대한영상의학회지 2004;51:481 - 487

고양이에서 리놀레산 유상액의 미세입자가 혈뇌장벽에 미치는 영향[1]

김학진 · 이창훈[2] · 변용선[3] · 이태홍

목적: 리놀레산 유상액을 고양이의 뇌 내경동맥에 주입한 후 자기공명영상과 조직검사를 통하여 혈뇌장벽의 장애에 따른 투과성 증가와 가역성을 알아보고자 함.

대상과 방법: 0.05 ml의 리놀레산과 20 ml의 식염수를 섞어서 유상액을 만들어 12마리 고양이의 일측 내경동맥에 주입하였다. 그 후 1시간, 1일, 4일 및 7일에 자기공명 확산강조, 현성확산계수지도 및 조영증강영상을 연속적으로 시행하기로 하였으며 정해진 시간의 영상에서 이상신호강도 및 조영증강이 더 이상 나타나지 않으면 촬영을 멈추고 바로 희생시켜 대뇌를 적출하고 광학 및 전자현미경검사를 시행하였다.

결과: 1시간 조영증강 T1강조영상에서 12마리 모두 병변의 조영증강이 보였다. 확산강조영상에서는 5마리에서 약한 고신호강도가 보였으며 현성확산계수 영상에서는 12마리 모두 등신호강도를 보여 혈관성 부종이 나타난 반면 경색은 보이지 않았다. 1일에는 12마리 모두 조영증강되지 않았으며 확산강조 및 현성확산계수 영상에서 등신호강도를 보였다. 광학현미경 검사상 9마리에서는 조직괴사의 소견이 보이지 않았으며 나머지 3마리에서 1 mm 이하의 국소적인 괴사와 탈수초화가 보였다. 전자현미경 검사상 3마이크론 이하의 지방방울이 10마리 고양이의 혈관세포에서 드물게 관찰되었으며 주로 5마이크론 이하의 혈관주변 신경망세포종창이 산발적으로 있었다. 세포외공간의 확장은 보이지 않았으며 형태학적으로 혈관벽의 손상은 보이지 않았다.

결론: 리놀레산 유상액은 혈뇌장벽을 손상시켜 투과성 증가를 보였으며 1일에 혈뇌장벽의 투과성은 정상으로 돌아왔음을 알수 있었다. 이는 지방이 혈뇌장벽에 미치는 영향에 대한 기전을 이해하는 데 도움을 주며 인위적으로 혈뇌장벽을 열고 이를 치료하는 약제의 효과를 측정하거나 혈뇌장벽의 투과성 증가를 이용하여 뇌종양의 치료에 응용하는 방법으로 사용될 수 있으리라 생각한다.

중성지방을 생리식염수와 함께 섞어 emulsion을 만들고 이를 뇌 내경동맥에 주입하면 일시적으로 혈뇌장벽이 열리게 되며 뇌 조직에는 특별한 변화를 주지 않는다(1). 이 결과는 혈뇌장벽의 개폐와 관련된 생리학적 실험이나 약물의 효과를 연구하는 실험에 기본 모델로 사용할 수 있다. 또한 국소적이면서도 일시적으로 혈뇌장벽을 열어 뇌암이나 혈관의 분포가 적은 질환에 약물의 흡수를 증가시켜 치료효과를 증대시킬 수 있을 것으로 생각된다. 현재 임상에서 사용하고 있는 방법으로는 25% mannitol을 이용하여 혈뇌장벽을 약 2시간 동안 일시적으로 열어 약물의 흡수를 증가시키는 치료방법으로 뇌의 임파종과 악성 성상세포종 등에 이용되고 있다(2, 3). 지방유상액은 mannitol보다 훨씬 오랫동안 혈뇌장벽을 열 수 있다(1). 그러나 지방에는 여러 종류가 있으며 자유지방산 유상액을 이용하여 혈뇌장벽의 개폐에 관한 실험은 아직 없다. 반면, 혈관 내피세포의 손상으로 인한 혈관투과성의 증가에는 자유지방산이 중성지방에 비해 훨씬 심하다는 증거가 있다(4 - 10).

이 논문의 목적은 자유지방산의 일종인 리놀레산(linoleic acid)을 생리식염수에 섞어 만든 유상액을 고양이의 뇌내경동맥에 주입하고 자기공명영상을 검사한 후 그 소견을 살펴 혈뇌장벽 장애의 정도와 가역성을 알아보고 광학 및 전자현미경 검사를 통해 조직의 변화를 관찰하는 것이다. 이는 중성지방의 경우와 비교를 위하여, 또는 여러 지방이 혈뇌장벽에 미치는 영향에 대한 기초자료를 삼는 데에도 필요할 것으로 생각된다.

[1]부산대학교 의과대학 방사선과학교실
[2]부산대학교 의과대학 부산대학교 의학연구소, 병리학교실
[3]대동병원 방사선과
이 논문은 2004년도 부산대학교 의학연구소 연구비(2004 - 01)에 의하여 연구되었음.
이 논문은 2004년 7월 7일 접수하여 2004년 9월 30일에 채택되었음.

대상과 방법

뇌지방색전증의 동물모델 및 실험모형

평균 체중 2.98 kg의 잡종고양이 총 15마리를 대상으로 실험을 시작하였다. 케타민(ketamine HCl , 유한양행, 서울, 한국) 2.5 mg/kg과 자일라진(xylazine, 바이엘 코리아, 서울, 한국) 0.125 mg/kg을 근육내 주사하여 마취하였다. 우측대퇴골동맥을 찾아 18-게이지 도관(Insyte: Becken Dickinson Vascular Access, Utah, U.S.A.)을 먼저 삽입하였고 3.0 F 미세도관(Microferret-18 Infusion Catheter, William Cook Eroupe, Bjaeverskov, Denmark)을 앞서 삽입한 도관을 통과해서 일측 내경동맥 내에 설치하였다.

리놀레산(linoleic acid: cis-9,cis-12-octadecadienoid acid, C18H32O2, molecular weight 280.5, Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.) 0.05 ml를 1 ml 주사기에, 생리식염수 20 ml를 20 ml 주사기에 각각 채우고 3-way stopcock에 양측 주사기를 끼운 후 1 ml 주사기를 왕복으로 약 2분간 심하게 움직여 리놀레산과 생리식염수가 서로 섞이게 하여 리놀레산 유상액을 만들었다.

상기 방법으로 만든 리놀레산 유상액을 내경동맥에 설치된 미세도관으로 5분간에 걸쳐 손으로 천천히 주입하였다.

체온은 직장 온도계를 사용하여 측정하였으며 체온이 내려가면 전기패드나 백열등을 이용하여 35.5-36.5℃로 유지시켰다.

자기공명영상

조영증강 T1강조영상과 확산강조영상, 그리고 현성확산계수영상(apparent diffusion coefficient map image)을 리놀레산 주입 후 1시간, 1일, 4일 그리고 7일에 연속적으로 시행하기로 하였으며 더 이상 자기공명영상에서 이상 소견이 보이지 않으면 촬영을 그만두기로 하였다. 이 때 고양이는 복와위 상태로 자기공명영상의 소아용 설치기에 고정시켰고 연성코일을 머리 위에 설치하여 촬영하였다. 모든 검사는 1.5-T MR scanner(Sonata, Siemens, Erlangen, Germany)를 사용하였고 영상은 관상면만 얻었다. 스핀에코기법의 영상변수들은 T1강조영상의 반복시간(repetition time) [TR] = 320 ms, 에코시간(echo time) [TE] = 20 ms, 절편두께(section thickness) 4 mm, 간격(gap) 0.1 mm, 영상영역 70-75 mm , 2회의 영상획득수, 획득행렬수 210×256 등으로 설정하였다. 확산강조영상은 에코평면기법을 사용하여 얻었으며 영상변수들은 영상영역 130 mm, 위상부호화단계 128 , 절편두께 4 mm, 절편간격 0.1 mm, 획득행렬수 96×160이었다. 확산감수경사도는 x, y 및 z축을 따르게 하여 평균영상 (average image)을 얻었고 확산계수(b value)는 0과 1,000 sec/mm^{2}을 적용하였다. 현성확산계수영상은 MR 영상기기에 내장된 소프트웨어에 의해 자동적으로 얻어졌다. 조영증강영상을 위해서는 0.2 mmol/kg의 gadopentate dimeglumine (Magnevist, Schering, Germany)을 정맥 내 주사하였다.

모든 자기공명영상은 비정상적인 신호강도의 존재 유무와 그 위치에 대해서 정성적으로 분석하였다. 추적 영상에서는 병변의 신호강도 변화를 주목하여 살펴보았다.

조직검사

정해진 시간대별 자기공명영상을 얻은 후 더 이상 이상소견이 보이지 않으면 곧바로 sodium thiopental을 심장내 주사하여 고양이를 희생시켜 대뇌를 적출하였다. 자기공명영상에서 관찰된 병변을 참고하여 병변의 대뇌를 자체 제작한 두께 4 mm의 연속 절단기에 넣고 관상면으로 절편하여 세 조각의 광학현미경 검사용 조직을 얻었다. 이 중 일부 피질 부위를 1 mm^{3}의 크기로 세절하여 전자현미경 검사용 조직을 얻었고 이 조직을 란타늄(lanthanum nitrate)을 섞은 인산염 완충 식염수에서 2.5%의 glutaraldehyde(pH 7.2)에 전고정하였다.

광학현미경 검사

세 조각의 절편은 각각 Luxol fast blue와 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. Luxol fast blue 염색을 한 조직에서는 백질의 탈수초화의 유무를, hematoxylin-eosin 염색에서는 백질, 피질의 괴사 유무를 조사하였다.

전자현미경 검사

2일 동안 섭씨 1-4도에 전고정한 전자현미경 검사용 검체를 0.1 mole의 인산염 완충 식염수로 세척하였다. 그리고 1% OsO_4 용액으로 다시 2시간 동안 후고정 시킨 후 세척하였다. 그런 후 알코올로 탈수시켰고 매염제인 poly/Bed 812 resin (Polysciences, PA, U.S.A.)에서 밤새 처리한 후 섭씨 37도에서 12시간, 다음 45도에서 48시간동안 저장하였다. 검체를 1 micron 절편으로 만든 후 toluidine blue로 염색하였고 적당한 검체를 광학현미경하에서 선별하였다. 초미세 절편을 위해서 ultramicrotome(Leica, Vien, Austria)을 사용하였고 이를 니켈 그리드에 부쳤다. 그 검체들을 uranyl acetate와 lead citrate로 염색하였고 주사전자현미경(JEM 1200 EX-Ⅱ ; JEOL , Tokyo , Japan)으로 조사하였다.

조직내 지방방울의 존재와 신경망세포의 종창, 혹은 세포외 공간의 확장, 그리고 혈관벽의 형태학적 손상에 대해서 조사하였다.

결 과

15마리 중 1일 영상을 얻기 전에 사망한 3마리를 제외한 나머지 12마리에 대해서 결과를 알아보았다. 고양이의 사인은 2마리에서는 마취제의 과량 사용으로 추정되었으나 1마리에서는 원인을 알 수 없었다.

자기공명영상 소견

리놀레산 유상액을 주입한 후 1시간에 얻은 조영증강 T1강조영상에서 12마리 모두 병변의 조영증강이 보였다. 동시간에 얻은 확산강조영상에서는 5마리에서 약한 고신호강도가 보였

으며 현성확산계수 영상에서는 12마리 모두 등신호강도를 보였다(Table 1, Fig. A1 - C1).

1일 영상에서는 12마리 모두 조영증강이 되지 않았으며 확산강조 및 현성확산계수 영상에서 모두 등신호강도를 보였다(Table 1, Fig. A2 - C2).

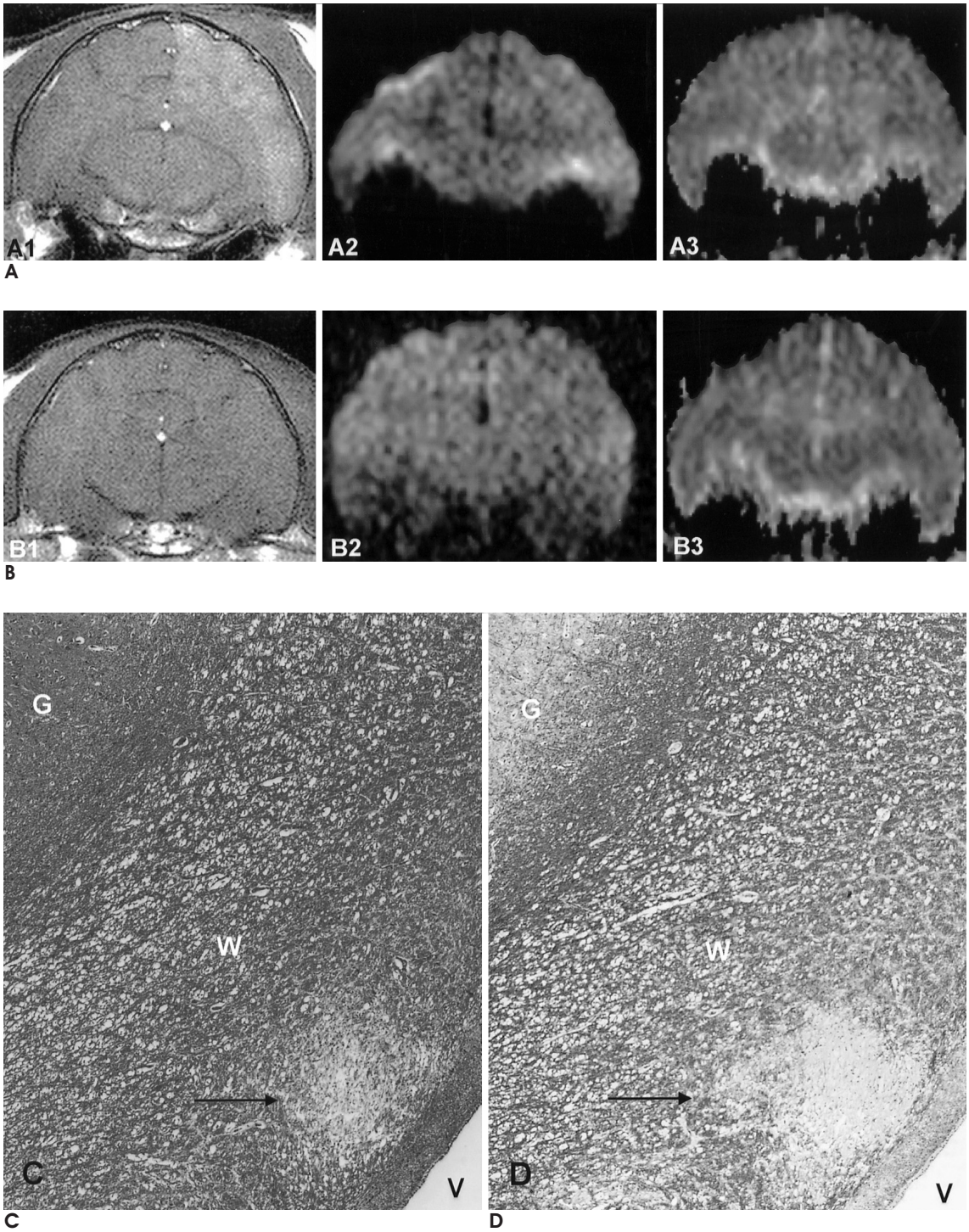


Fig. 1. MR imaging findings of one hour (**A**) and one day (**B**) after infusion of linoleic acid emulsion. Gd-enhanced T1-weighted (Gd-T1WI; A1, B1), diffusion-weighted (DWI; A2, B2) and apparent diffusion coefficient map (ADC map; A3, B3). Left cerebral cortex shows mild, diffuse lesional enhancement on Gd-T1WI (A1), mild hyperintensity on DWI (A2) and isointensity on ADC map (A3) at 1 hour. At day 1,all the lesions shows isointensity without enhancement (B1 - B3). Light microscopic findings of the same cat show a small focal necrosis (arrow) in hematoxylin-eosin stain (**C**, ×300) and an area of demyelination (arrow) in Luxol-fast blue stain (**D**, ×300). G: gray matter, W: white matter, V: ventricle

조직소견

광학현미경 소견

12마리 중 9마리에서는 조직괴사의 소견이 보이지 않았다. 나머지 3마리의 4군데에서 1 mm 이하(0.05 - 1 mm)의 국소적인 괴사가 보였다(Fig. 1C). 이들의 위치는 각각 피질회백질, 수질회백질과 뇌실주변백질 등이었고 이 중 수질회백질과 뇌실주변백질의 괴사는 탈수초화를 동반했다(Fig. 1D).

전자현미경 소견

지방방울은 10마리 고양이의 조직에서 드물게 관찰되었다. 그 크기는 3 마이크론 이하 였으며 대부분 혈관세포의 핵 근처 세포질에 뭉쳐져 존재했으며 많은 리소좀(lysosome)에 의해 둘러 쌓여 있었다(Fig. 2A). 2마리에서는 혈관을 둘러싼 성상세포의 세포질 내에 존재하였다. 이 경우에도 많은 리소좀들이 지방을 둘러싸고 있었다. 지방방울은 수많은 리소좀들에 의해 잘게 쪼개지는 형태를 나타내었다(Fig. 2B).

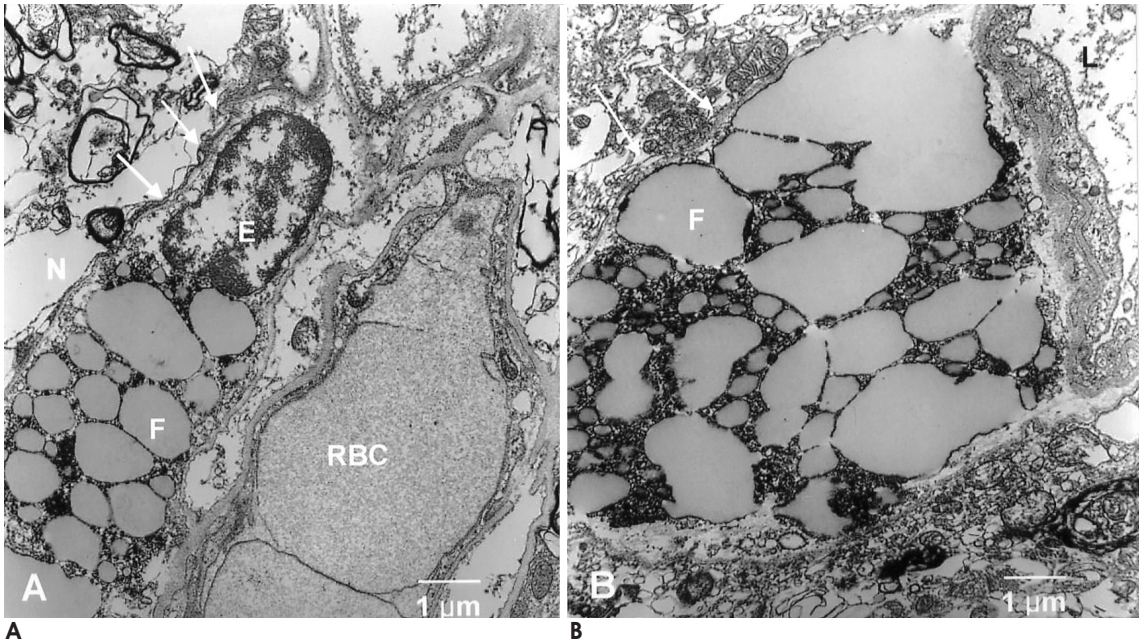
혈관주변의 신경망세포는 10 마이크론 이하(주로 5 마이크론 이하)의 세포종창이 산발적으로 있었다(성상세포 핵의 크기는 약 10 마이크론, 적혈구는 약 5 - 6 마이크론으로 측정되었다).

세포외공간의 확장은 보이지 않았다. 형태학적으로 혈관벽의 손상은 보이지 않았다.

Table 1. Signal Intensities of Magnetic Resonance Images after Infusion of Linoleic Acid Emulsion in 12 Cats

	1 hour			Day 1		
No	Gd-T1WI	DWI	ADC	Gd-T1WI	DWI	ADC
1	present	iso	iso	absent	iso	iso
2	present	iso	iso	absent	iso	iso
3	present	hyper	iso	absent	iso	iso
4	present	hyper	iso	absent	iso	iso
5	present	iso	iso	absent	iso	iso
6	present	hyper	iso	absent	iso	iso
7	present	hyper	iso	absent	iso	iso
8	present	hyper	iso	absent	iso	iso
9	present	iso	iso	absent	iso	iso
10	present	iso	iso	absent	iso	iso
11	present	iso	iso	absent	iso	iso
12	present	iso	iso	absent	iso	iso

No: number of cats, Gd-T1WI: Gadolinium-enhanced T1-weighted image, DWI: diffusion-weighted image, ADC: apparent diffusion coefficient map image, hyper: hyperintensity, iso: isointensity, present: yes enhancement, absent: no enhancement



A B

Fig. 2. Electron microscopic findings of the gray matter of cats (**A**: #5, **B**: #6, ×6,000) show multiple, small (< 3 μm) fat vacuoles surrounded and divided by lysosomes within the cytoplasm of the endothelium. The neuropils are slightly edematous. The basement membranes (arrows) are not destructed. F: fat vacuole, L: endothelial lumen, RBC: red blood cell, N: neuropil

고 찰

리놀레산은 자유지방산의 일종으로 체내에서 올레산 다음으로 많은 불포화지방산이며(11) 체내에서 생성되지 않아 음식으로 섭취하는 중요한 지방산이다. 섭취하는 음식 중에 부족할 때에는 학습과 기억의 장애가 초래되며 독소에 대한 저항이 감소되는 등의 현상이 나타난다(12). 리놀레산을 포함한 자유지방산이 음식에서 흡수될 때에는 단백질이 함께 부착하여 뇌에 도달하므로 무해하나(13) 이번 실험에서 사용한 리놀레산은 단백질이 부착되지 않은 단일 물질이므로 뇌에 직접 주입되면 혈뇌장벽에 손상을 준다. 장골골절로 발생한 지방색전증에서 주로 임상증상을 일으키는 곳은 폐와 뇌이다. 지방은 이들 장기에서 기계적 혹은 생화학적인 기전에 의해 혈관의 투과성을 증가시켜 부종을 일으키는 것으로 알려져 있다(13 - 18).

유해한 자유지방산이 조직에 도달하면 2, 3일째에 심한 생화학적 염증반응에 의해 조직파괴가 많아진다고 보고된 논문도 있으나(14, 19) 이번 실험에서는 오히려 1일 영상에서 부종과 혈뇌장벽의 손상이 감소되었다. 이 결과는 아마도 주입된 지방의 형태가 다른 점이 큰 요인으로 생각된다. 즉 지방이 덩어리 형태로 주입되면 모세혈관 내강에 지방이 걸려 주입 2, 3일째까지 지방의 영향이 지속되지만 이번 실험에 쓰인 지방은 유상액으로 지방입자가 아주 작아 뇌로의 관류가 계속된다면 대부분의 지방은 쉽게 모세혈관을 지나 정맥으로 흘러가면서 혈뇌장벽에 영향을 주는 것은 소량이며 그 정도도 1일 영상에서 감소한 것이 아닐까 생각된다.

중성지방인 트리올레인을 유상액으로 만든 후 뇌혈관에 주입하면 혈뇌장벽은 바로 손상되어 혈관의 투과성 증가와 함께 혈관성 부종이 나타나며 이런 현상은 1일에 현저한 감소를 보이다가 4일 이후에는 모두 정상으로 돌아온다(1). 이와 비교해보면 리놀레산 유상액의 경우는 트리올레인보다 정상으로 돌아오는 시간이 짧은 것을 알 수 있다. 이 결과는 자유지방산이 중성지방산보다 훨씬 독하다는 연구논문(4 - 10)과 반대된다. 그러나 이 이유에 대해서는 이번 실험에서 밝힐 수 없었으나 추정해 볼 수 있는 근거로는 다음과 같다. 중성지방의 경우에는 유상액의 형태로 잘게 만든 지방이라 하더라도 전자현미경상에는 혈관 내경에 갇혀 있는 지방덩어리가 보였으나(1) 이번 실험의 리놀레산의 경우에는 혈관내경 내에 갇혀 있는 지방덩어리가 보이지 않았다. 즉 혈관 내경에 갇혀있으면 시간적으로 오랫동안 혈관에 영향을 미치지 않을까 생각된다. 그러나 이 점에 대해서는 앞으로의 추가 실험이 요구된다. 체내에 가장 많이 존재하는 자유지방산은 올레산이다(11). 올레산을 유상액의 형태로 뇌혈관에 주입하였을 때는 주입 1일 영상에서 혈뇌장벽의 손상으로 인한 투과성 증가가 28%에서 나타났다(미출간 자료). 따라서 리놀레산의 경우에는 올레산의 경우보다 약간 덜 심하다고 할 수 있다.

이번 실험의 광학현미경 검사에서 대부분의 조직에서는 괴사나 탈수초화가 보이지 않았다. 그러나 3마리의 4군데에서는 1 mm 이하의 국소적인 괴사 및 탈수초화가 나타났다. 이 점은 지방 유상액을 만드는 방법 때문으로 생각된다. 즉, 수기에 의한 유상액에는 크기가 다양한 지방방울이 만들어지기 때문에 이 중에 큰 지방방울이 혈관에 막히고 따라서 저산소증이 초래되면서 괴사 내지는 탈수초화까지도 나타날 수 있기 때문으로 생각된다(1). 이들 고양이의 자기공명영상에서 경색의 소견은 보이지 않았는데 이는 경색의 크기가 1 mm 이하로 아주 작은 반면 자기공명영상 기기는 임상용이기 때문에 경색을 보여주는데 한계가 있었기 때문으로 생각된다.

이번 실험의 전자현미경 검사에는 란타늄을 추가한 고정액을 사용했다. 란타늄은 혈관의 투과성을 추적하는 물질로 혈관장벽의 이상을 보는 데 자주 사용된다(20 - 22). 이번 실험에서 혈관세포의 형태학적인 손상은 보이지 않았다. 그러나 산발적으로 혈관 주변의 성상세포의 종창이 관찰되었다. 세포의 종창은 대부분 직경 5마이크론 이하였으나 10마이크론까지 발견된 곳도 있었다. 종창된 세포 내에는 미세 구조물들이 감소되었다. 따라서 아주 미세한 세포독성 부종이 존재함을 의심할 수 있었다. 그러나 자기공명영상에서는 세포독성 부종이 나타나지 않았는데 이는 임상용 자기공명영상에서 나타나지 않을 정도의 아주 미세하면서 미미한 정도의 세포독성 부종이거나 또는 세포외공간이 좁아지지 않아 물분자의 확산이 잘 유지되었을 가능성이 있다. 전자현미경 검사에서 발견된 지방방울은 대부분은 혈관세포의 핵 근처의 세포질에 존재했다. 크기는 3마이크론 이하였으며 많은 리소좀이 지방방울을 둘러싸는 것을 관찰했다. 큰 지방방울을 리소좀이 쪼개고 있는 과정으로 생각되었다. 혈관세포막의 기저막은 모두 연속적이었다. 호지방(lipophilic) 물질은 세포벽을 확산에 의해 건너간다(23, 24). 이번 실험에서 전자현미경으로 관찰한 소견은 제한적이어서 지방방울의 혈관벽투과 과정을 모두 알 수는 없었으나 일부 지방방울이 혈관내벽에 부착되고 부착된 지방방울은 혈관벽의 형태학적인 손상없이 내벽 안으로 확산되어 들어가고 거기서 리소좀에 의해 잘게 쪼개지고 분해되는 과정을 거치지 않았을까 추정한다.

이번 실험에서 T2강조영상은 얻지 않았다. T2강조영상의 의미는 이번 실험의 경우에는 혈관성부종에 의한 고신호강도의 추적인데, 혈뇌장벽의 손상에 의한 혈관성부종의 출현은 이전 실험(16 - 18)의 T2강조영상에서 이미 밝혀졌고 이번 실험의 확산강조영상에서의 약한 고신호강도 및 현성확산계수영상의 등신호강도의 소견으로도 증명되어 T2강조영상에서 더 얻을 정보는 없다고 생각된다.

결론적으로, 리놀레산 유상액을 뇌 내경동맥에 주입한 후 관찰한 자기공명영상 소견에서 리놀레산 유상액은 혈뇌장벽을 손상시켜 투과성 증가를 보였으며 1일 영상에서는 혈뇌장벽의 투과성은 정상으로 돌아왔음을 알 수 있었다. 조직소견에서는 3마리의 4군데에서 1 mm 이하의 작은 괴사와 탈수초화를 보인 소견 외에는 모두 정상이었다. 이런 결과는 지방이 혈뇌장벽에 미치는 영향에 대한 기전을 이해하는 데 도움을 주며 인위적으로 혈뇌장벽을 열고 이를 치료하는 약제의 효과를 보는 기본 모델로 삼을 수 있으며 나아가서는 혈뇌장벽의 투과성 증가를 이용하여 뇌종양의 치료에 응용하는 방법으로도 사용될

수 있으리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Kim HJ, Lee CH, Kim HG, Lee SD, Son SM, Kim YW, et al. Reversible MR changes in the cat brain after cerebral fat embolism induced by triolein emulsion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:958-963
2. Remsen LG, Trail PA, Hellstrom I, Hellstrom KE, Neuwelt EA. Enhanced delivery improves the efficacy of a tumor-specific doxorubicin immunoconjugate in a human brain tumor xenograft model. *Neurosurgery* 2000;46:704-709
3. McAllister LD, Doolittle ND, Suastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervnous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46:51-61
4. Pomerantz M, Eiseman B. Experimental shock lung model. *J Trauma* 1968;8:782-787
5. Nakata Y, Tanaka H, Kuwagata Y, Yoshioka T, Sugimoto H. Triolein-induced pulmonary embolization and increased microvascular permeability in isolated perfused rat lungs. *J Trauma* 1999;47:111-119
6. Fonte DA, Hausberger FX. Pulmonary free fatty acids in experimental fat embolism. *J Trauma* 1971;11:668-672
7. Hagerty CS. Experimental embolic glomerulonephritis produced with human fat, fatty acids and calcium soaps. *Arch Pathol* 1938;25:24-34
8. Jones JG, Minty BD, Beeley JM, Royston D, Crow J, Grossman RF. Pulmonary epithelial permeability is immediately increased after embolisation with oleic acid but not with neutral fat. *Thorax* 1982;37:169-174
9. Jacobs RR, Wheeler EJ, Jelenko C 3rd, McDonald TF, Bliven FE. Fat embolism: a microscopic and ultrastructure evaluation of two animal models. *J Trauma* 1973;13:980-993
10. Peltier LF. Fat embolism. III. The toxic properties of neutral fat and free fatty acids. *Surgery* 1956;40:665-670
11. Boyd HM, Scott JR, Wheeler DH. Fat embolism II. The chemical composition of fat obtained from human long bones and subcutaneous tissue. *Surgery* 1956;40:661-664
12. Gibson GE, Blass JP. *Nutrition and brain function*. In Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1998:691-710
13. Derks CM, Jacobovitz-Derks D. Embolic pneumopathy induced by oleic acid. A systematic morphologic study. *Am J Pathol* 1977;87:143-158
14. Reidbord HE. Pulmonary fat embolism. An ultrastructural study. *Arch Pathol* 1974;98:122-125
15. Pomerantz M, Eiseman B. Experimentall shock lung model. *J Trauma* 1968;8:782-787
16. Kim HJ, Lee CH, Lee SH, Cho BM, Kim HK, Park BR, et al. Early development of vasogenic edema in experimental cerebral fat embolism in cat: correlation with MRI and electron microscopic findings. *Invest Radiol* 2001;36:460-469
17. Kim HJ, Lee JH, Lee CH, Lee SH, Moon TY, Cho BM, et al. Experimental cerebral fat embolism: embolic effects of triolein and oleic acid depicted by MR imaging and electron microscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1516-1523
18. Kim HJ, Lee CH, Lee SH, Moon TY. Magnetic resonance imaging and histologic findings of experimental cerebral fat embolism. *Invest Radiol* 2003;38:625-634
19. Moylan JA, Birnbaum M, Katz A, Everson MA. Fat embolism syndrome. *J Trauma* 1976;16:341-347
20. Schindelmeiser J, Bergmann M, Lehmenkuhler A, Kersting U. Tracer permeability of rat cortical blood vessels during regional hypothermia. *Acta Neuropathol* 1987;73:349-356
21. Cambrosio Mann M, Friess AE, Stoffel MH. Blood-tissue barriers in the male reproductive tract of the dog: a morphological study using lanthanum nitrate as an electron-opaque tracer. *Cells Tissues Organs* 2003;174:162-169
22. Lippoldt A, Kniesel U, Liebner S, Kalbacher H, Kirsch T, Wolburg H, et al. Structural alterations of tight junctions are associated with loss of polarity in stroke-prone spontaneously hypertensive rat blood-brain barrier endothelial cells. *Brain Res* 2000;885:251-261
23. Agranoff BW, Benjamins JA, Hajra AK. *Lipids*. In Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1998:47-67
24. Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 1996;2:106-113

대한영상의학회지 2004;51:481 - 487

J Korean Radiol Soc 2004;51:481 - 487

The Effect of Micro-Particles of Linoleic Acid Emulsion on the Blood-Brain Barrier in Cats[1]

Hak Jin Kim, M.D., Chang Hun Lee, M.D.[2], Yong Seon Pyun, M.D.[3], Tae Hong Lee, M.D.

[1]Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Pusan National University
[2]Department of Pathology, College of Medicine, Pusan National University
[3]Department of Radiology, Daedong Hospital

Purpose: The purpose of this study was to investigate the permeability change of the blood-brain barrier and the reversibility of the embolized lesions induced with a fat-emulsion technique by using magnetic resonance imaging (MRI), and we also wished to evaluate the resultant histologic findings in cat brains.

Materials and Methods: MR imaging was scheduled serially at 1 hour, day 1, day 4 and day 7 after infusion of linoleic acid-emulsion (0.05 ml linoleic acid + 20 ml saline) to the internal carotid artery in 12 cats. Abnormal signal intensity or contrast enhancement was evaluated on diffusion-weighted images (DWIs), the apparent diffusion coefficient (ADC) maps, and gadolinium-enhanced T1-weighted images (Gd-T1WIs) at the stated times. MR imaging was stopped if the lesion shows isointensity and no contrast enhancement was observed at the acquisition time, and then brain tissue was harvested and examined. Light microscopic (LM) and electron microscopic (EM) examinations were performed.

Results: The embolized lesions appeared as isointensities ($n = 7$) or mild hyperintensities ($n = 5$) on DWIs, as isointensities ($n = 12$) on the ADC maps, and as contrast enhancements ($n = 12$) on Gd-T1WIs at 1 hour. The lesions showed isointensity on DWIs and the ADC maps, and as no contrast enhancement for all cats at day 1. The LM findings revealed small (< 1 cm) focal necrosis and demyelination in three cats. EM examinations showed minimal findings of small (< 3 μm) fat globules within the endothelial wall ($n = 10$) and mild swelling of the neuropils (< 5 μm). Widening of the interstitium or morphologic disruption of the endothelial wall was not seen.

Conclusion: Cerebral fat embolism induced by linoleic acid emulsion revealed vasogenic edema and reversible changes as depicted on the MR images. These results might help us to understand the mechanisms of fat on the blood-brain barrier, and this technique could be used as a basic model for research of the effects of drugs on the disrupted blood-brain barrier, and also as a research model for the chemotherapeutic effects of drugs of the brain tumors.

Index words : Embolism, experimental studies
Embolism, fat
Magnetic resonance (MR), experimental studies

Address reprint requests to : Hak Jin Kim, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Pusan National University Hospital
1-10, Ami-Dong, Seo-Ku, Pusan 602-739, Korea.
Tel. 82-51-240-7371 Fax. 82-51-244-7534 E-mail: hakjink@pusan.ac.kr