

혈류 유동이 뇌동맥류 형성에 미치는 영향

오지순 · 이계한 · 변홍식*

명지대학교 공과대학 기계공학과, *삼성서울병원 영상의학과
(2000년 5월 22일 접수, 2000년 11월 22일 채택)

The Effects of Blood Flow on the Formation of Cerebral Aneurysms

J.S. Oh, K. Rhee, H.S. Byun*

Department of Mechanical Engineering, Myongji University,
*Department of Radiology, Samsung Medical Center
(Received May 22, 2000. Accepted November 22, 2000)

요약: 뇌동맥류는 뇌혈관의 일부가 풍선처럼 부풀어나는 혈관계 질환이며 뇌동맥류의 파열은 사망이나 심각한 후유 장애를 야기한다. 뇌동맥류의 다양한 발생 원인 중 혈관 내부의 혈류의 유동이 중요한 인자로 의심된다. 뇌동맥류의 형성에 미치는 혈류역학적 인자를 규명하기 위해 내경동맥에서 발생한 환자의 내경 동맥류 CT 사진을 이용하여 내경동맥류 모델을 제작하고, 모델 내부의 혈류유동장을 입자영상속도계를 이용하여 측정하였다. 동맥류가 발생한 내경동맥류 모델에서는 동맥류 원위부 목(distal neck)쪽과 반대쪽 내경동맥 벽에서 전단응력이 높게 나타났다. 동맥류 발생에 미치는 혈류역학적 인자를 규명하기 위해 동맥류를 제거한 내경모델을 제작하여 맥동유동에서 내부 유동장을 측정하였다. 심실수축기 동안 휘어진 내경동맥의 바깥쪽 벽에서 혈류의 혈관벽 부딪힘이 관찰되었으며, 심실이완기 초반에도 이는 계속 유지되었다. 내경 동맥 내부의 부차적 유동 특성을 연구하기 위해 동맥류 발생 위치에서 혈관 축과 수직인 평면의 유동장이 측정되었다. 혈관 단면에서는 휘어진 혈관의 바깥쪽에서 안쪽으로 시계방향의 와류가 형성되었으며, 이로 인해 혈관벽 바깥쪽과 시계방향으로 90도 정도 지역에서 전단응력이 높게 나타났다. 혈류 유동 특성과 동맥류 발생위치를 비교해 보면, 혈류의 혈관벽 부딪힘이 관찰되는 위치와 부차적 유동에 의해 전단응력이 크게 나타난 지역은 동맥류의 발생위치와 일치하였다. 따라서 혈류의 혈관벽 부딪힘과 부차적 유동에 의한 전단력이 동맥류 발생의 혈류역학적 요인으로 의심된다.

Abstract: Cerebral aneurysm is a vascular disease characterized by bulging out of a segment of the artery, and the rupture of a cerebral aneurysm causes high mortality and morbidity rate. Among the various factors influencing the formation of the aneurysm, blood flow characteristics have been suspected as the important one. In order to clarify the hemodynamic factors affecting aneurysm formation, blood flow fields were measured using particle image velocimeter in a carotid artery aneurysm model. A 3-dimensional model was manufactured based on the CT images of a patient. In an internal carotid artery(ICA) aneurysm model, high shear stresses were observed near the distal neck of the aneurysm and the opposite arterial sites. In order to study the hemodynamic effects on the aneurysm formation, an ICA model without aneurysm was manufactured and flow fields were measured. Blood impingement was observed at the outer wall of ICA during systole, and maintained during early phase of diastole. Secondary flow fields were also measured at the cross section of the site where the aneurysm formed. A clockwise vortex rotating from outer wall to inner wall was observed, and high shear stress zones were distributed between the outer wall and wall along the 90 degree clockwise direction. Comparing the blood flow characteristics and the sites where the aneurysm formed, jet impingement points and high shear stress zone by the secondary flow coincide with locations where the aneurysm formed. Therefore we suspect that the blood impingement and shear stress by secondary flow are hemodynamic factors influencing aneurysm formation.

Key words: Cerebral Aneurysm, Internal Carotid Artery, Hemodynamics, PIV, 3D Model

서 론

본연구는 보건복지부 뇌의약학연구개발사업(과제번호 HMP-98-N-2-0031)의 지원에 의해 수행되었음.

통신저자: 이계한, (449-728) 경기도 용인시 남동 산 38-2
명지대학 기계공학과
Tel. (031)330-6426, Fax. (031)321-4959
E-mail. kharhee@mju.ac.kr

동맥의 일부분이 풍선처럼 부풀어 확장되는 혈관계 질환을 동맥류라 한다. 동맥류는 복부대동맥, 신동맥, 뇌동맥 등에서 발생하며, 특별히 뇌동맥류의 파열로 인한 지주막하 출혈은 높은 치사률과 중병 유발률을 나타낸다. 동맥류의 발생의 원인은

로는 유전적으로 생화학적 인자나 혈관벽의 구조적 결함, 고혈압, 바이러스 감염 등 다양한 원인이 지적되고 있으나[1], 혈관 내부의 혈류의 유동이 동맥류의 형성에 영향을 미친다고 알려져 있다. 뇌동맥류는 다양한 형태로 발생하나, 동맥류의 발생 위치는 전교통동맥, 후교통동맥, 중대뇌동맥등 혈관의 분지부에 집중되어 나타난다. 이러한 지역은 혈류의 유동이 분지에 의해 복잡한 양상을 띄며, 혈류의 혈관벽 부딪힘(impingement point), 와류의 형성, 혈류의 정체 및 재순환 지역이 발생하며 이에 따라 혈관벽은 혈류에 의해 일반 혈관과 다른 압력과 전단 응력 등을 받게된다. 이러한 부가적인 혈류역학적 응력은 혈관의 내막세포 및 중막 평활근세포를 자극 시키게되며, 이에 따른 혈관벽의 구조변화는 동맥류의 생성을 야기시킬 수 있다. 혈관벽에 가해지는 전단응력은 직접 혈관 내피세포를 손상시켜 혈관벽의 훼손을 초래할 수 있으며, 혈관 내피 세포 및 평활근 세포, 백혈구 및 혈소판 등의 혈액 인자를 자극시켜 nitric acid(NO), endothelin, platelet derived growth factor(PDG₂) 등 다양한 효소의 분비, 혈관벽세포의 이동 및 증식 등을 통하여 혈관벽의 구조변화에 영향을 미친다.

동맥류의 발생 초기는 혈관내피세포의 소멸, 내막 및 중막의 얇아짐이 관찰되며[2], 이는 혈류의 유동에 영향을 받아 복잡한 경로를 통하여 발생한 혈관벽의 구조변화에 기인한다. 뇌동맥류 발생의 혈류역학적 원인으로는 전단응력, 난류의 형성 및 그에 따른 부가적 응력, 압력, 혈류의 혈관벽 부딪힘, 정체 및 재순환지역의 발생 등이 지적되고 있으나, 정확한 혈류역학적 인자는 아직 밝혀지지 않고 있다. 혈류에 의한 전단응력이 큰 지역에서는 혈관내피세포를 손상시킬 수 있으며, 이에 따른 혈관벽 내막 및 중막의 구조변화를 야기한다. 전단응력이 작은 지역은 혈관 내피세포를 통과하는 저밀도지질(LDL)의 투과율 변화, 백혈구의 활성화, 내막세포 및 중막세포의 증식 및 이동에 영향을 미쳐 혈관벽의 구조를 변화시킨다. 또한 전단력이 시간 및 위치에 따른 변화를 나타내는 temporal, spatial shear stress gradient는 혈관벽의 구조 변화에 영향을 미치는 인자로 알려져 있다. 전단응력이 크거나 작은 지역, 전단력의 구배(gradient), 정체점 및 정체압, 난류응력 등의 혈류역학적 변수와 동맥류의 형성 지점의 상관 관계는 뇌동맥류 발생의 혈류역학적 원인을 규명하는 중요한 자료가 된다.

따라서 뇌동맥류 내부의 유동장을 해석하여, 뇌동맥류의 발생에 영향을 미치는 혈류역학적 인자를 규명하고자 하는 연구들이 수행되어 왔다. Liepsch[3], Steiger[4] 등은 측방 동맥류와 분지 동맥류의 유리 모델을 제작하여 내부 유동장을 관찰하였다. Liou 등[5]은 LDV를 이용하여 분지 동맥류 내부의 유동장과 난동도 등을 측정한 바 있다. Bursleson 등[6], Gonzalez 등[7], Foutrakis 등[8]은 컴퓨터를 이용한 수치 해석을 이용하여 측방 동맥류와 분지 동맥류 내부의 유동장을 해석하였다. 기존 연구는 비교적 단순화된 동맥류 모델의 내부 유동을 측정하였으며, 혈관 내부의 주 유동 특성만이 해석되었다. 혈관의 형상은 혈류의 유동을 결정하는 중요한 요인이 되므로 본 연구에서는 환자의 영상 자료를 이용하여 실제 동맥류가

발생한 혈관모델을 이용하여 동맥류 발생 위치에서의 혈관 내부의 주유동 및 부차적 유동 특성을 측정하여, 동맥류 발생에 영향을 미치는 혈류 역학적 요인을 규명하고자 한다.

실험 방법

본 연구에서는 뇌동맥류가 자주 발생하는 뇌혈관 중 비교적 해부가 간결한 내경 동맥에서 발생한 동맥류 모델을 선정하였다. 내경동맥 동맥류가 발생한 환자의 전산화 단층 혈관 조영 사진을 이용하여, 각 단면의 혈관 부위를 thresholding을 이용하여 혈관 부위를 밝혀내고 1 mm 간격으로 촬영된 자료를 의학영상처리 소프트웨어(Minics, Naterialise, Belligium)를 이용하여 3차원 재구성하여 3차원 CAD 자료를 얻었다(그림 1).

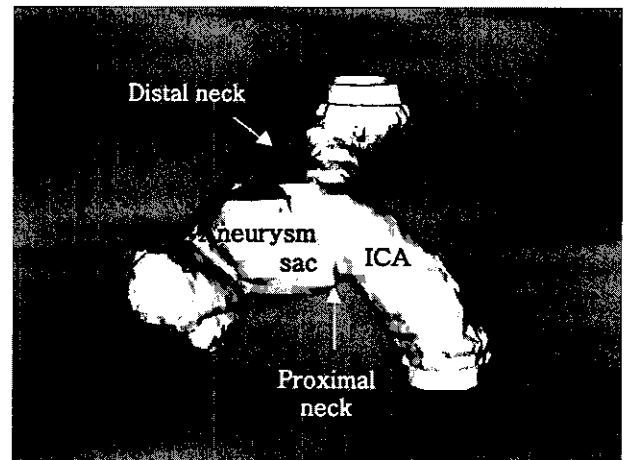


그림 1. 3차원 내경동맥류 모델

Fig. 1. Three Dimensional Internal Carotid Artery Aneurysm Model

실제 크기의 혈관 모델은 입자영상속도계를 이용하여 속도를 측정하기에 공간 분해도가 충분하지 못하므로 SLA(stereolithographic apparatus)를 이용하여 실제의 혈관보다 5배 확대된 혈관 모델을 제작하였다. 모델 내부의 유동 특성은 관성력과 점성력의 비인 레이놀즈수와 맥동 관성력과 점성력의 비인 위모슬레이수에 의해 결정된다. 따라서 모델에서의 두 무차원 변수를 실제 혈관의 무차원 변수와 같게 함으로, 상사성의 법칙에 의해 실제 혈관 내 유동과 유사한 상황을 모델 실험에서 만들 수 있다. SLA로 제작된 내경 동맥류 모델을 이용하여 실리콘으로 압몰드를 제작하고, 이를 이용하여 수용성 왁스로 스톱몰드를 제작하였다. 이 몰드에 투명한 실리콘(Sylgard 184, Dow Corning, USA)을 부은 후 왁스를 녹여내어 모델을 제작하였다. 뇌동맥류가 발생하기 전 내경동맥 모델을 제작하기 위해 왁스 모델의 동맥류 주머니 부위를 제거하여 동맥류 발생 전의 내경 동맥 모델을 제작하고, 유동가시화 실험을 위해 이 모델을 이용하여 투명한 실리콘 모델을 제작하였다(그림 2).

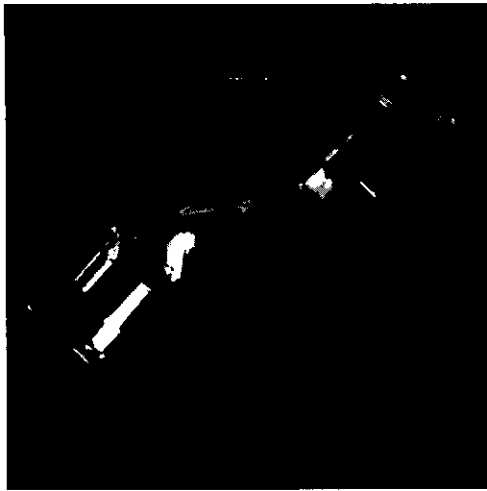


그림 2. 투명하게 제작된 내경동맥 모델
Fig. 2. Transparent Internal Carotid Artery Model

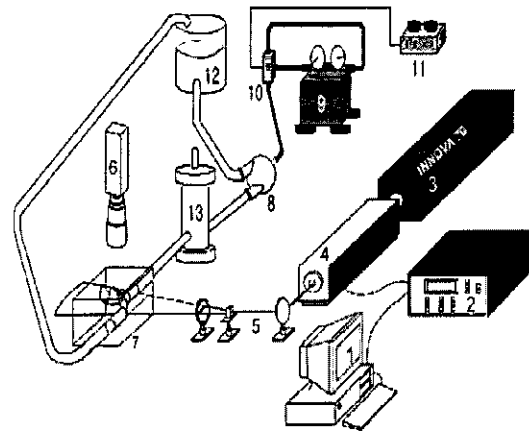
혈관 모델 내부 유동장을 측정하기 위해 입자영상속도계 (PIV system, TSI Inc., USA)를 사용하였다. 입자영상속도계는 유동장에 미세한 입자를 섞고 레이저를 평면광으로 유동장에 조사하여 빛을 반사하는 입자의 움직임을 카메라로 기록하여 유체의 유동 속도를 측정하는 방법이다. 실험에는 금속이 코팅된 구형 유리입자(직경 14 μ m, 밀도 1.65 g/cc)를 사용하였다. 본 연구에서는 연속적으로 획득된 두 프레임의 화상을 이용하여, 유동장을 미소한 면적(interrogation area)을 나눈 후 각 면적의 입자 분포의 교차 상관 관계를 이용하여 속도를 계산하는 방법을 사용하였다. 이 방법의 정확성은 검증된 바 있다[9]. 뇌혈관 내부의 맥동 유동 특성을 모사하기 위해, 제작된 뇌혈관 모델은 맥동류를 발생하는 모의순환장치에 삽입되었다. 모의순환장치는 공압식 심실보조기와 컴플라이언스통, 저항 및 일정수두저수조로 구성되었다(그림 3).

발생된 유량 파형은 초음파 유량계(Transonic Inc. USA)로 측정되어 AD 변환기를 통해 전압 신호로 저장되었다. 그림 4는 실험에 사용된 유량 파형을 나타내고 있다. 최고 레이놀즈 수는 3000, 평균 레이놀즈 수는 800, 위모슬레이수는 9 이다. 제작된 뇌혈관 모델은 복잡한 3차원 구조를 가지므로 표면의 굴절과 반사로 인해 영상이 왜곡되기 쉽다. 영상의 왜곡을 최소화하기 위해, 모델을 사각형 투명한 실리콘 상자로 제작하였으며, 작동유체의 굴절계수를 실리콘과 유사하게 조절하였다. 이를 위해 작동 유체로 sodium thiocyanate 포화 용액(밀도: 1287 kg/m³, 점도: 4.4x10⁻³ Ns/m², 굴절계수: 1.47)을 사용하였다.

결 과

내경동맥류 주위의 유동

레이놀즈수 300, 600, 1000의 정상류 유동장에 대하여 입자 영상속도계를 이용하여 동맥류 입구부 유동장을 측정하였다.



- 1. Computer
- 2. Synchronizer
- 3. Ar Laser
- 4. Modulator
- 5. Optical lens
- 6. Camera
- 7. Correction box
- 8. Bod
- 9. Pump
- 10. Sol valve
- 11. Controller
- 12. Reservoir
- 13. Compliance chamber

그림 3. 모의순환장치 및 입자영상속도계 시스템의 개략도
Fig. 3. Schematic Diagram of the Mock Circulation Loop and PIV system

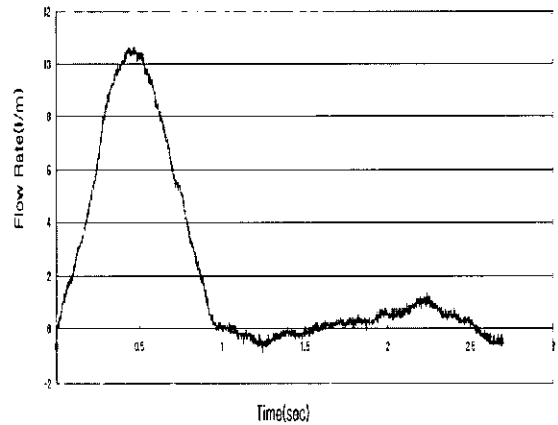


그림 4. 모의순환장치에서 발생한 유량파형
Fig. 4. Flow Waveform generated in the Mock Circulation Loop

속도가 측정된 평면은 동맥류 입구의 중앙에 혈관축과 수평한 평면이다. 동맥류 입구부로 유입되는 혈류 일부는 혈관 후부로 유동하며, 일부는 동맥류 목 원위부에서 동맥류 내부로 유입된다. 동맥류 내부로 유입된 혈류는 시계방향의 와류를 형성하고 있다(그림 5). 레이놀즈수가 증가함에 따라 와류가 성장하며, 이로 인해 유입되는 혈류가 동맥류 벽에 부딪히는 위치가 동맥류 원위부 목(distal neck) 쪽으로 이동하였다. 측정된 속도를 이용하여 전단변형률이 계산되었다. 그림에서 전단변형률 분포는 회조도(grey scale)가 높은 곳(흰색)과 낮은 곳(검정색)

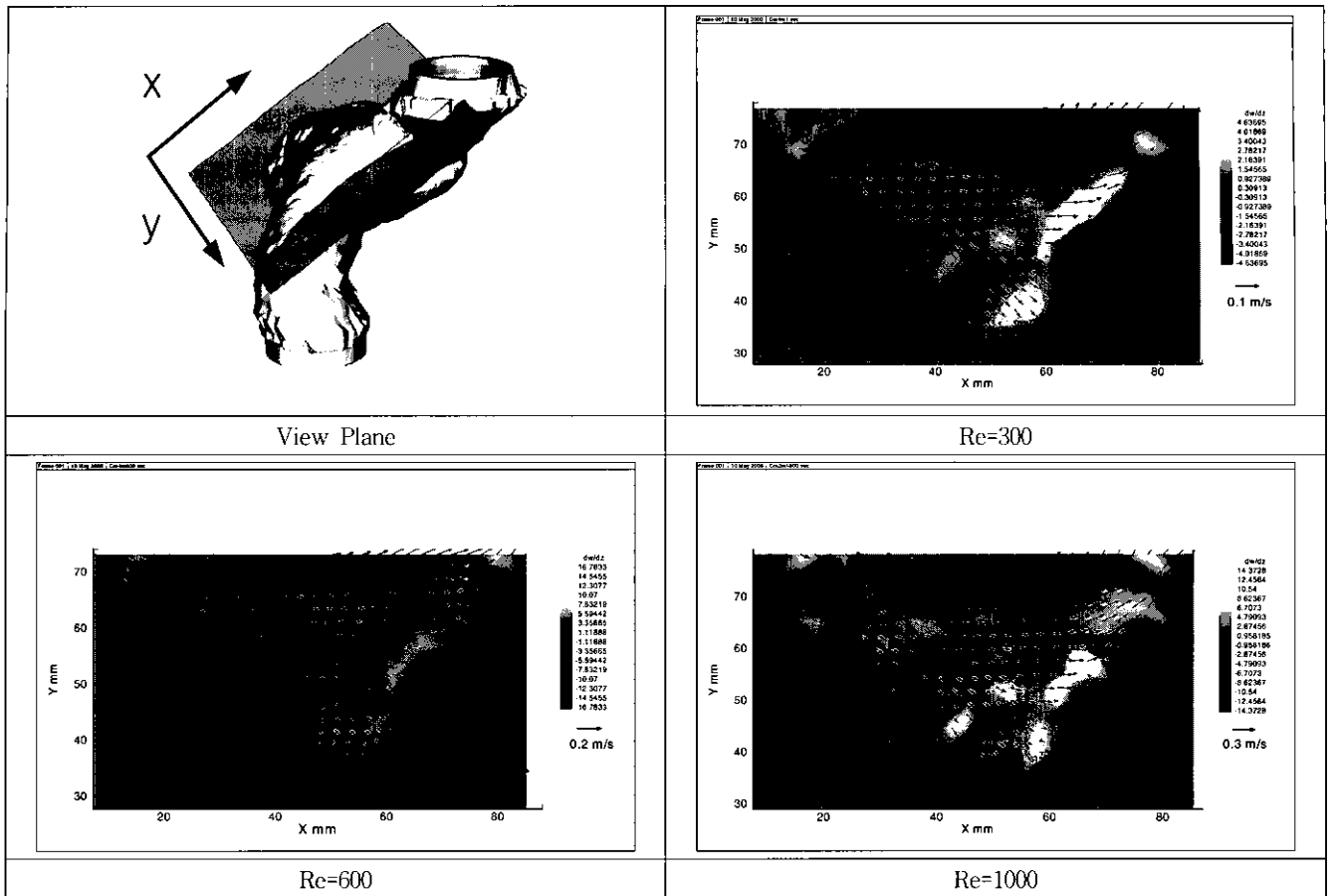


그림 5. 내경동맥류 내부 속도 및 전단변형률 분포
 Fig. 5. Velocity and Shear Rate Distribution in the ICA Aneurysm Model

에서 각 각 전단변형률이 양 또는 음의 최대값을 갖는 지역을 나타낸다. 따라서 회색 지역은 전단변형률의 절대값이 낮은 지역을, 희거나 검은 지역은 전단변형률의 절대값이 큰 지역을 나타낸다. 전단변형률은 뉴턴성 유체의 경우 전단응력과 비례하므로, 전단변형률은 전단응력과 유사한 의미를 갖는다. 전단변형률은 동맥류 원위부 목 주변과 동맥류 입구부 반대쪽 동맥에서 크게 나타났다.

내경동맥의 주유동 특성

동맥류 발생에 미치는 혈류역학적 요인을 연구하기 위해 내경동맥류 모델에서 동맥류를 제거한 내경동맥 모델을 제작하였다. 동맥류 발생 부위의 유동 특성을 관찰하기 위해 동맥류 발생 위치에서 축 방향과 수평인 평면에서 유동장을 측정하였다. 백동 유동시 심실수축기와 이완기에서 속도 및 전단변형률 분포가 그림 6에 나타나있다. 심실 수축기 동안 혈류가 가속되며 휘어진 내경동맥의 바깥 부분에서 혈류의 혈관벽 부딪힘(impingement)이 관찰되었으며, 이는 동맥류가 형성된 위치와 일치한다. 심실 이완기에는 감속에 의한 유동장의 붕괴로 복잡하게 교란된 유동이 관찰되며, 혈류의 혈관벽 부딪힘(impingement)은 혈관 바깥 쪽에서 유지되고 있다. 전단변형률은

심실 수축기에는 휘어진 내경 동맥의 안쪽 벽과 바깥쪽 벽에 높게 나타났으며, 심실이완기에서는 내경동맥 바깥쪽 벽의 전단변형률은 높게 유지되나, 안쪽 벽에서는 낮게 나타났다.

내경동맥의 부차적 유동 특성

제작된 내경동맥 모델은 복잡한 3차원 형상을 가지므로, 축방향의 주유동은 그 수직 단면의 강한 부차적 유동을 동반하며 유동한다. 기존의 혈관 내부 유동의 연구는 단순화된 혈관형상의 유동에만 집중되어 있으며, 부차적 유동 특성에 관한 연구는 미흡하다. 제작된 내경동맥의 부차적 유동 특성을 관찰하기 위해 동맥류 발생부위를 기준으로 중간(middle)부의 혈관축과 수직인 평면에서 부차적 유동장을 측정하였다. 심실수축기에는 휘어진 혈관의 바깥쪽에서 안쪽으로 시계 방향의 와류가 관찰되었으며, 가속기 동안 부차적 유동 속도가 증가하였다(그림 7). 부차적 유동속도는 주유동 속도의 반 정도로 크게 나타났다. 이는 강한 부차적 유동을 동반한 나선형 유동 양태를 나타낸다. 심실이완기에는 와류가 붕괴되어 여러 개의 작은 와류가 형성되었다. 전단변형률은 휘어진 혈관의 바깥부와 시계방향으로 90도 위치에서 크게 나타났으며, 이는 동맥류의 형성 위치와 일치하였다.

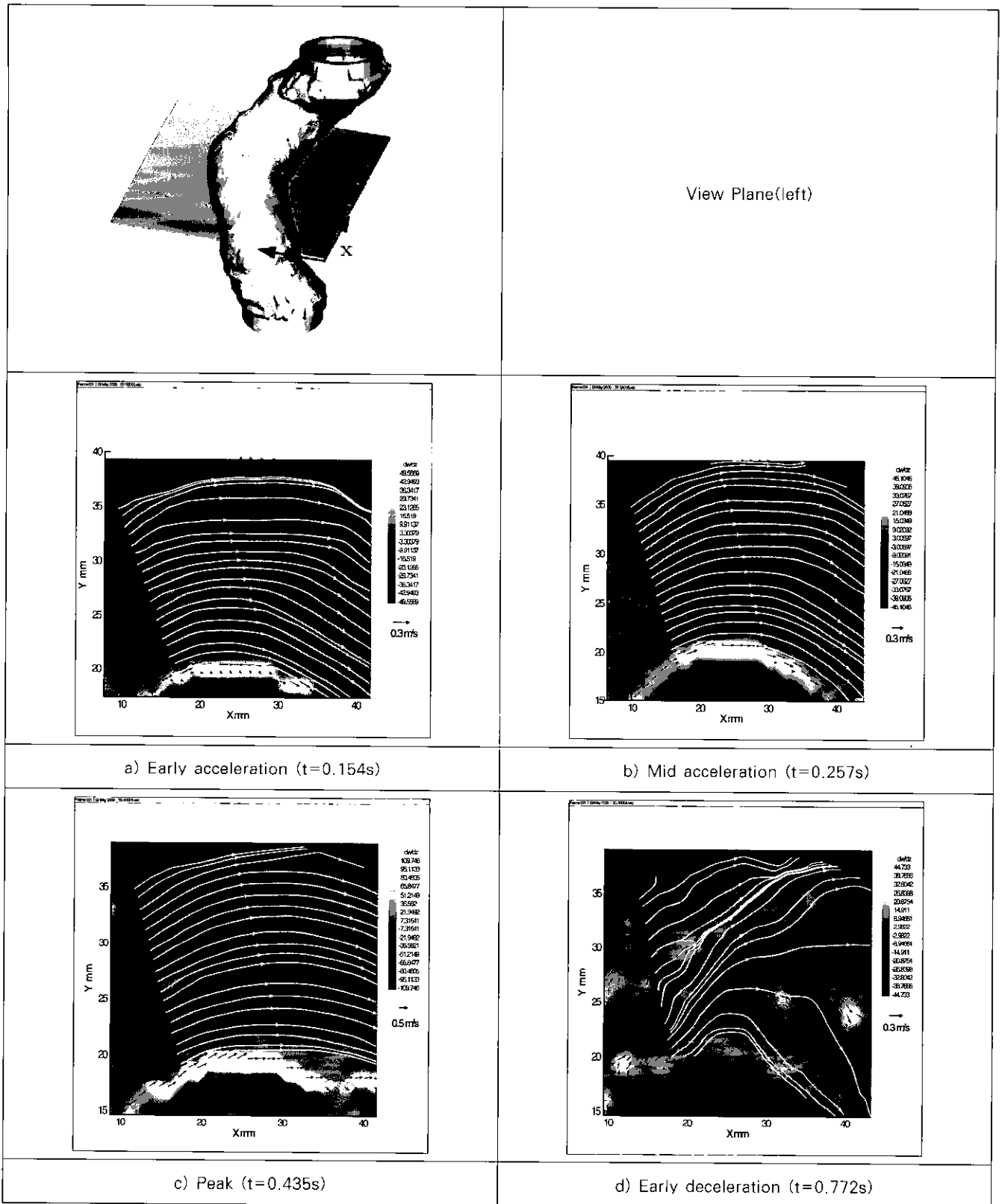


그림 6. 맥동 유동시 내경동맥 내부 속도 및 전단변형을 분포. 그림에서 흰선은 유선을 나타낸다

Fig. 6. Velocity and Shear Rate Distribution in the ICA under Pulsatile Flow. White lines in the figure show Streamlines

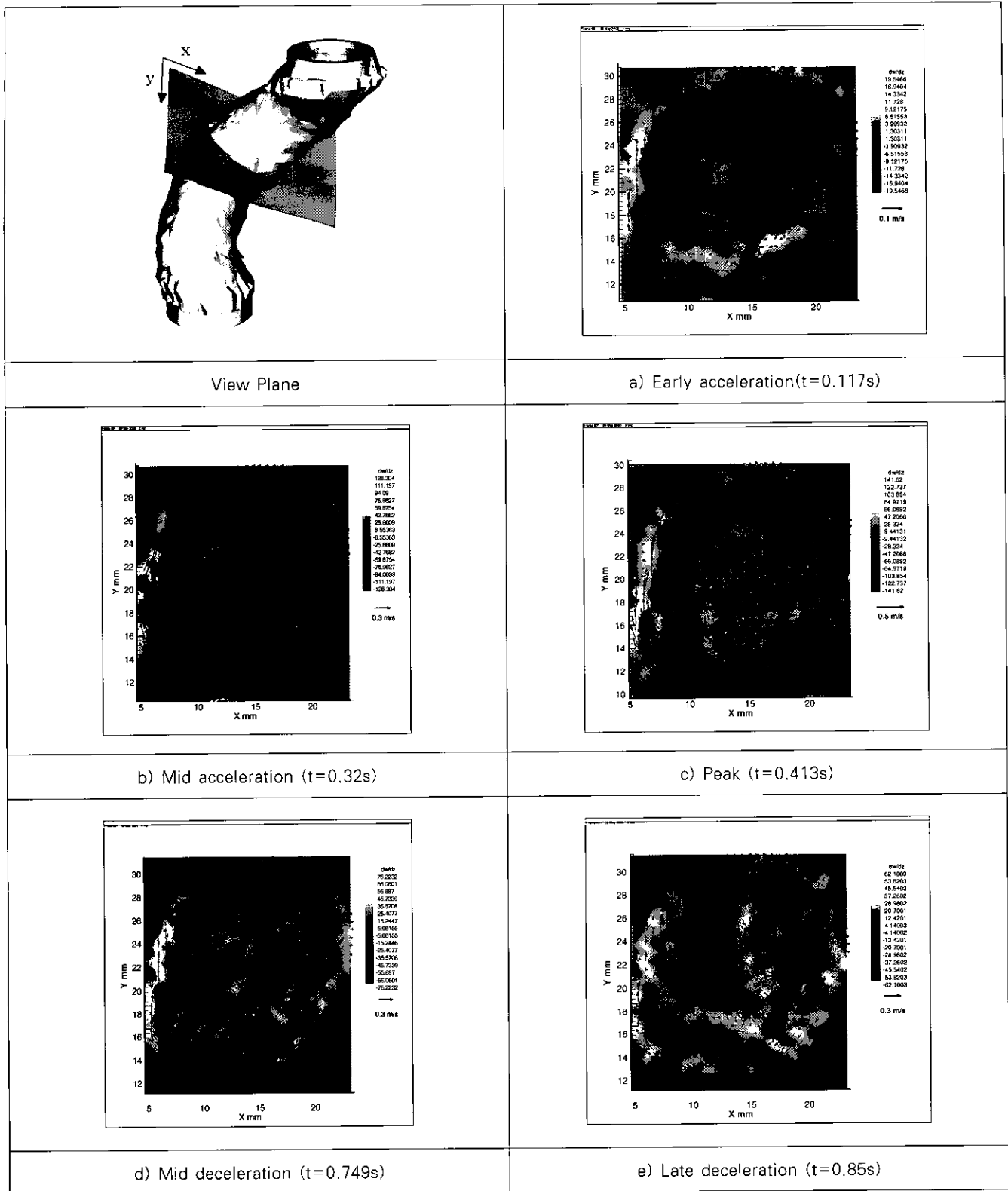


그림 7. 맥동유동시 내경동맥 단면에서 속도 및 전단변형률 분포. 그림의 위는 내경동맥의 안쪽벽을, 아래는 바깥쪽 벽의 위치이다
 Fig. 7. Velocity and Shear Rate Distribution in the Cross Sectional Plane of ICA under Pulsatile Flow. Top of the each figure is the inner wall and Bottom of it is the outer wall of ICA, respectively

토의 및 결론

뇌혈관에서 혈류 유동이 뇌동맥류 형성에 미치는 영향을 연구하기 위하여 실제 환자에서 발생한 내경 동맥 모델을 제작하여 내부 유동 특성을 측정하였다. 내경 동맥의 주유동 특성은 휘어진 혈관의 바깥쪽에서 혈류의 혈관벽 부딪힘이 관찰되었으며, 이 위치는 동맥류가 발생한 위치와 일치하였다. 동맥류는 분지 혈관의 분지부 정점(apex)에서 자주 발생하며[10], 이는 혈류의 혈관벽 부딪힘이 발견되는 위치이다. 이 위치에서는 혈류의 혈관벽 부딪힘으로 인한 혈관벽의 국소적 취약부의 발생으로 내막의 얇아짐이 관찰된 바 있다[11]. 따라서 혈류의 혈관벽 부딪힘은 동맥류 발생의 혈류역학적 기전으로 의심된다. 주유동에 의한 전단응력의 분포는 심실 수축기 동안 휘어진 혈관의 안쪽 및 바깥쪽 혈관에 높게 나타났으며, 심실 이완기 동안에는 휘어진 혈관의 바깥쪽 벽에 전단 응력이 높게 나타났다. 전단응력은 휘어진 혈관의 안쪽 및 바깥쪽 벽에 모두 높게 나타났으므로, 높은 전단응력과 동맥류 발생의 긍정적인 상관관계를 밝힐 수 없었다. 그러나 동맥류가 발생한 휘어진 혈관의 바깥쪽에는 심실 이완기 동안 전단응력이 높게 유지되며, 부차적 유동에 의한 전단응력이 높게 나타났다. 동맥류가 발생한 모델의 실험에서 동맥류 목 원위부의 전단응력이 높게 나타났으며, 동맥류 원위부에서 동맥류의 성장이 주로 발생하므로, 높은 전단응력은 동맥류의 성장에 영향을 미치는 혈류역학적 요인으로 의심된다. 내경동맥의 부차적 유동은 주유동의 반 정도의 속도를 갖는 강한 와류 유동 특성을 나타내었으며, 휘어진 혈관의 바깥쪽에서 안쪽으로 시계방향의 와류에 의해 전단응력이 혈관벽 바깥쪽에서 시계방향을 따라 크게 나타났다. 이 위치는 동맥류의 발생위치와 일치하므로, 부차적 유동에 의한 전단응력은 동맥류의 발생의 혈류역학적 요인으로 의심된다.

본 연구 결과 내경동맥에서 동맥류의 발생 위치는 혈류의 혈관벽 부딪힘이 발생하는 위치와 부차적 유동에 의한 혈관벽 전단응력이 높은 위치와 일치하였다. 기존 연구에서 혈류의 혈관벽 부딪힘이 동맥류 발생의 혈류역학적 요인으로 의심되어 왔으므로, 본 연구는 기존 연구 결과를 확인하고 있다. 동맥류 발생의 부차적 유동의 영향은 기존에 연구된 바 없으나, 내경동맥 내부 유동 측정 결과 부차적 유동으로 인한 전단응력은 동맥류 발생 기전으로 의심된다. 본 연구는 동맥류가 자주 발생하는 뇌동맥 중 내경동맥에 관한 연구만이 수행되었으므로, 본 연구의 결과를 일반화하기 어렵다. 따라서 뇌동맥류가 자주 발생하는 기저동맥 분지부나 전, 후교통동맥 분지부의 혈류 유동 특성연구가 수행되어 본 연구의 결과를 확인하여야 할 것

이다. 또한 동맥류 발생의 혈류역학적 발생 기전을 명확히 밝히기 위해서는 혈류유동에 따른 혈관벽세포의 분자생물학적 변화에 관한 연구가 병행하여 수행되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. K. Johanson, "Aneurysm" Sci. Am. Vol. 247, pp. 110-122, 1982
2. F. Hazama, H. Kataoka, E. Yamada, K. Kayembe, N. Hashimoto, M. Kojima and C. Kim, "Early changes of experimentally induced cerebral aneurysms in rats" Am. J. Pathol., Vol.124, No.3 pp. 399-404, 1986
3. D. Liepsch, H. J. Steiger, A. Poll, and H. J. Reulen, "Hemodynamic stress in lateral saccular aneurysms" Biorheology, Vol. 24, pp. 689-710, 1987
4. H. J. Steiger, "Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysm" Acta Neurochirurgia Supp., Vol. 48, pp. 24-28, 1990
5. T. M. Liou, W. C. Chang, and C. C. Liao, "Experimental study of steady and pulsatile flows in cerebral aneurysm model of various sizes at branching site" J. Biomech. Eng., Vol. 119, pp. 325-332, 1997
6. A. Burlison, C. M. Strother, and V. T. Turitto, "Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysm for the study of their hemodynamics" Neurosurgery, Vol. 37, No. 4, pp. 774-784, 1995
7. C. F. Gonzalez, Y. I. Cho, H. V. Ortega and J. Moret, "Intracranial Aneurysm: Flow Analysis of Their Origin and Progression", AJNR, Vol. 13, pp. 181-188, 1992
8. G. N. Fourtrakis, H. Yonas and R. J. Scialassi, "Saccular Aneurysm Formation in Curved and Bifurcating Arteries", AJNR, Vol. 20, pp. 1309-1317, 1999
9. 오태현, 김상욱, 이계한 "대동맥류 내부 혈류 유동 특성에 관한 연구" 의공학회지, Vol. 20, No. 5, pp. 601-608, 1999
10. H. J. Steiger, D. Liepsch, A. Poll, and H. J. Reulen, "Hemodynamic stress in terminal aneurysms" Acta Neurochir. (Wien), Vol. 93, pp. 18-23, 1988
11. C. Kim, H. Kikuchi, U. Hashimoto, M. Kojima, Y. Kang, and F. Hazama, "Involvement of internal elastic lamina in development of induced cerebral aneurysms in rats" Stroke, 19, 4, pp. 507-511, 1988