

## 비글견에서 동종혈전 색전술을 이용한 중간대뇌동맥의 허혈성 뇌경색 모델

김영환 · 최수영 · 이기자\* · 한우석\*\* · 최호정 · 이영원<sup>1</sup>

충남대학교 수의과대학, \*경북대학교 수의과대학, \*\*건양대학교 의과대학

### Ischemic Infarction Model by Middle Cerebral Artery Occlusion using Allogenic Blood Clot in Beagle Dogs

Younghwan Kim, Sooyoung Choi, Kija Lee\*, Woosok Han\*\*, Hojung Choi and Youngwon Lee<sup>1</sup>

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 34134, Korea

\*College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 41566, Korea

\*\*College of Medicine, Konyang University, Daejeon 35365, Korea

(Accepted: August 14, 2015)

**Abstract :** The purpose of this study was to establish reproducible ischemic infarction model using allogenic blood clot in beagle dogs and identify induced ischemic lesion after middle cerebral artery occlusion using magnetic resonance imaging (MRI) and histopathologic findings. Twenty eight male beagle dogs with no evidence of neurologic disease were experimented. Allogenic embolus was made using a healthy beagle dog. After internal carotid artery (ICA) was exposure, 16G catheter was introduced through the ICA. The dog was administered 0.3 ml blood clot for 15 seconds followed by 3 ml of saline for 15 seconds. MRI scans were performed with 1.5T to evaluate ischemic lesion at 7 days after middle cerebral artery occlusion procedure. Evaluation parameters of MRI include location, distribution, infarction type, margin, shape, mass effect and intensity of T1-weighted imaging (T1WI), T2-weighted imaging (T2WI), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, diffusion weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC). On MRI, all dogs (28/28) showed focal or multifocal lesion including telencephalon and thalamus lesions, especially caudate nucleus (24/28). These lesions had well-defined margin from adjacent brain parenchyma, none or mild mass effect and various shape. Most of dogs appeared hyperintensity on T1WI, T2WI, FLAIR, and DWI/ADC, corresponding to chronic infarction. These lesions were histopathologically confirmed atrophic changes and unstained lesion. In conclusion, MRI is the useful method to provide information about ischemic infarction in dogs and the best reproducible ischemic infarction model was developed by using allogenic blood clot.

**Key words :** brain infarction, brain ischemic stroke, dogs, magnetic resonance imaging, middle cerebral artery occlusion.

## 서 론

뇌혈관질환은 혈관내 혈전이나 출혈 등으로 인해 혈류를 공급하는 혈관이 병적으로 변화하는 뇌의 이상을 의미한다(13). 뇌졸중은 이러한 뇌의 혈관순환장애에 의하여 비점진적인 뇌기능장애가 일어나는 급작스런 발병상태를 뜻한다. 뇌졸중의 원인은 혈관 폐색에 의한 허혈성 경색(77%) 및 혈관 파열에 의한 출혈(23%)로 구분할 수 있다(28). 인의에서의 뇌졸중은 뇌혈관 질환 중에 가장 많이 발생하며 세 번째로 높은 사망률을 나타낸다(33). 뇌졸중 치료제를 개발하기 위해 임상적 연구가 다수 실시되었으나 실제적인 임상 효과를 나타내지 못했다(27). 실험실적 연구와 임상적 적용 사이의 차이를 줄이기 위해 다양한 허혈성 뇌경색 모델이 연구되어 왔다(1). 허혈성 모델로 쥐(rat, mouse), 토끼, 개, 고양이, 영

장류를 이용할 수 있다. 특히, 개는 사람 뇌의 구조와 기능이 비슷한 뇌이랑을 갖는(gyrencephalic) 뇌에 해당하며 심순환계의 조절이 사람과 유사하기 때문에 연구에 많이 이용되고 있다(32).

국소 허혈성 경색모델은 중간대뇌동맥을 폐색시켜 유발한다. 중간대뇌동맥을 폐색시키는 방법은 크게 실리콘 플러그와 마이크로 카테터를 이용하여 혈관의 근위 또는 원위부를 영구적 또는 일시적으로 폐색시키는 기계적 폐색과 혈전을 이용하는 혈전 색전 폐색으로 구분할 수 있다(1). 폐색 방법에 따라 클립, 결찰 및 전기 소작법을 이용하는 혈관의 폐색과 혈전물질을 이용하는 혈관내 폐색이 있다(16). 동물에서 사용된 폐색 유발 방법으로는 피브린 또는 혈전(18), 전기소작법(31), 혈관결찰용 클립(36), 결찰(20), 커프스 팽창(34), 혈관내 필라멘트(2,3,17,19,21), 실리콘 플러그(14,23,25)가 보고되었다.

개에서의 이전 연구에 따르면, 클립, 결찰, 전기소작을 이용한 혈관의 폐색은 영구적으로 경색을 유발할 수 있지만 개

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : lywon@cnu.ac.kr

두술이 요구되며 수술과정에서 경막 침습으로 인해 뇌척수 소실, 주위 지주막하 혈관 및 뇌조직의 손상, 출혈, 뇌부종 등을 야기할 수 있다(14,24,25). 또한 필라멘트 또는 실리콘 플러그(3,14,27)를 이용한, 비침습적 혈관내 폐색은 혈관의 폐색과 비교시 개두술을 하지 않아 수술에 의한 손상의 위험성은 낮지만, 병변 부피와 위치가 다양하게 유발되어 상대적으로 낮은 재현성을 나타낸다(27). 최근에는 개에서 자가혈전을 이용한 허혈성 뇌경색 모델이 연구되었다(18,30). 이 연구에서 100% 경색이 유발되었으나, 실험군의 수가 적고 대뇌동맥으로 카테터를 주입하였으며 주행시 C-arm의 사용이 불가피하다는 한계가 관찰되었다. 뇌경색 모델은 비침습적으로 국소적인 위치에 재현성이 높은 방법으로 만드는 것이 매우 중요하다.

본 실험의 목적은 기존 방법을 변형하여 동종혈전을 이용한 중간대뇌동맥 폐색을 통해 재현성 높은 허혈성 뇌경색 모델을 확립하는 것이며 또한 유발된 허혈성 병변을 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI)과 조직병리학적 검사를 통해 비교평가하는 것이다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

본 실험은 한국동물의과학연구소의 동물실험윤리위원회인 KAMSI IACUC의 승인을 받아 실시하였다. 신경증상이 없는, 28마리의 건강한 수컷 비글견(7-10 kg, 평균 9 kg; 나이 9개월)을 실험에 사용하였다. 모든 실험견은 신체검사, 일반혈액검사, 혈청화학적 검사 및 신경계 검사를 실시하여 이상소견이 없음을 확인하였으며, 수술 전 12시간 전부터 절식하였다.

### 수술 방법

티오펜탈(펜토탈소디움®, 중외제약) 20 mg/kg을 정맥주사하여 마취유도 후, 이소푸루란(테렐액®, 경보제약)으로 호흡마취하여 마취를 유지하였다. 수술은 모두 양와위 자세에서 실시하였으며 수술 부위의 제모 및 소독을 실시하였다.

### 동종혈전 준비(allogenic blood clot)

혈전을 투약하기 2시간 전에 실험견과 동일한 조건의 건강한 비글견에서 경정맥에서 20 ml의 전혈을 무균적으로 채혈하였다. 채혈된 혈액은 실온에서 응고시킨 후, 상층의 혈장을 제거하고 하층의 응고된 혈전만 무균적으로 10 ml의 주사기에 옮겨 담았다. 3-way 밸브를 이용하여 혈전의 균질화 작업을 실시하였다. 멸균 생리식염수를 3-way 밸브에 채운 후, 공기를 제거한 10 ml 빈 주사기와 혈전으로 채워진 10 ml 주사기를 3-way 밸브에 연결하였다. 10 ml의 혈전을 5초 동안 일정한 힘을 주어 반대편 주사기로 모두 이동시켰다. 동일한 작업을 5회 반복한 후, 3-way 밸브를 1/3 잠금 상태에서 동일한 작업을 5회 추가 반복하여 균질화 작업을 실시하였다. 균질화된 동종혈전을 1 ml 주사기에 0.3 ml씩 무균적으로 옮겨 담았다.

### 속목동맥 확보

수술용 칼을 이용하여 우측으로 접근하여 피부를 절개한

후, 총목동맥을 노출시켰다. 총목동맥의 경동맥 분지를 흉골 하악근 아래에서 확인한 후, 미주신경으로부터 총목동맥을 분리하고 속목동맥 및 바깥목동맥이 확인될 때까지 둔성분리하여 술야를 확보하였다. 노출된 속목동맥을 혈액의 흐름을 차단할 수 있는 외과용 적색고무줄을 이용하여 임시 결찰하였다. 결찰된 속목동맥에 stopper가 장착된 16G 카테터를 장착하여 혈액의 역류를 방지하였으며, 혈류의 재순환을 위해 임시 결찰하였던 외과용 고무줄의 결찰을 풀었다.

### 혈전의 주입

1 ml 주사기를 이용하여 0.3 ml 혈전을 16G 정맥 카테터 후방stopper를 통해 15초 동안 서서히 주입한 후, 이어서 3 ml의 생리식염수를 15초 동안 추가 주입하였다. 혈전 주입 후, 카테터를 제거하고 혈관용 봉합사를 이용하여 카테터가 삽입되었던 부위를 봉합하고 절개된 연부조직과 피부조직을 봉합하였다.

### 평가 방법

#### 자기공명영상

중간대뇌동맥의 폐색 유발 후 7 일째 자기공명영상을 촬영하였다. 모든 실험견은 자기공명영상 촬영 12 시간 전부터 절식하였다. 티오펜탈(펜토탈소디움®, 중외제약) 20 mg/kg을 정맥주사하여 마취 유도 후, 이소푸루란(테렐액®, 경보제약)으로 마취를 유지하였다. 자기공명영상 촬영은 1.5T (Achieva®, Philips Medical Systems, Best, Netherlands)를 이용하여 T1강조영상, T2강조영상, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 및 diffusion weighted imaging (DWI)/apparent diffusion coefficient (ADC)의 가로단면 영상을 획득하였다. 경색 유무를 평가하기 위한 기준으로 병변의 위치(중뇌, 시상/중뇌, 소뇌, 연수), 분포(국소적, 다발적), 경색의 종류(영역성, 열공성), 경계(뚜렷함, 모호), 형태(썩기, 원형 및 불규칙), 종괴효과 유무, 뇌부종 정도(없음, 미약함, 심함) 및 T1강조, T2강조, FLAIR, DWI/ADC 영상의 신호변화(고신호, 등신호, 저신호)를 설정하였다.

#### 육안적 평가

모든 실험견은 안락사 후 부검을 실시하였다. 뇌를 조심스럽게 분리하고 1 mm 두께로 가로절단하였다. 뇌조직 절편을 37°C 생리식염수를 이용하여 2%로 희석한 2,3,5-triphenyl-tetrazolium chloride (TTC)에서 30분간 염색하였다.

#### 현미경적 평가

육안으로 확인한 병변 조직을 5 mm<sup>3</sup>의 크기로 채취하였다. 포르말린에 고정된 뒤 파라핀 블록을 이용하여 조직샘플을 제작하고 이를 hematoxylin과 eosin염색법을 이용하여 염색하였다.

## 결 과

#### 자기공명영상 평가

28 마리의 모든 비글견의 자기공명영상에서 변화가 관찰되었다(Table 1). 병변의 위치는 중뇌 및 시상에서 관찰되었

**Table 1.** MRI characteristics of lesions induced by allogenic blood clot in beagle dogs (n = 28)

Parameter	MRI Characteristics
Location	Caudate nucleus (24/28)
	Thalamus (20/28)
	Cerebral cortex (15/28)
	Internal capsule (7/24)
	Pons (1/28)
Infarction type	Lacunar (15/28)
	Mixed (lacunar and territorial) (13/28)
Margin	Well-defined (28/28)
Shape	Circular (19/28)
	Wedge (13/28)
	Irregular (12/28)
Distribution	Multifocal (23/28)
	Focal (5/28)
Mass effect	None (27/28), yes (1/28)
Edema	None (26/28), mild (2/28)

으며, 대부분 다발성(23/28)으로 우측 미상핵(24/28) 또는 시상(20/28)을 반드시 포함하였다. 28 마리 중 17 마리에서 미상핵과 시상에서 동시에 관찰되었으며, 7 마리에서 미상핵에서의 일부병변은 속섬유막(internal capsule)으로 뻗어가는 양상으로 관찰되었다. 이외 대뇌엽(측두엽 및 후두엽, 15/28) 및 연수(1/28)에서도 병변이 관찰되었다. 작은 혈관의 폐색으로 발생하는 국소적 변화인 열공성 변화는 28 마리 중 15 마리에서 관찰되었고, 13 마리에서는 영역성 변화와 혼합되어 관찰되었다. 모든 병변의 경계는 주위 뇌조직과 구분되어 뚜렷하게 관찰되었고, 병변의 형태는 원형(19/28), 쐐기형(13/28), 불규칙(12/28)으로 다양하게 관찰되었다. 또한 1 마리를 제외하고 대부분의 병변에서 종괴효과가 관찰되지 않았으며 2 마리에서 미약한 뇌부종이 의심되었다.

병변의 신호변화는 T2강조영상, FLAIR, DWI 영상에서 모두 고신호로 관찰되었다. T1강조영상에서는 대부분 고신호(24/28)로 관찰되었고 나머지는 등신호(2/28), 저신호(2/28)로 관찰되었다. ADC영상에서는 모두 고신호로 관찰되었다(Fig 1).

### 육안적 소견

TTC 염색으로 염색되지 않는 병변 부위와 뇌위축 및 괴사 소견이 주위 조직과 구분되어 관찰되었다(Fig 2). 모든 실험군에서 종창이나 출혈 등의 소견은 확인되지 않았다. 병변의 주요 위치는 미상핵, 속섬유막, 시상 및 대뇌 피질이었으며, 병변의 위치 및 크기는 자기공명영상에서 관찰된 병변과 유사하게 관찰되었다.

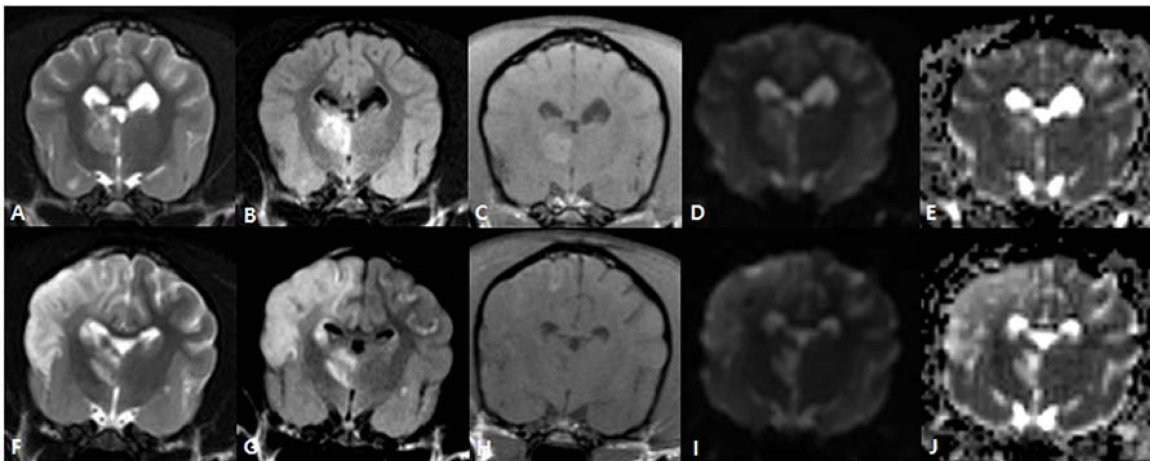
### 현미경적 소견

경색부위는 주변 뇌 조직과 구분되어 관찰되며, 신경세포의 뚜렷한 괴사소견과 핵농축증, 세포 성분 감소 등의 소견이 관찰되었다(Fig 3).

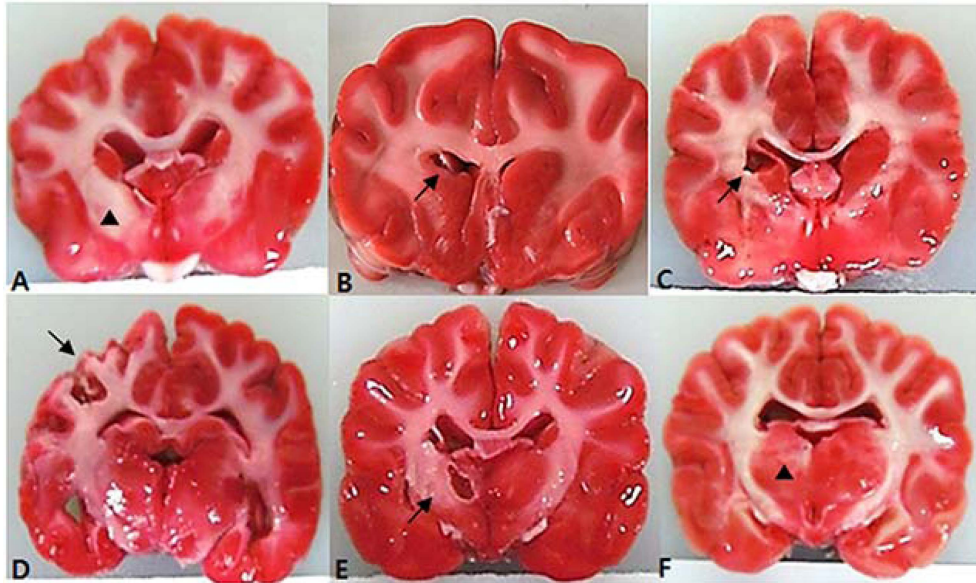
## 고 찰

대뇌경색은 크게 국소 허혈, 전뇌(global) 허혈 및 다발성 허혈로 구분할 수 있다(11,32). 전뇌 허혈은 뇌의 전반 또는 전뇌(forebrain)에 영향을 주는 혈류가 감소하는 것이 특징이며, 국소 허혈은 뇌의 특정부위의 혈류가 감소되어 나타난다. 인의에서 경색의 대부분은 국소 허혈을 통해 일어나기 때문에 국소혈관의 허혈성 모델을 만들고자 계획하였다. 본 연구에서는 기관이 해부학적으로 사람과 유사하고(22), 경제적으로 비교적 쉽게 이용가능(14,27)한 비침습적으로 실험동물로 선택하였다.

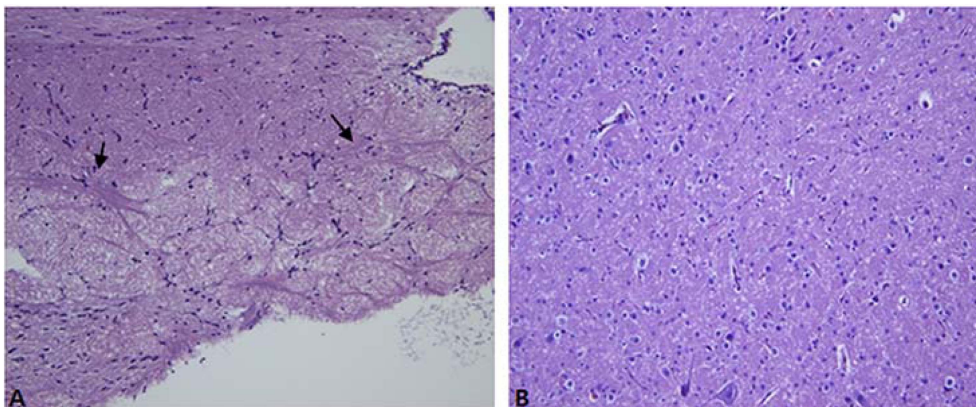
대부분의 국소 허혈성 뇌경색은 중간대뇌동맥을 폐색시켜 유발한다(1,32). 중간대뇌동맥 폐색은 뇌손상 및 혈류 감소를 야기하며, 폐쇄기간 및 위치, 우회혈류에 따라 병변이 다양하게 나타날 수 있다(11). 중간대뇌동맥 폐색은 기간에 따라 일시적 또는 영구적인 폐색으로 나뉘고, 혈관 위치에 따라 근위 중간대뇌동맥(큰 혈관)과 원위 중간대뇌동맥(작은 혈관)의 폐색으로 구분할 수 있다. 폐색 방법에 따라 클립, 결찰 및 전기소작법 등을 이용하는 혈관의 폐색과 다양한 혈전물질 이용을 이용하는 혈관내 폐색이 있다(16). 중간대뇌동맥 폐색 모델은 사람의 혈전경색과의 관련성 때문에 널리 이용되어 왔다. 한편, 혈관의 폐색은 수술과정에서 기계적 조작 및 경



**Fig 1.** Transverse T2-weighted (A,F), FLAIR (B,G), T1-weighted (C,H) and DWI (D,I)/ADC (E,J) magnetic resonance images of multifocal ischemic lesion. The hyperintense lesions are identified at the thalamus (A-E), right temporal cortex, and caudate nucleus (F-J). Note that the well-defined lesions are sharply demarcated from adjacent brain parenchyma without mass effect.



**Fig 2.** Transverse section of the brains after TTC staining shows atrophic change (arrows) and unstained lesions (arrowheads) on right caudate nucleus (A), head of right caudate nucleus (B), right caudate nucleus (C), cortex of right temporal lobe (D), and thalamus (E, F).



**Fig 3.** Microscopic findings of cerebral lesion shows clearly distinguished edges (arrows) between infarcted and normal brain. There is amorphous granular necrotic neurons and complete loss cellular components (A). Numerous necrotic neurons include pyknotic nucleus, amorphous granular cellular debris, most loss of blood supply and cellular components (B). (Hematoxyline-Eosin staining).

막 침습으로 인해 뇌척수 소실, 주위 지주막하혈관 및 뇌조직의 손상 등을 야기할 수 있다(14,26,27). 따라서 본 실험에서는 이러한 수술적 위험성을 고려하여 혈관내 폐색을 시도하였다.

이전 연구에서는 혈관내 폐색 모델로서, 설치류에서 혈관내 필라멘트를 사용하여 영구적 또는 일시적 중간대뇌동맥 폐색을 유발하는 비침습적인 방법이 연구되었다(2,15,17,19). 속목동맥을 통해 4-0 나일론 봉합실, 실리콘 코팅 봉합선, poly-L-lysine 코팅 봉합실 및 코일을 넣어 모델을 만들었으며, 이를 변형한 다양한 접근방법이 개발되었다. 하지만 병변의 부피와 위치가 다양하게 유발되어 상대적으로 낮은 재현성을 가지기 때문에 널리 활용되지 않았다(2,29). 최근 코일을 이용한 한 연구에 의하면, platinum coil을 C-arm 투시기를 이용해 중간대뇌동맥으로 접근시켜 폐색을 유발하였으며, 뇌의 30% 이상을 차지하는 영역성 허혈성 병변을 만들었다(27). 실리콘 플러그를 이용하여 혈전을 유발한 연구에

의하면, 혈관 폐색율은 각각 70%(n=55) (23), 78%(n=19) (25), 100%(n=4) (14)으로 보고되었다. 그러나 재현성이 부족하고, 실험군이 적으며, 속목동맥의 구불구불한 혈관 주행의 특징을 고려하여(18) 본 실험에서는 재현성 높은 모델을 만들기 위해 동중혈전을 이용하게 되었다.

쥐, 토끼, 개에서의 혈전색전을 이용한 뇌경색 모델을 유발한 연구에 의하면, 상동 혈전조각을 속목동맥 또는 바깥쪽 속목동맥에 위치한 카테터를 통해 직접적으로 주입하였다(4,5). 이 모델은 상대적으로 연구하기 용이하나 경색이 유발되는 위치가 일정하지 않은 단점이 있다(32). 최근에는 자가 혈전을 주입하는 허혈성 모델이 연구되었으며(18,30), 모든 실험 동물에서 100%의 경색 유발율을 보였고 이중 한 연구에서는 사람에서의 endogenous white thrombus를 변형한 자가 혈전은 안정적이고 탄력이 있으며, 카테터를 통해 주입이 쉬워 같은 쪽 속목동맥으로부터 근위중간대뇌동맥을 폐색시킬 수 있음을 증명하였다(18). 이 결과는 중간대뇌동맥이 속목

동맥에서 자연스럽게 연결되고(26), 혈전이 합성물질에 비해 투여 시 더 탄력이 있으며, 혈전의 크기가 전대뇌동맥(rostral cerebral artery)보다 크기 때문이라는 근거를 제시하였다(21). 그러나, 이전 자가혈전 모델들은 대뇌동맥으로 카테터를 주입하여 주행 확인을 위해 C-arm의 사용이 불가피하였고, 고가의 카테터를 사용했다는 단점이 있다. 본 실험에서는 이를 개선하여 자가 혈전이 아닌 동종혈전을 사용하였으며, 대뇌동맥이 아닌 속목동맥으로 직접 혈전을 주입하여 C-arm없이 100%의 재현성을 가진 경색 모델을 만들었다. 한편 자가 혈전과 동종혈전에 의해 뇌경색 유발시 병변의 범위 및 위치의 차이 등에 대한 연구가 아직 증명되지 않았으며, 이에 대한 추후 연구가 이루어져야 할 것이다.

혈전 주입시의 압력과 속도는 뇌경색을 유발하는데 중요하다. 이전 연구에서 간헐적 압력으로의 혈전 주입과 flushing을 조절하는 것이 어렵다고 제시하였다(18). 본 실험에서도 혈전 주입 압력 및 속도의 조절은 어려웠으나, 혈전 및 생리식염수의 주입시간 및 압력을 동일하게 하였다. 혈전의 주입 시간이 짧을 경우 혈전이 소뇌 또는 주입되는 반대쪽 뇌 부위에 뇌경색을 유발하여 실험동물이 사망하는 경우가 발생할 수 있다. 주입시간이 느릴 경우 주입된 혈전이 중간대뇌동맥에 도달하기 전에 응고되어 원하는 부위의 경색을 유발할 수 없게 되며, 혈전에 의한 동맥협착증 또는 다양한 부위의 경색을 유발할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 혈전 주입시의 압력 및 속도에 따른 병변 발생 정도에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중간대뇌동맥은 대뇌 피질에 혈류를 공급하는 피질분지와 기시부 근처에서 빠져 나오는 중심분지로 나뉘어지며, 중심분지는 대뇌 기저핵과 주위 신경로에 혈류를 공급하는 선조체동맥(striate vessel)을 형성한다(6). 미상핵은 담창구 및 속섬유막과 함께 선조체동맥의 공급을 받으며, 시상은 후방연결동맥(caudal communicating artery)로부터 빠져 나오는 관통동맥(perforating artery)의 공급을 받는다(8,10,12). 본 실험에서 유발된 주요 병변의 위치는 미상핵(24/28)과 시상(20/28)이다. 속목동맥으로 주입한 혈전이 자연스럽게 중간대뇌동맥으로 이동하여 폐색을 일으키고, 근위 쪽에서 기시되는 선조체동맥(근위 관통동맥)에 영향을 주었기 때문에 이 혈류의 공급을 받는, 미상핵을 포함하여 기저핵에 경색이 유발됐을 것으로 생각된다. 중간대뇌동맥 폐색 시 대뇌 피질에 혈류를 공급하는 원위 혈류는 leptomeningeal collateral branch에 의해 충분히 공급을 받을 수 있으나 대뇌 깊은 곳(미상핵, 담창구, 속섬유막)은 collateral branch의 공급이 불충분하여 경색이 유발될 수 있다(18). 이는 본 실험에서 대뇌피질이 아닌, 미상핵에 주로 경색이 발생한 결과를 뒷받침할 수 있다. 또한 본 실험에서 대뇌피질 경색은 더 작거나 긴 혈전으로 인해 중간대뇌동맥의 원위부가 색전됨에 따라 유발되었을 것으로 생각된다. 대뇌 깊은 곳에 유발된 2개 이상의 병변은 이전 연구에서 근위 관통동맥의 수와 위치가 다양하기 때문인 것으로 사료된다(18). 주입된 일부 혈전은 중간대뇌동맥의 기시점 근처에서 기시하는 후방연결동맥으로 이동하여 시상으로 공급되는 혈류를 폐색시켰을 것으로 추측된다.

뇌혈관질환은 컴퓨터단층촬영(computed tomography; CT)과 자기공명영상을 이용하여 진단할 수 있으며, 출혈과 허혈

을 감별하고 병변의 위치와 크기를 확인하는데 유용한 진단 방법이다(35). 이 중에서 자기공명영상은 허혈성 뇌경색을 진단하는 가장 민감도 높은 진단방법으로 연부조직 간의 대비도가 컴퓨터단층촬영보다 우월하다(8,35). 일반자기공명영상으로 감별하기 어려운 급성 및 만성 허혈성 병변은 기능적 자기공명영상(functional MRI)을 통해 감별될 수 있다(35). 허혈성 경색의 자기공명영상의 영상학적 특징은 주위 뇌조직과 경계가 명확하고 종괴효과가 거의 없으며, T1강조영상에서 저신호, T2강조 및 FLAIR 영상에서 고신호를 나타낸다. DWI 영상은 허혈성 경색 진단에 가장 민감도가 높으며 세포독성 부종에 의해 고신호 병변을 보인다(8,9,35). ADC 영상에서는 세포독성 부종을 일으키는 급성 경색에서는 저신호로 관찰되며 혈관성 부종을 일으키는 만성 경색 및 종양에서는 고신호로 관찰된다(35).

본 실험에서는 T1, T2강조 및 FLAIR 영상을 포함한 일반자기공명영상과 기능적 자기공명영상인 DWI/ADC 영상을 모두 촬영하였다. 모든 실험견에서 관찰된 병변은 경계가 뚜렷하고, 원형 또는 썩기모양을 띠며 대부분 종괴효과 및 부종은 확인되지 않았다. 또한 T2강조영상, FLAIR 및 DWI 영상에서 공통적으로 고신호로 관찰되었으며, 이러한 특징들은 허혈성 경색의 특징과 일치하였다. 7일째 ADC에서 관찰된 고신호 병변은 세포독성 부종에 의한 변화로 생각되며 이는 만성 경색에서 나타날 수 있는 변화와 일치하였다. 7일째 관찰된 T1강조영상의 고신호 병변은 만성 경색시 지연성, 선택적 세포괴사(selective neuronal loss)를 일으키는 불완전 경색의 가능성을 생각해볼 수 있다. 인의 논문에 따르면 중간대뇌동맥 폐색 7일 후에 MRI의 T1강조영상에서 병변이 고신호로 관찰되었으며, 조직학적으로 신경괴사(neuronal loss)와 신경교증을 확인하였다(1,7).

## 결론

본 실험에서는 이전 경색모델의 변형된 방법으로써 동종혈전을 이용하여 중간대뇌동맥의 폐색시킨 결과, 모든 실험견에서 미상핵 또는 시상에 허혈성 뇌경색을 유발시켰다. 병변은 T1강조영상, T2강조영상, FLAIR, DWI/ADC영상에서 고신호로 나타났으며, 이는 국소적 만성 허혈성 경색의 자기공명영상 특징과 일치하였다. 자기공명영상에서 확인된 병변은 부검 및 조직병리학적 검사를 통해 확인하였다. 결론적으로, 동종혈전을 이용하여 중간대뇌동맥을 폐색시켜, 재현성 높은 허혈성 모델을 개발하는데 성공하였으며, 자기공명영상은 개에서 허혈성 경색을 진단하는데 가장 유용한 검사 방법임을 입증하였다.

## 감사의 글

이 연구는 충남대학교 학술연구비에 의해 지원되었음.

## 참고문헌

1. Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia. Open

- Neurol J 2010; 4: 34-38.
2. Belayev L, Alonso OF, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture neurological and pathological evaluation of an improved model. *Stroke* 1996; 27: 1616-1623.
  3. Christoforidis GA, Rink C, Kontzialis MS, Mohammad Y, Koch RM, Abduljalil AM, Bergdall VK, Roy S, Khanna S, Slivka AP, Knopp MV, Sen CK. An endovascular canine middle cerebral artery occlusion model for the study of leptomeningeal collateral recruitment. *Invest Radiol* 2011; 46: 34-40.
  4. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, Zivin JA. Reduction of central nervous system ischemic injury in rabbits using leukocyte adhesion antibody treatment. *Stroke* 1991; 22: 877-883.
  5. De Ley G, Weyne J, Demeester G, Stryckmans K, Goethals P, Leusen I. Streptokinase treatment versus calcium overload blockade in experimental thromboembolic stroke. *Stroke* 1989; 20: 357-361.
  6. Evans HE, De Lahunta A. The heart and arteries. In: Miller's Anatomy of the Dog, 4th ed. New York: Saunders. 2012: 428-504.
  7. Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Hiramatsu KI, Sakaki T. Novel brain ischemic change on MRI. Delayed ischemic hyperintensity on T1-weighted images and selective neuronal death in the caudoputamen of rats after brief focal ischemia. *Stroke* 1999; 30: 1043-1046.
  8. Garosi L, McConnell JF, Platt SR, Barone G, Baron JC, de Lahunta A, Schatzberg SJ. Clinical and topographic magnetic resonance characteristics of suspected brain infarction in 40 dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 311-321.
  9. Garosi L, McConnell J. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract*. 2005; 46: 521-529.
  10. Goncalves R, Carrera I, Garosi L, Smith PM, Fraser McConnell J, Penderis J. Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. *Vet J* 2011; 188: 39-43.
  11. Graham SM, McCullough LD, Murphy SJ. Animal models of ischemic stroke: balancing experimental aims and animal care. *Comp Med* 2004; 54: 486-496.
  12. Inoue T, Kobayashi S, Sugita K. Dye injection method for the demonstration of territories supplied by individual perforating arteries of the posterior communicating artery in the dog. *Stroke* 1985; 16: 684-686.
  13. Kalimo H, Kaste M, Haltia M. Vascular diseases. In: Greenfield's neuropathology London: Arnold. 2002: 281-355.
  14. Kang BT, Lee JH, Jung DI, Park C, Gu SH, Jeon HW, Jang DP, Lim CY, Quan FS, Kim YB, Cho ZH, Woo EJ, Park HM. Canine model of ischemic stroke with permanent middle cerebral artery occlusion: clinical and histopathological findings. *J Vet Sci* 2007; 8: 369-376.
  15. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema: a new experimental study of ischemic brain edema: 1. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke* 1986; 8: 1-8.
  16. Kuwabara S, Uno J, Ishikawa S. A new model of brainstem ischemia in dogs. *Stroke* 1988; 19: 365-371.
  17. Laing RJ, Jakubowski J, Laing RW. Middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Which method works best? *Stroke* 1993; 24: 294-297.
  18. Liu S, Hu WX, Zu QQ, Lu SS, Xu XQ, Sun L, Zhou WZ, Shi HB. A novel embolic stroke model resembling lacunar infarction following proximal middle cerebral artery occlusion in beagle dogs. *J Neurosci Methods* 2012; 209: 90-96.
  19. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 1989; 20: 84-91.
  20. Marcoux F, Morawetz R, Crowell R, DeGirolami U, Halsey J. Differential regional vulnerability in transient focal cerebral ischemia. *Stroke* 1982; 13: 339-346.
  21. Molinari GF. Experimental cerebral infarction. I. Selective segmental occlusion of intracranial arteries in the dog. *Stroke* 1970; 1: 224-237.
  22. Ogün CO, Taştekin G, Kireşi D, Eser O, Ustün ME. A new reversible ischemic neurologic deficit model in dogs. *Med Sci Monit* 2008; 14: BR214.
  23. Okada Y, Shima T, Yokoyama N, Uozumi T. Comparison of middle cerebral artery trunk occlusion by silicone cylinder embolization and by trapping. *J Neurosurg* 1983; 58: 492-499.
  24. Okada Y, Shima T, Oki S, Uozumi T. Experimental microsurgical embolectomy after middle cerebral artery embolization in the dog. *J Neurosurg* 1983; 58: 259-266.
  25. Purdy PD, Devous MD, Batjer HH, White CL, Meyer Y, Samson DS. Microfibrillar collagen model of canine cerebral infarction. *Stroke* 1989; 20: 1361-1367.
  26. Purdy PD, Devous MD, White CL, Batjer HH, Samson DS, Brewer K, Hodges K. Reversible middle cerebral artery embolization in dogs without intracranial surgery. *Stroke* 1989; 20: 1368-1376.
  27. Rink C, Christoforidis G, Abduljalil A, Kontzialis M, Bergdall V, Roy S, Khanna S, Slivka A, Knopp M, Sen CK. Minimally invasive neuroradiologic model of preclinical transient middle cerebral artery occlusion in canines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 14100-14105.
  28. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA. Stroke incidence among white, black, and hispanic residents of an urban community the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 259-268.
  29. Schmid-Elsaesser R, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, Reulen HJ. A critical reevaluation of the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry. *Stroke* 1998; 29: 2162-2170.
  30. Shaibani A, Khawar S, Shin W, Cashen T, Schirf B, Rohany M, Kakodkar S, Carroll T. First results in an MR imaging-compatible canine model of acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1788-1793.
  31. Tamura A, Graham D, McCulloch J, Teasdale G. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1: 53-60.
  32. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J* 2003; 44: 85-95.
  33. Victor M, AH R. Cerebrovascular diseases. In: Adams and Victor's principles of neurolog, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc. 1997: 777-873.
  34. Weinstein PR, Anderson GG, Telles DA. Neurological deficit and cerebral infarction after temporary middle cerebral artery occlusion in unanesthetized cats. *Stroke* 1986; 17: 318-324.
  35. Wessmann A, Chandler K, Garosi L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *Vet J* 2009; 180: 290-303.
  36. 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: 632-638.