가토에서 Heparin투여는 뇌 공기색전증으로 인한 신경학적 손상을 감소 시키는가?

가톨릭대학교 의과대학 마취과학교실

유건희 · 박철주 · 김성년 · 최종호
김은성 · 이윤기 · 홍영호 · 김창성

- Abstract -

Does Heparin Reduce Neurologic Injury in Rabbits That Occurs From Air Emboli ?

Keon Hee Ryu, MD., Cheol Joo Park, M.D., Sung Nyeon Kim, M.D.
Jong Ho Choi, M.D., Eun Sung Kim, M.D., Yoon Ki Lee, M.D.
Young Ho Hong, M.D. and Chang Sung Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Neurological injury after cerebral air embolism may be due to thromboinflammatory responses at sites of air-injured endothelium. Because heparin inhibits multiple thromboinflammatory processes, we hypothesized that heparin would decrease neurological impairment after cerebral air embolism.

Methods: Anesthetized rabbits received either heparin (n=14) or saline(n=13), 5 minutes before air injection (150 μ L/kg). Heparin was given as a 200 IU/kg bolus and followed by a constant infusion of 75 IU/kg/h for 2 hours. Equal volumes of salines were given to saline group. Two hours later, anesthesia was discontinued. Rabbits were neurologically evaluated 24 hours after air embolism.

Results: Heparin group had significantly less neurological impairment at 24 hours (34 ± 14) than saline controls(52 ± 8) ($p=0.0013$).

Conclusions: When given prophylactically, heparin decreases neurological impairment caused by severe cerebral arterial air embolism. (Korean J Anesthesiol 1997; 33: 604~609)

Key Words: Animals: rabbit. Brain: impairment. Pharmacology: heparin. Embolism: air.

서 론

뇌 공기색전증은 심장 수술 등에서 매우 드물게 나타나며, 일단 발생하면 치명적인 합병증으로 나타난다. 그럼에도 불구하고 hyperbaric oxygenation 외에는 현재 확정된 치료 방법이 없다¹⁾. 뇌 공기색전증

후의 신경학적 손상은 공기로 손상받은 내피 세포에 대한 이차적인 혈전성 염증 반응에 의한 것이라고 제시되어 왔다. Ultrastructural, functional study 모두가 기포, 혈액요소들(혈소판, 섬유소원, 백혈구)과 내피사이에 복합적인 상호작용이 있다고 하며, 이러한 상호작용으로 국소적인 섬유소 침착^{2,3)}을 초래하고 혈소판^{4,5)}과 백혈구^{6,7)}는 기포와 공기로 손상받은 내피에 부착하게된다. 이리하여 뇌 공기색전증은 혈전증과 염증의 양요소를 모두 갖는다. Thrombin은

허혈, 재관류, 혈관손상에 대한 혈전성, 염증성반응의 양반응에서 주매개체이다⁹⁾. Thrombin은 섬유소원을 섬유소로 전환시킨다. 섬유소는 혈관상을 폐쇄시키고, 손상된 내피에 백혈구가 부착하기위한 기질로 작용 할 수있다. 더우기 thrombin은 P-selectin, intracellular adhesion molecule-1의 endothelial expression을 유발하여 손상받은 내피에 백혈구가 부착하는것을 증진시킨다⁹⁾. 즉, heparin은 (1) 섬유소 형성¹⁰⁾ (2) thrombin이 내피에 부착하는것¹¹⁾ (3) P-selectin이 호중구 부착하는것 등¹²⁾ 이러한 3가지 작용을 억제하기 때문에 heparin의 상기효과가 뇌 공기색전증시 혈관 손상 및 허혈에 대한 유해한 효과를 감소시킬지도 모른다는 가정을 했다. 저자들은 이러한 가정하에 유진희등¹³⁾의 가토에서의 뇌 공기색전증의 model을 기초로 하여 본 실험을 하게 되었다.

대상 및 방법

2.5~3.4 kg 가토를 암수 구별없이 사용하였다. 마취유도는 가토를 밀폐된 용기에서 산소 4 L/min와 4% 할로탄을 20분간 자발호흡 시킨 후 3.0 mm튜브(Mallinckrodt, Glens Falls, U.S.A.)로 기관내 삽관을 하였다. 기관내 삽관후 호기말 이산화탄소분압(PETCO₂)이 35±5 mmHg가 되도록 조절호흡을 시행하였다. 마취는 가토의 최소폐포농도인 1.4% 할로탄과 아산화질소 및 30% 산소로 유지하였다. 할로탄의 농도는 마취분석기(Datex, Puritan-Bennett, Finland)를 이용해서 감시하였다. 변연정맥(marginal vein)에 도관을 넣어서, 수액을 유지하는데 이때 생리식염수를 4 ml/kg/hr의 속도로 유지하였다. 또한 모든 수술과정은 무균 상태에서 시행하였다(예: betadine용액도포, 기구소독등).

가토를 양와위에서 좌대퇴동맥을 통해 생리식염수로 채워진 폴리에틸렌관(PE-90, Intramedic, Parsippany, U.S.A.)을 집어넣어 혈압과 혈액채취 목적으로 복부대동맥까지 밀어 넣었다. 또한 평균 동맥압, 심박수, 동맥혈 가스, 혈색소, 할로탄 농도의 변화를 관찰하였다. 가토를 복와위에서 두피를 면도하고 피부절개후 좌전두정골에 2 mm의 천두공을 뚫고 경막을 노출시켰다. 뇌의 온도는 경막의 온도측정기(K-type, L-08419-02, Cole Parmer, U.S.A.)를 사용하여 37°C가 되도록 하였으며, 두개골과 경막사이에 거치

하도록 하였다. 가토를 양와위에서 경부중앙 절개후 좌측 내경동맥, 외경동맥, 총경동맥을 각각 분리하였다. 27마리의 가토를 heparin군 14마리, saline군 13마리로 나누었고 순서에 관계없이 무작위로 시행하였다. 외경동맥의 분지에 도관 삽입 이전에, activated clotting time (ACT)을 측정하였다. 그후 heparin과 saline을 정맥으로 주입 하였는데, 이때 heparin의 초기 투여량은 200 IU/kg, 유지량은 75 IU/kg/hr를 주입하였다. 저자들은 double blind method 방법으로 하기위하여 heparin과 saline투여 준비를 실험자가 선택하지 않았으며 실험실 보조요원이 무작위로 주는 순서에 따라 heparin과 saline을 주입하였다. Heparin과 saline 주입 후 5분 뒤에 ACT, 혈압, 체온, glucose, 혈색소 양 등을 측정하였다. 그 뒤 내경동맥에 도관삽관 후 공기(150 μ L/kg)를 주입하여 공기색전을 유발시킨 후, 0.5 mL saline을 넣고 내경동맥에서 도관을 제거하였다. 공기주입 1~2시간 후 ACT, 혈압, glucose, 체온, 혈색소 양, 할로탄 농도를 측정하였다. 공기 주입 2시간 뒤 저자들은 heparin 투여를 중지한 후, 통증을 없애기 위해 0.25% 부피바카인 1ml/kg 용량을 침윤시키고 투명한 플라스틱 드레싱으로 덮었다. 할로탄 투여를 끊고 30~40분 후 가토의 자발호흡과 기도반사가 돌아왔을 때 발판하였다. 발판 후 마스크로 산소를 충분히 공급하였다. 신경학적 점수는 Baker등¹⁴⁾에 의한 rabbit neurological scoring system을 사용하였다. 신경학적 상태의 평가는 공기주입 후 2, 3, 4, 5, 24시간마다 측정하였다. 5시간째 검사 후 가토는 사육장으로 되돌려져서 물과 음식을 공급받았고, 공기주입 후 24시간째 마지막 신경학적 검사를 받고 glucose 측정을 위해 혈액을 귀 정맥으로부터 채취하였다. 또한 glucose는 분석될 때까지 -20°C로 얼려 보관하였다. 실험이 끝난 토끼는 5% 할로탄과 산소로 마취 후 펜토바르비탈을 150 mg/kg 주사하여 안락사시켰다. 신경학적 상태에 대한 점수는 할로탄의 영향을 고려하여 공기주입 후 2~5시간보다 24시간 점수를 가장 의의있게 비교대상으로 삼았다. 본실험에서 24시간동안 평균 신경학적 점수는 two-sided Mann-Whitney test로 두 군사이에서 비교되었다.

결 과

본 실험에서 heparin군 14마리, saline군 13마리 총

Table 1. Systemic Physiological Variables

Parameter	Groups	Baseline	After Drug	Time(hrs) after air embolism		
				1	2	24
MAP	Heparin	64 ± 4	72 ± 5	62 ± 6	65 ± 8	...
(mmHg)	Saline	72 ± 9	77 ± 6	69 ± 10	70 ± 8	...
Temp	Heparin	37.3 ± 0.7	37.1 ± 0.5	36.7 ± 0.7	36.8 ± 0.7	...
(℃)	Saline	37.6 ± 0.9	37.4 ± 0.9	36.8 ± 1.0	36.9 ± 0.6	...
ACT	Heparin	180 ± 44	612 ± 260	466 ± 211	563 ± 266	...
(sec)	Saline	180 ± 25	193 ± 36	225 ± 125	210 ± 50	...
Glucose	Heparin	...	14.9 ± 4.7	13.3 ± 3.9	12.2 ± 3.1	8.8 ± 2.6
(mmol/L)	Saline	...	14.7 ± 5.7	14.0 ± 6.1	12.6 ± 4.7	9.2 ± 2.6
pH	Heparin	7.40 ± 0.07	7.33 ± 0.03	7.35 ± 0.07	7.37 ± 0.05	...
	Saline	7.39 ± 0.05	7.37 ± 0.03	7.36 ± 0.05	7.37 ± 0.05	...
PaCO ₂	Heparin	36 ± 5	41 ± 5	39 ± 5	34 ± 4	...
(mmHg)	Saline	40 ± 4	39 ± 3	39 ± 4	36 ± 4	...
PaO ₂	Heparin	227 ± 39	171 ± 30	189 ± 53	201 ± 39	...
(mmHg)	Saline	94 ± 33	188 ± 36	187 ± 30	196 ± 21	...
Hb	Heparin	10.6 ± 0.9	10.4 ± 0.8	10.2 ± 0.9	10.0 ± 0.8	...
(g/dl)	Saline	10.7 ± 0.5	10.6 ± 0.5	10.2 ± 0.6	10.2 ± 0.6	...

Values are mean ± SD. Baseline through 2h. heparin(n=14) and saline(n=13); at 24 h. heparin(n=13) and saline(n=12). MAP: Mean Arterial Pressure, Temp: Temperature, ACT: Activated Clotting Time, Hb: Hemoglobin.

Table 2. Comparison of Neurological Scores and Times

Group	Neurologic score after air embolus			
	3 h	4 h	5 h	24 h*
Heparin	78 ± 10	60 ± 17	46 ± 16	34 ± 14
Saline	84 ± 8	68 ± 10	60 ± 8	52 ± 8

Data expressed as mean ± SD. At 3-5 h: Heparin, n=14; saline, n=13. At 24 h: Heparin, n=13; saline, n=12. *Neurologic impairment significantly less in heparin group (P=0.0013).

27마리가 통계 분석에 사용되었다. 본 실험에서 systemic physiological parameter는 Table 1과 같다. Baseline에는 평균 동맥압외에 두군간에 중요한 차이는 없었고, 평균 동맥압은 heparin군보다 saline군에서 더 컸다 (72 ± 9mmHg versus 64 ± 4mmHg). Baseline ACT (180 초)는 normal human values(110~130초)를 넘었으나 각 군간에 차이는 없었다. 약제투여 후에 heparin군의 가토에서 saline 군(200초)보다 더 큰 ACT values (450~600초)를 유지하였다. 양 군에서 실험과 정동안 혈압, 혈색소 농도, 경막의 온도, glucose 농

도, 할로탄 농도에서 유의있는 차이는 없었다. 본 실험에서 각각의 군에서 1마리의 동물이 5~24시간사이에 죽어 신경학적 평가에는 포함시키지 않았다. 24시간 신경학적 검사에 대한 분석결과 heparin군(total score 34 ± 14)에서 saline군(total score 52 ± 8)보다 의의있게 좋은 것을 알수 있었다(Table 2, p=0.0013).

고 찰

뇌 공기색전증은 심장수술, 간이식 수술, 경동맥

수술 등에서 매우 드물게 나타나며 일단 발생하면 치명적인 합병적으로 나타난다. 뇌 공기색전증 후의 신경학적 손상은 공기로 손상받은 내피세포에 대한 thromboinflammatory 반응에 기인하지 않나 추측된다. 뇌 공기색전증은 혈전증과 염증의 양요소를 갖는데, 이때 heparin을 뇌 공기색전증이 나타나기 전에 주입하면 신경학적 손상 정도를 감소시키는지 규명하고자 본 실험을 하게되었다. 본 연구에서 뇌 공기색전증 가토의 공기 용량을 $150 \mu\text{L/kg}$ 를 주입한 이유는 유전회등¹³⁾에 의하면 $150 \mu\text{L/kg}$ 공기를 주입하여 뇌 공기색전증을 유도한 가토에서 신경학적 손상상태가 동일하고, 손상정도가 명확한 상태이고, 24시간 동안 생존할 수 있는 용량이며 뇌 공기색전증 실험에 적합한 용량이라 생각되어 본 연구에서는 $150 \mu\text{L/kg}$ 용량을 사용하게 되었다.

Heparin은 투여 경로, 용량, 방법과 monitor 방법등에 관해 많은 논란이 있지만 가장 많이 사용되는 항응고제이다¹⁵⁾. Heparin은 혈전성 질환의 동물 실험이 어렵고, 인체에서 개인차가 크며 부작용이 흔하지만 기존의 심장질환을 가지고 있던 환자등에서 발생한 뇌색전증과 뇌졸중이 진행되고 있는 상태, 추골기저 동맥부위의 뇌졸중이 발생되었을 때 시도되어왔으며, 작용시간이 짧아 급성기에 혈전의 증식을 막고 허혈부위를 최소화시키기 위해 사용되고 있다¹⁶⁾.

Heparin은 간, 폐, 피부, 흉선, 림프절, 충수의 mast cell 내에 존재하는 acidic sulphated glycosaminoglycan으로 분자량은 4,000-40,000 dalton이며 분자량이 크고 극성(polarity)이어서 세포막 통과가 불량하여 소화관에서 흡수되지 않는다. 신장을 통하여 제거되거나 간에서 불활성화된다¹⁷⁾. 본 실험에서는 heparin을 주입한 가토에서 24시간 후 saline군에 비해 신경학적 장애가 덜 나타났다. heparin을 주입한 가토에서 무작위로 saline군보다 평균동맥압이 약간 낮았다. 이러한 차이는 단지, 기포들이 남아있는 시간을 증가시키고 공기의 효과를 더욱 심하게 하는 경향이 있을 것이다. 그러므로, 실험군과 대조군 사이의 동맥압 차이는 heparin의 보호효과에 대해서 반대되는 결과쪽으로 치우치게 하는 경향이 있을 것이다. 저자들의 연구결과와 Hallenbeck등¹⁸⁻²⁰⁾의 연구결과와는 일치하지 않는데, Hallenbeck등¹⁸⁻²⁰⁾의 연구는 색전증의 개에서 heparin을 단독 주입하거나 indomethacin, prostaglandin I_2 와 함께 주입시 특별한 효과가 없다

고 하였다. 아마도 가장 중요한 차이점은 저자들의 경우 공기 색전증 유발전에 heparin을 주입한 점이다. heparin을 투여한 군에서는 ACT값이 450~600초에 이르렀는데, 이는 심폐회로에 충분하다고 생각되는 항 응고치이다. 역으로 이전의 개 실험에서는 heparin과 다른 약제들을 뇌 공기 색전증이 시작된 후 1시간까지 주입하지 않았다. 공기 색전증시 뇌혈류의 악화는 공기 주입후 20분 이내에 발생되므로 이러한 뇌혈류의 악화를 억제하기 위해서는 공기 색전증전에 heparin을 주입하고 또한 지속적으로 heparin투여를 해야 한다.이에 저자들은 본 연구에서 색전증후 2시간 동안 지속적으로 heparin을 주입하였다. 저자들과는 달리 Hallenbeck등^{19,20)}의 연구에서는 heparin을 초회량으로 준 후 계속하여 주입하지 않았다. 혈관손상이 있을 때 지속적인 heparin투여의 중요성은 Frebelius등²¹⁾에 의해서 최근에 보고되었다. 토끼에서 aortic injury model을 사용해서 Frebelius등²¹⁾은 지속적인 heparin 주입(75 IU/kg/h)이 손상된 혈관에 대한 thrombin의 작용을 억제하고 섬유소 침착을 완전히 방지한다고 보고 하였다. 반대로, 단 1시간 동안의 heparin주입은 vessel thrombin activity도 줄이지 못했고, 섬유소 침착도 줄이지 못하였다. 본 실험에서 저자들은 heparin을 뇌 공기색전 유도 직전에 200 IU/kg 정주하였고, 2시간동안 75 IU/kg/hr 로 유지하였다. 그러나 공기 색전증 상황에서 신경학적인 보호로 필요한 heparin 치료의 최소시간을 제기할 수는 없었다. 이 실험과 이전의 개 연구 사이의 연구 계획에 있어 또 다른 주된 차이점은 air delivery의 방법과 관계된다. 본 실험에서는 공기를 Helps등^{22,23)} 실험에서와 같은 방법으로 single bolus로 주입하였다. 반대로 Hallenbeck등^{19,20)}의 실험에서는 10~20%의 baseline에서 SEP(Sensory Evoked Potential) amplitude를 유지하기 위해 적정하면서 공기를 60분에 걸쳐 반복해서 bolus로 주었다. 그러므로 개 실험에서는 뇌가 일시적인 혈관폐쇄의 반복된 발생을 경험하는데, 이는 공기의 효과를 증가시킬 수 있고, 없을 수도 있지만 그 이후의 공기의 분포에 영향을 미칠 수 있다. Hallenbeck등²⁰⁾은 SEP 억제제를 유지하기 위해 필요한 공기의 양은 60분의 주입기간에 걸쳐 점진적으로 감소했다고 보고했다. Hallenbeck등²⁰⁾은 공기의 용량이 $20 \mu\text{L/kg}$ 이고, 본 실험에서는 $150 \mu\text{L/kg}$ 로 용량이 훨씬 낮지만, 60분에 걸쳐서 지

속적으로 주었기 때문에 손상의 효과와 분포는 실제로 더 클수도 있다. 이 실험에서 사용된 heparin의 용량은 가토의 heparin의 약동학에 근거한다. 즉, 75 IU/kg/h로 heparin을 주입하면 1~1.5 IU/ml (7~11 µg/ml)의 steady state heparin농도를 유지한다는 것을 나타낸다. 이 농도에서 섬유소 형성 억제(thrombin activity의 억제)는 최대치의 90% 이상이다²⁴. 이 범위의 heparin 농도에서는 heparin 효과의 가장 흔한 측정방법인 activated partial thromboplastin time (APTT)이 현저히 증가되고 (150초 이상) heparin 농도/효과의 inconvenient index가 된다. 이러한 이유로 저자들은 heparin 효과를 측정하기 위해 ACT사용을 선택했다. ACT는 APTT보다는 heparin에 대해 덜 민감하고 heparin농도에 비례해서 변하며, 매우 높은 용량의 heparin을 사용할 때 (예, cardiopulmonary bypass 시 300~400 IU/kg)임상적으로 사용된다²⁵. 이 실험에서 예상되는 농도(1~1.5 IU/ml, 7~11 µg/ml)에서 heparin은 여러 가지 혈전성염증 반응경로들을 억제하는 것으로 알려져 왔다. 탈내피화된 토끼 대동맥을 이용해서, Hatton과 Moar¹¹)는 heparin이 thrombin과 내피하층의 결합을 억제한다는 것을 보였다 (ED₅₀=1.8 IU/ml). 이러한 발견은 Frebelius등²¹)의 것과도 일치하는데 heparin(1.4 IU/ml)이 손상된 혈관벽들에 대한 thrombin activity를 완전히 억제했다. Thrombin억제는 국소적 섬유소 형성과 platelet-activating factor와 p-selectin의 endothelial expression을 감소시키고 그에 의해 손상된 내피 부위에 백혈구가 thrombin-activating factor-activated endothelium과 platelet-activating factor-activated endothelium에 부착하는 것을 억제한다는 것을 알아냈다. 저자들은 위와 같은 기전으로 인하여 heparin투여받은 가토군에서 saline군에 비해 뇌공기 색전증 후 신경학적 장애를 감소시키리라 추측한다.

Heparin은 또한 사람과 토끼 둘다에서 endothelial-bound superoxide dismutase를 분비한다고 알려졌다. Heparin에 의해 유발된 superoxide dismutase 분비는 postischemic leukocyte adherence와 free radical 생산을 억제한다고 알려졌다. Heparin은 또한 endogenous tissue factor pathway inhibitor의 분비를 유발한다고 알려졌다²⁶. Tissue factor의 차단은 일시적으로 중대뇌 동맥을 폐쇄시킨 baboon모형에서 postischemic intramicrovascular fibrin deposition을 감소시킨다고 알려

졌다⁸). 본 실험에서 heparin을 주입한 군에서 24시간 후에 신경학적 손상 상태가 saline군에 비해 의의있게 점수가 감소되었다(Table 2). 비록 heparin이 본 실험에서 뇌 공기색전증 후 신경학적 장애를 감소시키지만, 만약 더 적은 양의 공기를 사용했다면, 신경학적인 장애를 덜 일으키고, heparin의 보호효과는 나타나지 않았을지도 모른다. 또한 본 실험에서는 24시간 후에 신경학적 상태를 평가했지만 48~96시간에도 heparin의 효과가 있는지는 좀 더 많은 실험을 하여야 한다.

본 실험에서 예상 heparin 농도(1~1.5 IU/mL)는 APTT를 배가시키는 것이 목적인 표준 heparin요법으로 도달되는 값(0.2~0.4 IU/mL)을 훨씬 초과한다. 임상에서 심장수술환자들의 Cardiopulmonary bypass 사용시 보통 300~400 IU/kg²⁵의 heparin을 투여받으며 이것은 2~4 IU/mL의 혈장치에 도달한다²⁷. Transcranial Doppler를 사용하여 심장수술에서 뇌공기색전증을 흔히 발견하나, 수술 중에 뇌공기색전증 정도가 심하지 않으면 신경학적 손상의 분명한 징후를 발견하는 것은 매우 드물다. Heparin이 많은 다른 혈전성 염증반응 경로들을 조절할 수 있기 때문에, 더 적은 heparin 농도 또한 보호효과가 있을 수 있다. 그럼에도 불구하고, 현재 실험에 의한 증거들은 heparin을 공기색전증과 동시에 또는 직후에 주입하지 않으면 효과가 없다는 것을 알 수 있다. 이에 저자들은 임상적으로 heparin주입이 뇌공기 색전증을 막아준다고 단정하기는 어렵지만, 이러한 동물실험이 심한 뇌공기 색전증 model에서 heparin투여가 thrombin과 leukocyte의 작용을 억제하여 뇌공기 색전증에 효과적으로 작용하리라 생각되며 이에 관해서는 앞으로 많은 연구가 필요하리라 생각된다

결론적으로 150 µL/kg 공기를 주입하여 뇌 공기색전증을 유도한 가토에서 heparin을 주입하면 신경학적 손상 정도가 의의 있게 감소함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Mcdermott JJ, Dutka AJ, Koller WA, Flynn ET: Effects of an increased PO₂ during recompression therapy for the treatment of experimental cerebral arterial gas embolism. *Undersea Biomed Res* 1992; 19: 403-13.
- Warren BA, Philip RB, Inwood MJ: The ultrastructural morphology of air embolism: platelet adhesion at the

- interface and endothelial damage. *Br J Exp Pathol* 1973; 54: 163-72.
3. Philp RB, Inwood MJ, Warren BA: Interactions between gas bubbles and components of the blood: implications in decompression sickness. *Aerosp Med* 1972; 43: 946-53.
4. Kochanek PM, Dutka AJ, Kumaroo KK, Hallenbeck JM: Effects of prostacyclin, indomethacin, and heparin on cerebral blood flow and platelet adhesion after multifocal ischemia of canine brain. *Stroke* 1988; 19: 693-9.
5. Obrenovitch TP, Hallenbeck JM: Platelet accumulation in regions of low blood flow during the postischemic period. *Stroke* 1985; 16: 224-34.
6. Dutka AJ, Kochanek PM, Hallenbeck JM: Influence of granulocytopenia on canine cerebral ischemia induced by air embolism. *Stroke* 1989; 20: 390-5.
7. Hallenbeck JM, Dutka AJ, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, et al: Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke* 1986; 17: 246-53.
8. 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: 1847-54.
9. Sugama Y, Tiruppathi C, Janakidevi K, Andersen TT, Fenton JW, Malik AB: Thrombin-induced expression of endothelial P-selectin and intercellular adhesion molecule-1: a mechanism for stabilizing neutrophil adhesion. *J Cell Biol* 1992; 199: 935-44.
10. Hirsh J: Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-74.
11. Hatton MWC, Moar SL: Comparison of the effects of heparin and hirudin on thrombin binding to the normal and the de-endothelialized rabbit aorta in vitro. *Thromb Haemost* 1991; 66: 208-12.
12. Skinner MP, Lucas CM, Burns GF, Chesterman CN, Berndt MC: GMP-140 binding to neutrophils is inhibited by sulfated glycans. *J Biol Chem* 1991; 266: 5371-4.
13. 유건희, 권오경, 김성년, 한원희: 가토에서 뇌 공기색전증시 공기용량에 따른 신경학적 손상의 변화. *대한마취과학회지* 1996; 31: 691-7.
14. Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH, et al: Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke* 1991; 22: 666-73.
15. Bounameaux H, Marbet GA, Lammle B: Monitoring of heparin treatment. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 68-73.
16. Fisher CM: The use of anticoagulants in cerebral thrombosis. *Neurology* 1958; 8: 311-22.
17. 김진호, 이명식, 최영철, 이영진, 권순희, 최일생등: 급성 뇌경색 치료에서의 Heparin Monitoring. *대한 신경과학회지* 1992; 10: 119-25.
18. Hallenbeck JM, Furlow TW, Ruel TA, Greenbaum LJ: Extracorporeal glass-wool filtration of whole blood enhances post-ischemic recovery of the cortical sensory evoked response. *Stroke* 1979; 10: 158-64.
19. Hallenbeck JM, Leitch DR, Dutka AJ, Greenbaum LJ, McKee AE: Prostaglandin I₂, indomethacin and heparin promote postischemic neuronal recovery in dogs. *Ann Neurol* 1982; 12: 145-56.
20. Hallenbeck JM, Leitch DR, Dutka AJ, Greenbaum LJ: The amount of circumscribed brain edema and the degree of postischemic neuronal recovery do not correlate well. *Stroke* 1982; 13: 797-804.
21. Frebelius S, Hedin U, Swedenborg J: Thrombogenicity of the injured vessel wall: role of antithrombin and heparin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 147-53.
22. Helps SC, Meyer-Witting M, Reilly PL, Gorman DF: Increasing doses of intracarotid air and cerebral blood flow in rabbits. *Stroke* 1990; 21: 1340-5.
23. Helps SC, Parsons DW, Reilly PL, Gorman DF: The effect of gas emboli on rabbit cerebral blood flow. *Stroke* 1990; 21: 94-9.
24. Carrie D, Caranobe C, Gabaig AM, Larroche M, Boneu B: Effects of heparin, dermatan sulfate and of their association on the inhibition of venous thrombosis growth in the rabbit. *Thromb Haemost* 1992; 68: 637-41.
25. Cohen JA: Activated coagulation time method for control of heparin is reliable during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1984; 60: 121-4.
26. Warn-Cramer BJ, Maki SL, Rapaport SI: Heparin-releasable and platelet pools of tissue factor pathway inhibitor in rabbits. *Thromb Haemost* 1993; 69: 221-6.
27. Culliford AT, Gitel SN, Starr N, Thomas ST, Baumann FG, Wessler S, et al: Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1981; 193: 105-11.