

허혈성 뇌부종으로 인한 뇌 Energy대사변화에 대한 Methylprednisolone 의 효과*

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신규만 · 김성학 · 박동빈

= ABSTRACT =

The Effect of Methylprednisolone on Energy Metabolism in Acute Experimental Ischemia

Kyn Man Shin, M.D., Sung Hak Kim, M.D., Dong Beён Park, M.D.

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

The purpose of this study is to investigate the effect of methylprednisolone (M. P.) on the alterations of ATP, sum of adenosine nucleotides and adenylate energy charge (E.C.) in the cats with acute focal ischemic cerebral edema.

Thirty six cats were divided 3 experimental groups; The first group was induced acute experimental ischemia for 1 hour by occlusion of left middle cerebral artery (M.C.A.) applying the Heifetz clip through the transorbital approach under the operating microscope. The second and the third groups were induced acute experimental ischemia for 3 hours and 5 hours respectively by the same method.

Each group was also divided 3 subgroups; The first, untreated group (4 cats) was left without any treatment after the acute ischemia. The second, recirculation group (4 cats) was recirculated for 2 hours after the acute ischemia. The third, treatment group (4 cats) was recirculated for 2 hours and injected M.P. (15 mg/kg) at 30 minutes after occlusion initially and then injected at 90 minute interval, respectively. The experimental results are as follows.

In 1-hour untreated group, ATP was reduced to 34.0%, sum of adenosine nucleotides reduced to 72.2% and adenylate E.C. reduced to 60.0% of the control value. In the recirculation group, ATP was reduced to 42.0%, sum of adenosine nucleotides reduced to 82.4% and adenylate E.C. reduced to 74.3%, In the treatment group, ATP was increased to 143.9%, sum of adenosine nucleotides increased to 153.9% and adenylate E.C. decreased to 92.9%.

*본 논문의 요지는 1986년 춘계 신경외과 학술대회에서 발표되었음

In 3-hour untreated group, ATP was decreased to 24.9%, sum of adenosine nucleotides reduced to 22.9% and adenylate E.C. reduced to 58.6% of the control value. In the recirculation group, ATP reduced to 32.9%, sum of adenosine nucleotides reduced to 28.6% and adenylate E.C. reduced to 71.4%. In the treatment group, ATP reduced to 99.5%, sum of adenosine nucleotides increased to 103.5% and adenylate E.C. decreased to 84.3%.

In 5-hour untreated group, ATP decreased to 5.3%, sum of adenosine nucleotides reduced to 9.0% and adenylate E.C. reduced to 58.6% of the control value. In the recirculation group, ATP decreased to 4.4%, sum of adenosine nucleotides decreased to 5.8% and adenylate E.C. decreased to 57.1%. In the treatment group, ATP was reduced to 11.2%, sum of adenosine nucleotides reduced to and adenylate E.C. reduced to 70.0%.

As the results shown above, the therapeutic beneficial effects of M.P. were observed in cats of 1- or 3-hour occlusion of M.C.A. with 2-hour recirculation.

서 론

뇌의 주 energy 원은 포도당의 산화작용에 의하여 성인 뇌가 정상기능을 유지하기 위하여 뇌는 1일에 150 gm의 포도당과 72ℓ의 산소의 공급을 필요로 한다¹⁾. 이와같이 뇌는 많은 energy 원들을 필요로 하나 뇌내에는 산소 및 포도당 저장능력이 매우적다. 그러므로 급격히 뇌혈류가 차단되면 뇌는 다른 신체기관보다 더 심한 손상이 초래되고 만다. 뇌혈류공급이 10초동안 중지되면 뇌기능부전이 발생하고 만일 5~30분동안 뇌혈류가 차단되면 뇌조직은 비가역적 상태로 손상된다²⁾.

뇌 energy 대사의 대부분은 ion펌프, 즉 주로 sodium 펌프 활성유지에 쓰인다. Astrap³⁾은 생체실험을 통한 산소소모측정방법으로 뇌 energy의 약 75%가 sodium 펌프활성에 소요된다고 보고하였다.

뇌의 혈류가 갑자기 차단되면 산화인산작용 (oxidative phosphorylation)의 중지가 즉시 발생하여 사립체의 ATP (adenosine triphosphate)의 생산을 위하여 사립체에 저장된 포도당이 무기성 당원질분해작용으로 유산염이 증가하여 세포는 산성화되며 또 ATP 부족으로 세포막에 부착된 Na^+-K^+ ATP ase의 활성이 저하하여 세포내의 Na^+ 농도가 증가하여 세포내 부종이 발생한다⁴⁾. 세포내의 Na^+ 균형이 붕괴되면 세포내의 Ca^{++} 농도가 증가하여 사립체 및 세포의 손상이 발생된다. 또한 허혈상태시 유리지방산 (free fatty acid)의 증가로⁵⁾ arachidonic acid가 조직의 손상을 야기시킨다²⁾. 1977년 Demopoulos등⁷⁾

은 허혈상태로 인하여 조직이 손상되는 기전은 유리기 (free radical)들이 방출되어 지질과잉산화 (lipid peroxidation)에 의한다고 보고하였다.

합성부신피질호르몬제제의 일종인 methyl prednisolone (M.P.)은 lysosome의 막을 안정화시켜 가수효소의 유리억제⁸⁾⁹⁾ 세포내 Ca^{++} 의 과다한 유입방지¹⁰⁾, 혈관확장으로 조직내 혈류개선, 유산의 감소 및 부종감소¹¹⁾¹²⁾, 지방세포들의 관입증가¹³⁾, 2,3 di-phosphoglyceric acid (DPG)를 증가시켜 산소전달의 증가¹³⁾와 유리기 반응을 억제하여 다불포화 지방산의 과잉산화작용을 감소시키는⁷⁾¹⁴⁾ 기전으로 중추신경계 손상을 치유 및 방어시킬 수 있다고 알려졌다.

저자는 허혈성 뇌부종 발생으로 인한 뇌의 energy 즉 ATP, adenosine nucleotides 변화를 측정하고 또 기본적인 대사조절의 기본척도인 energy charge (E.C)를 산출하여 허혈상태 1시간, 3시간, 5시간후 혈류재공급에 의한 재관류와 M.P. 투여후 이들의 변화를 관찰하여 허혈로 인한 뇌손상에 대한 M.P.의 방어효과를 관찰할 목적으로 안와접근법에 의한 미세수술기로 고양이의 중대뇌동맥 기시부를 차단한 후, M.P.투여와 재관류를 실시한 실험모양으로 본 실험을 수행하였다.

실험재료 및 방법

체중 3.0~4.5kg의 건강하고 성숙한 잠종고양이 40마리를 실험동물로 사용하여 Table 1에 나타난 바와 같이 실험군은 중대뇌동맥 폐쇄시간에 따라 12마리씩 3군으로 나누었으며 각 군은 비치료군 2시간 재관류

시킨 재관류 및 중대뇌동맥폐쇄 30분후 M.P. 15 mg 을 정주한 후 1시간30분 간격으로 동량을 정주한 M.P 치료군으로 각군은 3개의 아군으로 분류하였으며 좌측 안구적출후 시신경공부위의 골절제술만을 시행한 것을 수술대조군으로 하였다.

Ketamine hydrochloride를 체중 Kg당 50mg을 근주한 전신마취상태에서 고양이를 실험대위에 고정한 후 인공호흡기로 분당 60회로 호흡을 유지시켰으며 polyethylene 배관을 대퇴정맥에 삽관하여 필요한 약제를 투입할 수 있게 하였다. 고양이를 실험대위에 고정후 수술현미경하에서 검열부위를 약 0.5cm 절개후 안와내용물을 적출하고 전기천공기를 이용하여 시신경공을 5mm 크기로 골절제술을 시행한후, 뇌경막을 절개하여 중대뇌동맥 기시부를 5×1.75 mm 크기의 Heifetz 협자로 차단하였다. 실험군에 따라 각기 중대뇌동맥을 1시간, 3시간, 그리고 5시간폐쇄시켰다가 2시간 재관류하고 고양이의 두피를 완전히 박리한후 두개골에 액체질소를 분무하여 -70℃로 급속냉각 고정시켰다. 뇌를 적출하여 시신경교차부와 뇌유두체부 사이를 관상모양으로 절개하여 뇌피질부와 뇌기저핵부위를 -30℃에 보관후 생화학적 분석을 시행하였다.

뇌조직 1 gm을 5% 과염소산으로 얼음속에서 균질

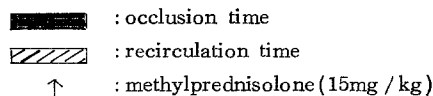
화시킨후, 0.5 ml의 과염소산으로 시험관을 세척하고 0℃에 30분간 보관한후 10분간 15,000 g의 속도로 원심분리하여 상층액을 분리하였고 같은 방법으로 상층액을 다시 분리하여 두 상층액의 용량을 측정후 20 mole KOH로 산도를 7로 교정하였다. 이 교정한 상층액을 원심분리시켜 -20℃에 저장하였다. 이 뇌조직을 LKB peristaltic 펌프 및 Silica cartilage 를 이용하여 nucleotide 군별 분리를 시행하였다. Nucleotide 정량분석은 High Pressure Liquid Chromatography 를 이용하여 245 nm에서 M-440 측정기로 시행하였고 이와같은 과정으로 25분 동안에 ATP, 총 adenosine nucleotide 량을 측정하였으며 adenylylate energy charge를 산출하였다. ATP, adenosine nucleotide 함량은 뇌 습조직 1 gm이 함유하고 있는 화합물의 nmole값으로 표시하였다.

실험 성적

본 연구의 각 실험군들 및 대조수술군의 ATP, 총 adenosine nucleotide 및 adenylylate energy charge의 크기의 수치들은 각각 Table 2 및 Fig. 1, Table 3 및 Fig. 2, 그리고 Table 4 및 Fig. 3과 같다.

Table 1. Experimental groups

Groups	No. of Assays
Sham Control	4
1hr. Occlusion	4
No Treatment	4
Recirculation	4
Recirculation+ Steroid	4
3hrs. Occlusion	4
No Treatment	4
Recirculation	4
Recirculation+ Steroid	4
5hrs. Occlusion	4
No Treatment	4
Recirculation	4
Recirculation+ Steroid	4
Total	40



 ■ : occlusion time
 ▨ : recirculation time
 ↑ : methylprednisolone (15mg / kg)

Table 2. ATP in the cat brain after ischemia

Group	Amount(n mole/g wet brain)
Sham Control	476.6±23.4
1hr. Occlusion	
No Treatment	162.2±15.7
Recirculation	200.2±17.5**
Recirculation+ Steroid	685.9±36.9***
3hrs. Occlusion	
No Treatment	118.6±10.6
Recirculation	157.0±15.1***
Recirculation+ Steroid	474.3±25.2***
5hrs. Occlusion	
No Treatment	25.2± 5.3
Recirculation	20.9± 4.8
Recirculation+ Steroid	53.6±10.4*

* P < 0.05
 ** P < 0.01
 *** P < 0.005

1) ATP 함량의 변화

중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 ATP 함량은 162.2 ± 15.7 nmole/g wet brain tissue, 3시간 폐쇄후는 118.6 ± 10.6 nmole/g wet brain tissue, 그리고 5시간 폐쇄후에는 25.2 ± 5.3 nmole/g wet brain tissue로 수술대조군 ATP 함량 (476.6 ± 23.4 nmole/g wet brain tissue) 의 34.0%, 24.9% 및 5.3%로 각각 중대뇌동맥 폐쇄시간의 크기에 비례하여 현저히 감소하였다.

중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 2시간 재관류시킨 재관류군의 ATP 함량은 200.2 ± 17.5 nmole/g wet brain tissue로서 수술대조군에 비해 42%의 유의 있는 감소를 보이나, 비치료군에 비해 23.4% 증가를 보였으며 M.P. 치료군의 ATP 함량은 685.9 ± 36.9 nmole/g wet brain tissue로 수술대조군의 143.9%, 비치료군의 422.9% 및 재관류군의 342.6%로 매우 유의 있는 증가를 보였다.

중대뇌동맥 3시간 폐쇄후 2시간 재관류한 재관류군의 ATP 함량은 157.0 ± 15.1 nmole/g wet brain tissue로 수술대조군치의 32.9%로 매우 유의 있게 감소하였으나, 비치료군에 비하여 32.4%의 증가를 보

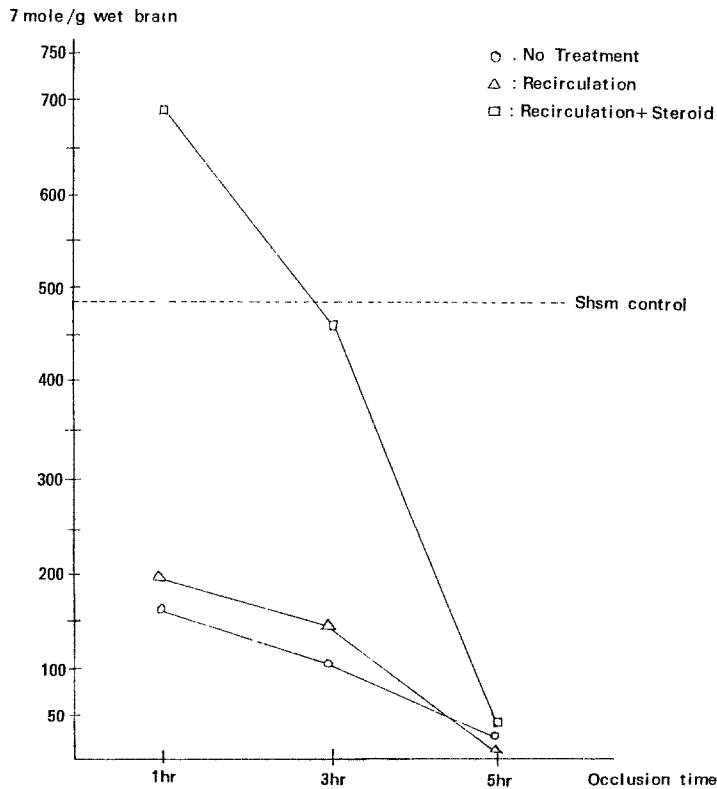


Fig. 1. ATP in the cat brain.

Table 3. Σ Adenosine nucleotides in the cat brain after ischemia

Group	Amount(n mole/g wet brain)
Sham Control	1223.3 \pm 61.2
1hr. Occlusion	
No Treatment	883.2 \pm 88.4
Recirculation	1008.2 \pm 90.7*
Recirculation+ Steroid	1882.2 \pm 94.1***
3hrs. Occlusion	
No Treatment	280.4 \pm 25.2
Recirculation	349.8 \pm 33.4**
Recirculation+ Steroid	1266.0 \pm 63.3***
5hrs. Occlusion	
No Treatment	110.6 \pm 23.2
Recirculation	71.1 \pm 16.35
Recirculation+ Steroid	122.4 \pm 23.26

* P < 0.05
 ** P < 0.01
 *** P < 0.005

였으며 M.P. 치료군의 ATP함량은 474.3 \pm 25.2nmole /g wet brain tissue로 수술대조군치보다 0.5% 감소 하였으나 비치료군의 399.9% 및 재관류군의 302.1 % 로 매우 의의있는 증가를 보였다.

중대뇌동맥 5시간 폐쇄 후 2시간 재관류한 재관류군의 ATP함량은 20.9 \pm 4.8 nmole/g wet brain tissue로 수술대조군의 4.4%에 불과하였으나, 비치료군에 비해 20.6%의 감소를 보였고, M.P. 치료군의 ATP 함량은 53.6 \pm 10.4nmole/g wet brain tissue로 수술대조군치의 11.2% 이나 비치료군 및 재관류군치들보다는 112.7% , 156.5%로 증가하였다.

이상과 같이 중대뇌동맥을 1시간에서 3시간 폐쇄 후 재관류시키면 ATP함량은 정상치에는 훨씬 못미치나, 약간 증가하며 M.P. 치료군들은 정상치이상 및 정상치로 회복되었으나, 5시간 폐쇄 후 재관류군의 APT함량은 오히려 감소하였으며 M.P. 치료군에서도 재관류군보다는 약간 증가하였으나, 수술대조군치의 11.2%에 불과하였다.

2) 총 adenosine nucleotide 함량의 변화

수술대조군의 총 adenosine nucleotide 함량은

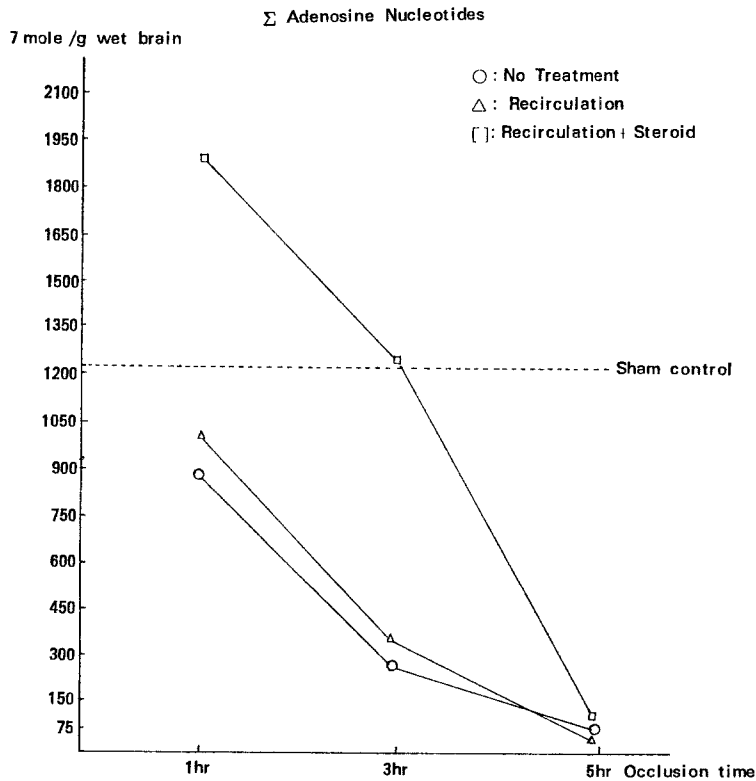


Fig. 2. Summation of adenosine nucleotides in the cat brain.

Table 4. Adenylate energy charge ($\text{ATP} + \frac{1}{2} \text{ADP} / \text{AMP} + \text{ADP} + \text{ATP}$)

Group	Energy Charge Levels
Sham Control	0.70±0.04
1hr. Occlusion	
No Treatment	0.42±0.04
Recirculation	0.52±0.04**
Recirculation+Steroid	0.65±0.04***
3hrs. Occlusion	
No Treatment	0.41±0.03
Recirculation	0.50±0.05*
Recirculation+Steroid	0.59±0.03***
5hrs. Occlusion	
No Treatment	0.41±0.09
Recirculation	0.40±0.09
Recirculation+Steroid	0.49±0.09

* P < 0.05

** P < 0.01

*** P < 0.005

1223.3±61.2 nmole/g wet brain tissue 였다. 중대뇌 동맥을 1시간, 3시간 및 5시간 폐쇄하면 각각 883.2 ± 88.4 nmole/g wet brain tissue, 280.4±25.2nmole/g wet brain tissue, 그리고 110.6±23.2nmole/g wet brain tissue로서 각각 수술대조군치의 72.2%, 22.9%, 9.0%로 감소되었다.

중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 재관류군의 총 adenosine nucleotide 함량은 1008.2±90.7nmole/g wet brain tissue로서 수술대조군치의 82.4%로 해당하나 비치료군에 비하여 14.2%의 증가를 보였고 M.P. 치료군의 수치는 1882.2±94.1nmole/g wet brain tissue로 수술대조군치보다 53.9% 증가하였으며 비치료군 및 재관류군보다는 각기 113.1% 및 86.7%의 증가를 보였다.

중대뇌동맥 3시간 폐쇄후 재관류군의 수치는 349.8±33.4nmole/g wet brain tissue로 수술대조군치보다 71.4% 감소되었으나, 비치료군에 비해 24.8% 증가하였으며, M.P. 치료군의 치는 1266.0±63.3nmole/g wet brain tissue로 수술대조군치보다 3.5%증가, 비치료군보다는 351.5%, 그리고 재관류군보다는 261.9% 각각 증가를 보였다.

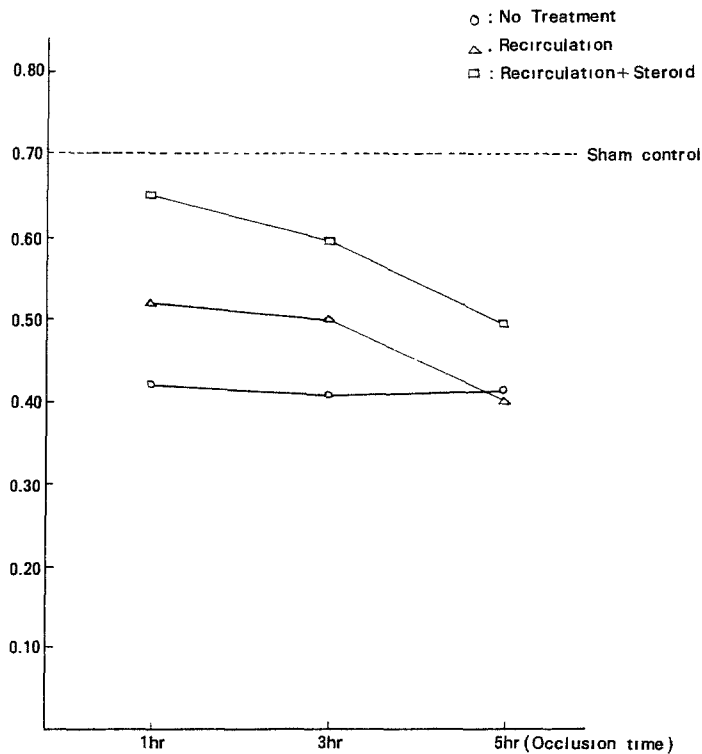


Fig. 3. Adenylate energy charge in the cat brain.

총괄 및 고안

총 adenosine nucleotide 함량도 중대뇌동맥을 1 시간부터 5 시간까지 폐쇄시간에 비례하여 급격히 저하하였으며, 중대뇌동맥 1 시간부터 3 시간까지 폐쇄 후 재관류군들에서는 비치료군보다 증가되었으나, 5 시간 폐쇄군에서는 오히려 재관류 후 더 저하되었다. M.P. 치료효과도 중대뇌동맥 1 시간에서 3 시간 폐쇄군들에서는 정상대조군치 이상으로, 총 adenosine nucleotide 함량이 회복되었으나, 5 시간 폐쇄군에서는 수술대조군의 10.0%에 해당할 정도만의 미세한 치료 회복되었다.

3) Adenylate energy charge(E.C)의 변화

대사의 기본적 조절척도인 adenylate E.C.는 ATP + $\frac{1}{2}$ ADP를 AMP, ADP, ATP의 총합량으로 나누어 산출하였다.

(E.C. = $\text{ATP} + \frac{1}{2} \text{ADP} / \text{AMP} + \text{ADP} + \text{ATP}$)

수술대조군의 adenylate E.C.는 0.70 ± 0.04 였다. 중대뇌동맥 1 시간, 3 시간 및 5 시간 폐쇄 후 adenylate E.C.는 0.42 ± 0.04 , 0.41 ± 0.03 및 0.41 ± 0.09 로 각각 대조군치보다 40%, 41.4%, 및 41.4% 저하하였다.

1 시간동안 중대뇌동맥폐쇄 후 재관류군에서 adenylate E.C.는 0.52 ± 0.04 로 수술대조군치보다는 25.7% 저하하였으나 비치료군보다는 23.8% 증가하였으며, M.P. 치료군에서는 0.65 ± 0.04 로써 수술대조군치의 92.9%까지 회복되었으며 비치료군보다는 54.8% 증가, 그리고 재관류군보다는 25%의 증가를 보였다.

중대뇌동맥 3 시간 폐쇄 후 재관류군에서 adenylate E.C.는 0.50 ± 0.05 로 수술대조군치보다 28.6% 감소를 보였으나, 비치료군보다는 22%의 증가를 보였고 M.P. 치료군의 adenylate E.C.치는 0.59 ± 0.03 으로 수술대조군치의 84.3%까지 회복되었으며, 비치료군 및 재관류군보다는 각각 43.9% 및 18%의 증가를 보였다.

중대뇌동맥 5 시간 폐쇄 후 재관류군의 adenylate E.C.는 0.40 ± 0.09 로 비치료군과 같은 정도였으며, M.P. 치료군에서도 0.49 ± 0.09 로 비치료군 및 재관류군보다는 19.5% 및 22.5%의 증가를 보였으나, 수술대조군치보다는 30%의 큰 감소를 보였다. 즉 중대뇌동맥 1 시간 및 3 시간 폐쇄 후 재관류한 군에서는 비치료군에 비해 20% 이상 상승된 수치를 보였으며 M.P. 치료군에서도 실험대조군치에는 도달하지 못하였으나 비치료군에 비하여 44~55%의 상승된 수치를 보인 반면, 5 시간 폐쇄군에서는 재관류 후 오히려 더 저하되었으며, M.P. 치료에도 불구하고 0.50 이하의 adenylate E.C.를 보였다.

뇌허혈상태의 근본적인 치료는 비가역적 뇌손상이 발생하기전에 뇌혈류를 재개 시켜야한다. 인체의 정상 뇌혈류량은 1분당 뇌 100 gm에 45~60 ml이나 뇌혈류량이 1분당 뇌 100 gm에 20~25 ml까지 저하되어도 정상온도 또는 경도로 마취한 상태에서는 EEG (electroencephalogram, 뇌전도) 활성에 영향을 미치지 않는다⁵⁾. 그러나 만일 뇌혈류량이 15ml이하로 감소되면 EEG활성이 소실되며, 또 5 ml이하로 저하되면 K⁺ ion이 신경세포로부터 세포외강으로 다량 유리되고 만다⁶⁾. 뇌혈류가 완전히 차단되면 사람은 10초 이내에 뇌기능마비가 발생되고, 만일 이것이 5분내지 30분까지 지속되면 뇌의 기능마비는 비가역적 상태에 빠지고 만다²⁾.

1967년 Yasagil⁵⁾과 Donaghy¹⁶⁾에 의하여 인체에서 두개강외내의 동맥문합술이 미세혈관술기로 이루어진 이래, 오늘날의 뇌허혈성질환환자들에 대하여 혈관문합술이 매년 2000예 이상이 실시되고 있으나, 아직도 그 성적 및 예후는 보존적치료보다 월등하지 못하며 응급 뇌혈관재통술의 시행여부에 대하여도 의견이 일치되지 않고있다. 그러나 최근의 경향은 급격히 중대뇌동맥폐쇄로 인해 발생한 급성국소성허혈환자에 대하여 발생 6시간 이내에 선택적 제거술 또는 천측두동맥 (superficial temporal artery)와 중대뇌동맥문합술이 시행되면 비가역적 뇌손상을 방지할 수 있다고 보고되었다. 이후 급성 뇌 허혈발생 후 적기 수술 시간, 즉 Golden period를 연장시키려는 보존적 치료가 연구되고 있다. 뇌허혈상태 후 barbiturate 투여에 의한 인위적 Coma상태를 유도한 치료¹⁷⁾¹⁸⁾가 뇌경색의 크기를 줄였다고하며, mannitol등과 같은 삼투압성 이뇨제는 뇌부종을 감소시켜 뇌혈류를 증가시켰으며¹⁹⁾, 과다혈증으로 혈액희석으로서 뇌혈류를 증가시켰으며²⁰⁾ 뇌경색의 크기를 감소, 저혈압유도²¹⁾로서, Suzuki²²⁾등은 mannitol과 perfluorochemical을 투여한 후 뇌혈관재통술을 시행하여 급성뇌경색을 치유할 수 있는 실험적 연구를, 그외도 steroid투여²³⁾²⁴⁾ 및 calcium수용체 차단제인 nimodipine투여에 의한 뇌허혈성치료²⁵⁾등이 보고되어 있으나 아직도 실험적으로는 만족할뿐 임상적으로는 시도단계에 있는 실정이다.

뇌는 고량의 energy를 필요로하나, 고energy phosphate와 산소의 저장능력이 적기 때문에 급격히 혈액순환정지가 발생될 때 제일 손상받기 쉽다. 뇌의 energy대사중 약 75%는 Na⁺ 펌프작용에 쓰이고¹⁾²⁶⁾

신경전달물질 (neurotransmitter) 대사에는 뇌 energy 대사의 1% 만이 소요된다²⁾. 뇌혈류가 갑자기 정지 되면 즉각 산화인산화작용이 중지되어 사립체의 ATP의 급격한 상실이 초래되고, 이에 대상하기 위하여 phosphofructokinase의 활성의 증가와 뇌의 norepinephrine의 증가로 cyclic AMP가 증가하여 당원 분해작용을 촉진시킨다. 이러한 대상적 뇌산화작용의 증가로 사립체에 저장되었던 산소는 다 소모되고, 저산소증상에서의 당분해작용 결과로 유산염량은 증가되고, 이 시점에 phosphocreatine 및 ATP 양은 정상 상태로 된다.

Lowry등²⁷⁾의 실험보고에 의하면 뇌허혈상태 15분 후 뇌 ATP함량은 거의 정상대로 되었다고 하며, 저자의 실험에서 중대뇌동맥만을 폐쇄시켰지만, 1시간 폐쇄 후 ATP와 adenosine nucleotide 함량은 각각 수술대조군의 34.0%, 72.2%씩 감소하였으며, adenylylate E.C.도 60% 감소된 사실과, 동맥폐쇄 후 5분부터 폐쇄된 동맥 반대측의 앞다리가 운동약화를 나타냈으며, 동맥폐쇄 후 10~15분부터 의식장애가 나타난 사실로 미루어, 허혈상태 발생 후 고 energy 함량이 완전히 소실되는 시간은 동물의 개체와 중간에 차이가 있으나 허혈상태 발생 후 5분정도부터라고 시사된다.

신경세포의 축색돌기의 탈분극 (depolarization) 후 Na^+ 와 K^+ 이온들의 변화도를 복귀시키기 위해 뇌 energy 생산량중 많은 부분이 소모된다. 허혈상태로 뇌 energy가 고갈되면 세포막에 부착된 Na^+ , K^+ - ATPase의 활성이 저하되어 세포막내외의 이온들의 변화도를 정상으로 복귀시키지 못한다. 뿐만 아니라 사립체내로 Ca^{++} 을 축적시키지 못하고 세포내의 Ca^{++} 유입증가로 더욱 세포막내외의 이온차가 심하여 세포의 비가역적변화가 발생된다²⁸⁾.

더욱이 허혈상태 후 유리지방산이 증가되어⁶⁾ 세포막에 부착된 phospholipase A_2 에 작용하여 arachidonic acid, docosahexanoic acid 등과 같은 불포화지방산의 생산을 증가시켜 세포질막의 이온운반의 장애²⁹⁾와 사립체의 호흡연쇄 (chain) 부위, 즉 cytochrome oxidase의 활성을 억제시켜 세포의 손상을 초래시킨다⁵⁾. 이와 더불어 세포막 단백질에 분자산소 (molecular oxygen)의 작용으로 유리기의 유리가 증가되어 이로인한 지질과산화로서 세포의 비가역적손상이 발생된다⁷⁾.

ATP 함량은 중대뇌동맥폐쇄 후 1시간, 3시간 및 5시간에 실험대조군의 34.0%, 24.9%, 및 5.3%였으며, 총 adenosine nucleotide 함량도 같은 시간에 수술대조군의 72.2%, 22.9% 및 9.0%로 폐쇄시간의 기

간이 길수록 비례해서 그 함량들은 감소하였다. Kleihues³⁰⁾등도 고양이와 완전 뇌허혈성 실험모양을 통한 실험에서 1시간 후 ATP 함량은 거의 검출되지 않았다고 보고하고 있는 바, 본 실험과의 ATP 함량의 차이는 본 실험에서는 중대뇌동맥만을 폐쇄한 즉 국소허혈 또는 비완전허혈상태이므로 국부순환에 의한 차이로 사료된다. 중대뇌동맥결찰시 측부순환으로 정상 뇌혈류량의 20~50%를 유지할 수 있다고 한다³⁰⁾.

총 adenosine nucleotide 함량은 중대뇌동맥폐쇄 후 1시간부터 3시간까지는 급격히 감소하였으나 3시간부터 5시간까지의 감소는 완만하게 진행된 것은 뇌허혈기간이 길어짐에 따라 ATP소실이 더 심한 것에 기인한다. Kleihues³⁰⁾등도 고양이 완전허혈상태 후 총 adenosine nucleotide 양은 정상 1/3로 감소된 자료는 본 중대뇌동맥 폐쇄 1시간군에서 27.8%의 감소와 일치하였다. 뇌허혈기간이 길수록 유산염의 함량이 비례하여 증가된¹⁾²⁰⁾ 사실은 뇌허혈상태가 심할수록 조직내 유산염을 제거시키는 뇌피질의 능력이 더 손상된 것을 의미하며 실제 유산염이 낮은 허혈상태에선 재관류동안 세포 energy 상태 및 전기활성이 의의있게 회복하나 고양의 유산염상태에선 재관류에도 지속적인 energy 대사장애와 전기활성이 회복되지 않는 사실들은 유산염의 함량이 조직의 손상 정도에 더 밀접한 관계가 있는 것으로 시사된다.

Atkinson³²⁾은 adenylylate pool E.C.는 energy 생산과 소모간의 균형을 조절하는 기준척도라고 중요시하였다. 중대뇌동맥 폐쇄 후 1시간부터 5시간까지 이 E.C.는 실험대조군 0.70에 비하여 감소하였으나 중대뇌동맥 1시간, 3시간의 재관류군들에서는 비치료군에 비하여 의의있게 회복하였으나 5시간 폐쇄군에서는 회복되지 못하였다. 중대뇌동맥폐쇄 후 1시간 및 3시간 재관류군들에서는 ATP 및 총 adenosine nucleotide 함량은 뚜렷이 증가하였으나, 5시간폐쇄 재관류군에서 뚜렷이 감소하였다. Mrsulja³³⁾등의 gerbil의 좌측 총경동맥을 1시간과 3시간 폐쇄시킨 국소허혈상태 실험에서 1시간 재관류로 대부분의 energy 대사물질들이 거의 회복되었고, ATP는 정상 함량보다는 큰 차가 없으나 20시간 재관류까지는 정상으로 회복되지 못한 발표에 근거를 두어, 저자는 재관류를 2시간 시키었다.

Steroid는 1960년 초기부터 뇌부종치료로 쓰여 왔으며 중추신경손상에 대한 steroid의 약리작용은 뇌척수액 생산감소³⁴⁾, lysosome의 활성도를 억제시키고³⁵⁾ 부종을 발생시키는 세포막의 불포화지방산의 유리를 억제하며 유리기반응을 저하시켜⁷⁾¹⁴⁾³⁶⁾ 세포막의 안정화를 도모하며 2.3 diphosphoglyceric

acid를 증가시켜¹³⁾ 산소-헤모글로빈 해리곡선을 우측으로 이동시켜 산소전달을 증가시킴에 의한 것 등이다.

중대뇌동맥 1시간폐쇄후 M.P.을 투여하고재관류시킨 치료군의 ATP함량은 수술대조군치의 143.9%, 비치료군의 422.9%, 그리고 재관류군의 342.6%로서 매우 의의있게 ATP함량이 증가되었으며, 총 adenosine nucleotide 양도 수술대조군치의 153.9%로 매우 의의있게 증가하였으며, adenylate E.C.도 거의 수술대조군치까지 회복하였다.

중대뇌동맥 3시간폐쇄한 치료군에서 ATP함량은 비대조군치의 99.5%로 거의 회복되었으며, 총 adenosine nucleotide 함량도 수술대조군치의 103.5%로 증가되었고 adenylate E.C.는 수술대조군치의 84.3%로 비치료군보다 43.9% 증가되었다. 그러나 중대뇌동맥 5시간 폐쇄군에서는 비치료군 및 재관류군보다는 ATP, 총 adenosine nucleotide 및 adenylate E.C.는 경미한 증가만이 관찰되었다.

Mrsulja³³⁾ 등은 1시간 및 3시간 허혈상태후 20시간까지 재관류시키면, P-creatin은 재관류 5분만에 정상량으로 회복하는데 비하여 ATP는 5분내에 정상치의 56% 및 45%로 회복되나 20시간까지도 정상양으로는 완전히 회복하지 못하였다고 보고하였고, 또 Kleihues³⁰⁾ 등도 고양이를 1시간 완전히혈상태후 3~7시간 재관류시키면 ATP는 대조군치의 62%까지 회복되고, adenylate E.C.는 정상치로 회복된다고 보고하였다.

결 론

저자는 고양이의 중대뇌동맥을 1시간, 3시간, 5시간 폐쇄시킨후, 각기 재관류를 시키지 않은 비치료군, 재관류를 시킨 재관류군, M.P.(15 mg/kg)를 투여한 치료군으로 나누어 ATP, 총 adenosine nucleotide 함량들과 adenylate E.C.를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 중대뇌동맥 1시간폐쇄후 ATP의 함량은 162.2 ± 15.7 nmole/g wet brain tissue로서 수술대조군의 34.0%로 감소되었으며 중대뇌동맥 3시간, 5시간폐쇄후에는 각각 수술대조군치의 24.9%, 5.3%로 감소되었으며 총 adenosine nucleotide 함량은 1시간폐쇄후 883.2 ± 88.4 nmole/g wet brain tissue로서 수술대조군치의 72.2%로 감소되었으며 중대뇌동맥 3시간, 5시간폐쇄후에는 각각 수술대조군치의 22.9%, 9.0%로 감소되었으며 adenylate E.C.는 중대뇌동맥 1시간후에는 수술대조군치의 60%, 3시간에는 58.6%,

그리고 5시간에는 58.6%로 감소 되었다.

2) 중대뇌동맥 1시간 및 3시간폐쇄후 2시간 재관류시 ATP함량은 수술대조군치의 42.0%, 32.9%로 각각 의의있게 증가하였으나 5시간 폐쇄후재관류군에서는 수술대조군치의 4.4%로 감소하였고 통계처리상의 의의도 관찰되지 않았다. 총 adenosine nucleotide의 함량은 중대뇌동맥 1시간폐쇄후 2시간 재관류시 수술대조군치의 82.4%로 의의있게 감소, 3시간 폐쇄후 2시간 재관류시에는 수술대조군치의 28.6%로 의의있게 감소, 그리고 5시간 폐쇄후 2시간 재관류시는 수술대조군치의 5.8%로 감소하였으며 adenylate energy charge는 1시간 폐쇄후 2시간 재관류시 74.3%로 의의있게 감소, 3시간 폐쇄후 2시간 재관류시는 수술대조군치의 71.4%, 5시간폐쇄후 2시간 재관류시는 수술대조군치의 57.1%로 감소하였다.

3) M.P.를 투여한 군에서는 중대뇌동맥을 1시간이나 3시간 동안 폐쇄후 재관류시킨 군에서 ATP함량은 각기 수술대조군치의 143.9%, 99.5%로 증가되었으며 총 adenosine nucleotide 함량은 수술대조군치의 153.9%, 103.5%로 보였고 또한 adenylate energy charge는 각기 92.9%, 84.3%의 수치를 나타냈으며 5시간 폐쇄후 2시간 재관류시킨군에서의ATP함량은 수술대조군치의 11.2%, 총 adenosine nucleotide 함량은 10.0%, adenylate energy charge는 70.0%로 나타내었다.

이와같이 뇌허혈상태후 재관류에도 불구하고 ATP함량이 정상으로 회복되지 않는 기전은 허혈로인한 부중에 대하여 Na^+-K^+ ATPase 활성의 증가로 energy소모가 증가되고 허혈상태중의 단백질 합성장애와 신경전달물질 특히 dopamine의 상실을 보충하기 위한 energy의 소모로 사료되며 총 adenosine nucleotide양은 허혈상태동안 비록 ATP가 감소되고 ADP의 일부 증가로 AMP의 큰 증가가 이루어져도 AMP가 adenosine 및 hypoxanthine등으로 분해되어 재관류후 hypoxanthine, 요산등이 일부는 혈액속으로 확산되어 소실되며³¹⁾ 허혈상태시 축적된 purine nucleoside와 염기들이 회수과정을 통하여 재합성된다해도 새로운(de novo) 합성을 서서히 이루어지므로 즉 adenosine nucleotide 총합이 감소되므로 총 adenosine nucleotide 양 및 adenylate E.C.도 정상까지 회복되지 못한다. 그러나 허혈 1시간후 2시간 재관류로 adenylate E.C.수치가 수술대조군치의 74.3%까지 회복된 사실은 허혈기간이 1시간내에는 재관류로 완전히 뇌손상이 가역될 수 있음을 시사하고, 3시간후에도 사립체가 허혈성 충격에도 생명력이 유지된

사람체들이 산화인산화작용이 이루어져서 energy대사를 유지하고 있음을 시사한다. 그러므로 생명력이 유지된 뇌세포들 즉 사립체들은 허혈상태후 1시간부터 3시간의 치료군들은 약리작용으로 활성화되어 energy대사를 촉진시키는 것으로 사료되어진다. 그러나 허혈상태가 5시간군의 재관류 및 치료군에서는 energy대사가 회복되지 않는 사실은 허혈상태후 1시간부터 3시간까지는 세포독성부종 즉 세포들내부종이나 이시간 이후에는 혈관인성 부종이 발생하여 혈액-뇌관문이 파괴되어 재관류시행시 혈관내로부터 단백질과 수분이 유출되어 세포외부종이 더욱 악화되어 비가역적인 세포들의 손상이 발생한 것에 기인한 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Toole JE: *Vascular disease. Merritt's textbook of neurology. Edited by Rowland LP. 7th ed, Philadelphia, Lea and Febiger 1984, pp145-161*
- 2) O'Connor MJ, Barrer SJ, Welsh FA: *Normal cerebral energy metabolism. Neurosurgery. Edited by Wilkins RU, Rengachary SS, Chapter 141, McGraw Hill Book Co., 1985, pp1179-1184*
- 3) Astrup J: *Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. J Neurosurg 1982, 56: 482-497*
- 4) Benzi G, Dagani F, Arrigoni E: *Acute model for the estimation of the cerebral energy state during or after hypoxia and complete or incomplete ischaemia. Eur Neurol 17(Suppl I), 1978, pp87-96*
- 5) Osterholm Jewell L: *Pathophysiological Consequences of Brain Inchemia. In Neurosurgery, Edited by Wilkins and Rengachary. McGraw-Hill Book Co., 1985, 2: 1185-1188*
- 6) Bazan NG, Rodriguez de Turco EB: *Membrane lipids in the pathogenesis of brain edema. Phospholipids and arachidonic acid, the earliest membrane components changed at the onset of ischemia. Adv Neurol 1980, 28: 197-205*
- 7) Demopoulos HB, Flamm E, Ransohoff J: *Molecular pathology and CNS membranes. In Jöbbsis FF ed. Oxygen and physiological Function. 60th FASEB Annual Meeting. Dallas, professional Information Library 1977*
- 8) Busuttil RW, George WJ, Hewitt RL: *Protective effect of methylprednisolone on the heart during ischemic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1975, 70: 955-965*
- 9) Santiago Delpin EA, Figueroa I, Lopez R, et al: *Protective effect of steroids on liver ischemia. Am Surg 1975, 41: 683-695*
- 10) Bangham AD, Standish MM, Weissman G: *The section of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. J Mol Biol 1965, 13: 253-259*
- 11) Emerson TE Jr, Bryan WJ: *Regional cerebral blood flow in endotoxin shock with methylprednisolone treatment. Proc Soc Exp Biol Med, 1977, 156: 378-381*
- 12) Emerson TE Jr, Raymond RM: *Methylprednisolone in the prevention of cerebral hemodynamic and metabolic disorders during endotoxin shock in the dog. Surg Gynecol Obstet, 1979, 148: 361-366*
- 13) Laha PK, Dujovny M, Barrionuevo PJ, Decastro SC, Hellstrom HR, and Maroon JC: *Protective effects of methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolotomy. J Neurosurg, 1978, 49: 508-516*
- 14) 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, pp29-39*
- 15) Yasagil MG ed: *Microsurgery Applied to Neurosurgery. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. New York and London, Academic Pross 1969*
- 16) Donaghy RMP and Yasargil MG eds: *Microvascular surgery. St. Louis CV, Mosby Co. Stuttgart Georg Thieme Verlag 1967*
- 17) Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL et al: *Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. Stroke 1974, 5: 1-7*
- 18) Spetzler RF, Selman WR, Roski RA, et al: *Cerebral revascularization during barbiturate coma in primates and humans. Surg Neurol 1982, 17: 111-115*
- 19) 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 .
- 20) Wood JH: Hypervolemic hemodilution. Rheologic therapy for acute cerebral ischemia. *Contemp. Neurosurg* 1982, 4: 1-6
 - 21) Lawner PM and Simeone FA: Treatment of intraoperative middle cerebral occlusion with phenobarbital and extracranial-intracranial bypass. *Case Report. J Neurosurg* 1979, 51: 710-712
 - 22) Shin KM, Kim SH: A study of effect of mannitol and methylprednisolone in experimental cerebral infarction. *The Ewha Medical Journal* 1985, 3(3): 191-199
 - 23) Shin KM: Experimental study of the effect of methylprednisolone on the alterations of glucose and lactate in acute focal ischemic cerebral edema. *The Ewha Medical Journal* 1986, 9(2): 99-107
 - 24) Donley RF, Sundt TM Jr: The effect of dexamethasone on the edema of focal cerebral ischemia. *Stroke* 1973, 4: 148-155
 - 25) Fujisawa A, Matsumoto M, Matsuyama T, Ueda H, Wanaka A, Yoneda S, Kimura K and Kamada T: The effect of the calcium antagonist nimodipine on the gerbil model of experimental cerebral ischemia. *Stroke* 1986, 17(4): 748-752
 - 26) Astrup J, Sørensen PM, Sørensen HR: Oxygen and glucose consumption related to $Na^+ - K^+$ transport in canine brain. *Stroke* 1981, 12: 726-730
 - 27) Lowry OH, Passonneau JV, Hasselberger FX, and Schulz DW: Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. *J Biol Chem* 1964, 239: 18-30
 - 28) Siesjö BK: Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg*, 1984, 60: 883-908
 - 29) Strosznajder J: Role of phospholipids in calcium accumulation in brain mitochondria from adult rat after ischemic anoxic and hypoxic hypoxia. *Bull Acad Pol Sci (Biol)* 1980, 27: 683-692
 - 30) Kleihues P, Kobayashi K and Hossman KA: Purine Nucleotide metabolism in the cat brain after one hour of complete ischemia. *J Neurochemistry* 1974, 23: 417-425
 - 31) Nordström CH, Siesjö BK: Cerebral metabolism. Edited by Youmans JR. *Neurological Surgery*. WB Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo 1982, 2: 765-785
 - 32) Atkinson DE: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 1968, 7: 4030-4034
 - 33) Mrsulja BB, Lust WD, Mrsulja BJ, Passonneau JV and Klatzo I: Post-Ischemic changes in certain metabolites following prolonged ischemia in the gerbil cerebral cortex. *J Neurochemistry*, 1976, 26: 1099-1103
 - 34) Maxwell RE, Long DM, French LA: The effects of glucosteroids on experimental cold induced brain edema. Gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg*, 1971, 34: 477-487
 - 35) Braughler JM, Hall ED: Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on $(Na^+ + K^+) - ATPase$, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg* 1982, 56: 838-844
 - 36) Dempopoulos 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