들을 30분, 60분 120분 동안 중대뇌동맥 폐색을 유발시켰고, PET을 사용하여 뇌허혈동안과 뇌혈관 개통 후 24시간까지 뇌혈류량과 뇌대사 지표들을 측정하였다.

이들의 연구결과에서, 30분동안 중대뇌동맥 폐색을 시행하고 재관류를 시켰던 모든 고양이가 실험기간동안 생존하였다. 그리고 재관류후에 일시적인 반응성 과관류가 나타났고, 뇌혈류의 빠른 정상화와 함께 조직학적인 검사에서 뇌경색이 관찰되지 않았다. 중대뇌동맥 폐색을 60분과 120분동안 시행한 군에서는 과관류의 정도가 폐색후 허혈의 정도와 관계가 있었고, 다양한 크기의 피질 및 피질하 경색이 관찰되었다. 그리고, 실험고양이의 50%만이 허혈기간동안 생존하였다. 실제로 뇌부종으로 죽은 고양이들은 살아남은 것들보다 과관류 시기동안 더 많은 뇌혈류량을 보였지만, 통계적으로 차이는 없었다. 재관류후에 중등도의 과관류는 뇌혈류량의 증가가 허혈전 대조 뇌혈류량의 125%를 넘지 않았으며, 이보다 많은 과관류가 일어나면 큰 뇌경색과 뇌부종으로 조기사망이 유발되었다. 그러나 이 연구에서 과관류 정도와 허혈 정도와는 분명한 관계가 있기 때문에 과관류가 심할수록 결과가 더 나쁘다고 결론을 내릴 수는 없다. 또한 심한 뇌부종도 과관류가 심해서가 아니라, 손상된 뇌혈관에서 재관류가 일어났기 때문으로 추정할 수도 있다. 이들

은 허혈후 재관류가 심하지 않고, 단기간동안만 발생한 경우는 후기 대사이상이나 뇌경색의 크기가 작다고 결론지었다. 이 외에도 중대뇌동맥을 인위적으로 재개통시켜 뇌허혈부위를 재관류시키더라도, 이미 비가역적으로 손상된 뇌조직을 살릴 수는 없으며, 단지 부종에 의한 부가적인 뇌손상만 유발할 수 있다고 하였다. 그리고 뇌부종은 아마도 마비된 뇌혈관으로 지속적이고 심각한 과관류에 의하여 악화된다고 추정하였다.

결론적으로, 30분간의 중대뇌동맥 폐색을 시행한 고양이들은 허혈을 잘 견디고, 실험기간동안 100%의 생존률을 보였으며, 결과도 좋아서, 이 때 발생한 과관류는 전혀 해롭지 않았다. 그러나 60분이상 중대뇌동맥 폐색을 시행한 고양이의 생존률은 50%로 이 때 발생한 과관류는 유해한 것으로 나타났다. 따라서 전자는 뇌경색환자의 조기 허혈후 과관류를 설명하고, 후자는 아급성기 이후에 나타나는 허혈후 과관류로 luxury perfusion을 나타내는 것으로 가정할 수 있다.

**실험고양이에서 영구적인 중대뇌동맥 폐색동안의 과관류**

영구적인 중대뇌동맥 폐색동안에 과관류는 막힌 혈관의 확장과 허혈부위의 압력차에 의한 측부순환의 개통과 확장으로 설명될 수 있다. Heiss 등<sup>50)</sup>은 6마리의 고양이에서 영구 중대뇌동맥을 폐색시키고 다양한 혈액학적인 지표와 대사 변화들을 PET으로 24시간동안 측정하였다. 모든 대상고양이에서 중대뇌동맥 폐색은 바로 동측 대뇌반구의 뇌혈류량을 대조치의 30%까지 저하 시켰고, 효과적인 측부순환에 의한 과관류가 허혈부위의 주위에 발생하였다. 이러한 과관류는 일시적으로 나타났고, 심지어 반대측 대뇌에서도 관찰이 되었는데, 아마도 이것은 과관류가 국소허혈과 관계가 없는 것임을 반영하는 것일 수도 있다.

펜토바비탈로 마취된 고양이에서 시행된 좀더 초기의 연구에서<sup>5,29)</sup> 허혈이 발생한 대뇌반구의 과관류가 폐색후 이틀 이내에 7마리의 대상고양이중 6마리에서 관찰되었으며, 조직학적으로 과관류가 발

생한 뇌조직에는 경미한 병리학적인 변화가 관찰되었으나, 폐색 후 8일이나 15일에 조사된 고양이에서는 회백질의 과관류부위가 조직학적인 변화를 보여주지 않았다고 보고하고 있다. 아마도 이것은 과관류 부위가 중대뇌동맥 폐색에 의하여 허혈이 일어난 부위의 주변부를 의미할 수 있다. 이 연구에서 과관류는 뇌부종이나 뇌출혈변화와 관련되지 않았다. 백질에서는 단지 한 마리에서 폐색 후 15일에 과관류가 관찰되었고, 신생혈관생성과 같이 동반된 조직괴사부위와 일치하였다. 그러므로 비교적 실제 허혈성 뇌손상이 있으나, 분명한 경색이 발견되지 않는 과관류는 뇌혈관 반응성이 손상된 허혈부위의 뇌혈류 증가를 나타내는 반응성 충혈을 의미한다고 할 수 있다. 그러나 전뇌동맥이 혈류를 공급하는 부위에서 관찰되는 병리학적인 변화가 없는 과관류는 정상부위와 허혈부위 사이의 압력차로 인한 측부순환을 통한 혈류의 증가에 기인한다. Yamaguchi 등<sup>29)</sup>은 뇌경색발생과 연관된 허혈후 과관류의 의미를 밝히지는 못했지만, 허혈후 과관류가 만약 충분히 일찍 발생하여 정상적인 신경세포의 기능을 보존할 수 있도록 허혈조직으로부터 산성 대사물을 제거하고 충분한 산소와 당을 공급한다면 뇌조직의 회복에 도움이 될 수 있다고 가정하였다.

### 실험원숭이에서 관찰된 뇌허혈후 과관류

고양이의 중대뇌동맥 폐색과 달리 비비에서 국소 뇌허혈 모델은 작은 경색을 초래하므로 뇌경색의 급성기, 아급성기 및 만성기에 PET 검사가 비비를 대상으로 시행될 수 있다고 하며,<sup>51,52)</sup> 인간이 아닌 영장류에서도 중대뇌동맥 폐색동안에 일어나는 자연적인 재관류가 때때로 관찰되기도 한다.<sup>42)</sup> 비록 이 때 관찰되는 뇌혈류량이 결코 반대측 대뇌반구의 뇌혈류량보다는 증가하지않아서 실제 과관류라고 할 수 없지만, 이러한 부위는 중대뇌동맥과 전뇌동맥의 경계부위에 나타나고 MRI에서 뇌경색이 발견되지 않아서, 좋은 예후와 관련이 있는 것 같다. 이런 자연적인 과관류는 단지 측부순환의 개통과 관련이 있다고 추정된다.

최근에 Takamatsu 등<sup>53)</sup>은 원숭이를 대상으로 일시적인 중대뇌동맥 폐색군과 지속적인 군으로 나누어 PET으로 뇌혈류량, 뇌산소추출률, 및 뇌산소대사율을 조사하였다. 3시간동안 일시적으로 중대뇌동맥을 폐색시키고 재관류시킨 군에서 일시적으로 허혈후 과관류가 나타났고, 과관류부위는 뇌혈류량 증가와 함께 뇌산소추출률과 뇌산소대사율의 저하를 보였고 조직검사서 뇌피질괴사가 관찰되었다고 보고하였다. 이러한 결과는 뇌경색 환자의 아급성기에 발견되는 뇌혈류량의 증가와 뇌산소대사율의 저하로 나타나는 luxury perfusion으로 생각된다.

## 결 론

SPECT와 PET에서 나타나는 뇌허혈후 과관류는 허혈성 뇌졸중의 예후를 알 수 있는 중요한 표지자이다. 허혈성 뇌졸중환자에서 뇌허혈후 재관류가 조기에 발생한다면, 대부분의 예에서 아주 좋은 예후를 나타낸다고 추정할 수 있다. 따라서 뇌혈관 폐색 후 조기혈전용해요법의 치료 후 나타나는 조기 허혈후 과관류는 좋은 예후를 의미하며, 이러한 환자에서는 후에 뇌경색이 발생하지 않거나, 아주 적은 뇌경색이 남을 것으로 예상할 수 있다. 그러나, 후기 허혈후 과관류는 재관류 뇌손상이 동반될 수 있으며, 증가된 뇌혈류량에 비하여 저하된 뇌산소대사율을 보이는 luxury perfusion으로 비가역적 뇌손상이 유발된 것을 의미하는 나쁜 예후의 지표이다. 실험동물에서도 뇌허혈후 과관류가 관찰되며, PET을 이용하여 과관류의 병리생리학적 변화를 보다 정확히 알아낼 수가 있다.

## 참 고 문 헌

1. Sundt TM Jr, Grant WC, Garcia JH. Restoration of middle cerebral artery flow in experimental infarction. *J Neurosurg* 1969;31:311-21
2. Sundt TM Jr, Waltz AG. Cerebral ischemia and reactive hyperemia. Studies of cortical blood flow and microcirculation before, during, and after temporary occlusion of middle cerebral artery of squirrel monkeys. *Circ Res* 1971;28:

- 426-33
3. Tasdemiroglu E, Macfarlane R, Wei EP, Kontos HA, Moskowitz MA. Pial vessel caliber and cerebral blood flow become dissociated during ischemia-reperfusion in cats. *Am J Physiol* 1992; 263:H533-6
  4. Baron JC, Frackowiak RS, Herholz K, Jones T, Lammertsma AA, Mazoyer B, et al. Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:723-42
  5. Yamaguchi T, Waltz AG, Okazaki H. Hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction: correlation of histopathology and regional blood flow. *Neurology* 1971;21:565-78
  6. Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* 1966;2:1113-5
  7. Paulson OB. Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology* 1970;20:63-77
  8. Paulson OB, Lassen NA, Skinhoj E. Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. *Neurology* 1970;20:125-38
  9. Olsen TS, Larsen B, Skriver EB, Herning M, Enevoldsen E, Lassen NA. Focal cerebral hyperemia in acute stroke. Incidence, pathophysiology and clinical significance. *Stroke* 1981;12:598-607
  10. Hartmann A. Prolonged disturbances of regional cerebral blood flow in transient ischemic attacks. *Stroke* 1985;16:932-9
  11. Baird AE, Donnan GA. Increased <sup>99m</sup>Tc-HMPAO uptake in ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:193-4
  12. Shimosegawa E, Hatazawa J, Inugami A, Fujita H, Ogawa T, Aizawa Y, et al. Cerebral infarction within six hours of onset: prediction of completed infarction with technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:1097-103
  13. Shimosegawa E. What is the predictive value of increased technetium-99m-HMPAO uptake for brain survival/necrosis in the acute stage of ischemic stroke? *J Nucl Med* 1995;36:2392-4
  14. Shintani S, Tsuruoka S, Satoh Y. Spurious hyperfixation of hexamethylpropylencamine oxime in acute embolic stroke. *Am J Neuroradiol* 1995;16: 1532-5
  15. Baird AE, Donnan GA, Austin MC, McKay WJ. Early reperfusion in the 'spectacular shrinking deficit' demonstrated by single-photon emission computed tomography. *Neurology* 1995;45:1335-9
  16. Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA. Changes in cerebral tissue perfusion during the first 48 hours of ischaemic stroke: relation to clinical outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:26-9
  17. Barber PA, Davis SM, Infeld B, Baird AE, Donnan GA, Jolley D, et al. Spontaneous reperfusion after ischemic stroke is associated with improved outcome. *Stroke* 1998;29:2522-8
  18. Grotta JC, Alexandrov AV. tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT. *Stroke* 1998;29:429-32
  19. Lassen NA, Andersen AR, Frigerg L, Paulson OB. The retention of <sup>99m</sup>Tc-d,l-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. *J Cerebr blood flow metab* 1988;8:S13-S22
  20. Sperling B, Lassen NA. Hyperfixation of HMPAO in subacute ischemic stroke leading to spuriously high estimates of cerebral blood flow by SPECT. *Stroke* 1993;24:193-4
  21. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Paradoxical hyperfixation of hexamethylpropylencamine oxime in cerebral infarction. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1905-8
  22. Cho I, Hayashida K, Imakita S, Kume N, Fukuchi K. Hemodynamic and metabolic state of hyperfixation with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain SPECT in subacute stroke. *Ann Nucl Med* 2000;14: 159-63
  23. Shishido F, Uemura K, Murakami M, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, et al. Cerebral uptake of <sup>99m</sup>Tc-bicisate in patients with cerebrovascular disease in comparison with CBF and CMRO2 measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:S66-75
  24. Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Koster J, Knapp WH, Schneider D. Differentiation between transient ischemic attack and ischemic stroke within the first six hours after onset of symptoms by using <sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:921-9
  25. Baron JC. Clinical use of positron emission tomography in cerebrovascular diseases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7:653-64
  26. Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Baron JC, Gouliamos A, Grotta JC, et al. Positron

- imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results of clinicophysiological correlations. *Arch Neurol* 1981;38:537-43
27. Baron JC, Bousser MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Potentials, limitations, and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 1981;20:273-84
  28. Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;2:321-35
  29. Yamaguchi T. Regional cerebral blood flow in experimental cerebral infarction, with special reference to hyperemia in the ischemic cerebral hemisphere. *Int J Neurol* 1977;11:162-78
  30. Marchal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboue MC, Viader F, de la Sayette V, et al. PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. *Lancet* 1993;341:925-7
  31. Marchal G, Rioux P, Serrati C, Furlan M, Derlon JM, Viader F, et al. Value of acute-stage positron emission tomography in predicting neurological outcome after ischemic stroke: further assessment. *Stroke* 1995 ;26:524-5
  32. Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J. Ischaemic brain tissue salvaged from infarction with alteplase. *Lancet* 1997;349:1599-600
  33. Marchal G, Furlan M, Beaudouin V, Rioux P, Hauttement JL, Serrati C, et al. Early spontaneous hyperperfusion after stroke. A marker of favourable tissue outcome? *Brain* 1996;119:409-19
  34. Macfarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, Tasdemiroglu E, Wei EP, Kontos HA. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg* 1991;75:845-55
  35. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 350:607-14
  36. Morawetz RB, DeGirolami U, Ojemann RG, Marcoux FW, Crowell RM. Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. *Stroke* 1978;9:143-9
  37. Iannotti F, Hoff J. Ischemic brain edema with and without reperfusion: an experimental study in gerbils. *Stroke* 1983;14:562-7
  38. Heiss WD, Graf R, Lottgen J, Ohta K, Fujita T, Wagner R, et al. Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:388-400
  39. del Zoppo GJ. Microvascular responses to cerebral ischemia/inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1997;823:132-47
  40. Kuroda S, Siesjo BK. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clin Neurosci* 1997;4:199-212
  41. De Ley G, Weyne J, Demeester G, Stryckmans K, Goethals P, Van de Velde E, et al. Experimental thromboembolic stroke studied by positron emission tomography: immediate versus delayed reperfusion by fibrinolysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:539-45
  42. Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992;23: 552-9
  43. Young AR, Touzani O, Derlon JM, Sette G, MacKenzie ET, Baron JC. Early reperfusion in the anesthetized baboon reduces brain damage following middle cerebral artery occlusion: a quantitative analysis of infarction volume. *Stroke* 1997;28:632-7
  44. von Kummer R, Forsting M. Effects of recanalization and collateral blood supply on infarct extent and brain edema after middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:253-255
  45. Wardlaw JM, Dennis MS, Lindley RI, Warlow CP, Sandercock PAG, Sellar R. Does early reperfusion of a cerebral infarct influence cerebral infarct swelling in the acute stage or the final clinical outcome? *Cerebrovasc Dis* 1993;3:86-93
  46. Irino T, Minami T, Taneda M, Hara K. Brain edema and angiographical hyperemia in postrecanalized cerebral infarction. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977;64:134-5



47. Hanson SK, Grotta JC, Rhoades H, Tran HD, Lamki LM, Barron BJ, et al. Value of single-photon emission-computed tomography in acute stroke therapeutic trials. *Stroke* 1993;24:1322-9
  48. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, Sakaki S, Uraoka T. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994;25:298-303
  49. Ogata J, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H, Saku Y, Minematsu K, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke. *Stroke* 1989;20:876-83
  50. Heiss WD, Wienhard K, Graf R, Lottgen J, Pietrzyk U, Wagner R. High-resolution PET in cats: application of a clinical camera to experimental studies. *J Nucl Med* 1995;36:493-8
  51. Touzani O, Young AR, Derlon JM, Beaudouin V, Marchal G, Rioux P, et al. Sequential studies of severely hypometabolic tissue volumes after permanent middle cerebral artery occlusion. A positron emission tomographic investigation in anesthetized baboons. *Stroke* 1995;26:2112-9
  52. Touzani O, Young AR, Derlon JM, Baron JC, MacKenzie ET. Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res* 1997;767:17-25
  53. Takamatsu H, Tsukada H, Kakiuchi T, Nishiyama S, Noda A, Umemura K. Detection of reperfusion injury using PET in a monkey model of cerebral ischemia. *J Nucl Med* 2000;41:1409-16
-