

급성 국소 허혈성 뇌부종의 방어에 대한 실험적 연구*

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

= Abstract =

Experimental Study of the Protection Against the Acute Focal Cerebral Ischemia

Kyu Man Shin

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

The purpose of this experimental study is to determine the protective effect of pretreatment of mannitol, methylprednisolone, thiopental sodium and nimodipine against the acute focal cerebral ischemia. The energy metabolisms of the brain was measured utilizing the high liquid performance chromatography in the brain tissues of the cats. The experimental animals were separated into three groups. In group I (the sham control group) the middle cerebral artery(MCA) was not occluded. In group II (the recirculation group) the MCA was occluded for 5 hours and reperfused for 2 hours. In group III (the treatment group) the combinations of mannitol(2gm/kg), methylprednisolone(30mg/kg), and thiopental sodium(5mg/kg) were administered intravenously at 30 minutes before occlusion of the MCA. The mannitol and methylprednisolone were repeated every one and half hours and thiopental sodium every hours. Nimodipine(3 μ g/kg/min) was continuously intravenous infused during 7 hours, initiated 30minutes before induction of ischemia.

The experimental results are as follows.

- 1) Adenosine derivatives : In group III ATP and ADP were very highly significantly increased to 485.35% and 218.45% respectively and the total adenylate to 170.27% of the value of group II. AMP reduced to 62.62% of the value of the group II.
- 2) Adenylate energy charge(E.C.) : In group III E.C. was increased to 196.67% of the value of group II and recovered to 78.67% of the group I.
- 3) GTP and total guanylate : In group III GTP and total guanylate were very highly significantly increased to 351.55% and 241.22% of the value of the group II respectively.
- 4) UTP and total uridylylate : In group III UTP and total uridylylate were highly significantly increased to 4296.30% and 222.22% of the value of the group II, respectively.

* 본 논문의 요지는 1988년 신경외과 추계학술대회에서 발표하였음.

The above results suggest that the pretreatment of this therapeutic combination of the drugs may have an effective means of treating acute focal cerebral infarction and would be applicable in the clinical field in which the ischemia is anticipated during major cerebral artery occlusion.

서 론

뇌는 허혈에 대하여 취약하여, 두부외상, 수두증 및 각종의 종양등으로 인한 두개내압 상승으로 인하여 흔히 발생하는 허혈과 저산소상태에서 뇌조직의 비가역적 손상이 발생되기 쉽다. 허혈로부터 뇌를 방어하려는 노력은 새로운 착상이 아니라 이미 고대 그리스시대 의사들은 뇌졸중으로 동반되는 신경손상은 과다한 체열에 의한 것으로 생각하였으며, 기원 2세기 로마시대에는 뇌졸중 급성기 동안 혈액회석을 위하여 정맥절개술을 시행하였고 중세기의 의사들은 보다 정교한 혈액학적 시술법으로 사혈(blood letting; 瀉血)을 시행하여 19세기까지 지속되었다¹⁾. 오늘날까지 뇌경색은 인류의 치명적인 빈도 높은 질환들 중의 하나임에도 불구하고 특히 위중한 증례들에 대하여 급성기내에 적절한 치료가 정립되어 있지 못한 실정이다. 미세수술 술기의 개발로 두개의-두개내 동맥문합술 및 전색제거술과 같은 외과적 치료가 현재 급성 뇌경색증에 시술²⁾⁻⁶⁾ 되고 있으나 아직도 이 수술기법에 대한 적용은 논쟁 중이다^{2)-3), 4), 5)} 7). 내과적으로도 뇌허혈의 방어에 대하여 열심히 노력하여 오고 있으나 현재까지도 이 질환에 대하여 확고히 효과적인 단일 약제는 개발되어 있지 않다.

1969년 Suzuki 등⁸⁾은 뇌동맥류 수술시 20% mannitol을 투여하여 뇌허혈상태를 방어하였다고 보고한 바 있으며 또 이후 뇌경색 환자에 혈관개조 수술 후 mannitol과 perfluorochemicals을 복합투여하여 성공적인 치료를 보고하므로써 뇌경색 치료에 대한 뇌방어제들 병합투여가 장기간의 심한 뇌허혈상태로부터 뇌경색 발생을 진압할 수 있었음을 보고하였다⁹⁾⁻¹³⁾. 최근 거대한 뇌동맥류 및 해면정맥동의 동맥류 수술시 그리고 중대뇌동맥(MCA) 폐쇄 또는 종양등으로 대뇌동맥 폐쇄등으로 혈관개조 혹은 문합술 시행으로 장시간 동맥의 폐쇄가 요구되는 수술시 뇌방어 약제들을 병합 전처치 요법으로 허혈로부터 사전 뇌를 방어하는 노력들이 시도되어 오고 있다.

이에 저자는 뇌방어약제들 중 뇌허혈 초기에 투여하면 세포독성부중에 유효한 mannitol¹⁴⁾, 허혈개시전 투여시 허혈세포들로부터 arachidonic acid 유리를 억제시키는 steroid제제인 methyl prednisolone¹⁾ 현재까지 국소 일과성 허혈에 가장 유효한¹⁴⁾ Barbiturates제제인 thiopental sodium과 뇌혈관에 가장 강력히 작용하는 calcium길항제인 nimodipine¹⁵⁾을 고양이 중대뇌동맥 폐쇄전에 병합투여한 후 허혈로 인한 뇌조직 손상의 제 1 차적인 기전인 energy대사 장애에 대하여 연구분석하였다.

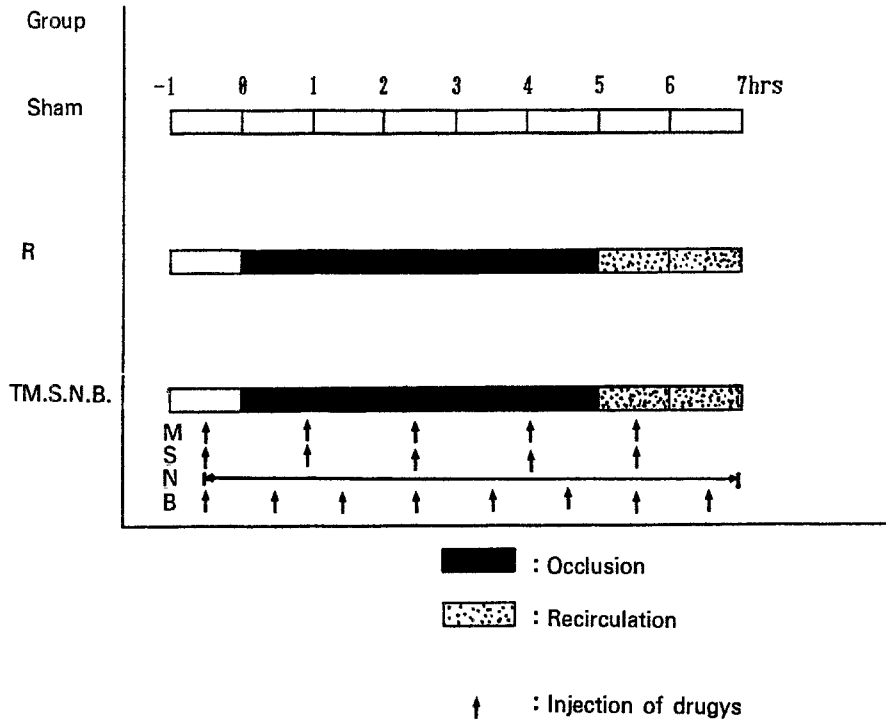
실험재료 및 방법

실험동물은 체중 2.5~4.5kg의 암수구별없이 성숙한 잡종고양이 15마리를 하였으며, ketamine hydrochloride 15mg/kg을 근육주사한 전신마취 상태에서 실험대 위에 고정후 기관절개부를 통하여 분당 20회로 호흡을 유지하였으며, 고양이의 체온을 36.8°C로 유지시키면서 실험중 동맥혈내의 산소 및 이산화탄소 분압을 측정하면서 후안와 접근법¹⁶⁾에 의하여 좌측 안각의 5mm 후방 안와돌기위의 피부를 절개후 안면신경의 안와분지를 이동시킨 후 안윤근을 근육과 근육으로부터 분리하여 내측으로 분리한 후 상하의 안와돌기들과 관골공의 상부절반을 제거하였다. 천측두근 일부를 절제 후 측두근심부 앞부분을 측두골로부터 이동시켜 하악골의 구상돌기에 인접된 부위에 절제 안와근막내의 눈과 측상방의 누선과 안근막 주위의 안와주위 지방으로 구성된 안와내용물의 측방부를 완전히 시야에 노출시킨 후 안와주위 지방내에서 안근막을 절개되지 않도록 주의하면서 눈을 부드럽게 견축하고 익돌근의 내측부를 접형골 익으로부터 이동시키면 안와열과 시신경공을 골막하로 접근할 수 있다. 시신경공의 상부위의 골막을 제거 후 전기천공기를 이용하여 시신경공의 측상부를 약 6mm 크기의 골절제술을 시행한 후 경막을 절개후 뇌지주막을 조심스럽게 박리하여 경동맥과 MCA를 확인 후 중대뇌동맥 기시부를 5×1.7mm 크

기의 Heifetz협자로 협자술을 시행하여 혈류를 차단시켰었다.

실험동물들은 다음과 같이 분류하였다. 제 I 군은 수술대조군으로 정하였으며 5시간 동안 중대뇌동맥 폐쇄 후 2시간재관류시킨 실험동물들은 재관류군으로서 제 II군으로 분류하였고 체중 kg당 2gm의 mannitol 및 30mg/kg의 M.P.을 동맥폐쇄 30분에 첫 정

주한 후 1시간 30분 간격으로, Nimodipine은 동맥 폐쇄전 30분전부터 3 μ g/kg/min을 지속 정맥내 주입 그리고 thiopental sodium은 동맥폐쇄전 30분에 5 mg/kg을 정주한 후 매시간마다 6mg/kg을 7시간 30분동안 병합 정주한 군을 치료군 즉 제 III군으로 분류하였다(제 1 도).



제 1 도. Experimental group.

Table 1. Levels of ATP, AMP, total adenylate and E.C. in experimental groups

Group	AMP	ADP	ATP	Total Adenylate	E.C.
Sham	3.17 ± 0.65	7.05 ± 0.34	14.52 ± 0.83	24.74 ± 4.71	0.75 ± 0.02
50+2R	6.26 ± 1.76**	3.74 ± 0.63***	1.57 ± 0.25****	11.57 ± 1.92***	0.30 ± 0.05****
50+2R(M+S+N+B)	3.92 ± 0.44*	8.17 ± 1.48***	7.62 ± 1.95****	19.70 ± 1.89***	0.59 ± 0.03****

Values, expressed η mol/mg protein, are the means \pm S.D.

Different between sham and recirculation group.

**** $P < 0.001$

*** $0.001 < P < 0.010$

** $0.010 < P < 0.020$

Different between recirculation group and T-MSNB.

**** $< P < 0.001$

*** $0.001 < P < 0.010$

* $0.020 < P < 0.050$

1. Nucleotides(adenylate derivatives, guanylate derivatives and uridylyate derivatives)의 측정

15마리 고양이의 두피를 완전박리후 2.25cm²크기의 정사각형 모양으로 골절제술을 시행한 후, 약 1 gm의 뇌조직을 적출 즉시 액체질소가 차있는 초자마쇄기 속에 넣음으로서 급속냉각시킨 후 마쇄하여 분말을 만들었다.

조직분말 1gm에 5% PCA(perchloric acid) 1.5 ml를 가한 후 정량하였다. 이를 0°C에서 3분간 균등화시킨 후 5% PCA로 세척하여 0°C에서 30분간 방치후 원심분리관에 넣어 0°C에서 30분간 방치후 원심분리관에 넣어 0°C에서 분당 10,000r.p.m으로 10분간 원심분리하였다. 상청액을 분리한 후 잔존한

압착결정에 조직용적에 해당하는 5% PCA를 가하였다. 이를 0°C에서 10분간 10,000r.p.m으로 원심분리하였다. 이때 얻어진 상청액을 전에 취한 상청액과 혼합하여 이중 2.5ml를 취하여 2M-KOH를 이용, PH가 7.0이 되도록 적정하였다.

다시 0°C 10,000r.p.m에서 5분간 원심분리후 상청액을 분리하여 sep-pak chromatography를 시행하였다. 본 연구에서 μ Bondapak C₁₈ column을 사용하였으며, column은 매일이차증류수와 70% mannitol을 세척한 후 70% methanol로 column을 채워두었다. 실험시행때 acetonitril과 PIC-A시약이 포함된 KH₂PO₄완충액(65nM, PH3.2)으로 평형시켜야 한다. Sepak용출액 20 μ l를 Hamilton syringe로 column에

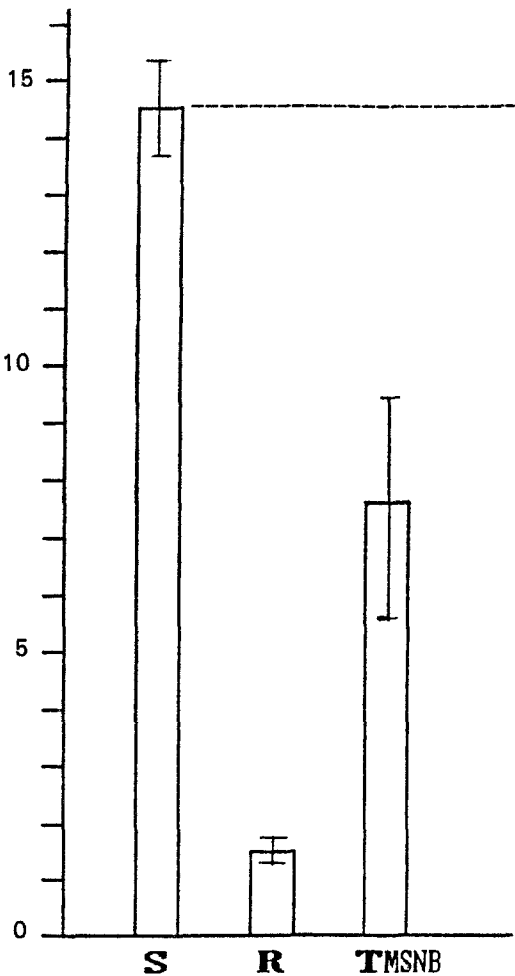


Fig. 2. Levels of ATP in experimental groups.

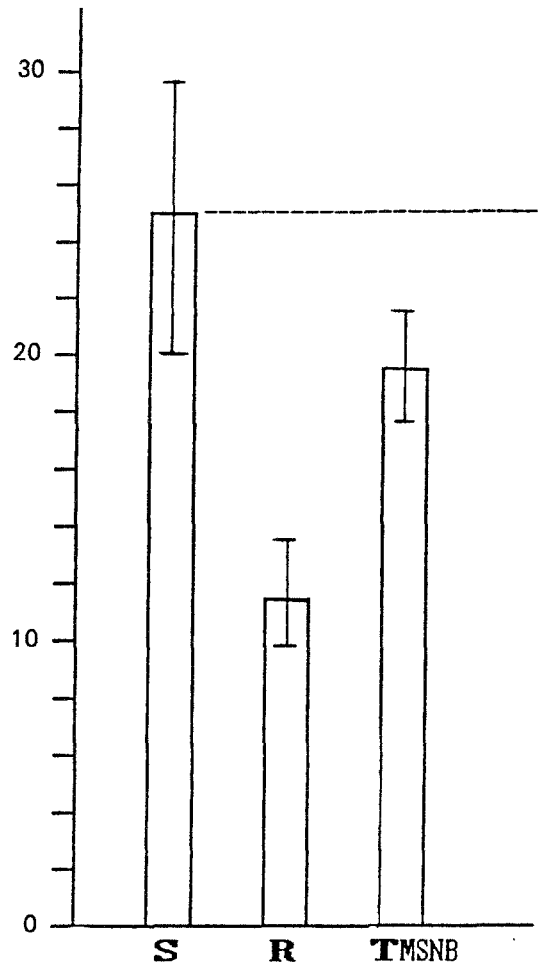


Fig. 3. Levels of total adenylate in experimental groups.

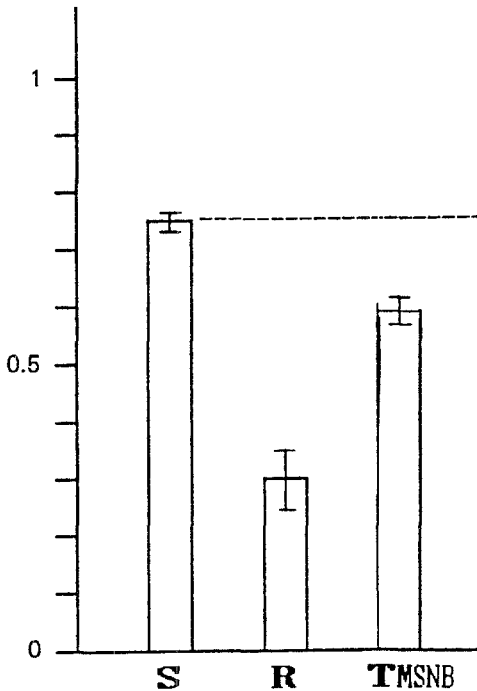


Fig. 4. Levels of energy charge in experimental groups.

Table 2. Levels of GTP and total guanylate

Group	GTP	Total Guanylate
Sham	10.17 ± 0.95****	11.59 ± 4.47***
50+2R	1.61 ± 0.55****	2.79 ± 0.28***
50+2R(M+S+N+B)	5.66 ± 2.00***	6.73 ± 2.42***

Values, expressed $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein, are the means \pm S.D.

Different between sham and recirculation group.

**** $P < 0.001$

*** $0.001 < P < 0.010$

** $0.010 < P < 0.020$

Different between recirculation group and T-MSNB.

*** $0.001 < P < 0.010$

주입하고 HPLC의 작동은 실온에서 실시하였다. 이때 유속은 $1\text{ml}/\text{min}$, 1200p.s.i 이었고 기록기의 민감도 및 chart speed는 각각 10mV , $0.5\text{cm}/\text{min}$ 이었으며, 검출기의 파장은 254nm 로 고정하고 a.u.f.s.는 0.01이었다. Nucleotides 함량의 단위는 뇌조직당 Lowry 방법¹⁷⁾으로 단백질량을 정량하여 뇌단백 1mg 당 nmole로 하였다.

2. Adenylate Energy charge(E.C.)의 변화

Energy대사의 기본적 조절척도인 adenylate E.C.는 $\text{ATP} + 1/2\text{ATP}$ 를 AMP, ADP, ATP의 총합량으로 나누어 산출하였다.

실험 성적

1. Adenosine 유도체들의 함량

각 실험군의 adenosine유도체들 함량의 변화는 제 I 표 및 제 2, 3 도에서와 같다. Mannitol, methylprednisolone, nimodipine과 thiopental sodium을 병합투여한 치료군 즉 제 III 군의 ATP(adenosine triphosphate) 함량은 $7.62 \pm 1.95\text{nmol}/\text{mg}$ protein으로 제 II 군 보다 385.35 대단히 의의($p < 0.01$) 있게 증가하여 수술대조군인 제 I 군의 52.48%까지 회복되

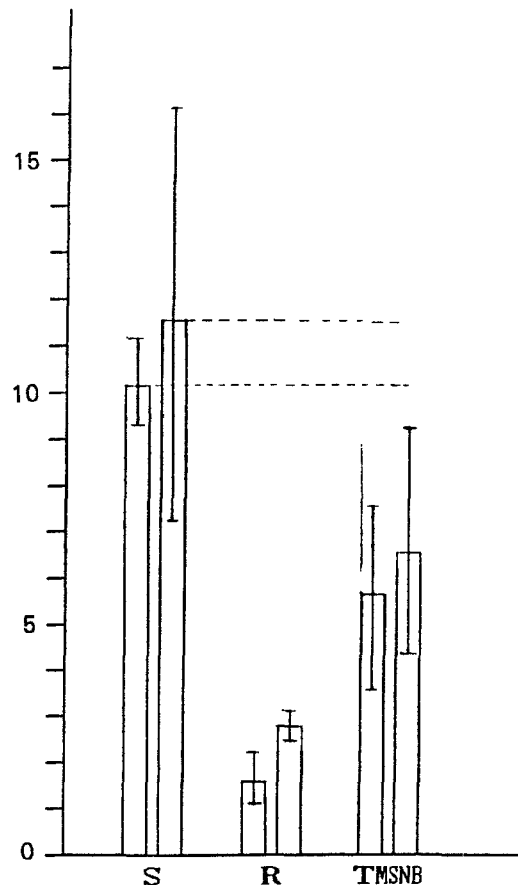


Fig. 5. Levels of GTP and total guanylate.

Table 3. Levels of UTP and Total uridylate

Group	GTP	Total Guanylate
Sham	1.94±0.10	7.47±1.95
50+2R	0.27±0.10****	2.16±0.59***
50+2R(M+S+N+B)	1.16±0.32***	4.80±1.18***

Values, expressed nmol/mg protein, are the means ± S.D.

Different between sham and recirculation group.

**** P<0.001

*** 0.001<P<0.010

Different between recirculation group and T-MSNB.

*** 0.001<P<0.010

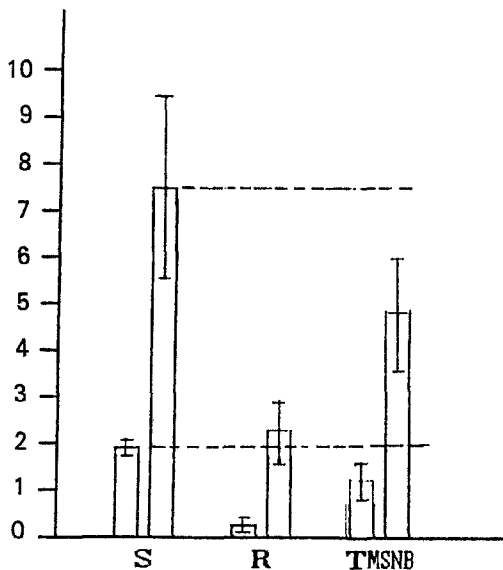


Fig. 6. Levels of UTP and total uridylate.

있으며, ADP(adenosine diphosphate) 함량은 8.17 ± 1.48 nmol/mg protein으로 제 II 군 보다 118.49% 매우 의의($0.001 < P < 0.010$) 있게 증가하여 제 III 군에서 3.92 ± 0.44 nmol/mg protein으로 제 II 군보다 37.38% 의의($0.020 < P < 0.050$) 있게 감소하여 제 I 군의 123.66%에 달하였다. 총 adenylate 함량은 제 III 군보다 70.27% 매우 의의($P < 0.001$) 있게 증가하여 제 I 군의 79.63%까지 회복된 소견을 보였다.

2. adenylate E.C.의 변화

Adenylate E.C.의 변화는 제 1 표와 제 4 도에서와 같다. 제 III 군의 E.C.는 0.59 ± 0.03 으로 제 II 군보다 96.67% 대단히 의의($p < 0.001$) 있게 증가하여 제

I 군의 78.67%까지 회복되었다.

3. GTP(Guanylate triphosphate) 및 총 guanylate 함량

GTP 및 총 guanylate 함량의 변화는 제 2 표와 제 5 도에서와 같다. 제 III 군의 GTP는 5.66 ± 2.00 nmol/mg protein으로 제 II 군보다 251.55% 대단히 의의($p < 0.001$) 있게 증가하여 제 I 군의 55.65%였으며, 총 guanylate 함량은 6.73 ± 2.42 nmol/mg protein으로 제 II 군보다 141.22% 대단히 의의($p < 0.001$) 있게 증가하여 제 I 군의 58.07%에 해당 하였다.

4. UTP(Uridylate triphosphate) 및 총 uridylate 함량

UTP 및 총 uridylate 함량의 변화는 제 3 표와 제 6 도에서와 같다. 제 III 군의 UTP는 1.16 ± 0.32 nmol/mg protein으로 제 II 군 보다 419.630% 매우 의의($0.001 < 0.010$) 있게 증가하였고, 총 uridylate 함량도 제 III 군에서 4.80 ± 1.18 nmol/mg protein으로 제 II 군보다 122.22% 매우 의의($0.001 < P < 0.010$) 있게 증가하여 제 I 군이 64.26%까지 회복을 보였다.

총괄 및 고안

그간 많은 실험결과⁽¹⁸⁻²¹⁾ 뇌에 혈류가 5 내지 15 분간 완전히 차단되면 뇌는 비가역적 손상이 초래되며, 급성 국소허혈발생시 세포독성부종은 동맥 폐쇄 30분후²²⁾부터 일어나기 시작하여 두세시간 계속되며 이후 혈관-뇌관문의 내피세포 손상으로 모세혈관들의 투과성이 증가하여 허혈개시 3~6시간 후에는 혈관인성 부종으로 진행되어 비가역적 뇌조직 손상이 발생되므로²³⁻²⁵⁾ 영장류에서의 중대뇌동맥의 급격 폐쇄 후 3시간 이내에 재관류가 이루어지면 신경학적 기능손상이 감소될 수 있다. 완전히 혈상태 후 재관류때 어느정도 혈류량이 유지되고 있는 불완전 허혈상태에 대한 재관류 경우 보다 뇌대사의 손상이 적게발생한다 할지라도, 국소 허혈 발생 주변부 즉 허혈성 penumbra부위의²⁶⁾ 뇌조직은 허혈발작에 대한 내성이 강하여 허혈발생 수 시간후 일지라도 혈류를 재개통시키면 이 부위의 생명력을 유지시킬 수 있다²⁷⁾²⁸⁾. 그러나 Gratzl등⁴⁾은 급성 뇌경색환자 3예에서 혈관 재개조술 후 허혈성 뇌부

종이 더 악화됨을 보고하였다. 이와같이 급성 뇌혈관재통술 시행은 한편으로는 경색부위를 감소시킬 수 있으나 또 한편으로는 허혈성 부종을 더 악화시키는 양도논법적이다. 신경조직의 비가역적 손상 방지에 족한 혈류량은 정상 국소 혈류량의²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾ 절반이하인 20ml/100gm/min이다. 그러므로 비가역적 손상을 예방하기 위해서 뇌 혈액의 재관류량은 허혈성 뇌조직의 생존에 충분한 정도와 허혈후 부종 악화를 최소화시킬 수 있는 혈류량 사이의 혈류가 조절되어야 만 위의 딜레마가 해결될 수 있을 것으로 시사된다.

허혈로 인하여 발생하는 뇌조직의 손상은 단일 과정이 아니라 허혈개시 후 phosphocreatine, ATP 등의 고-energy가 고갈되어¹⁴⁾³²⁾ 세포막에 부착된 Na^+ , K^+ -ATPase 활성의 저하로 세포내 Na^+ 와 수분의 증가로 세포부종이 발생하는 동시에 Na^+ 에 의한 antiport기능저하와 Ca^{2+} -ATPase 활성의 감소로 세포내 Ca^{2+} 양이 증가되며³³⁾³⁴⁾ 무기성 당원질 분해³⁵⁾로 뇌조직의 허혈성 손상을 더 가속시킨다. 세포내 Ca^{2+} 증가는 phospholipase A_2 를 활성화하여 세포막으로부터 유리지방산을 유리시켜³⁶⁾ 사립체의 산화인산화작용의 장애를 초래하여²⁴⁾³⁷⁾ 뇌부종을 더 악화시키고 유리기에 의한 자가산화의 기질로 재관류때, alkyl기, peroxy기 및 hydroperoxide 또는 효소적 지질과산화 기질로 전환되어 허혈로 인한 뇌손상을 더 악화시킨다³⁸⁾. 이상과 같이 일련의 단계적 복합과정으로 진행하므로 단일의 뇌방어약제만으로는 허혈로부터 뇌를 방어할 수 없을 것으로 사료된다. 또 실제 허혈로 인하여 뇌조직손상이 예지되는 임상 증례들에서는 여러 약리작용의 기전의 뇌 방어약제들을 병합 전 처치하므로써 허혈성 뇌손상을 방지하려는 노력들이 시도되어 오고 있다.

임상 증례들에서는 여러 약리작용의 기전의 뇌 방어약제들을 병합 전 처치하므로써 허혈성 뇌손상을 방지 하려는 노력들이 시도되어 오고 있다.

이에 저자는 고양이의 좌측 중대뇌동맥을 급격히 폐쇄하는 실험모형을 이용하여, 혈관폐쇄 30분전 mannitol, methylprednisolone, thiopental sodium 및 nimodipine을 전 처치하면서 혈관인성 부종이 개시되는 것으로 인지되는 5시간동안 폐쇄후 2시간 재관류실험시후 고-energy대사에 대하여 연구하였다. Mannitol(20%)은 고삼투질 농도에 의한 탈수³⁹⁾⁴⁰⁾,

고용축성 혈액희석⁴¹⁾⁴⁴⁾, 혈액점성 감소⁴⁵⁾ 및 수산기 (OH^-) 유리기를 제거작용⁴⁶⁾으로 특히 세포독성 부종에 유효하며, 부신피질 Steroid제제인 methylprednisolone은 허혈개시전에 투여하면 세포막과 lysosome막의 안정화로 혈액-뇌 관문의 유지¹⁴⁾ 뇌척수액생산 억제⁴⁷⁾, 및 허혈세포로부터 arachidonic acid유리를 억제하는¹⁾ 약리작용이 있으며, 그리고 Nimodipine 지용성으로 뇌대사에 영향을 미치지 않고 혈액-뇌 관문을 통과하여 특히 뇌혈관을 강력히 확장⁴⁸⁾⁵⁰⁾, 허혈부위에 혈류공급을 증가⁵¹⁾ 시키는 약리작용이 있는 calcium 길항제중의 하나이다. Barbiturates는 국소허혈기간동안 뇌대사를 감소시켜, 뇌 energy상태를 보존하며⁵²⁾⁵⁷⁾, 허혈부위에 혈류량을 증가⁵⁸⁾ 및 유리기를 포착하여 지방산의 과산화작용을 억제하는 기전으로서⁵⁷⁾⁶⁰⁾⁶⁶⁾ 현재까지 불완전허혈에 가장 유효한 약제이다.

뇌허혈후 energy대사의 변화는 수분내에 나타난다³²⁾³⁶⁾. 그간 광범위한 연구결과 쥐에서는 15~30분의 허혈후 15~30분에 뇌 energy대사가 회복되었고⁶⁷⁾, 고양이와 원숭이에서는 60분간의 허혈상태 후에도 energy대사가 회복되었다 한다⁶⁸⁾⁶⁹⁾. 그러나 10~15분간 허혈로 인한 뇌세포조직손상의 조직병리학적 증거는 허혈후 수 시간 또는 수 일 후에야 밝히게 되므로 저자는 본 실험에서 허혈로 인 energy대사의 변화를 연구하였다.

본 실험에서 치료군인 제 III 군의 ATP는 19.70 ± 1.89 nmole/mg protein, ADP는 8.17 ± 1.48 nmole/mg protein로서 재관류군인 제 II 군보다 각각 385.35% 및 118.45%로 대단히 유의있게 증가하였다. 그러나 AMP는 제 II 군에서 제 I 군보다 123.66% 증가하였으나, 제 III 군에서는 제 II 군보다 37.38% 유의있게 감소하였다. 중대뇌동맥 5시간 폐쇄 후 2시간 재관류하면 혈액-뇌관문의 개방과 비례하여 반동적 충혈로 인하여 허혈성 부종이 더 악화되어 사립체내의 산화인산화작용이 고갈되어 ATP의 부족으로 adenylate kinase의 활성으로 2ATP-ATP-AMP기전으로 제 II 군에서 AMP가 증가한 것으로 사료되며, 치료군에서는 각 약제들의 뇌 방어작용으로 허혈성 부종진행을 경감시켜 지속적으로 산소를 공급하여 뇌 세포사립체의 구연산 회로 호흡쇄를 통한 산화적 인산화 작용으로 ATP공급이 이루어지고 ATP부족시 대사의 이화작용을 증가시키는 대사의 신호로 작용

하는 AMP는 감소하게 된것으로 풀이된다. 이와같이 제 III 군에서 총 adenylate 함량도 제 II 군보다 70.27% 매우 의의 있게 증가하여, adenylate E.C.도 제 II 군보다 96.67% 매우 의의 있게 상승하여 제 I 군의 78.67%까지 회복은 보였다. 주 고-energy phosphate인 ATP량의 회복으로 nucleoside diphosphate kinase활성의 증가로 제 III 군의 GTP와 총 guanylate 및 UTP와 총 uridylnite의 함량들이 제 II 군에 비해 각각 251.55%, 141.72% 및 3296.40%, 122.22% 대단히 의의 있게 증가하였다.

본 실험 만으로는 급성국소 뇌허혈에 대한 이 약제들의 상호협동작용의 기전들을 파악하기는 어렵다. 특히 치료군의 E.C.치가 동일한 실험모형에서 mannitol과 methylprednisolone⁷⁰⁾ 및 mannitol, methylprednisolone과 barbiturates⁷¹⁾약제들의 병합치료때의 E.C.치보다 우수하지 못한 결과들은 nimodipine은 자동조절과 CO₂반응도를 심히 저하시키고 부종형성과 세포막간의 이온 펌프기능유지 부전을 초래시키는 기전들⁷²⁾에 의한 것으로 시사되나, 고양이에서는 뇌혈류 18ml/100gm/min에서 전기적 활성도가 정지되는바, 뇌허혈의 심도와 그기간이 허혈에 대한 예후의 중요 요소이므로 향후 뇌 energy 대사와 뇌 혈류와의 관계 및 신경생리학적 기능의 변화를 함께 추구하여야 되리라 사료된다.

결 론

뇌경색은 오늘날까지 인류의 치명적인 빈도 높은 질환들 중의 하나임에도 불구하고 특히 급성기 증례에 대하여 적절한 치료가 정립되어 있지 못한 실정이다. 미세술기의 발달로 동맥 문합술 및 전색제 거술등의 외과적 치료가 시술되어오고 있으나 아직도 그 치료성적은 만족할 만 못하다. 허혈로 인한 뇌조직의 손상은 단일과정 이 아니고 일련의 단계적 과정의 진행으로 이루어지므로 각 단계별로 유효한 뇌 방어 약제들을 병합투여하여 장기간의 심한 뇌 허혈로 뇌조직의 비가역적 손상이 예지되는 증례들에 대하여 허혈로 인한 뇌경색을 방어 또는 최소화거나 수술시기까지 연장시키는 노력들이 경주되어 오고 있다.

이에 저자는 임상적으로 신경외과에서 많이 쓰이

는 20% mannitol, methylprednisolone과 현재까지 국소허혈에 가장 효과적인 barbiturates제제중 thiopental sodium을 뇌혈관 연속에 가장 효과적인 nimodipine을 고양이 증대뇌동맥 폐쇄 30분전부터 5시간 폐쇄후 2시간 재관류시까지 투여한 실험모형을 이용하여 이 약제들의 급성국소 허혈성 뇌부종의 방어 효과를 연구하기위하여 고-energy phosphate산물인 adenosine 유도체들, GTP 및 총 guanylate함량, UTP 및 총 uridylyate 함량과 energy 기본 조절척도인 adenylate E.C.들의 변화를 H.P.L.C.를 이용하여 연구하여 다음과 같이 의의있는 결과를 관찰하였다.

1) Adenosine 유도체들의 함량

치료군인 제 III 군의 ATP와 ADP는 재관류군 즉 제 II 군 보다 각각 385.35% 및 118.49% 매우 의의 ($P < 0.001$)있게 증가하였으며, AMP는 제 III 군에서 제 II 군보다 37.38% 의의있게 ($0.020 < P < 0.050$) 감소하였다.

2) Adenylate E.C.변화

제 III 군의 E.C.는 0.59 ± 0.03 으로서 제 II 군보다 96.67% 대단히 의의 ($P < 0.01$)있게 증가하여 제 I 군의 78.67% 까지 회복되었다.

3) GTP 및 총 guanylate함량

제 III 군의 GTP 및 총 guanylate함량은 제 II 군보다 251.55% 및 141.22%의 대단히 의의 있게 ($p < 0.001$) 증가하였다.

4) UTP 및 총 uridylyate 함량

제 III 군의 UTP 및 총 uridylyate 함량은 제 II 군보다 각각 4196.30% 및 122.22% 매우 의의 ($0.001 < P < 0.010$)있게 증가하였다.

이상의 결과로 미루어 보아 급성 국소허혈개시된 mannitol, methylprednisolone, thiopental sodium과 nimodipine을 병합투여하면 각 약제들의 뇌 방어에 대한 협동작용으로 허혈성 뇌부종의 진행을 경감시켜 허혈 뇌직에 지속적으로 산소를 공급하여 뇌세포 사립체의 산화적 인산화작용을 유지시켜 ATP공급이 유지될 과 nucleoside diphosphate kinase 활성의 증가로 GTP 및 총 guanylate 함량과 UTP 및 총 uridylyate 함량들이 증가로 고-Energy phosphate들이 유지되어 허혈로 인한 뇌손상의 일차적 단계인 energy대사장애를 방지하여 급성국소 뇌허혈성부종에 대하여 방어작용의 유효성을 관찰하였다.

References

- 1) Hiff JT : *Cerebral protection. J Neurosurg* 1986 ; 65 : 579-591
- 2) Crowell RM : *STA-MCA bypass for acute focal cerebral ischemia, in Schmiedek P, Gratzl O, Spetzler RF(eds) : Microsurgery for Stroke. Berlin : Springer-Verlag 1977 ; 244-250*
- 3) Freygan WH Jr, Sokoloff L : *Quantitative measurement of regional circulation in the central nervous system by the use of radioactive inert gas. Adv Biol Med Phys* 1958 ; 6 : 263-279
- 4) Gratzl O, Schmiedek P, Spetzler R, et al : *Clinical experience with extra-intracranial arterial anastomosis in 65 cases. J Neurosurg* 1976 ; 44 : 313-324
- 5) Johansson B, Linder LE : *Hypertension and brain oedema : an experimental study on acute and chronic hypertension in the rat. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981 ; 44 : 402-406
- 6) Suzuki J, Yoshimoto T, Kodama N, et al : *A new therapeutic method for acute brain infarction : revascularization following the administration of mannitol and perfluorochemicals-a preliminary report. Surg Neurol* 1982 ; 17 : 325-332
- 7) Samson DS, Neuwelt EA, Beyer CW, et al : *Failure of extracranial-intracranial arterial bypass in acute middle cerebral artery occlusion : Case report. Neurosurgery* 1980 ; 6 : 185-188
- 8) Suzuki J, Yoshimoto T, Kodama N, Sakurai Y and Ogawa A : *A new therapeutic method for acute brain infarction : Revascularization following the administration of mannitol and perfluorochemicals-A preliminary report. Surg Neurol* 1982 ; 17 : 325-332
- 9) Kagawa S, Koshu K, Yoshimoto T, Suzurai Y and Ogawa A : *A new therapeutic method for acute brain infarction : Revascularization following the administration of mannitol and perfluorochemicals-A preliminary report. Surg Neurol* 1982 ; 17 : 325-332
- 10) Kayama T, Mizoi K, Yoshimoto T, Suzuki J : *protective effect of mannitol and fluorocarbon in cerebral ischemia using a dog model of complete ischemic brain with perfusion method. Surg Ther(Osaka)* 1980 ; 43 : 700
- 11) Mizoi K, Yoshimoto T, Suzuki J : *Experimental study of new cerebral protective substances-functional recovery of severe incomplete ischemic brain lesions, pretreated with mannitol and fluorocarbon emulsion. Acta Neurochir(Wien)* 1981 ; 56 : 157-166
- 12) Suzuki J, Tanaka S, Yoshimoto T : *Suppression of brain swelling with mannitol and perfluorochemicals-an experimental study. Acta Neurochir(Wien)* 1981 ; 58 : 149-160
- 13) Suzuki J, Yoshimoto T, Tanaka S, Mizoi K, Kagawa S : *Development of new methods in suppressing brain infarction-combined administration of mannitol and perfluorochemicals. No Shinkei Geka* 1981 ; 9 : 465-470
- 14) Spetzler RF, Nehls DG : *Cerebral protection against ischemia. Cerebral Blood Flow. Editor Wood JH, McGraw-Hill Book Co* 1987 ; 651-676
- 15) Betz E, Deck K and Hoffmeister F : *Nimodipine pharmacological and clinical properties. FK Schattauer Verlag Stuttgart-New York* 1985 ; 131 : 1-501
- 16) Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CAF : *The postorbital approach to the middle cerebral artery. Stroke* 1988 ; 19 : 503-506
- 17) Lowry OH, rosebrough NJ, Farr AL, Randal RJ : *Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem* 1951 ; 193 : 265-275
- 18) Cole SL, Corday E : *Four-minute limit for cardiac resuscitation. JAMA* 1956 ; 161-1454-1458
- 19) Grenell RG : *Central nervous system resistance. I The effects of temporary arrest of cerebral circulation for periods of two to ten minutes. J Neuropathol Exp Neurol* 1946 ; 5 : 131-154
- 20) Miller JR, Myers RE : *Neurological effects of systemic circulatory arrest in the monkey. Neurology* 1970 ; 20 : 715-724
- 21) Miller JR, Myers RE : *Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. Neurology* 1970 ; 22 : 888-904
- 22) Meyer FB, Anderson RE, Thoralf BS, Sundt JR TM, Yaksh TL : *Treatment of experimental focal ce-*

- rebral ischemia with mannitol. *J Neurosurg* 1987 ; 66 : 109-115
- 23) Osterholm JL : *Pathophysiological consequences of brain ischemia neurosurgery 1st ed, edited by wilkins RH and rengachary SS. New York St Lois San Francisco Auckland Bogota Guatemala Hamburg Johannesburg Lisbon London Madrid Mexico Montreal New Delhi Panama Paris San Juan Saa Paulo Singapore Sydney Tokyo Toronto, McGraw-Hill Book Co* 1985 ; 2 : 1185-1188
 - 24) Klato I : *Neuropathological aspect of brain edema. J Neuropathol Exp Neurol* 1967 ; 26 : 1-14
 - 25) Kleihues P, Kobayashi K, Hossman KA : *Ischemia and infarction caused by occlusion of the middle cerebral artery. Acta Neuropathol* 1971 ; 18 : 89-102
 - 26) Astrup J, Siesjö BK, Symon L : *Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. Stroke* 1981 ; 12:723-725
 - 27) Langford KH, Vitek JJ, Zeiger E : *Migration of detachable mini-balloon from the iCA causing occlusion of the MCA. Case report. J Neurosurg* 1983 ; 58 : 430-434
 - 28) Lawner PM, Simeone FA : *Treatment of intraoperative middle cerebral artery occlusion with pentobarbital and extracranial-intracranial bypass. Case report. J Neurosurg* 1979 ; 51 : 710-712
 - 29) Branston NM, Symon L, Crockard HA, et al : *Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. Exp Neurol* 1974 ; 45 : 195-208
 - 30) Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG : *Cortical neuronal function during ischemia. Arch Neurol* 1976 ; 33 : 813-820
 - 31) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : *Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg* 1981 ; 54 : 773-782
 - 32) Siesjö BK : *Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg* 1984 ; 60 : 883-908
 - 33) Hansen AJ : *Extracellular ion concentration in cerebral ischemia. In : Zeuthen : The application of ion selective microelectrode. Elsevier/North-Holland Bio-medical Press. Amsterdam* 1981 ; 239-254
 - 34) Harris RJ, Simon L, Branston NM : *Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab* 1981 ; 2 : 203-211
 - 35) Kalimo H, Rehncrona S, Söderfeldt B, Olsson Y, Siesjö BK : *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage : 2. Histopathology. J Cereb Blood Flow metab* 1981 ; 1 : 313-327
 - 36) Siesjö BK : *Cell damage in the brain : A speculative synthesis. J Cereb Blood Flow Metab* 1981 ; 1 : 155-185
 - 37) Lazarewicz JW, Strosznajder J, Gromek A : *Effect of ischemia and exogenous fatty acid on the energy metabolism in brain mitochondria. Bull Acad Pol Sci* 1972 ; 20 : 599-606
 - 38) Suzuki Jiro : *Treatment of cerebral infarction. Experimental and clinical study. Springer-Verlag Wien New York* 1987 ; 102-167
 - 39) Cantu RC, Ames A III : *Experimental prevention of cerebral vasculature obstruction produced by ischemia. J Neurosurg* 1969 ; 30 : 50-54
 - 40) Sundt TM, Waltz AG, Sayer GP : *Experimental cerebral infarction : Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating, and dehydrating agents. Neurosurg* 1967 ; 26 : 46-56
 - 41) Little JR : *Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol and high-dose dexamethasone. J Neurosurg* 1978 ; 49 : 517-524
 - 42) Little JR : *Modification of acute focal ischemia by treatment with mannitol. Stroke* 1978 ; 9 : 4-9
 - 43) Crowell RM, Ollsson Y : *Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey. Modification by treatment. Neurology* 1972 ; 22 : 500-504
 - 44) Fischer FG : *Impaired perfusion following cerebrovascular stasis. Arch Neurol* 1973 ; 29 : 361-366
 - 45) Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C : *The effects of mannitol on blood viscosity. J Neurosurg* 1981 ; 55 : 550-553
 - 46) Dillard CJ, Kunert KJ, Tappel AL : *The effect of vitamin E, ascorbic acid and mannitol on alloxan-induced lipid peroxidation in rats. Arch Biochem bio-*

- pys* 1971 ; 216 : 204-212
- 47) Suzuki J : *Experimental and clinical study. Treatment of cerebral infarction.* Wien New York Springer-Verlag 1987 ; 89-101
 - 48) Brandt L, Anderson KE, Bengtsson B, et al : *Effects nimodipine on pial arteriolar calibre : an in vivo study.* *Surg Neurol* 1979 ; 12 : 349-352
 - 49) Gotoh O, Mohamed AA, McCulloch J, Graham DI, Harper AM, Teasdale GM : *Nimodipine and the haemodynamic and histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat.* *J Cereb Blood Flow Metab* 1986 ; 6 : 321-331
 - 50) Towart R : *The selective inhibition of serotonin induced contractions of rabbit cerebral vascular smooth muscle by calcium antagonistic dihydropyridines. An investigation of the mechanism of action of nimodipine.* *Circ Res* 1981 ; 48 : 650-657
 - 51) Symon L, Harris RJJ, Branston NM : *Calcium ions and calcium antagonists in ischemia.* *Acta Neurochir* 1982 ; 63 : 267-275
 - 52) Kassell NF, Histchon PW, Gerk MK, Sokoll MD, Hill TR : *Alterations in cerebral blood flow, oxygen metabolism, and electrical activity produced by high dose sodium thiopental.* *Neurosurgery* 1980 ; 63 : 267-275
 - 53) Michenfelder JD : *The interdependency of cerebral unctonal and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog.* *Anesthesiology* 1974 ; 41 : 231-236
 - 54) Nordstrom CH, Rehncrona S, Siesjo BK : *Effects of phenobarbital in cerebral ischemia : Part II Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids after pronounced incomplete ischemia.* *Stroke* 1978 ; 9 : 327-335
 - 55) Nordstrom CH, Siesjo BK : *Effects of phenobarbital in cerebral ischemia : Part I Cerebral energy metabolism during pronounced incomplete ischemia.* *Stroke* 1978 ; 9 : 327-335
 - 56) Pierce EC Jr, Lambertsen CJ, Deutsch S, Chase PE, Linde HW, Dripps RD, Price HL : *Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man.* *J Clin Invest* 1962 ; 41 : 1664-1671
 - 57) Selman WR, Spetzler RF : *Therapeutics for focal cerebral ischemia.* *Neurosurgery* 1980 ; 6 : 446-452
 - 58) Branston NM, Hope DT, Symon L : *Barbiturates in focal ischemia fo primate cortex : Effects on blood flow distribution, evoked potential and extracellular potassium.* *Stroke* 1979 ; 10 : 647-653
 - 59) Butterfield JD, McGraw CP : *Free radical pathology.* *Stroke* 1978 ; 9 : 443-445
 - 60) Demopoulos HB : *Control of free radicals in biologic systems.* *Fed Proc* 1973 ; 32 : 1903-1908
 - 61) Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Jorgensen E, Ransohoff J : *Antioxidant effects of barbiturates in model membranes undergoing free radical damage.* *Acta Neurol Scand* 1977 ; 56 : 152-153
 - 62) Majewska MD, Strosznajder J, Lazarewicz J : *Effect of ischemic anoxia and barbiturate anesthesia on free radical oxidation of mitochondrial phospholipids.* *Brain Res* 1978 ; 158 : 423-434
 - 63) Pryor WA : *Free radical reactions and their importance in biochemical systems.* *Fed Proc* 1973 ; 32 : 1862-1869
 - 64) Selman WR, Spetzler RF, Roski RA, Roessmann U, Crumrine R, Macko R : *Barbiturate coma in focal cerebral ischemia. Relationship of protection to timing of therapy.* *J Neurosurg* 1982 ; 56 : 685-690
 - 65) Shaller CA, Jacques S, Sheldon CH : *The pathophysiology of stroke : A review with molecular considerations.* *Surg Neurol* 1980 ; 14 : 433-443
 - 66) Tappel AL : *Lipid peroxidation damage to cell components.* *Fed Proc* 1973 ; 32 : 1870-1874
 - 67) Nordström CH, Rehncrona S, Siesjö BK : *Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids after 30 minutes of complete ischemia in rats anaesthetized with nitrous oxide or phenobarbital.* *J Neurochem* 1978 ; 22 : 479-486

- 68) Kleihues P, Kobayashi K, Hossmann KA : *Purine nucleotide metabolism in the cat brain after one hour of complete ischemia. J Neurochem* 1974 ; 23 : 417-425
- 69) Kleihues P, Hossmann KA, Pegg AE, et al : *Resuscitation of the monkey brain after one hour complete ischemia. III. Indications of metabolic recovery. Brain Res* 1975 ; 95 : 61-73
- 70) Shin KM : *The protective effect of mannitol and methylprednisolone in the acute focal cerebral ischemia in cats. Ewha Medical Journal* 1988 ; 11(4) : 283-297
- 71) Kim SH : *An experimental study of the biochemical alterations in the acute focal cerebral ischemia : Energy Metabolism. Korea Univ Med Journal(will be in the press)* 1989 ; 25(1)
- 72) Hass W : *Beyond cerebral blood flow, metabolism and ischemic thresholds : An examination of the role of calcium in the initiation of cerebral infarctions, in proceedings of the 10th salzburg conference, cerebral vascular disease 3, JS Meyer, H Lechner, M Reivich, Eo ótt A Aranibar(eds). Amsterdam. Excerpta Medica* 1980 ; 3-17