



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

의학석사 학위논문

백서의 전뇌 허혈 모델에서 유도 고혈압에
의한 신경학적 영향

**The effect of induced hypertension on
neurological outcome in forebrain ischemia
model in rats**

2015년 2월

서울대학교 대학원
의학과 마취통증의학 전공
한 예 림

초 록

서론: 뇌에 허혈 손상이 가해지는 경우 신경 보호 효과를 얻을 수 있는 처치들이 다양하게 연구되어 왔다. 뇌허혈은 대부분 예측하지 못한 경우에 발생하므로 최근에는 뇌졸중이 발생한 이후에 적용할 수 있는 처치에 대한 연구가 활발하다. 뇌허혈 후 유도 고혈압을 적용한 동물 실험에서 뇌혈류가 개선되는 등의 효과가 보고되었다. 하지만 아직까지 유도 고혈압이 신경 보호 효과를 가져오는지 세포 수준에서 검증된 바는 없다. 이 연구에서는 백서의 전뇌 허혈 모델을 이용하여 유도 고혈압이 신경 보호 효과를 가져오는지 조직학적으로 검증하고자 하였다.

방법: 체중 280 - 350 g의 Sprague-Dawley 수컷 백서 20 마리를 유도 고혈압 군과 대조군에 각 10마리 씩 무작위 배정하였다. 양측 총경동맥을 겸자하고 혈압이 30 mmHg가 되도록 채혈하여 8 분 동안 전뇌 허혈을 유발한 후 다시 혈액을 주입하고 경동맥의 겸자를 풀었다. 유도 고혈압 군에서는 재관류 후 10 분 동안 평균 동맥압을 기저 혈압보다 20 mmHg 이상 유지되도록 phenylephrine 을 5 µg씩 투여하였다. 실험 1 주일 후 해마 CA1 부위에서 괴사된 세포 수와 세포 자멸사된 세포 수를 관찰하였다.

결과: 전뇌 허혈 및 재관류 1주일 후 괴사된 세포를 관찰하였을 때 생존 세포 수의 비율이 대조군에서는 $26 \pm 7\%$, 유도 고혈압 군에서는 $35 \pm 3\%$ 였다. 생존 세포의 비율이 대조군보다 유도 고혈압 군에서 유의하게 높았다($P = 0.004$). 세포 자멸사된 세포 수의 비율은 대조군에서 $43 \pm 19\%$, 유도 고혈압 군에서 $57 \pm 9\%$ 로 유의한 차이가 없었다($P = 0.165$).

결론: 백서의 전뇌 허혈 모델에서 유도 고혈압은 단기적으로 세포 괴사를 감소시킴으로써 신경 보호 효과를 갖는다. 그러나 세포 자멸사 과정에는 영향을 미치지 않는다.

주요어: 전뇌 허혈 모델, 유도 고혈압, 신경 보호 효과, 세포 괴사, 세포 자멸사

학 번: 2013 - 21712

목 차

초록	i
목차	iii
도표 목록	iv
그림 목록	v
서론	1
대상 및 방법	3
결과	6
고찰	11
참고 문헌	15
초록(영문)	19

List of Tables

Table 1. Physiological variables 10 minutes before and after ischemia/reperfusion	7
Table 2. Mean arterial blood pressure before and after ischemia/reperfusion	8

List of Figures

Figure 1. Overview of the experimental process for forebrain ischemia and reperfusion	5
Figure 2. The percentage of viable cells in hippocampal Cornu Ammonis 1 region of rat seven days after transient forebrain ischemia	9
Figure 3. The percentage of apoptotic cells in hippocampal Cornu Ammonis 1 region of rat seven days after transient forebrain ischemia	10

서 론

뇌에 허혈 손상이 가해지는 경우 심각한 합병증이 발생할 수 있다. 이에 신경 보호 효과가 있는 처치들이 다양하게 연구되어 왔다(1). 허혈성 전처치와 원격 허혈성 전처치 또는 수술 중 sevoflurane의 사용 등이 뇌 보호에 효과가 있다고 알려져 있다(2,3). 하지만 임상적으로 뇌허혈을 미리 예측할 수 있는 경우는 한계가 있다. 뇌동맥류나 대동맥 수술 등에서 일시적으로 동맥을 결찰하는 경우와 같이 미리 대비할 수 있던 경우가 아니라면 대부분의 뇌졸중은 사후 처치가 중요하다. 이러한 이유로 최근에는 허혈 손상 후에 시행하는 처치의 신경 보호 효과에 대한 연구들이 많이 이루어지고 있다. 허혈성 후처치(4), 원격 허혈성 후처치(5), 흡입마취제 후처치(6-8) 등 많은 연구가 보고되고 있으며 유도 고혈압을 적용하려는 연구도 임상과 동물 실험을 통해 활발히 이루어지고 있다(9).

국소 뇌허혈 모델에서 허혈 후 유도 고혈압을 유지하였을 때 뇌혈류와 산소화가 개선되고 뇌산소대사율이 높아졌으며 병리학적으로 경색된 뇌의 부피도 줄었다고 보고되었다(10). 국소적으로 뇌허혈이 발생한 상황에서는 허혈성 반음영(ischemic penumbra)에 유도 고혈압을 적용하여 뇌혈류를 개선하는 것이 뇌 손상을 줄이는 효과가 있다고 볼 수 있다(9,10). 전뇌 허혈 모델에서도 유도 고혈압이 신경 보호 효과가 있다고 밝혀져 있다. 모래쥐(Gerbil)의

전뇌 허혈 모델에서 재관류 후 유도 고혈압을 유지하였을 때 개체 생존율이 증가하고 뇌부종이 감소하며 뇌혈류와 뇌산소대사율이 증가한다고 보고되었다(11). Ishikawa 등(12)도 백서의 한 쪽 경동맥을 일시적으로 결찰한 후 유도 고혈압을 적용하였을 때 뇌부종이 악화되지 않으며 뇌혈류가 증가하고 뇌경색 부위의 부피도 줄었다고 보고하였다. 하지만 아직까지 세포 수준에서 유도 고혈압이 허혈 후 뇌 손상에 미치는 영향에 대해 연구된 바는 없다. 이에 본 연구에서는 백서의 전뇌 허혈 모델에서 재관류 후 유도 고혈압을 유지하였을 때 신경 손상에 미치는 효과를 조직 검사를 통하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 서울대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다. 체중 280 - 350 g의 Sprague-Dawley 수컷 백서 20 마리를 대상으로 하였고 유도 고혈압 군과 대조군에 각 10 마리를 무작위 배정하였다. 모든 실험용 백서들은 12 시간 간격으로 명암이 조절되는 사육실에서 물과 사료를 자유로이 먹게 하였다. 시술 전에는 12-16 시간을 금식시키되 수분 섭취는 자유롭게 하였다. 측두 근육에 체온 유지용 바늘을 삽입한 후 가온과 냉각을 통하여 체온을 37.5 °C로 유지하였다. 혈압 관찰과 혈액 검사를 위하여 꼬리 동맥에 동맥로를 확보하였다. 베타딘으로 피부를 소독한 후 멸균 처리된 수술 도구를 이용하여 우측 내경정맥과 양측 총경동맥을 확보하였다. 우측 내경정맥에는 약제 투여와 탈혈을 위하여 실리콘 카테터를 삽입하였고 양측 총경동맥은 검자할 수 있도록 노출시킨 후 실을 걸어두었다. 내경정맥을 통하여 혈압이 30 mmHg 가 될 때까지 혈액을 뽑고 양측 총경동맥을 검자하여 전뇌 허혈을 유발하였다. 8 분 동안 뇌허혈 상태를 유지한 후에 다시 혈액을 주입하고 경동맥의 검자를 풀었다. 대조군에서는 재관류 후 다른 처치는 하지 않았으며 유도 고혈압 군에서는 재관류 후 10 분 동안 평균 동맥압을 기저 혈압보다 20 mmHg 이상 유지되도록 phenylephrine 을 5 µg씩 투여하였다(Figure 1). 이 모든 과정이 끝나면 절개 부위를 봉합한 후 한 시간 뒤 백서가 깨어날 수 있도록 마취를 유지하였다. 1 주일 후에 백서를 생리식염수 100 ml 와

10% 포르말린 200 ml 로 관류하여 희생시키고 밤 사이 냉장 보관하였다. 다음날 뇌를 적출하여 포르말린으로 고정한 후 관상면 절단으로 얻은 해마 부위의 뇌절편에 hematoxylin and eosin(H&E) 염색과 terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated uridine 5'-triphosphate-biotin nick end labeling(TUNEL) 염색을 시행하였다. H&E 염색을 시행한 해마 Cornu Ammonis(CA) 1 조직을 광학현미경 400배 배율로 관찰하여 온전한 세포와 괴사된 세포 수를 평가하였다. 핵이 둥글고 핵소체가 뚜렷한 세포는 살아 있던 것으로 보았고, 핵농축, 핵파괴, 핵용해, 세포질 호산구 증가증 등을 보이는 경우 괴사된 세포로 보았다. TUNEL 염색을 시행한 조직도 광학 현미경 400배 배율로 관찰하였다. TUNEL 양성 반응을 보이는 세포는 세포 자멸사된 것으로 보았고 음성 반응을 보이는 세포는 살아있던 것으로 판단하였다. 전체 세포 수에 대한 괴사된 세포 수와 세포 자멸사된 세포 수의 비율을 계산하였다.

모든 수치는 평균과 표준 편차로 나타내었다. 두 군의 생리학적 변수는 반복 분산분석법(repeated measures analysis of variance)을 이용하여 분석하였고 조직학적 검사는 Mann-Whitney 법을 사용하여 분석하였다. p 값이 0.05 미만인 경우에 유의한 것으로 판단하였다.

Figure 1. Overview of the experimental process for forebrain ischemia and reperfusion

Group	Surgical preparation	Ischemia	Reperfusion and administration of drugs
Control (n=10)	Surgical preparation	Occlusion	Reperfusion
Induced Hypertension (n=10)	Surgical preparation	Occlusion	Reperfusion and intermittent phenylephrine injection

결 과

전뇌 허혈 및 재관류 전후에 동맥혈 pH, 동맥혈 이산화탄소 및 산소 분압, 혈색소, 혈당 값을 측정하였다. 측정된 값들은 대조군과 유도 고혈압 군에서 유의한 차이가 없었다(Table 1). 허혈 전 대조군과 유도 고혈압 군에서 측정된 평균 동맥압은 각각 83 ± 9 mmHg, 81 ± 9 mmHg로 유의한 차이가 없었다. 전뇌 허혈 및 재관류 2 분 후부터 대조군에서는 평균 동맥압이 허혈 전과 비슷한 수준으로 유지되었으며 유도 고혈압 군에서는 기저 혈압보다 20 mmHg 높은 수준으로 유지되었다(Table 2).

총 20 마리의 백서 중 일시적인 전뇌 허혈 후 1주일 까지 사망한 백서는 없었다. 전뇌 허혈 및 재관류 1 주일 후 H&E 염색을 하여 해마 CA1 부위 조직을 관찰하였을 때 생존 세포 수의 비율이 대조군에서는 $26 \pm 7\%$, 유도 고혈압 군에서는 $35 \pm 3\%$ 였다. 생존 세포의 비율이 대조군보다 유도 고혈압 군에서 유의하게 높았다($P = 0.004$)(Figure 2). TUNEL 양성 반응을 보이는 세포 수의 비율은 대조군에서 $43 \pm 19\%$, 유도 고혈압군에서 $57 \pm 9\%$ 로 유의한 차이가 없었다($P = 0.165$)(Figure 3).

Table 1. Physiological variables 10 minutes before and after ischemia/reperfusion

		pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	Hemoglobin (g/dl)	Blood glucose (mg/dl)
Control	before	7.32 ± .03	48 ± 5	320 ± 41	13.9 ± 1.2	124 ± 23
	after	7.34 ± .05	47 ± 5	336 ± 45	13.4 ± 0.7	
IHT	before	7.34 ± .04	46 ± 6	326 ± 30	13.6 ± 0.8	132 ± 21
	after	7.33 ± .09	42 ± 7	305 ± 47	12.1 ± 2.4	

Data are expressed as mean ± SD.

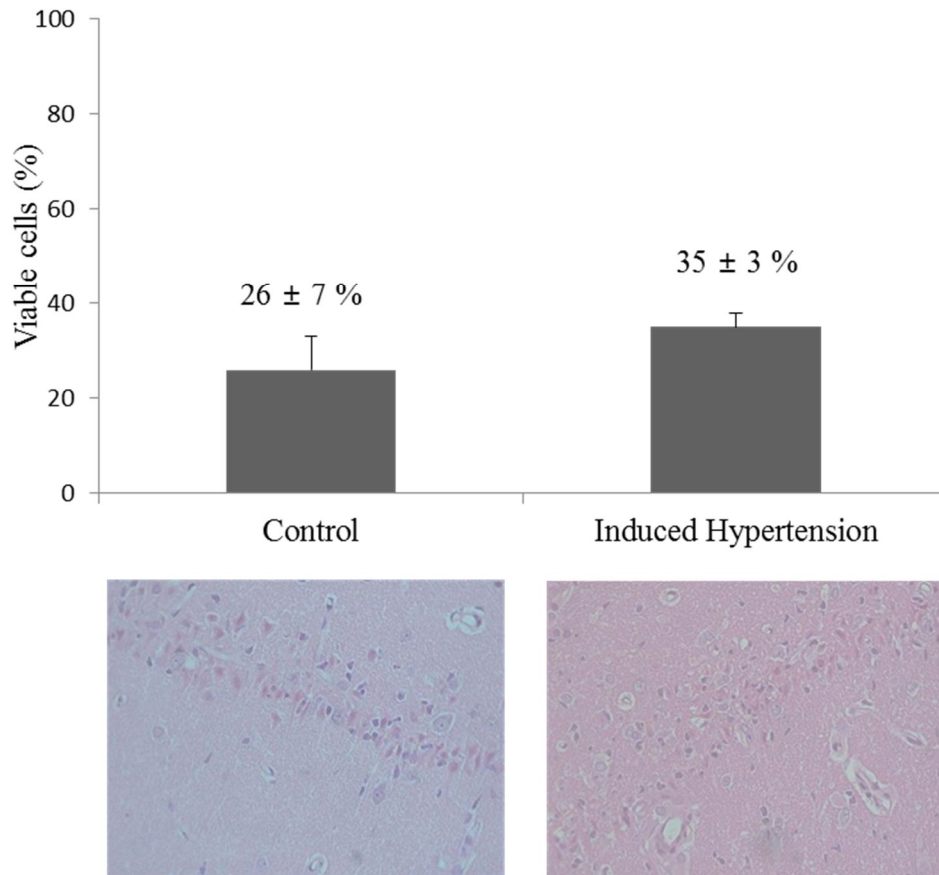
Abbreviation: IHT = induced hypertension

Table 2. Mean arterial blood pressure before and after ischemia/reperfusion

	Before	After ischemia/reperfusion									
		1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min	9 min	10 min
Control	83 ± 9	67 ± 14	78 ± 16	83 ± 19	84 ± 20	85 ± 19	85 ± 17	85 ± 16	86 ± 17	86 ± 19	84 ± 16
Induced hypertension	81 ± 9	91 ± 15	102 ± 15	115 ± 22	111 ± 17	129 ± 17	126 ± 19	127 ± 14	120 ± 14	121 ± 16	108 ± 12

Data are expressed as mean ± SD(mmHg).

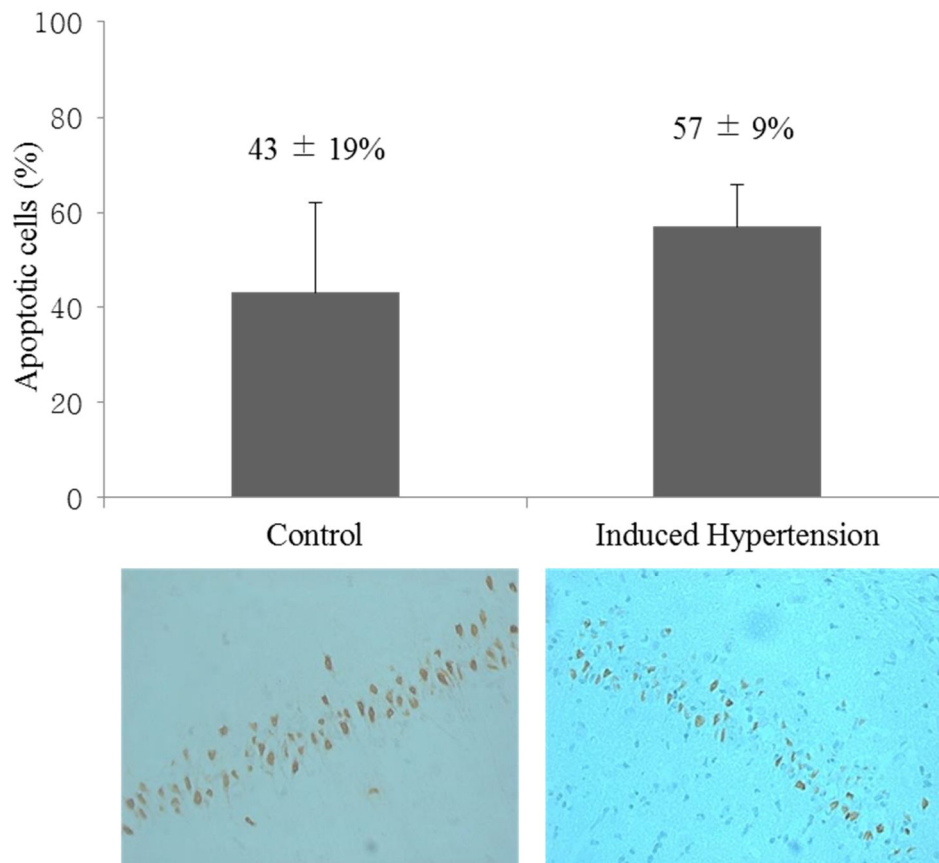
Figure 2. The percentage of viable cells in hippocampal Cornu Ammonis 1 region of rat seven days after transient forebrain ischemia



The viable cells stained with hematoxylin and eosin staining(magnification: x 400) were more in the induced hypertersion group than in the control group(P = 0.004).

Data are expressed as mean ± SD.

Figure 3. The percentage of apoptotic cells in hippocampal Cornu Ammonis(CA) 1 region of rat seven days after transient forebrain ischemia



The CA1 region was stained with TUNEL and observed at 400x magnification thereafter. There was no difference in the number of apoptotic cells between the induced hypertension group and the control group($P = 0.165$).

Data are expressed as mean \pm SD.

Abbreviation: TUNEL = terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated uridine 5'-triphosphate-biotin nick end labeling

고 찰

본 연구에서는 백서의 전뇌 허혈 모델에서 재관류 후 약물을 이용하여 혈압을 높이면 신경 보호 효과가 나타나는지 조직학적으로 검증하고자 하였다. 전뇌 허혈 및 재관류 1 주일 후에 백서의 해마 CA1 조직을 관찰하였을 때 괴사된 세포 수는 유도 고혈압 군에서 유의하게 적었고 세포 자멸사된 세포 수는 두 군 사이에 차이가 없었다.

본 연구에서 유도 고혈압이 신경 보호 효과를 보인 것은 혈압을 높임으로써 뇌혈류량이 증가하였기(11) 때문으로 생각된다. 뇌허혈 후에는 뇌 혈관의 자동 조절능이 소실되면서(13) 뇌혈류량이 혈압에 민감하게 영향 받게 된다. Hosomi 등(11)은 전뇌 허혈 후 유도 고혈압을 적용했을 때 개체의 생존율이 증가하고 뇌부종이 감소하며 뇌혈류와 뇌산소대사율이 증가했다고 보고한 바 있다. 그러나 신경 세포의 생존에도 영향이 미치는지까지 알아 보지는 않았다. 유도 고혈압을 적용하여 뇌경색의 범위를 줄였다고 조직학적으로 결과를 보고한 연구들(10,12,14)도 있다. 그러나 이 연구들도 국소 뇌허혈 모델에서 육안으로 뇌경색 된 부분의 크기를 비교한 것으로 세포 수준에서 신경 보호 효과를 밝히지는 못 했다. 본 연구에서는 전뇌 허혈 모델을 대상으로 허혈에 가장 취약하여 선택적으로 손상되는 해마 CA1 부위(15)에서 생존 세포의 수를 직접 관찰하였다. 이를 통해 허혈 후 혈압을 높게 유지하여 뇌혈

류를 개선하는 것이 뇌 세포의 생존율을 높인다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 세포 괴사와 세포 자멸사된 세포를 모두 살펴 봄으로써 유도 고혈압이 각 세포 사멸 기전에 다르게 영향을 미친다는 점도 밝힐 수 있었다.

본 연구에서 세포 자멸사된 세포 수는 유도 고혈압을 적용한 군과 대조군에서 차이가 없었다. sevoflurane의 뇌 보호 효과를 본 기존의 연구에서도 뇌 허혈 후 세포 괴사는 감소하였지만 세포 자멸사는 차이가 없는 것으로 보고하였다(3). 이는 세포 자멸사의 기전과 관계된 것으로 보인다. 뇌허혈 후에는 활성 산소와 면역학적 기전으로 인해 세포 자멸사에 이르는 신호 전달 경로가 활성화되어 신경 세포 손상이 일어나게 되며 재관류 후에는 활성 산소가 급증하고 이러한 손상 기전이 더 활성화 된다(16). 특히 활성 산소는 양성 되먹임 기전으로 활성 산소 생성과 신호 전달 경로를 더욱 증폭시키는 것으로 알려져 있다(17). 유도 고혈압으로 뇌혈류량을 증가시켜도 이러한 활성 산소의 생성이나 세포 자멸사에 이르는 신호 전달 경로에는 영향을 미치지 못하는 것으로 보인다.

전뇌 허혈 모델은 심정지나 부정맥, 출혈성 쇼크 등으로 뇌허혈이 발생하는 경우를 잘 반영한다(18). 본 연구를 비롯하여 전뇌 허혈 모델에서 유도 고혈압이 신경 보호 효과가 있다는 보고는 있지만(11), 아직 임상에서 일시적 심정지 후 발생하는 뇌허혈 손상을 줄이기 위해 유도 고혈압을 적용해 본 연구는 없다. 심정지 후 저체온을 유도하는 것이 신경학적 결과를 개선한다고 보고된(19,20) 이후 치료적 저체온을 적용하도록 권고해 왔으나(21) 최근

Nielsen 등(22)은 저체온과 정상 체온으로 유지한 군에서 신경학적 결과에 차이가 없는 것으로 보고하였다. 한편, 유도 고혈압을 뇌졸중 환자에게 적용하여 신경 보호 효과를 본 임상 연구는 많이 시행되었다. 아직 대규모의 무작위 임상 시험은 없지만 여러 연구 결과들에 따르면 뇌졸중이 발생한 후 고혈압을 유발했을 때 적어도 단기간 동안은 신경학적 증상이 개선되며 비교적 안전하다고 알려져 있다(9). 뇌졸중 발생 후 유도 고혈압을 적용하여 영상의학적으로 저관류 되는 영역을 줄였을 때 신경 행동학적 결과에 이득이 있다는 보고(23)도 같은 맥락으로 볼 수 있다. 추후 근거를 더 모으면 심정지 및 자발 순환 회복 후에 유도 고혈압을 적용하는 것이 신경 보호 효과가 있는지에 대해서도 연구해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

유도 고혈압은 10분 정도 유지하였다. 기존의 연구에 따르면 유도 고혈압 기간이 짧은 편이 뇌부종을 줄인다(18). 또한 고혈압을 약한 정도로 유발하는 것이 생존율을 높이고 뇌부종을 줄인다고(11) 하여 혈압은 기저 혈압 보다 20mmHg 높였다.

본 연구에는 여러 한계가 있다. 첫째, 본 연구는 일주일 후에 뇌 보호 효과가 있는지에 대해서만 관찰하였다. 장기간에 걸쳐 효과가 있는지에 대해서도 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 특히 해마 CA1 부위는 허혈 후 세포가 서서히 손상되므로(24,25) 장기 결과가 단기간 본 결과와 다를 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 뇌파나 뇌혈류를 감시하지 않아 뇌허혈과 재관류가 의도한 대로 일어났는지 실험적으로 확인하지는 못 했다. 그러나 이미 기존

연구들로부터 백서에서 양측 총경동맥을 결찰하고 저혈압을 유발하면 피질과 해마 부위를 포함한 전뇌 부위에 완전 허혈을 거의 유발할 수 있다는 것이 잘 알려져 있다(26).

결론적으로 백서의 전뇌 허혈 모델에 유도 고혈압을 적용하면 1주일 후 시점에 괴사된 세포 수는 감소한다. 그러나 세포 자멸사된 세포 수는 유도 고혈압을 적용해도 차이가 없다. 유도 고혈압은 세포 괴사를 줄임으로써 신경 보호 효과를 가져온다.

참고 문헌

1. Fukuda S, Warner DS. Cerebral protection. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):10–7.
2. Sohn H, Jeon Y, Hwang J, Lim Y, Park H, Han Y. 전뇌허혈 모델에서 sevoflurane 과 원격 허혈성 전처치의 병용이 뇌보호에 미치는 효과. *Anesth Pain Med.* 2013;8:112–6.
3. Park H-P, Jeong E-J, Kim M-H, Hwang J-W, Lim Y-J, Min S-W, et al. Effects of sevoflurane on neuronal cell damage after severe cerebral ischemia in rats. *Korean J Anesthesiol.* 2011;61(4):327–31.
4. Liu J, Xu Q, Wang H, Wang R, Hou X-Y. Neuroprotection of ischemic postconditioning by downregulating the postsynaptic signaling mediated by kainate receptors. *Stroke.* 2013;44(7):2031–5.
5. Peng B, Guo Q-L, He Z-J, Ye Z, Yuan Y-J, Wang N, et al. Remote ischemic postconditioning protects the brain from global cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating endothelial nitric oxide synthase through the PI3K/Akt pathway. *Brain Res.* 2012;1445:92–102.
6. Wang J-K, Yu L-N, Zhang F-J, Yang M-J, Yu J, Yan M, et al. Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K/Akt pathway. *Brain Res.* 2010;1357:142–51.

7. Adamczyk S, Robin E, Simerabet M, Kipnis E, Tavernier B, Vallet B, et al. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K ATP channel. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):191–200.
8. Jeon Y-T, Hwang J-W, Lim Y-J, Kim A-N, Park H-P. A combination of sevoflurane postconditioning and albumin increases Bcl-2 expression after transient global cerebral ischemia compared with either sevoflurane postconditioning or albumin alone. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):43–50.
9. Wityk RJ. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):63–73.
10. Shin HK, Nishimura M, Jones PB, Ay H, Boas D a, Moskowitz M a, et al. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2008;39(5):1548–55.
11. Hosomi N, Mizushige K, Kitadai M, Ohyama H, Ichihara SI, Takahashi T, et al. Induced hypertension treatment to improve cerebral ischemic injury after transient forebrain ischemia. *Brain Res.* 1999;835(2):188–96.
12. Ishikawa S, Ito H, Yokoyama K, Makita K. Phenylephrine ameliorates cerebral cytotoxic edema and reduces cerebral infarction volume in a rat model of complete unilateral carotid artery occlusion with severe hypotension. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1631–7.

13. Symon L, Branston NM, Strong AJ. Autoregulation in acute focal ischemia. An experimental study. *Stroke*. 1976;7(6):547–54.
14. Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, Vielma J, DeGirolami U, Crowell RM. Beneficial effects of induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. *J Neurosurg. Journal of Neurosurgery Publishing Group*; 1984;60(1):151–7.
15. Smith ML, Bendek G, Dahlgren N, Rosén I, Wieloch T, Siesjö BK. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 2. A 2-vessel occlusion model. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(6):385–401.
16. Pradeep H, Diya JB, Shashikumar S, Rajanikant GK. Oxidative stress – assassin behind the ischemic stroke. *Folia Neuropathol*. 2012;3(3):219–30.
17. Brandes RP. Triggering mitochondrial radical release: a new function for NADPH oxidases. *Hypertension*. 2005;45(5):847–8.
18. Hosomi N, Tsuda Y, Ichihara SI, Kitadai M, Ohyama H, Matsuo H. Duration threshold of induced hypertension on cerebral blood flow, energy metabolism, and edema after transient forebrain ischemia in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(6):1224–9.
19. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557–63.

20. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549–56.
21. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S768–86.
22. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2197–206.
23. Hillis AE, Wityk RJ, Beauchamp NJ, Ulatowski JA, Jacobs MA, Barker PB. Perfusion-weighted MRI as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke. *Neuroradiology.* 2004;46(1):31–9.
24. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology.* 1987;37(8):1281–1281.
25. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* 1982;239(1):57–69.
26. Elsersy H, Sheng H, Lynch JR, Moldovan M, Pearlstein RD, Warner DS. Effects of isoflurane versus fentanyl-nitrous oxide anesthesia on long-term outcome from severe forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1160–6.

Abstract

Introduction: Many treatment for cerebral ischemic injury have been studied for neuroprotection. Recently, it's been actively studied to treat after ischemic insult rather than before or during ischemia because it usually occurs unexpectedly. Induced hypertension after cerebral ischemia/reperfusion is known for improving cerebral blood flow and others in animal model. The effect of induced hypertension on neuroprotection, however, remain unproved at the cellular level. This study is to investigate histopathologically whether the induced hypertension has neuroprotective effect in forebrain ischemia model in rats.

Methods: Twenty Sprague-Dawley rats weighted 280 - 350 g were randomly assigned to induced hypertension group(n = 10) or control group(n = 10). Forebrain ischemia was induced by clamping bilateral common carotid arteries and drawing blood to decreasing mean arterial blood pressure to 30 mmHg for 8 minutes. The transient ischemia was followed by reperfusion by declamping the arteries and transfusing autologous blood. In induced hypertension group, phenylephrine 5 μ g at a time was administered to maintain mean arterial blood pressure greater than 20 mmHg above baseline for 10 minutes. One week later, necrotic and apoptotic cells in hippocampal CA1 region were quantified.

Results: The mean percentage of viable cells in hippocampal CA1 region was increased in the induced hypertension group than in the control group($35 \pm 3\%$ vs. $26 \pm 7\%$, $P =$

0.004). However, there was no significant difference in the ratio of apoptotic cells between both groups ($57 \pm 9\%$ vs. $43 \pm 19\%$, $P = 0.165$).

Conclusions: Induced hypertension has neuroprotective effect in forebrain ischemia model in rats in the short term by reducing neuronal cell necrosis. Induced hypertension, however, does not affect apoptosis.

Keywords: forebrain ischemia model, induced hypertension, neuroprotective effect, necrosis, apoptosis

Student number: 2013 - 21712