

실험적 척수손상후 병리학적 변화에 대한 Naloxone의 치료효과

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

김 성 학

= Abstract =

The Effect of Naloxone on Pathological Changes in the Experimental Spinal Cord Injury

Sung Hak Kim

Department of Neurosurgery, Ewha Womans University, College of Medicine

The object of this investigation was to study the effects of Naloxone on histopathological changes in cats subjected thoracic cord contusion. Twenty cats were divided 4 groups : The first group was sham control(3 Cats). The second group was the impact group that was induced by T₉ cord injury without treatment(6 Cats). The third group was the saline group that was induced by T₉ cord injury and treatment with Saline(6 Cats). The fourth group was the Naloxone group that was induced by T₉ cord injury and treatment with Naloxone(6 Cats).

The histopathological evaluation of the injured spinal cords in Naloxone-treated Cats had less tissue damage than would be observed in time-matched standards.

The histopathology in Saline-treated group had slightly better than typical of what we would expect in impact group.

KEW WORDS : Spinal cord injury · Ischemia · Naloxone.

서 론

척수의상후 발생하는 신경학적 장애는 첫째, 신경전달로의 직접적인 장애에 의한것과, 둘째, 점차적으로 진행된 신경조직의 허혈에 의한 척수손상에 기인된다¹⁾²⁾.

허혈로 인한 척수손상시 병리학적 변화는 대개 1~2시간내에 발생되며 척수의 중심부인 회백질에서부

터 시작하여, 시간경과에 따라 점차 주위 백질로 파급되어간다. 이러한 척수손상을 감소시키기 위하여 저온치료법, 고장액 및 부신피질호르몬제 투여와 척수절개술등의 치료법들이 많은 학자에 의하여 보고되고 있다. 1970년대 Opiate수용체³⁾⁴⁾와 이 수용체의 내인성배위자⁵⁾의 존재가 보고된이래, 뇌혈관계질환, 특히 뇌허혈과 척수손상의 병태생리학적변화에 내인성 Opiate가 관여한다고 밝혀졌으며, 최근에는 아편길항제인 Naloxone을 사용하였으므로

척수손상부위의 국소혈류량을 유지시켜 척수의 허혈현상에 의한 신경학적 손상을 감소시킬수 있다는 실험보고들이 있다²⁾⁶⁾⁻²²⁾.

저자들은 Naloxone의 척수손상에 대한 효과를 증명하기 위하여 고양이의 제 9흉추부의 척수를 400gm.cm크기의 힘으로 충격손상을 유발시킨후 손상된 척수의 병리학적 변화를 관찰하였으며 생리식염수 및 Naloxone을 투여한 군과 비교관찰하였다.

연구재료 및 방법

실험동물로는 체중 3.0~4.0kg의 성숙한 잡종고양이 20마리를 암수구별없이 사용하였으며, 고양이 체중 Kg당 15mg의 Ketamine hydrochloride를 근주하여 전신마취를 유도하였다.

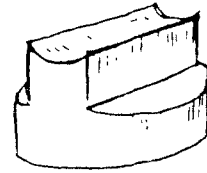
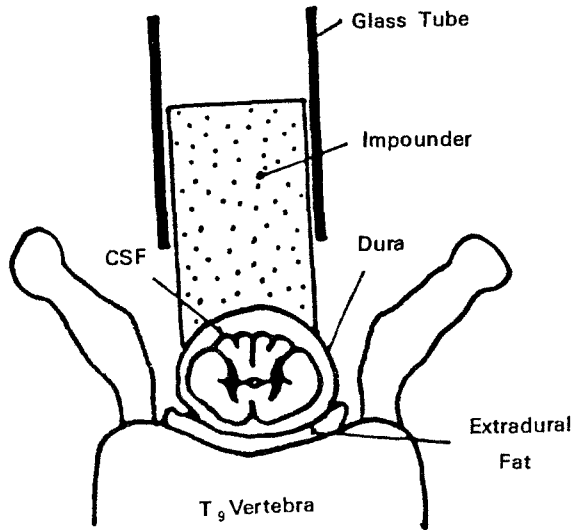
고양이를 실험대위에 고정시킨후 제 7흉추부에서 제 11흉추부까지 배부를 정중선으로 절개하고 제 8

흉추부에서 제 10흉추부까지 척수손상없이 조심스럽게 척추후궁절제술을 시행하여 척수를 노출시켰다. 척수손상은 유리관을 통하여 20gm의 추를 20cm 상방에서, 고양이의 제 9흉수의 경막위에 알맞게 올려 놓은 받침대에 직하로 낙하시키는 방법을 이용하여 400gm/cm크기의 힘으로 충격손상을 유발시켰다(Fig. 1).

실험중 필요에 따라 Ketamine hydrochloride 5 mg/kg을 추가근주하였다. 수술부위는 척수손상 직후 즉시 봉합하였으며 전 실험동물에서 척수손상 직후 완전하반신마비를 보였다. 실험동물은 다음과 같이 4군으로 분류하여 연구하였다(Table 1).

1) 수술대조군

척수손상없이 조심스럽게 척추후궁절제술만 시행한후 5일만에 희생시킨군(3 마리)



Schematic drawing of impounder

Fig. 1. Schematic drawing showing the weight dropping technique.

Table 1. Experimental paradigms

Group	No. of Cats	Treatment
1) Sham Control	3	No injury and no treatment
2) Impact group	6	Injury but no treatment
3) Saline group	6	Injury & treatment with Saline(10ml) at 45 and 180 min I.V. and then b.i.d. for 4 days i.p.
4) Naloxone group	6	Injury & treatment with Naloxone(10mg/kg) at 45 and 180 min I.V. and then b.i.d. for 4 days i.p.

실험성적 및 결과

2) 외상군

척추후궁절제술후 척수손상을 유발시켰으나 치료하지 않고 척수손상후 5일만에 희생시킨군(6 마리)

3) 식염수 투여군

척수손상을 유발시킨후 45분 및 3시간에 각각 10ml (Naloxone 투여량과 부피의 양)의 생리식염수를 정주하고 다음 4일간 1일 2회 각각 10ml의 생리식염수를 복강내 주입한후 5일만에 희생시킨군(6 마리)

4) Naloxone 투여군

척수손상을 유발시킨후 45분 및 3시간에 각각 체중 kg당 10mg의 Naloxone을 정주하고 다음 4일간 1일 2회 동량의 Naloxone을 복강내 주입한 후 5일만에 희생시킨군(6 마리)

Naloxone 투여는 10ml의 생리식염수에 각각의 투여량에 해당되는 순수 Naloxone을 투여직전에 녹여 사용하였다. 모든 실험고양이는 희생 즉시 손상된 척수를 적출하고 10% 중성포르마린용액에 약 3일간 고정시킨후 파라핀에 포매하고 5µm의 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin염색을 시행하였으며 광학현미경으로 그 병리학적 변화를 관찰하였다. 또한 신경수초의 변화를 보기위하여 특수염색인 luxol fast blue염색을 시행하였다.

손상된 척수의 부종, 적혈구 누출, 점상출혈, 신경세포의 팽윤 및 괴사등의 병리학적 소견을 등급으로 나누어 0을 정상, 1을 경도손상, 2를 중등도손상, 그리고 3을 중도손상으로 하고 각군의 변화소견을 비교하였다(Table 2).

실험군의 병리학적 변화소견은, 수술대조군에서는 전예에서 병리학적 변화소견을 볼 수 없었으나(Fig. 2) 외상군에서는 중등도이상의 부종, 혈관이상, 신경수초탈락, 염증성 괴사 및 다핵백혈구 혈관침윤 등의 소견을 보이고 있었으며(Fig. 3), 식염수 투여군에서는 외상군에 비하여 그 병리소견이 거의 대동소이하나 약간 경하게 나타났고(Fig. 4), Naloxone투여군에서는 좀 더 경하게 나타났다(Fig. 5).

이상과 같은 소견을 종합하여 볼때 각군의 병리학적 변화는, 척수외상시 일정시간 경과에 따른 표준소견을 전형적인 소견으로 하였을때 외상군에서는 6예중 4예, 식염수 투여군에선 6예중 3예에서 전형적인 소견을 보인반면, Naloxone투여군에서는 6예중 5예에서 보다 호전된 소견을 보였다(Table 3).

고 찰

척수외상에 의한 척수손상의 발생경로는 아직 명

Table 2. Pathological findings of injured spinal cord

Clinic pathology	Sham	Impact group					Saline group					Naloxone group										
	Control	1	2	3	3	2	3	A.G.	1	2	3	2	2	3	A.G.	1	2	3	4	5	6	A.G.
Edema	0	2	3	3	3	2	3	2.67	3	2	3	2	2	3	2.50	2	1	2	1	1	2	1.50
Vascular deformation	0	2	3	3	3	2	3	2.50	3	2	3	2	2	2	2.33	2	1	2	1	1	1	1.33
Demyelination	0	2	3	2	3	1	3	2.33	3	1	3	2	2	2	2.17	2	0	2	1	1	1	1.17
Necrosis	0	2	3	2	3	2	3	2.50	3	2	3	2	2	2	2.33	2	1	2	1	1	1	1.33
Hemorrhage	0	1	2	2	3	1	2	1.83	2	1	3	1	1	2	1.50	1	0	1	0	0	1	0.50
PMN in vessel walls	0	2	3	3	3	2	2	2.50	2	2	3	2	2	3	2.33	1	1	2	1	1	2	1.33
PMN in Pia-arachnoid	0	1	2	2	3	1	2	1.83	2	1	3	1	1	2	1.67	1	0	2	0	0	1	0.67
Inflammatory necrosis	0	2	3	2	3	2	3	2.50	3	2	3	2	2	2	2.33	2	1	2	1	1	1	1.33
Neuronal swelling	0	1	3	3	3	1	2	2.17	2	1	3	1	2	3	2.00	1	0	2	1	1	2	1.00
Axonal swelling	0	2	3	3	3	2	3	2.67	3	2	3	2	2	3	2.50	2	1	2	1	1	2	1.50
Axonal necrosis	0	2	3	3	3	1	3	2.50	3	1	3	2	2	3	2.33	2	0	2	1	1	2	1.33

Grading of pathology : 0=absent, 1=mild, 2=moderate, 3=severe
A.G. : average grade

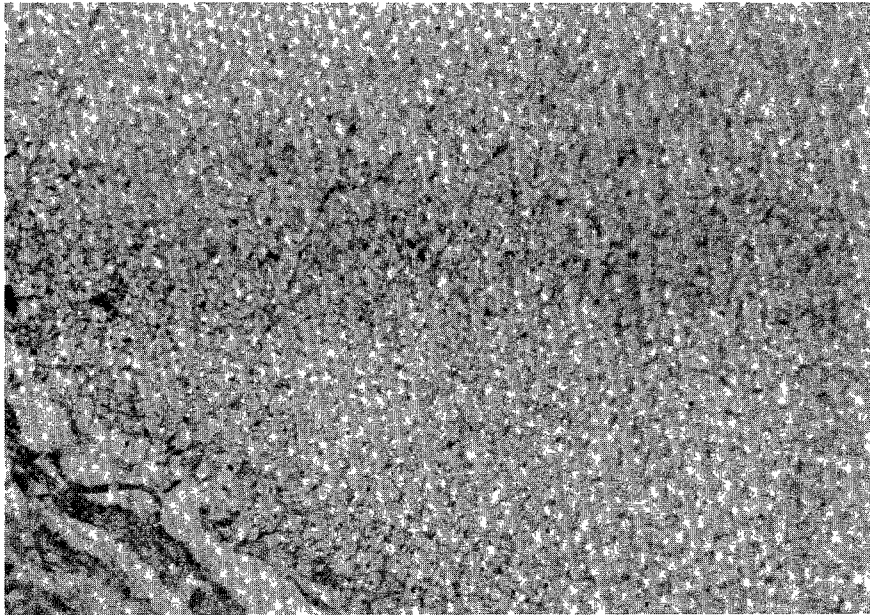
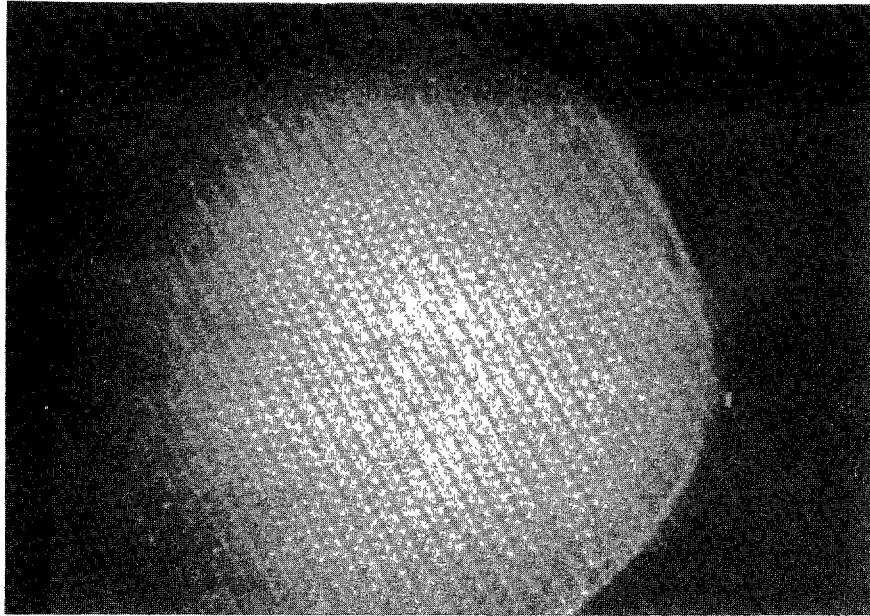


Fig. 2. Gross and histopathological appearance of the sham control spinal cord. Note no hemorrhage and edema(nearly normal findings).

확히 밝혀져 있지 않으나, 첫째, 외상에 의한 직접적인 신경전달로의 장애와 둘째, 외상부위 척수조직의 혈류량감소에 따른 점차적인 신경조직의 허혈상태에 의한다고 한다¹⁾²⁾. 또한 최근 척수혈류에 대한 많은 연구 결과 척수의상후 비가역적인 손상은 손상된 척수부위의 허혈상태에 기인한다고 알려져 있

다^{1)2)8)22)~25)}.

척수의상후 일차적으로, 손상부위의 혈류량이 심하게 감소되어^{26)~28)} 허혈상태가 발생되고, 이로인하여 손상된 척수조직내의 고에너지화합물이 감소되며²⁹⁾, 저산소증으로 인한 혐기성해당과정의 산물로서 유산이 증가하여 유산산증이 초래되고^{29)~31)}, 저산소

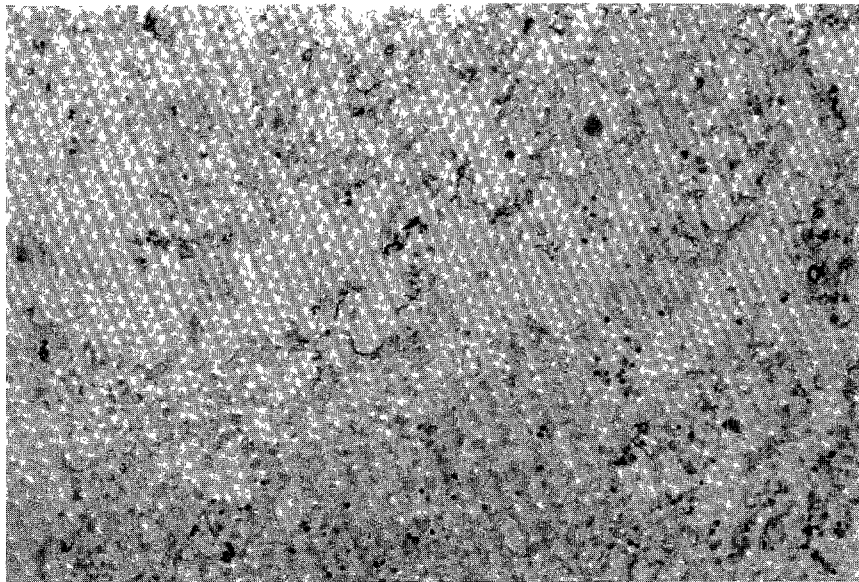
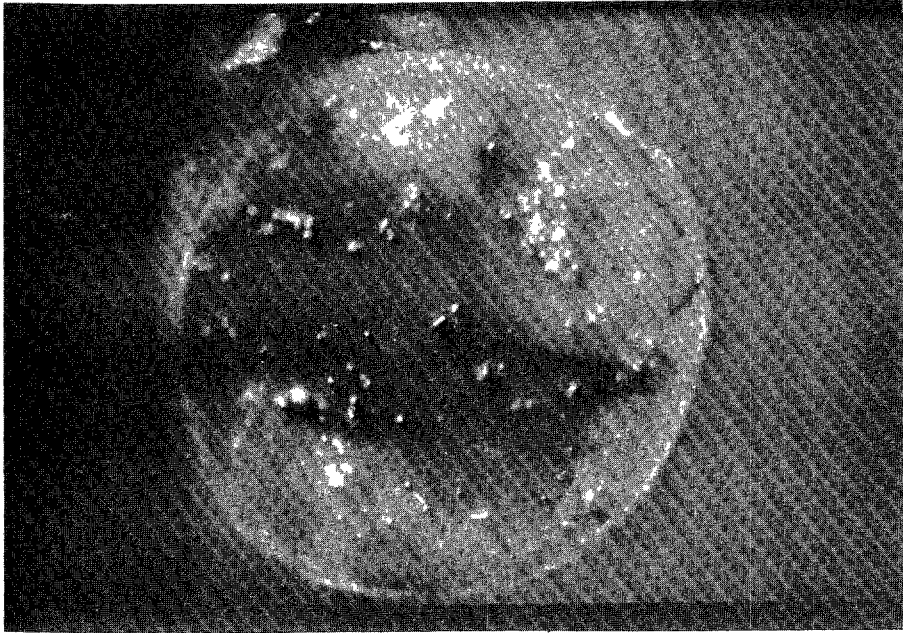


Fig. 3. Gross and histopathological appearance of the injured cord without treatment(5 days after spinal cord injury). Note the extensive central necrosis, edema and degeneration of ganglion cells etc.

증에 의한 세포막 및 세포내소기관의 산소유리기반
응과 세포막내의 다가불포화지방산의 과산화작용이
발생된다³²⁾³³⁾. 이와 더불어 조직내의 부종등이 발생
하여³⁴⁾³⁵⁾ 비가역적인 척수조직의 손상이 초래된다.

척수의상후 척수의 병리학적 변화는 척수중심부인
중양회백질부에서 시작하고, 이곳에서 좀 더 심한

변화를 보인다. 처음 중양회백질부에서 점상출혈과
부종이 발생된후 급속히 진행하여 유합성 출혈로
나타나며 심한 부종과 더불어 신경세포들의 용해 및
괴사와, 궁극에 가서는 중양회백질의 대부분과 주
위백질의 액화뿐만아니라 병소의 원격부위의 백질
까지 파괴 및 수초탈락상태가 파급된다¹⁾⁶⁾²²⁾. 회백

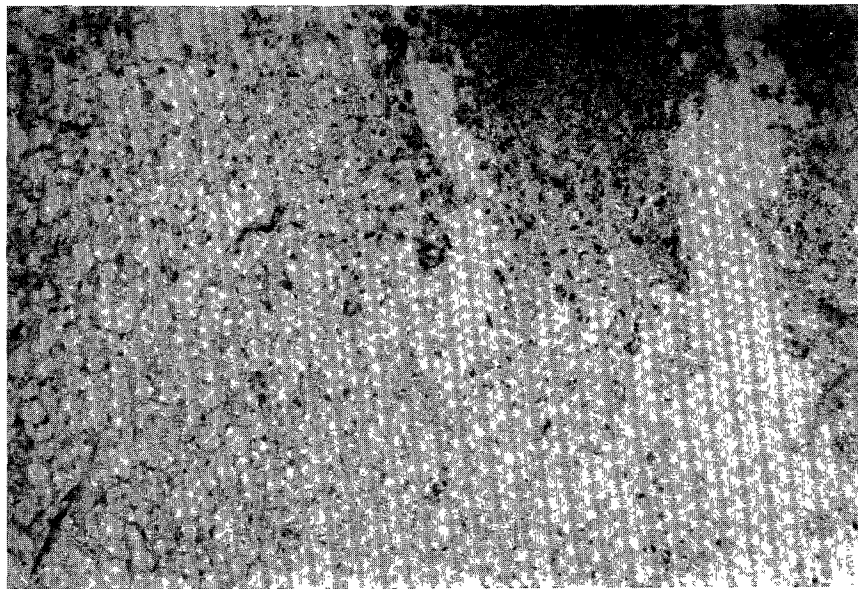
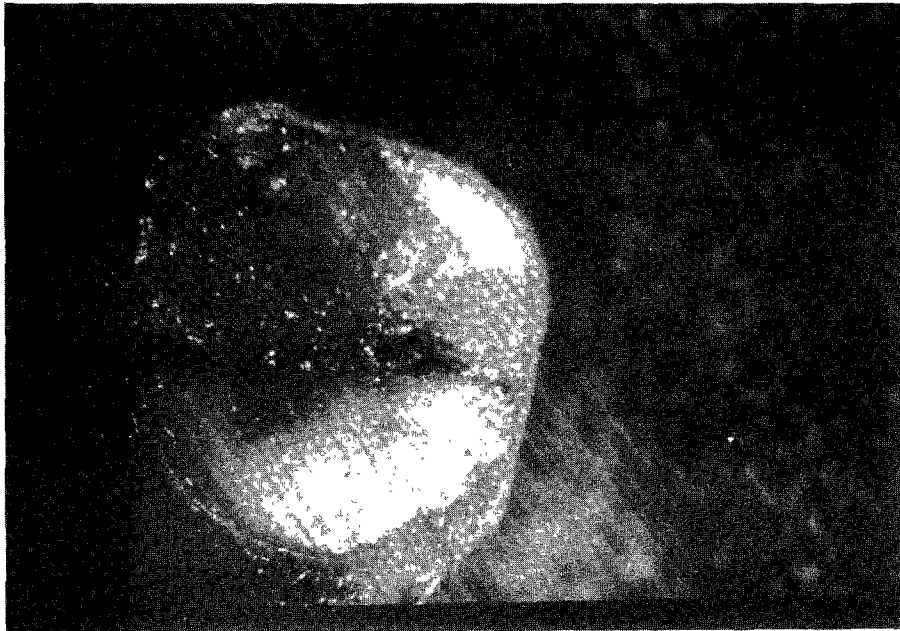


Fig. 4. Gross and histopathological appearance of the injured cord in a saline-treated Cat(5 days after spinal injury). Note the extensive central necrosis, edema and degeneration of ganglion cells etc(But slightly better than Fig. 3).

질부가 백질에 비하여 좀 더 쉽게 손상받는 이유는 첫째, 회백질의 신경세포가 백질에 비하여 좀 더 느슨한 주위 결체조직을 보이고 있어 쉽게 분리될 수 있고 둘째, 척수에 외력이 가해질 경우 비탄력성인 척수연막에 미치는 압력은 중심부에서 최대압력을 받게되기 때문이라고 한다¹⁾³⁶⁾. 본 실험의 외상군,

식염수투여군 및 Naloxone투여군에서도 전기한 소견과 같이 병리학적 변화는 척수중심부인 중앙회백질에서 좀 더 심했다. Senter등은²³⁾²⁴⁾ 실험적 척수손상후 수소청정방법을 이용하여 척수혈류의 변화를 측정한 결과 외상후 1~2시간후에 허혈상태가 발생되었다고 보고하였다. 이와같이 병리학적 변화는

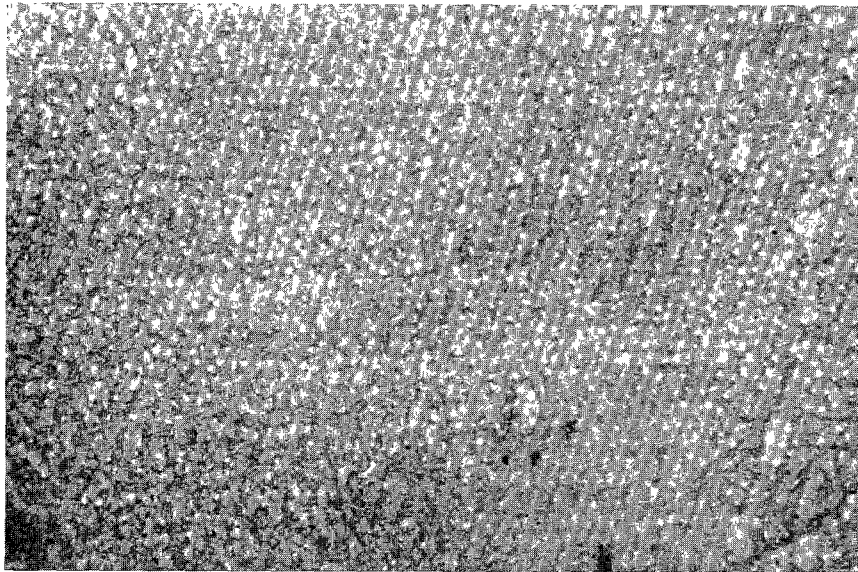
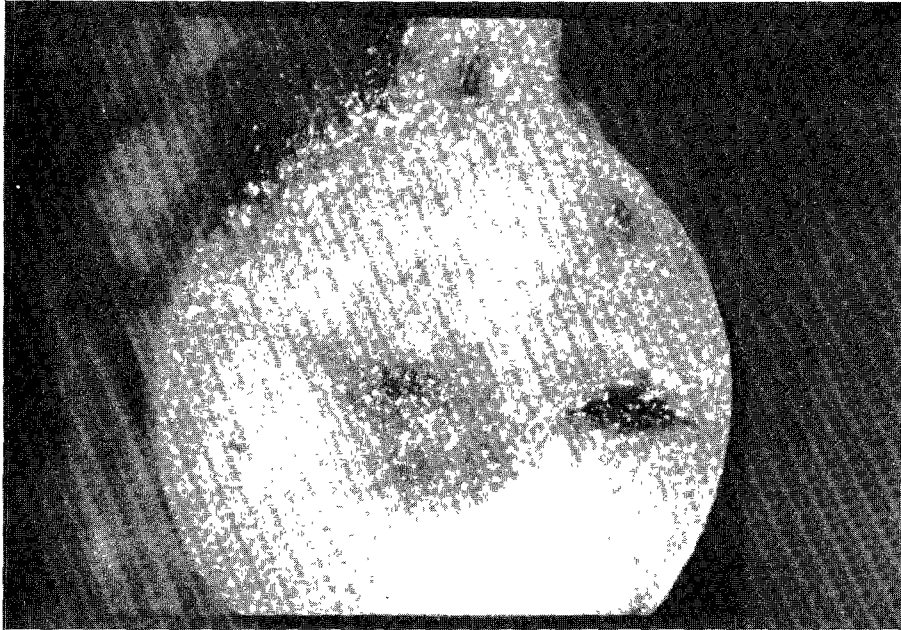


Fig. 5. Gross and histopathological appearance of the injured cord in a Naloxone-treated Cat (5 days after spinal cord injury). Note the findings of less severe central necrosis, edema and degeneration of ganglion cells than Impact Group and Saline Group.

Table 3. Histopathological results

Groups	Typical	Better
Impact group	4	2
Saline group	3	3
Naloxone	1	5

The spinal cords were scored into two categories : better than or typical of time-matched standards.

외상후 대개 1~2시간내에 발생하여 4시간이후에는 비가역적인 손상을 입게되며, 손상된 척수의 변화는 약 1주까지 점차적으로 증가된다고 한다^{22)37) 43)}.

그러므로 척추외상후 2시간이내에 손상된 척수의 혈류량을 증가시켜 허혈상태를 개선시키므로써 비가역적인 척수손상을 방지할 수 있을 것으로 생각

된다.

1970년대 아편수용체의 존재가 밝혀짐에 따라³⁾⁴⁾ endorphin 및 그들의 여러 종속기관이 인체내의 생체조직기구를 조절하는 기능을 가지고 있다고 알려졌고, 신경조절계의 체액성분인 endorphin stress system이 소개되었다²⁾²⁾. 이러한 endorphin stress system은 중추신경계변소, 심한외과적 스트레스, 저혈량성 속 또는 패혈성 속등 스트레스상황에서 활성화된다고 한다.

Endorphin stress system이 활성화되면 시상하부 유리인자에 의하여 뇌하수체전엽으로부터 pro-opiocortin의 분비가 촉진되고, 이 pro-opiocortin으로부터 ACTH 및 β -endorphin이 생성분비된다. 이 endorphin은 순환계통에서 심박출량을 증가시키고 말초혈관의 저항을 감소시키는 prostaglandin(특히 PGE₁)과 catecholamine의 작용을 억제하므로써 미세순환계통의 기능을 저하시키고 허혈상태를 초래하므로써 신경학적 손상을 일으킨다고 한다.

현재까지 척수손상의 치료에 대한 많은 연구보고가 있었으며, 최근 척수외상시 β -endorphin의 분비증가에 의하여 척수손상이 초래된다는 점에 착안하여 내인성 opiate의 길항제인 Naloxone을 투여하므로써 비가역적인 척수손상을 방지할 수 있다는 연구보고들이 있다²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾⁻²¹⁽⁻⁾.

1981년 Faden²⁾⁸⁾에 의하여 실험적 척수손상후 Naloxone의 효과에 대한 연구보고가 있었고, 그후 많은 보고가 뒤따랐으나²⁾¹⁷⁾²⁵⁾⁴⁴⁾⁻⁴⁶⁾ 아직도 정확한 작용기전, 용량 및 투여시기에 대한 논란이 많은 상태이다. Naloxone의 작용기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 다음과 같다. 첫째 β -endorphin에 의하여 catecholamine의 생성과 분비가 억제되는 것을 방지하여 혈중 dopamine치를 증가시키므로써 허혈상태를 회복시켜 신경손상을 막는다²⁾²²⁾²⁵⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾. 둘째 심한 척수 손상시 2~3시간이내에 조직내 비타민 C의 현저한 감소로 조직의 산화 환원 전위변화(tissue redox potential change)를 일으켜 opiate수용체를 활성화시키므로 허혈상태를 가중시키는데, Naloxone 투여시 이 opiate수용체에 길항적으로 작용하여 허혈상태를 방지한다²²⁾⁴⁵⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾. 셋째 lysosomal membrane의 안정을 유지시켜, cardiotoxic peptide를 형성하는 단백질분해의 방지에도 작용한다⁶⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾.

Naloxone의 투여시기는 일반적으로 실험적 척수

외상후 2~3시간이내에 허혈성 변화가 발생되므로, 비가역적 척수손상이 초래되기전인 2시간이내에 적당하다고 보고되었다⁸⁾²²⁻²⁴⁾. 이에 비해 Faden²⁾⁸⁾등은 조기투여나 상당시간경과후 투여한 경우에서 큰 효과의 차이를 발견할 수 없었다고 보고하였다. 저자는, 척수외상부위에 발생되어 비가역적인 척수손상이 초래된후에는 어떠한 허혈방어약제도 효과가 없는 것으로 사료되어, 본 실험에서는 척수외상후 45분부터 식염수 및 Naloxone투여를 시작하였다.

또한 실험적 척수손상후 Naloxone의 투여용량에 대해서도 아직 정설은 없다. 즉 Young²⁾²²⁾은 체중 kg당 10mg의 Naloxone을 정맥내로 지속주입하는 것이 좋다고 하였으나, Flamm⁴⁶⁾은 정맥 또는 복강내로 급속대량투여하는 것이 외상후 허혈상태의 회복에 가장 효과가 좋은 것으로 보고 하였다. 저자는 본 실험 첫날에는 Naloxone 10mg/kg씩을 척수외상후 45분 및 180분에 정맥내로 투여하였으며 다음 4일간은 10mg/kg씩 1일 2회 복강내로 투여함으로써 혈중농도를 유지시키려고 노력하였다. 본 실험의 결과에서 Naloxone을 투여한 군에서 외상군이나 식염수투여군보다 손상된 척수의 조직과파괴가 비교적 적은 것으로 보아 Naloxone이 척수손상후 발생하는 허혈상태에 효과가 있는 것으로 생각된다.

물론 본 실험은 병리학적 변화만을 비교연구하였으므로 추후 임상증상의 진행과 더불어 국소 혈류량의 변화, 유발전압연구 및 endorphin치의 면역측정등이 병행되어야 할 것이며, 이 약제의 정확한 작용기전, 용량, 투여시기 및 부작용에 대해서도 계속적인 조사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

저자는 실험적으로 400gm/cm크기의 힘으로 고압이의 제 9흉수부에 충격손상을 유발시킨후 5일만에 손상된 척수조직을 적출하여 그 병리학적 변화를 관찰하였으며, 척수손상후 생리식염수 또는 Naloxone을 투여한군의 척수손상정도를 외상군과 비교연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 각군의 병리학적 변화는 척수외상시 일정시간 경과에 따른 표준조건을 전형적인 소견으로 하였을 때 외상군에선 6예중 4예, 식염수투여군에선 6예중 3예에서 전형적인 소견을 보인 반면, Naloxone투여

군에선 6예중 5예에서 보다 호전된 소견을 보였다.

2) Naloxone을 투여한 군은 외상군이나 식염수 투여군에 비하여 손상된 척수의 조직파괴가 비교적 적은것으로 보아 Naloxone이 척수손상후 발생되는 허혈상태에 효과가 있는 것으로 생각된다.

References

- 1) Ducekr TB, Kindt GW, Kempe LG : *Pathologica findings in acute experimenta spina cord trauma. J Neurosurgery* 1971 ; 35 : 700
- 2) Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW : *Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. Science* 1981 ; 211 : 493-494
- 3) Pert CB, Synder SH : *Opiate receptor : Demonstration in nervous tissue. Science* 1973 ; 179 : 1101-1114
- 4) Simon EJ, Hiller EM, Edelman I : *Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic H-ectophine to rat brain homogenate. Proc Nat Acad Sci USA, 1973 ; 70 : 1947-1949*
- 5) Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergi, Morgan BA, Morris HR : *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature* 1975 ; 258 : 577-579
- 6) Dirksen R, Otten MH, Wood GGJ, Verbaan CJ, Haalebos MMP, Verdouw PV, Nijhuis GMM : *Naloxon in shock. Lancet* 1980 ; 1360-1361
- 7) Dirksen R, Wood GJ and Nijhuis GMM : *Mechanism of Naloxone therapy in the treatment of shock : a hypothesis. Lancet* 1981 ; 607-608
- 8) Ducker TB, Salcman M, Perot PL, Ballantinee D : *Experimental spinal cord trauma : I. Correlation of blood flow, tissue oxygen and neurologic status in dog. Sur Neurol* 1978 ; 10 : 60-64
- 9) Faden AI, Holaday JW : *Endorphins in traumatic spina injury pathophysioic studies and clinical implication In : Emrich HM, ed. The role of endorphins in neuropsychiatry. Basel Karger* 1981 ; 158-174
- 10) Faden AI, Jacobs Tp, Holaday JW : *Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal injury. Neurology* 1982 ; 32 : 677-682
- 11) Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW : *Endorphin in experimental spinal injury therapeutic effect of naloxone. Ann Neurol* 1981 ; 10 : 326-332
- 12) Finck AD : *Alleviation of prlonged postoperative central nervous system depression after treatment with naloxone. Anesthesiology* 1977 ; 47 : 392-394
- 13) Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, ing N, Rivier C, Vale W, Bloom F : *β -endorphin and adrenocorticotropin are secreatad concomitantly by pituitary gland. Science* 1977 ; 197 : 1367-1369
- 14) Emaire I, Tseng R, Lemaire S : *Systemic administering of β -endorphin : Potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. Proc Nat Acad Sci USA, 1978 ; 75 : 6240-6242*
- 15) Mains RE, Eipper BA, ing N : *Common precursor to corticotropins and endorphins. Proc Natl Acad Sci USA, 1977 ; 74 : 3014-3018*
- 16) Peters WP, Johnson MW, Friedman, PA and Mitch WE : *Pressor effect of naloxone in septic shock. Lancet* 1981 ; 74 : 3014-3018
- 17) Reynolds CG, Gurll NJ, Vargish T, Lechner RB, Faden AI, Holaday JW : *Blockade of opiate receptors with naloxone improves survival and cardiac performance in canine endotoxic shock. Circul Shock* 1980 ; 1 : 529-532
- 18) Rossier J, Erench E, Gros C, Minick S, Guillemin R, Bloom FE : *Adrenaectomy, dexamethasone or brain. Life Sci* 1979 ; 25 : 2105-2112
- 19) Tiengo M : *Naloxone in irreversible shock. Lancet* 1980 ; 11 : 690
- 20) Vargish T, Reynolds DG, Gurall NJ, Lechner RB, Holaday JW, Faden AI : *Naloxone reversal of hypovolemic Shock in dogs. Circu Shock* 1980 ; 7 : 31-38
- 21) Wiesen M, Liotta AS, Krieger DT : *Basal and stimulated release of immunoreactive ACTH, β -lipotropin, and β -endorphin from human anterior pituitary cells in vitto. Clin Res* 1980 ; 28 : 270A
- 22) Young W, Flamn ES, Demopoulos HB, Tomasula JJ, Decrescito V : *Effect of naloxone on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. J Neurosurg* 1981 ; 55 : 209-219
- 23) Senter HJ, Venes JL : *Altered blood flow and secon-*

- dary injury in experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1978 ; 49 : 569-578
- 24) Senter HJ, Venes JL : Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1979 ; 50 : 198-206
 - 25) Young Soo Kim, Sun Ho Kim, Jung Uhn Choi, et al : The effect of naloxone for the CNS lesion. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 1983 ; 12 : 641-647
 - 26) Means ED, Anderson DK, Nicolosi G, et al : Microvascular perfusion : Experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 1978 ; 9 : 353-360
 - 27) Rivlin AS, Tator CH : Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 1978 ; 49 : 844-853
 - 28) Sandler AN, Tator CH : Effect of acute cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 1978 ; 49 : 844-853
 - 29) Shin KM : Experimental study of energy metabolism in the acute phase of spinal cord injury. *J Kor Neurosurgical Society* 1982 ; 11 : 4
 - 30) Walker JG, Yates RR, O'Neill JJ, et al : Canine spinal cord energy state experimental trauma. *J Neurochem* 1977 ; 29 : 929-932
 - 31) Walker JG, Yates RR, Yashon D : Regional canine spinal cord energy state after experimental trauma. *J Neurochem* 1979 ; 33 : 397-401
 - 32) Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, et al : The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980 ; 492 : 91-119
 - 33) Hal ED, Braughler JM : Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury : a review and therapeutic rationale. *Surg Neurol* 1982 ; 18 : 320-327
 - 34) Lewin MG, Hansabout RR, Pappius HM : Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats. Effects of steroids on potassium depletion. *J Neurosurg* 1974 ; 40 : 65-75
 - 35) Yashon D, Bingham WG Jr, Faddoul EM, et al : Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J Neurosurg* 1973 ; 38 : 639-697
 - 36) McVeigh JF : Experimental cord crushes : With especial reference to the mechanical factors involved and subsequent changes in the areas of the cord affected. *Arch Surg (Chicago)* 1923 ; 5 : 573-600
 - 37) Allen AR : Remarks on histopathological changes in spinal cord due to impact an experimental study. *J Nerv Ment Dis* 1914 ; 14 : 141-147
 - 38) Balentine JD : Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest* 1978 ; 39 : 236-253
 - 39) Goodkin R, Campbell JB : Development of hematomyelia-an experimental study, in : Forth international congress of neurologicall surgery. *International congress series* 193. *Amsterdam : Excerpta Medica* 1969 ; 20-27
 - 40) Goodkin R, Campbell JB : Sequential pathological changes in the spinal cord injury : a Preliminary report. *Surg Fourm* 1969 ; 20 : 430-432
 - 41) Goodkin R, DeCrescito V, Tomasula JJ, et al : A survey of the management of experimental spinal cord trauma. *Proc Veterans Adm Spinal Cord Inj conf* 1969 ; 17 : 12-16
 - 42) Nelson E, Gertz D, Rennels ML, et al : Spinal cord injury. The role of vascular damage in the pathogenesis of central hemorrhagic necrosis. *Arch Neurol* 1977 ; 34 : 332-333
 - 43) Wagner FC Jr, Dohrmann GJ, Bucy PC : Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J Neurosurg* 1971 ; 35 : 272-276
 - 44) Baskin Ds, Hosobuchi Y : Naloxone reversed of ischemic neurological deficits in man. *Lancet* 1981 ; 272-275
 - 45) Curtis MT, Lefer AM : Protective action of naloxone in hemorrhagic shock. *Am J Physiology* 1980 ; 239 : H416-H421
 - 46) Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, DeCrescito V, Tomasula JJ : Experimental spinal cord injury : Treatment with naloxone. *Neurosurgery* 1982 ; 10

: 227--231

- 47) Demopoulos HB : Flamm Es, Seligman ML, et al : *Membrane perturbation in central nervous system. injury : theoretical basis for free radical damage and a review of the experimental data, in Popp AJ, Bourke RS, Nelson of the LR, et al(EDS) : Neural trauma.*

New York : Raven Press 1979 : 63-78

- 48) Flamm ES, Demopoulous HB, Seligman ML, et al : *Barbiturate and free radicals, in Popp AJ, Bourke RS, Nelson LR, et al(eds) : Neural trauma. New York : Raven Press 1979 ; 289-296*