

## 實驗的 脊髓 損傷에 對한 Methylprednisolone 의 急性 效果\*

梨花女子大學校 醫科大學 神經外科學教室

辛 圭 萬

= ABSTRACT =

### Acute Effect of Methylprednisolone in Experimental Spinal Cord Injury

Kyu Man Shin, M. D.

*Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University*

It is the purpose of this study to determine the beneficial effect of treatment with methylprednisolone on the enhancement of  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATPase activity and the increased ATP level during the 4 hours after a 400 gm-cm injury to the spinal cord of cat.

These results demonstrate that high dose (30 mg/kg) of methylprednisolone can beneficially enhance the activity of neuronal  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATPase during the first 4 hour after spinal cord injury. But the enhancement of this enzyme activity is not significantly increased with mega dose (60 mg/kg) of methylprednisolone. Tissue level of ATP in the high dose-treated cat at 1 hour after trauma was significantly elevated, but those in high dose-treated cat at 4 hour and the 1 and 4 hours with mega dose-treated groups were not significantly increased.

The protective effects of methylprednisolone in experimental spinal cord trauma are the enhancement of  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATPase, inhibition of the free-radical reaction and the lipid peroxidation, the increment of neuronal activity and ATP utilization. High dose (30 mg/kg) of methylprednisolone is required in order to produce the acute effect in the early phase experimental spinal cord injury.

#### 緒 論

副腎皮質호르몬 合成製劑는 脊髓損傷을 治療하기 爲 하여 그間 廣範圍하게 使用되어 왔으나, 아직도 腦 및

脊髓組織에 對한 이 製劑의 藥理作用은 明白히 밝혀져 있지 않다. 다만 假設的으로 中樞神經損傷에 對한 steroid 治療效果는 lysosome의 遊離 및 細胞內로  $\text{Ca}^{++}$ 의 過多한 流入을 防止하므로써 細胞膜의 安定

\* 本 論文은 1983 年度 韓國生活科學研究院 研究費로 이루어졌음.



ASSAY SYSTEM FOR ATPase

ASSAY MIXTURE (Vf 1.0 ml)

Tris Buffer (pH 7.96).....	40 $\mu$ mole
EDTA .....	5 $\mu$ mole
NaCl .....	82 $\mu$ mole
KCl .....	33 $\mu$ mole
MgCl <sub>2</sub> .....	1.88 $\mu$ mole
ATP .....	2.5 $\mu$ mole
Ouabain .....	1 $\mu$ mole
Enzyme	

INCUBATION AT 44 °C

TCA, 10 %

CENTRIFUGATION, 3000 RPM

DETERMINATION OF Pi BY FISKE -  
SUBBAROW METHOD

spectrophotometry at 700 nm

Fig. 2.

靜注後 外傷 4 時間後에 第二腰椎部位의 脊髓를 抽出하였다.

나) 巨大量 投與群(MDMP 群, Treated with mega dose methylprednisolone)

가) 와 同一한 方法으로 脊髓外傷을 惹起시킨後 外傷 30 分後 體重 kg 當 60mg 의 methylprednisolone 을 靜注한 後 外傷 1 時間 後에 第二腰椎部位의 脊髓를 抽出한 4 마리 고양이와, 또, 같은 方法 後 外傷 3 時間 30 分後 體重 kg 當 30 mg 을 追加靜注後 外傷 4 時間 後에 第二腰椎部位의 脊髓를 다른 4 마리의 고양이에서 抽出하였다.

다) 外傷後 非處理群(IU 群, Injured, untreated)

400 gm cm 의 脊髓外傷後 methylprednisolone 으로 治療하지 않고 外傷後, 1 時間 및 4 時間에 脊髓를 抽出한 8 마리의 고양이를 外傷後 非處理群으로 하였다.

라) 非外傷 非處理群(UU 群, Uninjured untreated)  
고양이의 脊髓에 外傷을 加하지 않은 狀態에서 第二腰椎部位의 脊髓를 抽出한 4 마리의 고양이를 非外傷 非處理群으로 하였다.

實驗 成績

本 研究의 各實驗群 및 對照群의 ATP 含量의 數値는 第 1 表(Table 1), Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase 活性의 數値는 第 2 表(Table 2)와 같다.

對照群인 正常고양이의 第二腰椎部位 脊髓의 ATP 含量은 0.78 ± 0.148 mmole/kg wet tissue 그리고 Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase 活性은 3.77 ± 0.804 mmole Pi/hr/gm wet tissue 이었다.

ATP 含量의 變化는 外傷後 1 時間에 0.39 ± 0.053 mmole/kg wet tissue 로서 對照群에 比하여 50 %로, 外傷後 4 時間에는 0.40 ± 0.05 mmole/kg wet tissue 로 對照群에 比하여 49.0 %로서 各各 意義있게 減少하였다(Fig. 3).

Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase 活性은 外傷後 1 시간에 2.46 ± 0.344 mmole Pi/hr/gm wet tissue 로서 對照群值에 比해 46.3 %로, 外傷後 4 時間에는 2.48 ± 0.521 mmole Pi/hr/gm wet tissue 로 對照群에 比하여 48.0 %로 各各 意義있게 減少하였다(Fig. 4).

Methylprednisolone 의 大量投與群에서의 ATP 含量의 變化는 外傷後 1 時間에 0.51 ± 0.061 mmole/kg wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 130.8 % 로서 意義있는 增加를 보였으나 外傷後 4 時間에는 0.39 ± 0.054 mmole/kg wet tissue 로 外傷後 比處理群에 比하여 97.5 %로서 統計的인 數値의 有意性은 觀察되지 않았다(Fig. 3).

또한 Methylprednisolone 의 大量投與群에서의 Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase 活性의 變化도 外傷後 1 時間에 3.21 ± 0.345 mmole Pi/hr/gm wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 130.5 %로서 意義있는 增加를 보였으며 外傷後 4 時間에는 4.30 ± 0.664 mmole Pi/hr/

Table 1. Concentration of ATP

Condition of cord	Uninjured Untreated	(mmole/kg wet tissue)					
		1 hour Post in jury			4 hours Post in jury		
		UN-treated	HDMP	MDMP	UN-treated	HDMP	MDMP
ATP	0.78 ± 0.148	0.39 ± 0.053	0.51 ± 0.061	0.44 ± 0.087	0.40 ± 0.055	0.39 ± 0.054	0.50 ± 0.115
p-value		p < 0.005	p < 0.025		p < 0.01		

\* Value are means ± SEM.

ATP = adenosine triphosphate

gm wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 173.4% 로서 매우 意義있는 增加를 보였다(Fig. 4).

Methylprednisolone 의 巨大量 投與群에서의 ATP 含量의 變化는 外傷後 1時間에  $0.44 \pm 0.087$  mmole/kg wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 113% 로若干의 增加를 보였지만 統計的인 數値의 有意性은 觀察되지 않았고 外傷後 4時間에서도  $0.50 \pm 0.115$  mmole/kg wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 125% 로 增加를 보였지만 統計的인 數値의 有意性은 亦是 觀察되지 않았다(Fig. 3).

또 Methylprednisolone 의 巨大量 投與群에서의  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$ -ATPase 活性의 變化는 外傷後 1時間에  $3.08 \pm$

$0.476$  mmole Pi/hr/gm wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 125% 로 增加를 보였지만 統計的인 數値의 有意性은 觀察되지 않았고, 外傷後 4時間에서도  $3.11 \pm 0.500$  mmole Pi/hr/gm wet tissue 로 外傷後 非處理群에 比하여 125% 로서 亦是 增加를 보였지만 統計的인 數値의 有意性은 觀察되지 않았다(Fig. 4).

## 考 案

1966年 Woodbury 와 Vernadakis<sup>7)</sup> 는 steroid가 中樞神經系에 미치는 影響에 對하여 廣範圍하게 檢討한 後 steroid 는 腦의 興奮性 및 酸素消費를 增加시킴

Table 2. Activity of  $\text{Na}^+$  ·  $\text{K}^+$ -ATPase

(mmole Pi/hr/gm wet tissue)

Condition of Cord	Uninjured Untreated	1 hour Postinjury			4 hours Postinjury		
		UN - treated	HDMP	MDMP	UN - treated	HDMP	MDMP
$\text{Na}^+$ · $\text{K}^+$ -ATPase	3.77 ± 0.804	2.46 ± 0.344	3.21 ± 0.345	3.08 ± 0.476	2.48 ± 0.521	4.30 ± 0.664	3.11 ± 0.500
p-value		p < 0.05	p < 0.025		p < 0.05	p < 0.01	

\* Value are means ± SEM.

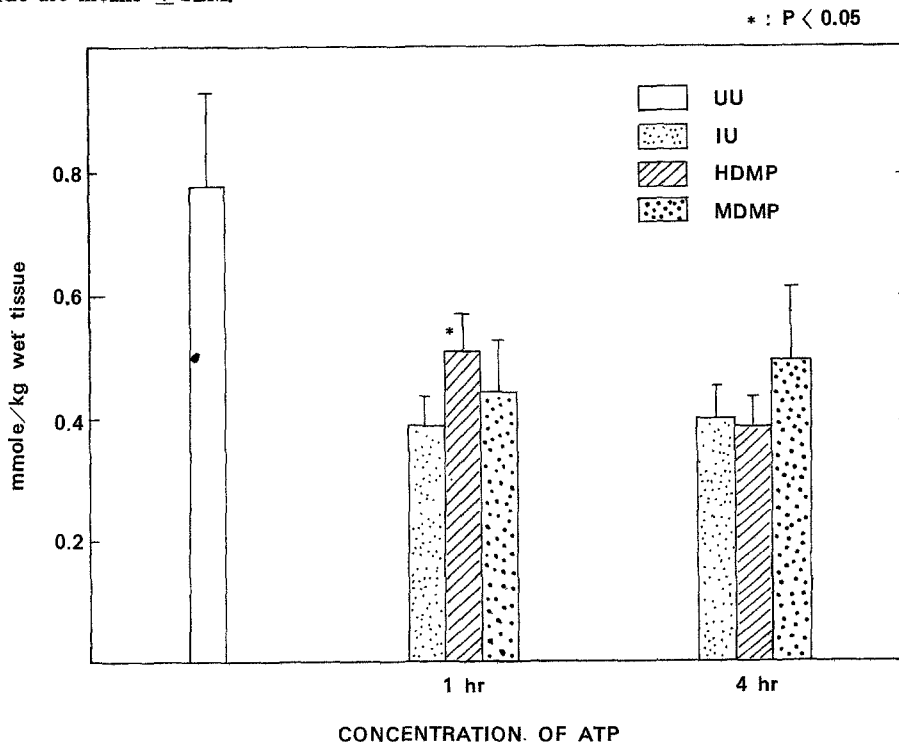


Fig. 3. Values are means and vertical bars denote the standard error of the mean.

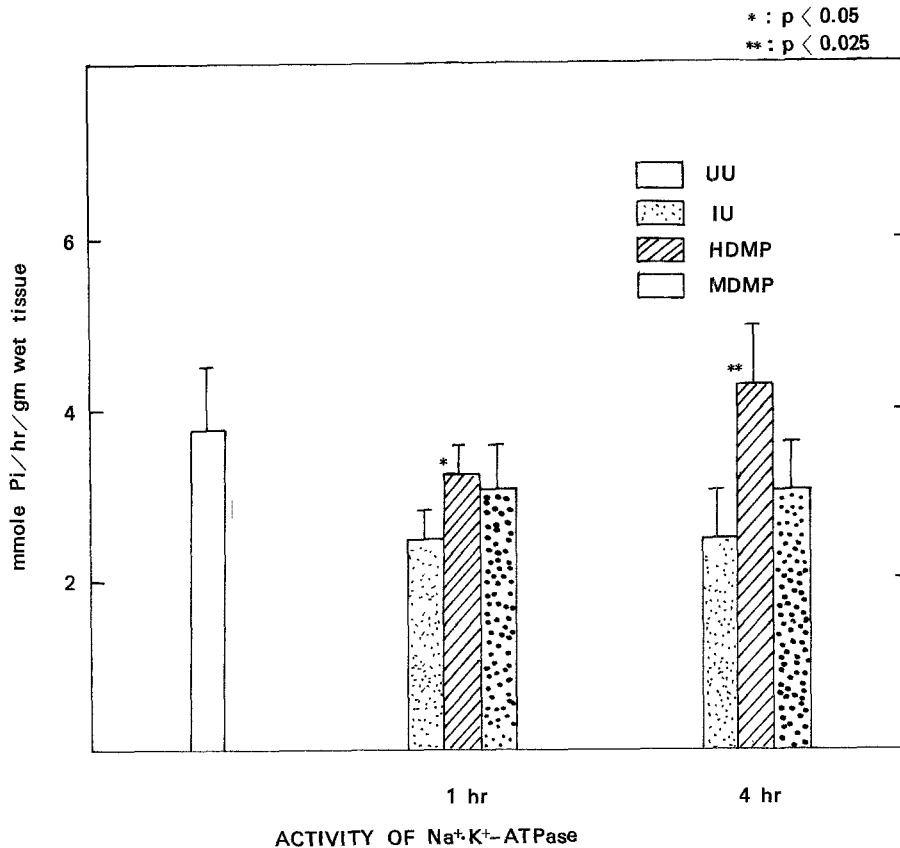


Fig. 4. Values are means and vertical bars denote the standard error of the mean.

을 報告한 以來, 1975年 Fox와 Yasagil<sup>18)</sup>은 犬과 猿 種에 體重 *kg*當 10~20*mg*의 methylprednisolone 投與 結果 腦血流의 增加를 觀察하였고, 以後 Emerson等<sup>5)6)</sup>은 methylprednisolone은 腦血流 增加뿐만 아니라, 腦血管의 抵抗과 代謝變動을 防止하였음을 報告하였다.

Soejima等<sup>19)</sup>은 犬의 腦頭頂部位 皮質에 寒冷發生의 外傷을 誘發後 病巢部位의 微細血流은 外傷 30分 및 2時間後에 外傷前의 60%로 減少되었으나, 寒冷外傷 誘發 10~15分前에 dexamethazone을 投與한 結果 血流은 外傷 30分 및 2時間에 各各 35%, 46%만이 減少되었음을 觀察하고 腦損傷發生前 dexamethazone의 前處置는 腦血流量의 減少를 改善시키고 損傷部位의 微細血流을 部分的이나마 維持시킨다고 報告하였다.

Hall等<sup>20)</sup>은 고양이에 大量의 steroid 製劑를 短期間에 投與後 結果의 變化를 研究한 結果 神經根連接 (synapsis)의 傳達機能이 促進됨을 觀察하고 steroid

는 外傷으로 變質된 運動神經細胞에 直接的으로 作用하여 解剖學的 構造를 保存하도록 하며 또 steroid의 主作用部位는 神經根連結部位라고 示唆하였으며, methylprednisolone을 體重 *kg*當 30~60*mg*을 投與時 神經根連結部位의 傳達力이 3倍나 增加되었음을 報告하였다.

Hyndman等<sup>21)</sup>은 고양이에 methylprednisolone을 單-靜注後 脊髓의 神經根連合部位의 Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase 活性이 增加됨을 證明하였으며 Siesjo<sup>22)</sup>는 神經組織에서 에너지消費의 主部位는 神經根連接部位라고 提案하였다.

最近 Demopoulos等<sup>23)</sup>은 脊髓損傷에 對한 steroid의 主防禦機轉은 外傷으로 因한 遊離基反應을 減衰시킴으로서 神經組織內 燐脂質의 過剩 酸化作用을 抑制함에 依한 것이라고 示唆하였다.

脊髓外傷後 損傷된 脊髓部位의 血流量이 深히 減少되어 損傷된 脊髓組織內의 乳酸化, 高 energy 化合物의 深한 消耗 및 浮腫이 發生되며, 또 外傷後 遊離基反應

의 증가로 지방의 過剩酸化狀態時 神經細胞의 休止膜電位維持에 重要機能을 擔當하는  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 의 活性度는 減少하게 된다. 따라서 實驗的으로 脊髓損傷을 誘發시켜 methylprednisolone을 投與後 損傷된 脊髓組織內의 ATP含量 및  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$  活性值를 測定함으로써 脊髓損傷에 對한 methylprednisolone의 防禦效果를 生化學的으로 證明할수 있게 되었다.

그러나 脊髓外傷後 虛血狀態期間에 steroid를 投與하면 血流을 通하여 脊髓까지 充分한 量의 steroid가 傳達되지 못하고 또 脊髓外傷 1~2時間後 損傷된 脊髓部位의 血流가 最大로 減少되므로 脊髓損傷 急性期의 steroid 效果를 觀察하기 爲하여서는 steroid 投與期間의 選定이 매우 重要한 것으로 思料되었다. Young等<sup>23)</sup>은 外傷後 45分內에 steroid를 投與함이 適切하다고 報告하였으며 Braughler等<sup>24)</sup>은 脊髓內의  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$  活性를 增加시키기 爲하여는 methylprednisolone의 濃도가  $1.3 \mu\text{g}/\text{gm}$  wet tissue 以上으로 維持해야 되며, 體重 kg當 methylprednisolone 30~40mg을 1회에 靜注하면 5分內에 脊髓에  $1.3 \text{ gm}/\text{wet tissue}$  濃도로 到達하고, 以後 每 2~3時間마다 初投與量의 折半인 體重 kg當 15~25mg을 methylprednisolone을 反復投與해야 methylprednisolone 治療效果를 나타낼 수 있는 血中濃度를 維持할 수 있음을 報告하므로써 methylprednisolone 投與量의 選定을 重要視하였다.

阿片劑 攝受體拮抗劑인 Naloxone 및 向甲狀腺方出(thyrotropin-releasing) hormone도 脊髓外傷後 招來되는 低血壓狀態에 對한 拮抗作用을 하므로써 脊髓의 血流量을 增加시키므로 脊髓損傷의 治療劑로서 研究되고 있으나, 脊髓血流量을 增加시키기 爲해서는 阿片劑 攝受體拮抗作用 또는 호르몬劑로서의 必要量보다 越等한 量을 投與해야만 한다.<sup>25)26)27)</sup> 反面 methylprednisolone은 脊髓의 局所血管 擴張機轉으로 全身血壓 上昇없이 脊髓血流量을 增加시킨다. 이에 著者는 血流改善劑로 methylprednisolone을 選定하였으며, 또 用量을 決定하기 爲하여 外傷後 methylprednisolone을 體重 kg當 30mg을 投與한 大量投與群과 體重 kg當 60mg을 投與한 巨大量 投與群으로 分類하여 損傷된 脊髓部位의 ATP含量과  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$  活性值의 變化를 追究하였다.

著者의 實驗研究에서 脊髓外傷 1時間後에 損傷된 脊髓部位의 ATP含量은 對照群의 그것에 比해 約 折半程度의 意義있는 甚한 減少를 보였으나, 大量 投與群에서는 外傷後 非處理群에 比하여 約 130.8%의 意義있게 增加된 現象은 methylprednisolone 投與後

脊髓의 血流量의 增加로 ATP合成의 增加에 基因하는 것으로 思料되었다. 그러나 外傷 1時間後 巨大量 投與群이나, 또 外傷後 4時間에서 大量 및 巨大量 投與群에서 外傷後 非處理群에 比하여 意義없는 變化를 보였다. 이는 steroid 投與로 因한 神經細胞들의 活性度의 增加로 生産된 ATP의 消耗가 增加된 것으로, 또 巨大量의 methylprednisolone 投與群에는 ATP의 合成量의 增加보다는 神經細胞들의 活性의 增加에 더 큰 影響을 미치어 ATP 消耗가 더 큰것에 基因하는 것으로 思料되었다. 그러나 methylprednisolone 投與後 血流改善好轉度와 이에 따른 에너지代謝障礙의 好轉과 神經細胞의 活性度의 增進 등의 變化에 對하여는 아직도 充足히 밝혀지지 못하였으므로 本實驗結果를 單一的으로 說明하기에는 어려울 것으로 思料된다.

脊髓外傷 1時間後에 損傷된 脊髓部位의  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 는 對照群의 值에 比해 約 46.3%로 意義있게 減少하였다.

外傷後 1時間에 methylprednisolone 大量 投與群에서 이 酵素의 活性值는 外傷後 非處理群에 比하여 130.5%로 意義있게 增加되었으며 外傷後 4時間에는 173.5%로 매우 意義있게 增加되었다.

反面 巨大量의 methylprednisolone 投與群에서는 外傷後 非處理群에 比하여 이 酵素의 活性值는 多少 增加를 보였다.

Hall等<sup>20)</sup>도 고양이 脊髓의 實驗的 外傷後 methylprednisolone을 體重 kg當 30mg 投與時  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 의 活性值는 增加되었으나 60mg 投與時에는 이 酵素의 活性值는 減少되었음을 報告한 바 있다.

體重 kg當 30mg의 methylprednisolone의 投與時에 比하여 體重 kg當 60mg의 methylprednisolone을 投與時에  $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ - \text{ATPase}$  活性值가 더 低下된 事實은 巨大量의 methylprednisolone 投與가 過酸化作用을 더 增加시키는 現象, 卽 Demopoulos等<sup>28)</sup>에 依하여 證明된 脊髓外傷後 發生한 遊離基反應을 抑制하지 못한 것으로 思料된다.

그러나 向後에 steroid가 이러한 破壞의 酸化現象을 減少시키는 影響에 對한 子細한 機轉 및 그 尺度는 더욱 實驗的 研究가 進行되어야 할 것으로 思料된다.

Green等<sup>12)</sup> 및 Means等<sup>29)</sup>을 爲始한 많은 學子들<sup>23)24)</sup>은 實驗的 脊髓損傷早期에 體重 kg當 30mg의 methylprednisolone을 投與하여 感覺運動의 意義있는 好轉을 觀察한 바 있다.

그간의 研究로 正常脊髓에 對한 methylprednisolone의 半減期에는 3時間으로 밝혀졌다. 그러나 脊髓外傷後 遊離基反應防止 및 血流改善을 爲한 steroid의 量

의 投與期間 決定, 또 時間의 經過에 따른 methylprednisolone의 脊髓損傷에 對한 藥理學의 影響에 對하여서는 더 實驗的研究가 遂行이 要望되며, 더욱이 steroid가 微細血管의 灌流의 保護 및 浮腫의 減少시켜 血流을 增加시키는 效果에 對해서도 病理的 및 血流測定等의 實驗이 研究 檢討되어야 할 것으로 考慮된다.

## 結 論

著者は 實驗的으로 400 gm-cm 크기의 힘으로 脊髓의 衝擊損傷을 誘發시킨 고양이들에 Methylprednisolone sodium succinate를 投與한 後, 外傷後 1時間 및 4時間에 損傷된 脊髓組織을 摘出하여, ATP含量과  $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ -ATPase 活性值의 變化를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 外傷 1時間後 Methylprednisolone 非處理群 및 大量投與群의 第二腰椎部에서의 ATP含量은 각각  $0.39 \pm 0.053$  mmole/kg wet tissue,  $0.51 \pm 0.061$  mmole/kg wet tissue였으며, 外傷 4時間後 Methylprednisolone 非處理群 및 大量 投與群의 第二腰椎部에서의 ATP含量은 각각  $0.40 \pm 0.055$  mmole/kg wet tissue,  $0.39 \pm 0.054$  mmole/kg wet tissue였다.

以上の 結果로 미루어 脊髓의 神經細胞들의 酸化作用機轉이 維持되는 限 Methylprednisolone은 損傷된 脊髓의 微細血流을 改善시키고, 代謝作用維持에 充分한 에너지를 維持시키려는 機轉이 있는 것으로 示唆되었다.

2) 外傷 1時間後 Methylprednisolone 非處理群 및 大量投與群의 第二腰椎部에서의  $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ -ATPase 活性值는 각각  $2.46 \pm 0.344$  mmole Pi/hr/gm wet tissue,  $3.21 \pm 0.345$  mmole Pi/hr/gm wet tissue였으며, 外傷 4時間後 Methylprednisolone 非處理群 및 大量投與群의 第二腰椎部에서의  $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ -ATPase 活性值는 각각  $2.48 \pm 0.521$  mmole Pi/hr/gm wet tissue,  $4.30 \pm 0.664$  mmole Pi/hr/gm wet tissue였다.

以上の 結果는 脊髓外傷後 急性期동안 Methylprednisolone은 脊髓神經細胞의  $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ -ATPase의 活性를 增強시키는 機轉으로 一次的으로 Na出納作用을 活性化시키고 따라서 細胞膜의 安定度를 따라서 細胞膜의 安定度를 維持시키는 것으로 示唆되었다.

3) Methylprednisolone의 大量投與群 및 巨大量投與群에서의 ATP含量과  $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ -ATPase 活性의 變化를 比較觀察한 結果, 大量의 Methylprednisolone 投與群이 巨大量 投與群에 比하여 ATP含量과  $\text{Na}^+$

$\text{K}^+$ -ATPase 活性를 더욱 增強시킨 事實로 미루어보아 脊髓外傷 急性期동안에 投與할 Methylprednisolone의 量은 大量이 더 適切하였던 것으로 示唆되었다.

## REFERENCES

- 1) Bangham AD, Standish MM, Weissmann G : The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. *J Mol Biol* 13 : 253 - 259, 1965.
- 2) Bourke RS, Kimelberg HK, Daze MA : Studies on the formation of astroglial swelling and its inhibition by clinically useful agents. in Popp AJ, Bourke RS, Nelson LR, et al (eds) : *Neural Trauma*. New York : Raven Press, 1979, pp. 95 - 113.
- 3) Lewin MG, Pappius HM, Hansebout RR : Effect of steroids on edema associated with injury of the spinal cord, in Reulen HJ, Schurmann K (eds) : *Steroids and Brain Edema*. Berlin/Heidelberg/New York : Springer-Verlag, 1972, pp. 101 - 112.
- 4) Withrow CD, Woodbury DM : Some aspects of the pharmacology of adrenal steroids and the central nervous system, in Reulen HJ, Schurmann K (eds) : *Steroids and Brain Edema*. Berlin/Heidelberg/New York : Springer-Verlag, 1972, pp. 41 - 55.
- 5) Emerson TE Jr, Bryan WJ : Regional cerebral blood flow in endotoxin shock with methylprednisolone treatment. *Proc Soc Exp Biol Med* 156 : 378 - 381, 1977.
- 6) Emerson TE Jr, Raymond RM : Methylprednisolone in the prevention of cerebral hemodynamic and metabolic disorders during endotoxin shock in the dog. *Surg Gynecol Obstet* 148 : 361 - 366, 1979.
- 7) 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* 492 : 91 - 119, 1980.
- 8) Demopoulos HB, Milvy P, Kakari S, et al : Molecular aspects of membrane structure in cerebral edema, in Reulen HJ, Schurmann K (eds) : *Steroids and Brain Edema*. Berlin/

- Heidelberg /New York : Springer-Verlag, 1972, pp. 29 - 39.
- 9) Campbell JB, DeCrescito V, Tomasula JJ, et al : Effects of antifibrinolytic and steroid therapy on the contused spinal cords of cats. *J Neurosurg* 40 : 726 - 733, 1974.
  - 10) De la Torre JC, Johnson CM, Goode DJ, et al : Pharmacologic treatment and evaluation of permanent experimental spinal cord trauma. *Neurology* 25 : 508 - 514, 1975.
  - 11) Eidelberg E, Staten E, Watkins CJ, et al : Treatment of experimental spinal cord injury in ferrets. *Surg Neurol* 6 : 243 - 246, 1976.
  - 12) Green BA, Kahn T, Klose KJ : A comparative study of steroid therapy in acute experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 13 : 91 - 97, 1980.
  - 13) Hansebout RR, Kuchner EF, Romero - Sierra C : Effects of local hypothermia and of steroids upon recovery from experimental spinal cord compression injury. *Surg Neurol* 4 : 531 - 536, 1975.
  - 14) Hedeman LS, Sil R : Studies in experimental spinal cord trauma. Part 2 : Comparison of treatment with steroids, low molecular weight dextran, and catecholamine blockade. *J Neurosurg* 40 : 44 - 51, 1974.
  - 15) Kuchner EF, Hansebout RR : Combined steroid and hypothermia treatment of experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 6 : 371 - 376, 1976.
  - 16) Fiske CH, Subbarow Y : The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 66 : 375 - 400, 1925.
  - 17) Woodbury DM, Vernadakis A : Effects of steroids on the central nervous system, in Dorfman RI (ed) : *Steroidal Activity in Experimental Animals and Man. Part. C. Methods in Hormone Research, Vol. 5, New York /London* : Academic Press, 1966, pp. 1 - 57.
  - 18) Fox JL, Yasargil MG : The relief of intracranial vasospasm : an experimental study with methylprednisolone and cortisol. *Surg Neurol* 3 : 214 - 218, 1975.
  - 19) Soejima T, Yamamoto YL, Meyer E, et al : Protective effects of steroids on the cortico - microcirculation injured by cold. *J Neurosurg* 51 : 188 - 200, 1979.
  - 20) Hall ED, Braughler JM : Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and  $(Na^+ \cdot K^+) - ATPase$  activity. Dose - response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *J Neurosurg* 57 : 247 - 253, 1982.
  - 21) Hyndman C, Hirst B, Braughler JM, et al : Acute effects of intravenous methylprednisolone (MP) on lumbar spinal cord  $Na^+ K - ATPase$  and lipid peroxidase formation. *Fed Proc* 40 : 325, 1981 (Abstract).
  - 22) Siesjo BK : *Brain Energy Metabolism, London /New York* : John Wiley and Sons. 1978, pp. 607.
  - 23) Young W, Flamm ES : Effect of high - dose corticosteroid therapy on blood flow evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 57 : 667 - 673, 1982.
  - 24) Braughler JM, Hall ED : Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on  $(Na^+ \cdot K^+) - ATPase$ , lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg* 56 : 838 - 844, 1982.
  - 25) Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW : Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. *Science* 211 : 493 - 494, 1980.
  - 26) Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW : Thyrotropin - releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *N Engl J Med* 305 : 1063 - 1067, 1981.
  - 27) Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, et al : Endorphins in experimental spinal injury : therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol* 10 : 326 - 332, 1981.
  - 28) Means ED, Anderson DK, Waters TR, et al : Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg* 55 : 200 - 208, 1981.