

냉각식염수로 분리뇌관류가 토끼 해면구 세포 외액의 Glutamate, Glycine 농도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 마취과학교실

정정길

Effects of Isolated Cerebral Perfusion with Cold Saline on Extracellular Hippocampal Glutamate and Glycine Concentrations in Rabbits

Jung Kil Chung M.D.

Department of Anesthesiology, Keimyung University School of Medicine,
Taegu, Korea

= Abstract =

Background. When ischemia reduces blood supply, hypothermia remains the sine qua non for reducing demand. An alternative to whole body deep hypothermia is an isolated cerebral hypothermia via perfusion of cooled blood through one internal carotid artery. The goal of this study was to evaluate the effect of isolated cold hemisphere perfusion during the cerebral ischemia on periischemic glutamate and glycine concentrations

Methods: Experiments were carried out with animal(New Zealand White rabbit) Rabbit was to perfuse a saline solution into carotid artery with a cold saline(20°C). Animals were devided into two groups In experimental group, the cerebral ischemia was produced by a combination of carotid artery saline perfusion and systemic hypotension to a mean arterial blood pressure of 40 mmHg for 10 minutes and control group received no perfusion during the ischemia.

Results. Glutamate and glycine concentrartions during ischemia in the experimental group showed increased significantly compared to control group($p < 0.05$)

Conclusions. Cerebral cold saline perfusion during the ischemia did not prevent increase of glutamate and glycine during ischemia. These results showed hypothermia induced by selective brain perfusion may not be one of the most effective ways to protect brain from the ischemia

Key Words: Glutamate, Glycine, Isolated Cerebral Perfusion, Hypothermia

이 논문은 1994년도 동산의료원 특수과제연구비의 일부 보조로 이루어졌음

서 론

뇌의 신경세포는 혈류가 지속적으로 유지되어야만 생존이 가능하며 허혈 상태가 지속되면 신경세포는 생화학적으로 비가역 상태가 되고, 일과성 허혈은 반드시 신경세포가 죽지는 않지만 기능장애를 일으킨다(Benveniste *et al.*, 1989; Busto *et al.*, 1989) 이때 신경세포는 매우 불안정하기 때문에 어떤 물리적 또는 액리적 조치를 하여 허혈에 의한 결과가 악화되는 것을 방지하려는 연구(Choi *et al.*, 1988; Meldrum *et al.*, 1990; Siejo, 1990; Baker *et al.*, 1991; Bianchi *et al.*, 1991) 가 많이 되어왔다

저체온이 허혈시 세포기능의 비가역적 소실과 세포의 괴사를 일으키는 과정을 자연시켜 뇌를 보호한다고 알려져 있다(Rosomoff *et al.*, 1954; Ohta *et al.*, 1992). 그러므로 뇌보호 기전은 허혈기간 동안 뇌가 견디는 시간을 증가시키기에 적합하게 산소와 포도당 대사를 억제하는 것이다. 2~4°C의 체온 하강으로도 뇌보호 능력은 탁월하여(뇌대사율이 50% 감소하는 체온은 28°C) 저체온의 뇌보호 효과가 뇌대사율의 감소 때문만이 아니라는 생각을 가지게 한다. 저체온법과 약물을 사용하여 동일한 율로 대사를 억제하였을 때 미세투석법(microdialysis)을 이용하여 흥분성 아미노산을 측정한 결과 약제로 대사율을 50% 억제한 것보다 저체온으로 25% 억제한 것이 glutamate를 더 많이 감소 시켰다. 그러므로 저체온의 예방적 효과는 뇌대사율의 억제뿐 아니라 glutamate 유리를 억제하는 것도 관여 한다(Rothman *et al.*, 1986; Dietrich *et al.*, 1979; Benveniste *et al.*, 1989)고 생각된다 따라서 허혈기간 동안 뇌온도를 선택적으로 하강시킨 후 흥분성 아미노산인 glutamate, glycine의 농도 변화를 측정하여 분리 뇌관류에 의한 뇌저

온이 glutamate 유리에 어떤 영향을 미치는지를 조사하였다.

재료 및 방법

10마리의 토끼(체중 $3.2 \pm 0.4\text{kg}$)를 투명한 플라스틱 통속에 넣은 후 5% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취를 시켰다. 내경 3.5 mm 철선 강화 튜브를 이용하여 기관내 삽관한 후 1% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취를 유지하며 기계적 환기로 PaCO_2 는 35~45 mmHg가 되도록 조절하였다. 체온은 백열등을 사용하여 38°C를 유지하며 0.25% umacaine을 피하 주사하여 피부절개를 한 후 PE 90 카테터를 대퇴동맥에 거취하여 동맥압과 pH, PaO_2 , PaCO_2 , 포도당, 혈색소치를 측정하는데 사용하였다. 대퇴정맥에도 카테터를 삽입하여 허혈기간 동안 약제의 투여경로로 사용하였다. 생리식염수는 귀정맥에 카테터를 삽입하여 40ml/kg로 1시간동안 주입하여 체내의 수분을 증가시켰으며 유지수액은 4ml/kg로 주입하였다.

토끼의 머리를 입체정위대 (stereotactic frame)에 고정을 한 후 공기구월대(폭 6cm, Zimmer, USA)를 목 주위에 느슨하게 감았다. 미세투석용 탐침(MA-10, Carnegie Medicin, Sweden)을 해면구에 삽입하기 위하여 두개를 노출시킨 후 해면구 후방 상부에 burr hole < 전정(bregma) 후방 4cm, 측방 4cm 되는점>을 만들었으며 탐침을 수직으로 6mm의 깊이로 해면구내에 위치하도록 하였다 EEG를 기록하기 위하여 양 측두의 두피 속에 바늘 전극을 거치 하였으며 동맥압, 심박수, pH, Pco_2 , 포도당, 혈색소치, 혈당, 식도체온, 뇌파등을 감시하였다. 미세투석용 카테터의 회복율은 10²M 포도당 용액을 사용하여 뇌속에

삽입하기 전과 실험이 끝난 후 측정하였다 투석액으로는 인공뇌척수액(147 mM NaCl 2~3mM CaCl₂, 0.9mM MgCl₂, 40mM KCl)을 사용하여 2 ml/min 속도로 관류하였으며 투석물을 수집하기 전에 최소한 1시간 이상 카테터를 관류시켰다

일과성 범발성 뇌허혈을 유도하기 위해 실험군은 분리 뇌관류를 위해 우측 경동맥으로 20°C 정도의 냉각 식염수를 5ml / min 속도로 10분간 주입하고 좌측 경동맥을 일시적으로 차단하였고 10분 동안의 허혈 기간이 끝나면

관류를 중지시키고 좌측 경동맥의 혈류를 재개하였다 한편 대조군은 냉각식염수를 주입하지 않고 양측 경동맥을 차단하여 뇌허혈만 유도시켰다 관찰된 모든 수치는 평균 표준편차로 표시하였으며 통계학적 처리는 유의성 검정을 위하여 Student t-test와 2단 분산분석(2-way A-NOVA)을 실시하여 p값이 0.05 이하인 경우 유의성이 있는 것으로 간주를 하였고 사후검정을 위하여 Fisher test를 시행하였다

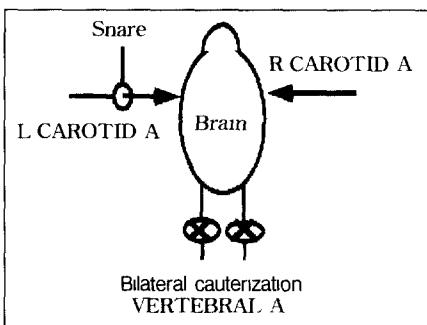


Figure 1 Schematic drawing of the study
Cerebral ischemia was induced by simultaneous perfusion / snaring of carotid arteries with systemic hypotension. Experimental groups were assigned to normothermic (37°C) and hypothermic(18°C)

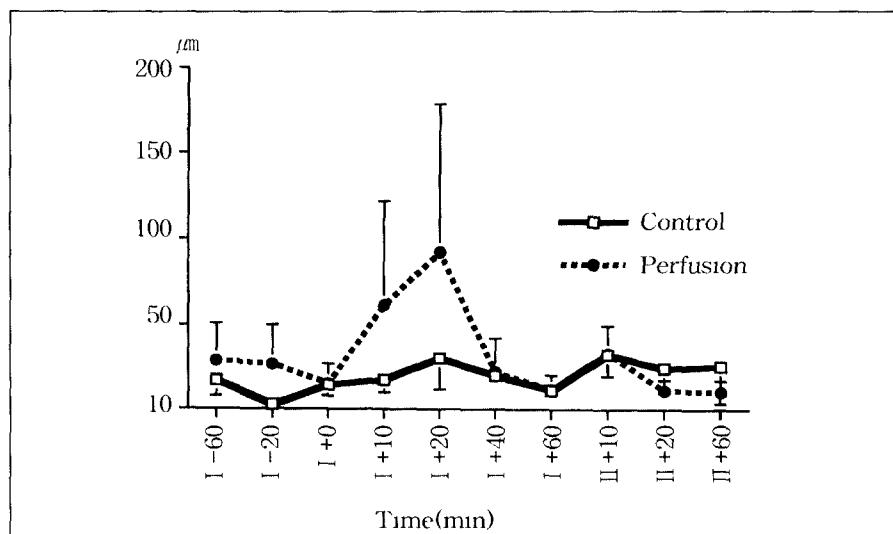


Figure 2 I ischemia-induced glutamate changes

I with numbers at X axis represents time referenced to onset of ischemia
II with numbers at X axis represents time referenced to onset of second ischemia

성 적

뇌허혈 유도전 두 군에서의 평균 동맥압, 맥박, 뇌온도는 현저한 차이는 없었으나 허혈유도 직후에 맥박수는 실험군에서 대조군보다 현저하게 감소하였으며 뇌온도는 대조군이 36.9 ± 2.4 로 하강하여 유의성이 있었다 (Table 1,2).

뇌허혈을 유도하기전 세포외액의 glutamate, glycine 농도는 안정되어 있었다($t=-60$ 에서 $t=20$ 까지). 그러나 양군이 동일하게 허혈로 glutamate, glycine 농도가 유의하게 증가하였다. 허혈시작 20분에 최고치에 도달하였고 이후 감소하였다. 그러나 허혈중 분리뇌관류군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다

Table 1. Summary of physiologic date

Variable	Control (n=3)	Exreimental Group (n=5)
pH		
baseline	7.275 ± 0.197	7.306 ± 0.134
40 min before ischemia	7.347 ± 0.130	7.358 ± 0.119
10 min after ischemia	7.265 ± 0.66	7.256 ± 0.68
150 min after ischemia	7.369 ± 0.27	7.279 ± 0.131
PaCO ₂ (mmHg)		
Baseline	41.0 ± 16.8	37.6 ± 11.4
40 min before ischemia	42.9 ± 5.7	30.0 ± 4.7
10 min after ischemia	47.8 ± 4.9	32.6 ± 6.9
150 min after ischemia	35.7 ± 3.0	36.2 ± 10.0
PaO ₂ (mmHg)		
Baseline	326.1 ± 90.4	255.7 ± 55.2
40 min before ischemia	321.7 ± 138.2	253.1 ± 44.1
10 min after ischemia	288.6 ± 148.0	281.3 ± 41.2
150 min after ischemia	356.7 ± 139.1	258.1 ± 69.5
Mean Arterial Pressure(mmHg)		
Baseline	81.7 ± 2.9	82.0 ± 14.8
40 min before ischemia	90.0 ± 10.0	85.0 ± 15.0
10 min after ischemia	86.7 ± 25.7	81.0 ± 22.5
150 min after ischemia	86.7 ± 5.8	88.0 ± 13.0
Heart Rate(beats/min)		
Baseline	325.0 ± 8.7	318.0 ± 16.4
40 min before ischemia	310.0 ± 8.7	318.0 ± 16.4
10 min after ischemia	320.0 ± 30.6	$234.0 \pm 61.9^*$
150 min after ischemia	280.0 ± 17.3	295.0 ± 16.6

Table 2 Body Temperature(°C) changes during study

	Control Group	Exreimental Group
Epidural		
Baseline	37.5 ± 1.3	37.5 ± 1.2
10 min after ischemia	36.9 ± 0.9	31.7 ± 2.4 *
Esophageal	37.8 ± 0.3	37.9 ± 0.5
Baseline		
10 min after ischemia	37.1 ± 0.5	37.2 ± 0.5

The values are expressed as mean ± SD

* p < 0.05, compared with control group

고 찰

뇌허혈은 호기성 대사를 유지하는데 필요한 산소 공급이 뒤따르지 못하면 반드시 일어나며 세포의 손상이 초래된다 세포손상의 정확한 기전은 복잡하지만 허혈이나 저산소증 동안에 유산 산증의 정도와 재관류 동안 세포손상 및 칼슘 이온의 평형이 중요한 역할을 한다고 여겨진다(Hansen *et al.*, 1991) 허혈성 뇌손상을 일으키는 병태생리는 허혈기간 중, 초기재관류 및 후기재관류 변화로 크게 3단계로 나눌 수 있다 세포 내 칼슘 축적이 허혈에 의한 세포 손상의 마지막 단계는 아니지만 간과 될 수 없는 중요한 기전이라고 알려져 있다 칼슘은 정상적으로 신경 세포의 세포질과 신경교(ghia)내에서 2차 전달자나 조효소(coenzyme)로서 중요한 생리적 역할을 한다 정상상태에서 세포 내 농도는 에너지를 소모하는 과정에 의해 긴밀히 조절되고 있다 허혈상태(에너지 고갈상태)에 의한 신경손상은 칼슘이 과도하고, 조절되지 않은 상태로 세포 내에 유입되고 이로 인하여 여러 효소(lipase, kinase, nuclease, protease)가 지속적으로 활성화되며 이 효소들이 신경세포의 구조적 손상을 일

으킨다는 것이다(Choi, 1988) 이와 같이 허혈성 손상의 과정은 일련의 생화학적 반응인데 초기에는 저산소증이나 허혈상태로 인하여 세포 내 고에너지 인산화합물이 고갈된다 에너지 생산 실패에 의한 초기의 결과는 세포막의 기능부전이며 이것은 최소 2가지 길을 통하여 세포 내 칼슘을 증가하게 한다 1) 에너지가 없기 때문에 세포 밖으로 칼슘을 방출하거나 사립체나 망상체 내에 칼슘을 저장하는 과정이 중지된다 2) 절전 세포막의 기능부전에 의해 다양한 신경전달 물질(glutamate, dopamine, norepinephrine, serotonin)이 상당히 많이 유리되는데 이 신경전달물질의 정상활동은 칼슘이 고유한 작용을 하도록 하는 것이다 (Choi *et al.* 1988) 그러나 허혈상태가 되면 전달물질이 과잉 유리되고 또 재흡수가 일어나지 않아서 칼슘의 유리가 지나치게 되고 결국 효소 활성화와 구조적 손상을 초래한다 (Beneniste *et al.*, 1989, Busto *et al.*, 1989) Lipase 가 활성화되면 막으로 부터 지방산이 유리된다 그 중 arachidonic acid 는 prostaglandin과 leukotriene 의 전구 물질인데 혈관 수축과 이완, 백혈구 유주, 투과성 변화 등을 일으키고 이 모든 효과들은 잠재적으로

허혈성 손상을 더욱 발생하게 할 수 있다(Michenfelder *et al*, 1970, Choi *et al*, 1988). 그리고 xanthine dehydrogenase 가 활성형으로 바뀌어 재관류시 superoxide 등이 과잉 생산 되는 기틀을 만든다. 허혈시기에 뇌를 보호하는 방법을 찾기 위해서는 우선 뇌허혈에 의한 병태생리적 변화의 초기과정을 연구하는 것이 좋다. 이러한 지식들을 바탕으로 하여 소개된 뇌보호 방법은 허혈시 ATP 양을 유지하거나 칼슘 유입을 차단하거나 유리지방산 형성을 방지, 혈관수축성 물질의 생산 억제, 유리 산소의 제거 등이다 Na 통로 차단제, 뇌대사 억제제, 유리 산소기 제거촉진제 등 여러 약제가 소개되었으나 뇌혈관장벽의 통과가 쉽고 전신부작용이 적은 약제의 개발은 아직 되지 않고 있다.

저산소증이나 허혈 상태의 초기에는 세포내 고에너지 인산화합물(ATP)의 고갈로 인한 혐기성 당분해 반응이 촉진되어 세포내 유산 산증이 초래되고 세포막 기능의 감퇴로 glutamate, glycine 등이 신경전달물질 통로를 통하여 연접전(presynaptic) 신경세포에서 유리되거나(Benveniste *et al*, 1989; Albers *et al*, 1992; Siejo, 1992) 에너지 의존 통로에 의해서 칼륨이온은 세포외로, 나토륨 및 염소 이온과 수분은 세포내로 이동하게 된다(Busto *et al*, 1989) 이러한 반응이 계속되어 세포외액의 칼륨 이온이 임계치 이상으로 올라가면 칼슘 이온이 세포내로 유입되어 phospholipase 등 칼슘 의존성 효소 반응을 활성화 시켜 손상된 세포막으로부터 유리지방산이 배출되어 세포내 산증이 더욱 심화되고 지방산 대사물질인 prostaglandins, thromboxane, leukotriens 등이 혈관수축과 혈소판 응집반응을 일으키기 때문에 신경손상은 더욱 증대되며 혈관-뇌장벽의 파괴와 세포내 나토륨과 염소 이온의

축적 등으로 뇌부종과 뇌압 상승등이 초래되어 뇌기능을 상실하게 된다(Choi, 1988; Meldrum, 1990; Siejo, 1992) 그러므로 저산소증에 의한 뇌보호를 위해서는 고에너지 인산화합물 농도 유지 및 세포막 내외의 나토륨 이온과 칼륨 이온의 농도가 정상적으로 유지되어야 하고 칼슘 이온의 유입을 방지하고 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)과 유리지방산 및 혈관수축성 물질의 형성을 막고 free radical의 생성을 억제하거나 제거해야 한다.

Glutamate 와 glycine 은 *in vivo*에서 신경독작용을 나타낸다 쥐의 해면구에 10nmol의 glutamate를 주입하면 바로 인접의 CA1 지역에 있는 뉴론을 파괴시킨다. 반면에 동량의 식염수는 손상을 일으키지 않는다. 10nmol 정도의 농도는 허혈시 세포외액에 나타나는 농도와 일치한다.

해면구에서 glutamate의 농도는 허혈시 몇 배 이상 증가한다는 보고가 많다(Choi *et al*, 1988 ; Benveniste *et al*, 1989; Bianchi *et al*, 1991). 더욱이 glycine이 높게 유지되어 그 역할이 주목을 받고 있다(Dalkara *et al*, 1992) 저체온이 허혈에 의한 뇌대사율을 감소시키는 것 뿐만 아니라 glutamate의 증가를 억제하는 것으로 보고되고 있으며(Michenfelder *et al*, 1970; Choi *et al*, 1988) 허혈시간이 길수록 뇌세포외액의 glutamate의 수치가 비례되어 증가한다 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활성화되는데(Rothman & Olney, 1986) 길항제의 사용으로 '흥분독' 손상을 방지하고자 한다. 대표적인 것으로는 Diz-oclipine (MK-801), NBQX, Riluzole 등이 있으며 뇌혈류 장벽을 쉽게 통과하기 때문에 실험에 많이 쓰이고 있다. 그 외에도 aden-osine 수용체 순응제(agonist)인 cyclohexyladenosine이 glutamate를 감소 시킨다고 한다. 정

상 상태에서는 전체 glutam-ate의 15%가 Ca⁺⁺에 의존하여 나오며 chl-oride channel을 조절하는 presynaptic receptor를 통하여 glutamate 유리를 조절할 수 있다 신경교와 뉴론은 세포막에 비슷한 glutamate uptake carrier를 가지고 있어서 glutamate의 절후 작용 (postsynaptic action)을 완료시키고 ECF의 농도를 신경에 손상을 주지 않는 범위로 유지시킨다 그러나 허혈에 의해 arachidonic acid 가 활성화되면 신경교세포의 glutamate 흡수가 오랫동안 억제된다 glia에 있는 glutamate synthetase에 의하여 glutamine이 가수분해되어 glutamate로 되는 길이 glutamate의 주된 원천이다 허혈시 Ca⁺⁺에 의존하지 않고 유리되는 기전은 세포외 K⁺이 관여한다 세포외 K⁺는 허혈시 매우 증가한다. K⁺의 증가는 glutamate 가 더 많이 ECF로 유리되도록 하는데 2가지 방법이 있다 (1) 신경세포를 탈분극 시켜 impulse의 발산 속도를 증가시켜 glutamate가 소포에서 유리되는 것을 증가시킨다 (2) K⁺가 plasma membrane glutamate uptake carrier의 역할을 반대로 하도록하여 glutamate의 유리를 많이 시킨다 이렇게 하여 유리된 glutamate는 신경세포를 더욱 탈분극 시켜 K⁺를 더 유리시킨다 이것은 positive feedback system이다 이와같이 뇌허혈 발생시 아미노산이 작용하여 신경세포를 손상시킨다는 “홍분독” 이론을 이해하는 것이 앞으로의 뇌소생(cerebral resuscitation)에 필요한 약제의 개발(특히 NMDA 수용체 길항제)에 중요한 정보가 된다

수술현미경과 함께 미세수술이 발전하면서 두개강내에 깊숙히 존재하고 있는 질환을 정교하게 수술할 수 있게 되었다 그러나 수술시야를 좋게 하기 위하여 지혈이 잘 되어야 하므로

허혈을 초래할 위험이 항상 존재한다 허혈기간 동안 체온을 낮추면 뇌와 다른 중요 장기를 보호한다고 알려져 있으며 개심술시 유도저체온법을 많이 사용하고 있다(Rosomoff & Holaday, 1954; Busti et al, 1989; Clute & Levy, 1990; Baker et al, 1991) 심각한 신경학적 손상 없이 15 - 18°C에서 60 - 90분 동안 완전 순환정지(Total circulatory arrest)를 유도할 수 있다 1960년도에 뇌동맥류 결찰시 일시적인 허혈에서부터 뇌를 보호하기 위하여 순환정지와 함께 초저체온법(Profound hypothermia)을 이용하였다 이 방법은 수술시야가 좋으나 수술후 출혈과 신경학적 손상이 많은 단점이 있었다 또 조작 방법이 복잡하고 장점에 비해 위험도가 너무 높아 사실 포기해야 하는 수기가 되었다 그러나 허혈에서부터 뇌를 보호하고자 하는 꿈은 여전히 남아 있다 체온과 뇌대사와의 관계는 체온계수(temperature coefficient Q10)로 표시된다.

이것은 체온 10°C 감소에 따른 산소소모량의 비율이다. 37°C와 27°C 사이에서는 대개 일정하게 2.2-2.4이고(27°C로 감소하면 대사율이 약 50% 감소한다) 저체온이 residual metabolism 만을 억제하여 산소소모를 줄인다. 그러나 27°C에서 14°C 사이의 Q10은 4.5로 상승하는데 이때는 저체온으로 residual metabolism 뿐만 아니라 activation metabolism도 억제된다 따라서 EEG는 점차 억압되다가 결국 등전위선으로 나타난다(보통 18°C까지는 뇌파가 나타나는데 자발적인 뇌파는 25°C에서 사라진다) 14°C이하에서는 신경기능이 완전히 정지되면서 Q10은 다시 2.2-2.4로 떨어진다 그러므로 뇌대사를 감소시키는 것이 저체온으로 인한 뇌보호의 유일한 기전이라면 Q10을 얇으로써 허혈시 보호 가능한 시간을 추축할 수 있다 즉 체온이 낮을수록 기

간이 길어진다고 여겨진다(Clute & Levy, 1990; Leonov *et al*, 1991; Todd & Warner, 1992).

미세투석법(microdialysis)을 이용하여 뇌 혈관 상태시 신경전달 물질을 조사한 결과 저 체온이 유리를 매우 억제시켰다. 동물실험에 의하면 2~6°C 정도의 감소도 혈관 손상받기 쉬운 부분의 조직학적 변화를 억제한다고 한다. 혈관후 신경학적 결과를 조사한 바에 의하면 심정지 시 머리를 차게 하는 방법으로 34°C 까지 체온을 낮춘 결과 신경학적 결과가 많이 호전 되었다고 한다. 30~31°C의 저체온은 cyclo-oxygenase 계에는 영향이 없고 lipoxygenase 계를 억제 시켜서 혈관후 뇌부종을 감소 시킨다. 이와 같이 저체온에 의한 뇌보호는 단순히 대사억제만이 아니고 세포 손상과정을 억제하는 역할도 있다고 본다(Dietrich *et al*, 1979; Busto *et al*, 1989). 이러한 연구들은 저 체온이 이온의 항상성, 산염기 평형, 홍분성 아미노산 유리, 칼슘 유입, arachidonic acid 산생, 세포막의 lipid peroxidation, free radical 반응, 뇌혈류 장벽의 손상등에 어떻게 작용하는가에 모아졌다 그 결과 체온이 35°C 이하가 되면 뇌보호를 상당히 할 수 있으며 32°C에서는 거의 완전히 보호할 수 있다고 할 수 있다.

뇌혈류를 차단 했다가 재관류를 시키면 전형적인 hyperemic response를 일으켜 혈관 전에 비해 혈류가 더욱 많아진다(Gourley & Heistad, 1984; Hansen & Schurr, 1991). 그리고 혈류는 점차적으로 감소하여 다시 혈관 상태가 될 수 있다(no-reflow phenomenon). 이러한 과정은 혈관기간 동안 생긴 대사 부산물과 병적인 혈액성분에 기인된 것으로 보여진다. 혈관동안 쥐의 경동맥을 통해 생리식염수를 주입하여 뇌를 관류시킨 결과 혈관후 신경학적 결과가 호전 되었다 이 방법이 결과를

좋게 한 이유는 관류에 의해 대사 부산물이 제거 되었고 혈관부분의 혈관이 막히지 않게 되었기 때문이다. 불완전 뇌혈관 모델의 신경학적 결과는 혈관후 며칠간 더욱 나빠지며 죽는 신경세포가 증가한다. 혈관후 신경손상은 다핵 백혈구가 형태적 변화를 거쳐 모세혈관을 막기도 하지만 조직을 손상시키는 물질을 유리시켜 재관류를 방해하기 때문에 계속 진행된다. 이것은 혈관 유도전에 순환혈액중의 다핵백혈구를 걸러낸 후 혈관을 유도한 결과 혈관후 재관류가 양호해 졌다는 보고(Siejo, 1992; Ohta *et al*, 1992)로 증명이 된다. 양쪽 척추동맥과 좌경동맥을 차단하여 뇌혈관을 만든 후 우경동맥을 통하여 냉각된 생리식염수를 주입하여 뇌온도를 28°C로 60분 정도 유지한 결과 재관류 후 10주까지 뇌신경의 손상없이 생존하였다는 보고(Todd & Warnerl, 1992)는 매우 고무적이다. 그러나 본 실험의 결과 분리 뇌관류군에서 glutamate, glycine의 농도가 대조군에 비해 유의하게 높게 나온 것은 의외이며 그 원인으로 분리뇌관류에 의해 뇌가 필요로 하는 최소한의 에너지원도 관류한 식염수에 의해 세척되었기 때문으로 생각되며 관류시 혈관에 작용한 관류압이 뇌부종을 더욱 악화시켰을 수도 있다. 이상의 결과를 종합하면 냉각된 식염수로 분리 뇌관류하므로써 뇌혈관을 유도하는 것은 뇌보호에 효과가 없을 것으로 사료되었다.

요약

토끼의 우측 경동맥으로 20°C 정도의 냉각식염수를 주입하고 좌측 경동맥을 일시적으로 차단하여 일과성 범발성 뇌혈관을 유도하여 뇌온도를 선택적으로 하강 시킨 후 glutamate와 glycine 농도를 측정하였으나 뇌혈관로 인한 상승을 억제하지 못하는 결과를 보였다. 즉 분

리뇌관류로 인한 뇌온도의 하강은 뇌허혈로 초래되는 증상의 개선에 탁월한 도움이 되지는 않을것으로 여겨진다 그러나 뇌관류 시간을 연장하거나 20°C 이하의 생리식염수를 사용하여 체온을 더욱 하강 시킬수 있는 더 많은 연구가 있어야 될것으로 생각된다

참 고 문 헌

- Albers G, Goldberg M, Choi D: Do NMDA antagonists prevent neuronal injury? Yes *Arch Neurol* 1992;49:418-420.
- Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR et al Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits *Stroke* 1991;22:666-673
- Benveniste H, Jorgensen MB, Sandberg M: Ischemic damage in hippocampal CA1 is dependent on glutamate release and intact innervation from CA3 *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:629-639
- Bianchi M, Battistin T, Galzigna L: 2,6-Diisopropylphenol, a general anesthetic, inhibits glutamate action on rat synaptosomes *Neurochemical Reserch* 1991;16:443-446
- Busto R, Globus MY, Dietrich WD et al Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain *Stroke* 1989;20:904-910
- Choi DW: Calcium-mediated neurotoxicity. Relationship to specific channel types and roles in ischemic damage. *TINS* 1988;11:465-469
- Choi DW, Koh JY, Peters S: Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists *J Neuroscience* 1988;8:85-196
- Clute HL, Levy WJ: Electroencephalographic changes during brief cardiac arrest in human *Anesthesiology* 1990;73:821-825
- Dalkara T, Erdemli G, Barun S et al Glycine is required for NMDA receptor activation electrophysiological evidence from intact rat hippocampus *Brain Res* 1992;576:197-202
- Dietrich WD, Busto R, Hally M, et al The importance of brain temperature to alteration of the blood-brain barrier following cerebral ischemia *J Neuropathol Exp Neurol* 1979;38:222-34
- Gourley J, Heistad D: Characteristics of reactive hyperemia in the cerebral circulation. *Am J Physiol* 1984;246:H52-H58
- Hansen AJ, Schurr A: Ion homeostasis in cerebral ischemia. New York Black-Well Scientific 1991;77-87
- Leonov Y, Sterz F, Safar P, et al Moderate hypothermia after cardiac arrest of 17 minutes in dogs. Effect on cerebral and cardiac outcome *Stroke* 1991;21:1600-1606
- Meldrum B: Protection against ischemic neuronal damage by drugs *Cerebrovascular Brain Metab* 1990;2:27-57
- Michenfelder JD, Van Dyke AA, Theye RA: The effect of anesthetic agents and techniques on canine cerebral ATP

- and lactate levels. *Anesthesiology* 1970;33: 315-321.
- Michenfelder JD, Milde JH: The relationship among canine brain temperature, Metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology* 1991;75:130-136.
- Ohta T, Goudot B, Teodori G et al: Selective cooling of brain using profound hemodilution in dogs. *Neurosurgery* 1992; 31:1049-1055.
- Rosomoff HL, Holaday DA: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954;179:85-88.
- Rothman SM, Olney JM: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986;19: 105-111.
- Siejo B: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia part I: Pathophysiology. *J Neurosurgery* 1992;77:169-184
- Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia part II: Mechanism of damage and treatment. *J Neurosurgery* 1992;77:337-354.
- Todd MM, Warner DS: A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia [editorial]. *Anesthesiology* 76;1992:161-164.