Halothane 이 腦脊髓液壓에 미치는 影響

第 I 報 개에 있어서

延世大學校 醫科大學 麻酔科學教室

文 永 三 · 金 岬 植

=Abstract=

Effect on the Cerebrospinal Fluid Pressure with Halothane in Dogs

Young Sam, Moon. M.D. and Wan Sik, Kim. M.D.

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

Recently the influence of respiratory depression, hypercarbia and hypoxia on the intracranial pressure during general inhalation anesthesia has been strongly stressed. The study was taken to determine quantitatively the effect on the cerebrospinal fluid pressure in dogs.

1) CSF pressure was determined during anesthesia via cisternal puncture with direct water-manometer and polygraph recording.

2) The changes in blood pressure, pulse rate and temperature with 0.5% halothane were observed.

3) CSF pressure was apt to rise within 30 minutes with halothane but later it gradually returned to normal or decreased slightly. This was associated with little changes or with slight rise in central venous pressure.

4) This emphasised factors related to good anesthetic technic in neurosurgery. it is recommended that preoxygenation before the induction period should be done in the administration of halothane.

I. 結 論

麻酔中 二酸化炭素蓄積症, 低酸素症 및 呼吸抑制 또는 氣道閉鎖 等等이 腦壓에 至大한 影響을 미치고 있다는 事實에 對하여서는 많이 論議되어 왔었다. 그리고 좋은 麻酔手技와도 密接한 關聯이 있음이 認定되어 왔으며 一方 全身吸入 麻酔劑 또한 腦壓에 影響주고 있음은 否認 못할 事實이라 하겠다.

頭蓋腔內空間을 占有하고 있는것은 腦實質(V_{BR}), 血液(V_{BL}) 및 腦脊髓液(V_{CSF}) 三者이며 이中 어느 하나의 量的變化는 餘他的 代償性 相互性量的變化를 招來할 수 있음은 周知의 事實이다. 일찌기 Monro 氏와

Kellie 氏는 血量과 腦脊髓液量 兩者間에는 代償性相互關係가 있다고 主唱하여 Monro-Kellie doctrine 로써 生理學教科書에 記述 되어있다. 이를 數式으로 보면 $I.C.P. = V_{BR} + V_{BL} + V_{CSF}$ 가 되겠다.

그後 Ryder 氏¹⁹⁾는 이 學說을 再評價하여 頭蓋腔內 機能的 構造的 病巢(V_L)가 있는것을 考慮하여 $I.C.P. = V_{BR} + V_{BL} + V_{CSF} + V_L$ 라는 Ryder's formula 를 提唱하고 이 四者間에 相互密接한 關係가 있다고 強調한 바 있다.

現在 歐美各國에서와 같이 우리나라에서도 腦神經外科麻酔에는 大部分 halothane 을 愛用하고 있다. 萬一 Ryder's formula 에 依據하여 이미 腦病巢가 있어서 腦壓이 危險限界에 到達되어있는 患者에 그 以上の 危險性을 어떤藥劑投與로써 招來한다면 이는 致命的인 決定打가 될것은 明白한 事實이다. 著者는 이點에 着眼

本論文의 要旨은 1970. 11. 4. 第14次 大韓麻酔科學會學術大會에서 發表하였음.

第1表. 血壓 脈搏 및 體溫의 變化(平均値)

Dog. No.	Blood pressure(mmHg)				Pulse rate(per min.)				Temperature (°C)			
	Spont. -resp	Vent. -only	0.5% Halothane		Spont. -resp.	Vent. -only	0.5% Halothane		Spont. -resp.	Vent. -only	0.5% Halothane (after)	
			after 30'	after 1h			after 30'	after 1h			after 30'	1h
No. 3	130	150	120	115	108	96	105	95				
No. 4	100	110	100	50	150	154	120	96	38° 4'	38° 1'	38° 1'	37° 8'
No. 5	100	95	(1h) 72	(1h) 74	135	145	103	98	37° 5'	37° 2'	36° 6'	36° 2'
No. 6	100	75	61	56	106	108	72	80	37° 5'	37° 4'	36° 7'	36° 3'
No. 7	98	85	69	55	170	157	140	130	39° 2'	39° 1'	38° 4'	38° 1'
No. 8	120	120	105	78	180	180	150	120	39° 6'	39° 4'	39°	38° 5'

하여 爲先 動物(犬)에 halothane 을 投與하여 이藥劑가 腦脊髓液壓(P_{CSF})에 미치는 影響을 量的으로 測定하고 同時に 中心靜脈壓(P_{CVF})과의 相互關聯性 有無를 追窮코저 다음과 같은 動物實驗에 着手하였다.

II. 實驗材料 및 方法

體重 11 kg 乃至 14 kg 되는 韓國產雜犬 6 마리를 使用하여 前投藥없이 體重每 kg 當 Seconal 30 mg 을 靜脈內注入으로 麻醉하고 直刻 No. 9 cuffed tube 로 經口的氣管內挿管을 하였다. 動脈血壓變化觀察은 右側股動脈을 切開露出하여 glass canule 을 挿入하고 簡單한 mercury manometer 를 利用하여 直視觀察記錄을 하였다. 이를 또한 Bird-Kymograph 에 連結하여 黑煤煙紙上에 直接記錄하였다. 同時に 脈搏數는 stop watch 를 利用하여 precordial stethoscope 로 測定하였다. 動脈血中氣體分壓 및 pH 의 變化를 測定키 爲하여 左側股動脈을 切開露出하였고 血液凝固를 防止키 爲하여 heparinization 하고 必要時에는 完全消毒한 注射器로 完全히 無氣的으로 採血하고 直刻 中央檢査室로 運搬하여 Astrup-tonometer(Radiometer)를 利用하여 測定하였다. 中心靜脈壓(P_{CVF})變化觀察은 頸靜脈을 切開露出하여 plastic tube canule 을 挿入하고 簡單한 water-manometer 로 直視下에 測定하였다.

腦脊髓液壓(P_{CSF})變化觀察은 No. 17 直針으로 cister magna(大後頭孔)를 穿刺하여 이 또한 簡單한 water-manometer 를 利用하여 直視下에 測定하였고 P_{CVF} 와 P_{CSF} 兩 adjuster 를 grass model 7, polygraph 에 連結하여 繼續記錄하였다.

體溫은 Tele-thermometer 를 利用하여 食道內溫度를 繼續測定하였다.

經氣管內呼吸는 G.F. Palmer respirator 에 連結하고 Geoffery D. Parbrook 氏法에 依據하여 室內空氣 500 cc 로 每分 14 回, 統制呼吸을 시켰으며 halotane 은 Fluo-

tec Vaporizer 를 利用하여 吸氣側에 連結하여 0.5%를 投與하였다.

III. 成績 및 考按

① 血壓·脈搏 및 體溫變化

第1表에서와 같이 血壓 및 脈搏은 大體로 下降하는 傾向을 나타내고 있으며 血壓은 30%乃至 50% 下降하였고 脈搏은 20%乃至 40%減少하였다 體溫도 역시 攝氏 1度内外로 下降하였다. 上記三者의 變化를 第1圖에서 볼 수 있겠다.

上述한 血壓, 脈搏 및 體溫의 變化는 이미 Rence et al¹⁾ (1956), Raventos²⁾ (1956), Burn and Epstein³⁾ (1959), Price et al(1959), Dundee and black⁵⁾(1960)

第1圖 血壓 脈搏 및 體溫의 變化(平均値)

第2表 動脈血中氣體分壓 및 pH의 變化(平均值)

Dog. No.	PaO ₂ (mmHg)			PaCO ₂ (mmHg)			pH		
	Spont. -resp.	Vent. -only	0.5% Halothane	Spont. -resp.	Vent. -only	0.5% Halothane	Spont. -resp.	Vent. -only	0.5% Halothane
No. 3	97.0	64.0	(60') 67.5	39.5	49.5	(60') 67.0	7.265	7.16	(60') 7.07
No. 4	92.5	105	(30') 84	60.0	46.5	(30') 60.5	7.185	7.282	(30') 7.205
No. 5	98.1	104	(1h) 67.0	62.1	56.0	(1h) 80.9	7.213	7.241	(1h) 7.10
No. 6	46.2	101	(1h) 109	80.2	15.8	(1h) 11.6	7.105	7.595	(1h) 7.632
No. 7	83.2	98.2	(1h) 103	29.8	17.8	(1h) 14.5	7.362	7.501	(1h) 7.563
No. 8	74.2	69.5	(30') 83.0	31.3	34.0	(30') 27.0	7.351	7.345	(30') 7.395

Little and Given⁶⁾(1960) 諸氏들이 이미 報告한 바와 같이 halothane 藥劑自體의 血管系에 미치는 直接的인 影響이라고 思料되는 바이다.

② 動脈血中氣體分壓 및 pH의 變化

Geoffrey(1966)⁷⁾氏가 指摘한 바와 같이 原來小動物 實驗에는 低酸素症을 招來하는 危險이 많음은 事實이다. 그리고 halothane 과 酸素의 流出量은 每分 500 ml 로 하면 動脈血中內 PaCO₂는 40~50 mmHg 를 充分히 維持할 수 있다 하였다. 多幸히 本大學에 있는 Palmer-Respirator 는 室內空氣 100 ml 에서 500 ml 까지 投與할 수 있고 呼吸數는 每分 26 회, 20 회, 14 회 및 8 회씩 統制呼吸을 實施할 수 있었으며 이에 對한 PaCO₂測定을 數次試圖하여 每分 500 ml 로 14 회 呼吸시킴으로써 PaCO₂가 正常值에 到達할 수 있었다. 그리고 小動物의 體溫도 低酸素症만큼 關聯되겠으나 우리 實驗에 있어서는 그 變化가 攝氏 1 度 內外였었다. 第2表에서 보는 바와 같이 體重每 kg 當 Seconal 30 mg 를 靜脈內注入 하고 插管한後에 PaO₂가 正常보다 下降한 것(No. 6, 7, 8)을 除外하고는 처음부터 酸素缺乏症에 빠졌다고는 볼 수 없었으며 그後 換氣로 因하여 2例(No. 3, 8)를 除外하고는 充分히 改善되었다. 0.5% halothane 을 投與하면서 統制呼吸시키므로써 3例(No. 3, 5, 8)를 除外하고는 換氣가 充分히 된것으로 思料된다. 그러나 二酸化炭素蓄積症에 대하여서는 PaCO₂의 變化에 따라 直刻의으로 意義있게 反應하였으며 1例(No. 6)에서만 PaCO₂가 上昇하였다가 換氣로써 急激한 下降을 出現하였을 뿐이다. 그리고 1例(No. 5)에 있어서는 氣道閉鎖를 이르킬만한 原因도 없이 繼續的인 PaCO₂ 上昇을 招來하여 PaCO₂가 95.2 mmHg, pH가 7.06 이나되는 甚한 Acidosis로 死亡한 例가 있었다. 이런 變化는

Johnstone⁸⁾(1956), Stephen et al⁹⁾(1957), Black et al¹⁰⁾(1959), Millar¹¹⁾(1960) 諸氏가 報告한 바와 같이 halothane 麻酔劑自體로서 呼吸이 抑制되어 PaCO₂가 上昇하여 血中內 catecholamine 量이 增加됨에 따라 心不整脈이 發生하고 더 進展되면 bigeminal rhythm 또는 multi-focal ventricular extrasystol 乃至 multi-focal ventricular tachycardia가 招來된다고 하였다.

우리 實驗에서도 electrocardiography 所見은 測定하

第2圖 動脈血中氣體分壓 및 pH의 變化(平均值)

第3表 中心靜脈壓과 腦脊髄液壓의 變化(平均值)

Dog. No.	Central venous pressure(cmH ₂ O)				Cerebrospinal pressure(cmH ₂ O)			
	Spont.-resp.	Vent.-only	0.5% Halothane after 30	after 1h	Spont.-resp.	Vent.-only	0.5% Halothane after 30	after 1h
No. 3	7.0	5.125	4.5	4.5	3.2	5.44	6.4	7.2
No. 4	2.25	2.25	2.25	2.25	6.4	6.4	5.12	4.08
No. 5	4.5	4.5	(1h) 15.75	(1h) 20.15	12.8	12.8	9.6	7.68
No. 6	9	8.4	8.23	8.47	16.0	13.0	13.5	13.8
No. 7	4.75	5.3	5.3	5.3	15.25	16.25	18.6	16.66
No. 8	6	9	8.5	10	19	18.6	19.5	17.0

지 못하였으나 이와같은 現象이 나타나지 않았나 思料된다. 上述한 動脈血中氣體分壓 및 pH의 變化를 第2圖에 表示하였다.

③ P_{CVP}와 P_{CSF}의 變化

第3表에서 보는바와같이 P_{CVP}는 2例(No. 3, 6)에서 若干減少되고 其他例에서는 變化가 없든가 있다해도 極少數로 增加되었음을 보았다. 그리고 P_{CSF}는 4例(No. 4, 5, 6, 8)에서 若干減少되고 1例(No. 3)에서 增加되었음을 볼 수 있었다. 前者에서 上昇된 例中 No. 5는 甚한 酸素缺乏症으로 腦實質腫脹, 血床凝固로 P_{CVP}가 上昇되었고 代償性으로 P_{CSF}가 減少되었지 않는가 思料된다. 上記한 P_{CVP}와 P_{CSF}의 變化를 第3圖에서 볼 수 있다. 일찌기 Stephen¹²⁾ et al(1954)은 어떠한 麻醉劑이든 麻醉誘導時에 適當한 換氣를 하면 P_{CSF}에는 何

等影響을 주지 않는다고 하였다. Sondergard¹³⁾(1961)氏는 halothane은 P_{CSF}를 上昇시키는 役割의 一部分이라고 하였다. 이는 halothane 藥自體로 因하여 PaCO₂가 上昇되므로써 P_{CSF}가 上昇된다고 報告하였다. 그러나 이때에 있어서도 氣道를 確保하고 換氣를 잘해만주면 P_{CSF}는 下降한다고 하였다.

Wollman¹⁴⁾ et al(1964)은 halothane이 P_{CSF}를 上昇시킨다고 하였다. 이는 halothane 藥自體로 因하여 皮下靜脈의 擴張으로 四肢의 血流이 增加되어서 이런 變化가 오는것 같다고 하였다. Hunter¹⁵⁾(1964)氏는 間歇的으로 1% halothane을 統制呼吸시킨 患者에 投與하였드니 P_{CSF}가 增加하였다고 記述하였다. 우리 實驗에 있어서도 0.5% halothane을 繼續投與하였드니 P_{CVP}는 變化가 없든가 있다해도 若干 增加됨을 나타냈으며, P_{CSF}는 若干增加됨을 볼 수 있었다.

P_{CSF}를 增加시킬 수 있는 可能한 要素들은 腦實質量增加, CSF量增加, 腦血流이 增加되어 二次的으로 腦內血量增加 또는 CVP가 增加되어 招來된다. 일찌기 Weed 및 Flexner¹⁶⁾(1933)諸氏는 CSF量增加는 P_{CSF}를 增加시킬 뿐이고 P_{CVP}는 增加시키지 못한다고 하였다. 그러므로 腦內血量에 影響주는 것은 P_{CVP}는 極少이고 腦內血流이 增加되어 P_{CSF}의 變化가 招來된다고 說明할 수 있겠다. 一方 Christensen¹⁷⁾ et al(1965)은 1% halothane 投與로써 사람에 있어서는 血管擴張作用이 稀少하다고 하였다.

다시 말하면 1% halothane 投與로서는 腦血流이 增加되지 않는다는 것이다. 이런 現象은 所謂 halothane의 Counter regulatory vasomotoric reaction 이라고 하여 specific autoregulation 으로 說明된 바도 있다. 그러나 McDowall 및 Harper¹⁸⁾(1965)諸氏는 0.5% halothane과 N₂O+O₂로써 처음 腦血流이 增加되었던 것이 漸次下降되었다고 하였다. 即 처음 30分에서는 16%, 2時間後에는 23%下降하였다고 하였다. 一方 0.5%

第3圖 中心靜脈壓과 腦脊髄液壓의 變化(平均值)

第3圖-a 中心靜脈壓과 腦脊髓液壓의 變化

halothane 單獨投與群에서는 10 分後 腦血流가 正常群보다 9%增加하였으나 別로 統計學的意義는 없다고 하였고 2% halothane 投與群에서는 36%增加하여 큰 意義가 있다고하였다. 이는 腦血流과 腦脊髓液壓과의 兩者變化는 halothane 의 濃度에 基因함을 暗示하는 것이다. 各種 麻酔劑로 招來되는 腦血流의 變動을 살펴보면 chloroform 은 19%增加, methoxyflurane 은 19%減少, halothane 및 Trichlorethylene 은 若干變化가 있다고 하였다. 이런것을 土臺로 하면 腦血流增加는 血管擴張影響으로, 腦血流減少는 血管收縮影響으로 招來된다고 說明할 수 있겠다. P_{cvf} 와 P_{csf} 의 Polygraph 上에서 直接記錄한것을 自然呼吸, 換氣呼吸 및 0.5% halothane 을 投與하면서 統制呼吸시켰을 때의 變化를

第3圖-a에 表示하였다. 우리 實驗中에 動物(No. 5)는 처음부터 原因不明으로 心停止가 發生하여서 直刻적으로 心臟마사지를 實施하여 蘇生시킨 後 實驗全過程을 完了直前に 再次 心停止가 發生하여 心臟마사지를 實施한 例가 있었고 動物(No. 2)에서는 처음부터 心停止가 發生하여 心臟마사지를 繼續實施한 例가 있었다. 이들은 이미 Geoffrey 氏가 指摘한바와 같이 小動物에서는 低酸素症을 招來할 危險性이 있다는 것을 再演한 感이 있다. 上述한 바와 같이 P_{csf} 의 增減을 招來하는 原因은 各種있겠지만 現在까지 論議되어온 것을 羅列하면,

③ halothane 藥劑自體의 直接的影響으로 또는 二酸化炭素蓄積症이나 酸素缺乏症으로 腦血流가 增加되어서 招來된다.

- ⑥ 腦實質量 또는 腦脊髓液량의 增加로서 招來된다.
- ⑦ 腦血流量가 增加되어 二次的으로 腦血량이 增加 또는 中心靜脈壓이 增加되어서 招來된다.
- ⑧ halothane 藥劑自體로 因해서 腦脊髓液의 生成減少 또는 腦室의 空間이 減少되어서 招來된다고 要約되겠다.
- 우리實驗에 있어서는 halothane 藥劑自體의 影響으로 P_{cvp} 가 變化없든가 있더라도 若干 增加되는 傾向이 있는것으로 미루어보아 腦血流量가 增加되고 따라서 腦脊髓液量이 增加되어 처음은 P_{csf} 가 若干 上昇되는 傾向을 보이다가 halothane의 繼續投與로써 漸次로 正常 또는 그 以下로 下降되는 것이 아닌가 思料되는 바이다.

IV. 結 論

- ① 개에 있어서 P_{csf} 를 Cister magna(大後頭孔)를 穿刺하여 直視 water-manometer 또는 Polygraph 記錄으로 測定하였다.
- ② halothane 藥劑自體의 影響으로 因한 呼吸 및 心血管系抑制現象을 觀察하였다.
- ③ P_{cvp} 는 變化없든가 있더라도 極少上昇된 變化를 나타냈다.
- ④ P_{csf} 는 halothane 投與後 처음 30 分까지는 上昇되는 傾向을 보았으나 繼續投與로 正常 또는 그 以下로 下降하였다.
- ⑤ 이같이 halothane이 腦脊髓液壓을 若干 上昇시킨다 할지라도 또는 이미 腦病巢가 存在하여 腦壓이 危險限界에 到達하여 있는 患者라 할지라도 훌륭한 麻醉手技와 適當한 換氣를 實施하여 준다면 腦壓의 變化에 큰 影響을 주지 않는다는 Stephen 氏의 意見을 再確認하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Rence, W.G., Cullen, S.C., and Hamilton, W.K.: *Observations on the Heart Sounds during Anesthesia with Cyclopropane or Ether. Anesthesiology*, 17:26, 1956.
- 2) Raventos, J.: *The action of Fluothane a new volatile Anesthetic. Brit. J. Pharmacol.* 11: 394, 1956.
- 3) Burn, J.H., and Epstein, H.G.: *Hypotension due to halothane. Brit. J. Anaesth.* 31:199, 1959.
- 4) Price, H.L., Linde, H.W., Jones, R.E., Black, G.W., and Price, M.L.: *Sympathoadrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics. Anesthesiology*, 20: 563, 1959.
- 5) Dundee, J.W., and Black, G.W.: *A review of the cardiovascular effects of halothane. Anesthesia*, 15:349, 1960.
- 6) Little, D.M., and Given, J.B.: *Measurement of electrical and mechanical events of the cardiac cycle during halothane anesthesia. Anesthesiology*, 21:106, 1960.
- 7) Geoffrey, D. P.: *A halothane vaporizer for small animal anestresia. Anesthesia*, 21:3, 1966.
- 8) Johnstone, M.: *The human Cardiovascular response to Fluothane Anesthesia. Brit. J. Anaesth.* 28:392, 1956.
- 9) Stephen, C.R., Grosskeutz, D.C., Lawrence, J. H.A., Fabian, L.W., Bourgeois-Gavardin, M., and Coughlin, J.: *Evaluation of Fluothane for Clinical Anaesthesia. Canae. Anaesth. Soc. J.* 4:246, 1957.
- 10) Black, G.W., Linde, H.W., Dripps, R.D., and Price, H.L.: *Circulatory changes accompanying respiratory acidosis during halothane(Fluothan) anaesthesia in man. Brit. J. Anesth.* 31:238, 1959.
- 11) Millar, R.A.: *Plasma adrenaline and nor-adrenaline during diffusion respiration. J. Physiol.* 150:79, 1960.
- 12) Stephen, C.R., Barnes Woodhall, Goldden, J.B., Martin, R., and Nowill, W.K.: *The influence of anesthetic drugs and techniques on intracranial tension. Anesthesiology*, 15:365, 1954.
- 13) Sondergard, W.: *Intracranial pressure during general anesthesia. Danish Med. Bulletin*, 8: 18, 1961.
- 14) Wollman, H., Alexander, S.C., Cohen, P.J., Chase, P.E., and Behar M.G.: *Cerebral circulation of man during halothane anaesthesia. Anesthesiology*, 25:180, 1964.
- 15) Hunter, A.R.: *Neurosurgical anaesthesia, 1st Edition, Blackwell:Oxford P.27, 1964.*
- 16) Weed, L.M., and Flexner, L.B.: *The relation of intracranial pressure. Amer. J. Physiol.* 105:266, 1933.
- 17) Christensen, M.S., Hoedt-Rasmussen, K., And Lassen, N.A.: *The Cerebral blood flow during halothane anesthesia. Acta, Neurol, Scand, suppl. 14:152, 1965.*
- 18) McDowall, D.G., and Harper, A.M.: *Blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex of the dog during anesthesia with different volatile agents. Brit. J. Anaesth.* 36:11, 1964.
- 19) Ryder, H.W., Espey, F.F., Kristoff, F.V., and Evans, J.P.: *Observation on the interrelationships of intracranial pressure and cerebral blood flow. J. Neurosurg.* 8:46, 1951.