

실험적 급성 허혈성 뇌부종에서 포도당과 유산염함량의 변화와 이에 대한 Methylprednisolone 효과

이화여자대학교 의과대학 신경외과학교실

신 규 만

= ABSTRACT =

Experimental Study of the Effect of Methylprednisolone on the Alterations of Glucose and Lactate in Acute Focal Ischemic Cerebral Edema

Kyu Man Shin, M.D.

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University

It is the purpose of this investigation to study the effect of methylprednisolone (MP) on the alterations of glucose and lactate in the acute focal ischemic cerebral edema of the cats. The acute occlusion of left middle cerebral artery (MCA) of forty cats for 1, 3 and 5 hours respectively were accomplished by applying the Heifetz clip through the transorbital approach under the operating microscope. Twelve cats were not recirculated as a untreated group, twelve cats were recirculated for 2 hours as a recirculation group and twelve cats were recirculated for 2 hours and given M.P. (15mg/Kg) at 30 minutes after occlusion initially, and then every one and a half hour as a treatment group. In 1-hour untreated group glucose was reduced to 67.3% and lactate increased to 156.6% of the sham control; in the recirculation group glucose was increased to 552.7% and lactate decreased to 79.8%, in the treatment group glucose was increased to 3334.5% and lactate decreased to 74.6% of the sham control. In 3-hour untreated group, glucose decrease to 45.5% and lactate increased to 161.3% of the sham control, in the recirculation group glucose rose to 520.0%, lactate to 135.3% of the sham control, in the treated group glucose rose to 1187.3%, lactate to 101.2% of the sham control. In 5-hour untreated group, glucose decreased to 25.5% and lactate increased to 187.9% of the sham control. In the recirculation group glucose decreased to 12.7% and lactate increased to 196.0%, in the treated group glucose rose to 103.6%, lactate to 157.2% of the sham control. Our experimental studies of the therapeutic beneficial effects of M.P. were observed in cats of 1- or 3-hour occlusion of MCA with 2-hour recirculation. Therefore, it was suggested that MP will prolong the period of potential reversibility of cerebral ischemia following reperfusion within 3 hours of ischemia.

서 론

뇌는 고도의 대사작용을 유지하기 위하여 많은 energy를 필요로 한다. 뇌혈류가 차단되어 산소공급이 중단되면 뇌의 고-energy 산물인 ATP는 소실되어, 세포막의 Na⁺ 펌프작용기능이 소실되어 신경활동은 정지하게 된다.

뇌졸중, 심장정지 및 질식등으로 인한 영구적인 뇌조직의 손상을 방지하기 위하여 많은 학자들이 노력을 계속 하고 있으나 아직도 뇌허혈상태에 대한 확실한 치료방법은 설정되어 있지 않다. 실험적으로 급성허혈상태 발생후 과도호흡¹⁾, barbiturates 투여에 의한 안정²⁾ 및 부신피질 호르몬합성제제를 투여후³⁾ 뇌경색의 용적이 감소되었다고 보고하였다.

중추신경손상에 대한 Steroid 치료효과는 lysosome의 유리 및 세포내 Ca⁺⁺의 과도한 유입 방지로 세포막의 안정화⁴⁾, 혈관확장 및 부종이 감소되며 조직내 혈류의 개선⁵⁾⁶⁾과 유리기반응을 억제하여 다불포화지방산의 과잉산화작용을 감소시키는 기전⁷⁾⁸⁾에 의한 것으로 알려져 있다.

저자는 뇌 국소허혈상태에서 뇌 주 energy 원인 포도당함량과 당원대사산물인 유산염 함량의 변화를 관찰하고, 재관류와 methylprednisolone (M.P) 투여후 이 물질들의 함량의 변화를 관찰하여 향후 임상에서 뇌허혈환자의 치료에 공헌하고자, 안와접근법에 의한 미세수술기로 고양이의 중대뇌동맥시기부를 차단한후 M.P. 투여와 재관류를 실시한 실험모형을 통해 중대뇌동맥영역부위의 뇌조직내 포도당과 유산염 함량의 변화를 연구분석하였다.

실험재료 및 방법

체중 2.6~4.3kg의 건강하고 성숙한 잡종고양이 40마리를 실험동물로 사용하여 ketamine hydrochloride 50mg/kg을 근주한 전신마취하에서 기관지절개술을 시행하여 인공호흡기로 (분당 60회) 호흡을 유지시켰으며 polyethylene 배관을 대퇴정맥에 삽관하여 필요한 약제를 투입할 수 있게 하였다. 가열페드를 이용하여 체온은 36~38℃로 유지시켰다.

고양이를 실험대위에 고정후 수술현미경하에서 안검열부위를 약 0.5cm 절개후 안와내용물을 적출하고 시신

Table 1. Experimental Groups.

Groups		No. of Assays
Sham Control		4
1hr. Occlusion	0 1 2 3 4 5 6 7hrs	4
No Treatment	■	4
Recirculation	■ R R	4
Recirculation + Steroid	■ R R ↑ ↑	4
3hrs. Occlusion	■	
No Treatment	■ R R	4
Recirculation	■ R R	4
Recirculation + Steroid	↑ ↑ ↑	4
5hrs. Occlusion	■	
No Treatment	■	4
Recirculation	■ R R	4
Recirculation + Steroid	■ R R ↑ ↑ ↑ ↑	4
Total		40

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

경공을 전기천공기를 이용하여 시신경공을 5 mm 크기로 끌절제술을 시행한후, 뇌경막을 절개하여 중대뇌동맥기시부를 5×1.75mm 크기의 Heifetz협자로 차단하였다.

실험군들은 중대뇌동맥을 1시간, 3시간 그리고 5시간 폐쇄한 비치료군, 중대뇌동맥 폐쇄후 2시간 동안 재관류를 시행한 재관류군, 그리고 중대뇌동맥 폐쇄후 30분에 M.P. 15mg/kg을 정주한 후 1시간 30분 간격으로 동량을 정주한 치료군으로 분류하였으며, 실험군과 같은 방법으로 안구적출후 시신경공부위의 끌절제술만을 시행한것을 수술대조군으로 하였다. (제 1 표)

고양이 두피를 완전히 박리한후 두개골에 액체질소를 분무하여 -70℃로 급속 냉각 고정시킨 상태에서 뇌를 적출하여, 시신경 교차부와 뇌유두체부 사이를

Table 2. Neurological Deficits

Grade Group	Grade				
	0	I	II	III	IV
Sham Control	8				
1hr. Occlusion					
No Treatment		4	3	1	
Recirculation		4	4		
Recirculation + Steroid	1	5	2		
3hrs. Occlusion					
No Treatment			3	4	1
Recirculation		2	3	3	
Recirculation + Steroid		4	4		
5hrs. Occlusion					
No Treatment			1	3	4
Recirculation				4	4
Recirculation + Steroid			2	3	3
Total	9	19	22	18	12

According to limb function

Grade 0 : absent weakness

Grade I : mild weakness

Grade II : moderate weakness

Grade III : severe weakness, respond to stimuli

Grade IV : no respond to stimuli, consciousness disturbance.

관상모양으로 절개하여 뇌 피질부와 뇌기저핵부위를 -30℃에 보관후 포도당과 유산염함량을 측정하였다.

포도당함량은 glucose oxidase를 사용하는 효소법을 사용하여 분광광도계 파장 500mm에서 그 양을 측정하여 정량하였으며, 유산염 함량은 LDH (lactate dehydrogenase)를 사용하는 효소법을 이용하여 이때 나오는 NADH (reduced form of nicotinamide adenine nucleotide nucleotide hoshate) 양을 분광광도계 파장 340mm에서 측정하여 구하였다.

포도당과 유산염의 함량은 뇌의 습조직 1gm이 함유하고 있는 화합물의 mg수로서 표시하였다.

실 험 성 적

1) 신경학적 소견

본 연구의 각 실험군 및 수술대조군의 신경학적 소견은 제2 표와 같다.

좌측 중대뇌동맥폐쇄후 우측하지의 운동억화에따라 5등급으로 나누어 관찰하였다. 우측하지의 운동약화가 없는 상태를 grade 0, 경도의 운동약화를 grade I, 중등도의 운동약화와 보행의 장애를 grade II, 심한 운동약화로 보행할 수 없는 것을 grade III, 자극에도 반응이 없으며 심한 의식장애를 동반한 상태를 grade

Table 3. Glucose in the cat Brain after Ischemia

Group	Amount (mg/g wet brain)
Sham Control	0.055 ± 0.008
1hr. Occlusion	
No Treatment	0.037 ± 0.027
Recirculation	0.306 ± 0.186
Recirculation + Steroid	1.834 ± 0.204
3hrs. Occlusion	
No Treatment	0.025 ± 0.019
Recirculation	0.286 ± 0.197
Recirculation + Steroid	0.653 ± 0.363
5hrs. Occlusion	
No Treatment	0.014 ± 0.010
Recirculation	0.007 ± 0.005
Recirculation + Steroid	0.057 ± 0.038

* P < 0.05

** P < 0.01

*** P < 0.005

IV로 분류하였다.

중대뇌동맥을 1시간동안 폐쇄한 8마리중 7마리는 grade I~II에 속하였으나, 1마리는 grade III의 소견을 보였고, 2시간동안 재관류시킨 군에서는 호전을 보여 8마리가 다 grade I~II 범주였으며, M. P.을 투여한 치료군에서는 5마리가 grade I, 2마리가 grade II이며, 1마리는 grade 0으로 완전히 회복되었다.

중대뇌동맥을 3시간동안 폐쇄한 군에서는 grade II가 3마리, grade III가 4마리, 그리고 grade IV는 1마리로 1시간 폐쇄군에 비해 악화되었으며, 2시간 재관류군에서도 grade II~III가 6마리, grade I이 2마리로 비치료군에 비해 다소 호전되었으며, M. P. 치료군에서는 8마리가 다 grade I~II로 호전되었다.

중대뇌동맥 5시간 폐쇄군에서는 7마리가 grade III~IV, 1마리는 grade II였으며, 재관류군에서도 8마리가 grade III~IV로 호전이 없었으며, M. P. 치료군에서는 grade II가 2마리, grade III~IV가 6마리로

호전은 없었다.

2) 포도당과 유산염 함량의 변화 : 본 연구의 각 실험군 및 수술대조군의 포도당 및 유산염함량은 제3표와 제1도 그리고 제4표와 제2도와 같다.

수술대조군의 포도당함량은 $0.055 \pm 0.008 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 이었으며, 유산염함량은 $1.73 \pm 0.19 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 이었다. 중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 포도당함량은 $0.037 \pm 0.027 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 로서 수술대조군에 비해 67.3%로 감소되었으며, 2시간재관류군에서는 $0.306 \pm 0.186 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 으로 수술대조군치의 552.7%로 증가하였고, M. P. 치료군에서는 $1.834 \pm 0.204 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 로서 수술대조군치의 3334.5%로 현저한 증가를 보였다. 중대뇌동맥 3시간 폐쇄군의 포도당함량은 $0.025 \pm 0.019 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 로 수술대조군치의 45.5%로 감소되었고, 2시간 재관류후엔 $0.286 \pm 0.197 \text{ mg/g wet brain tissue}$ 로서 수술대조군치의 520.0%의 증가

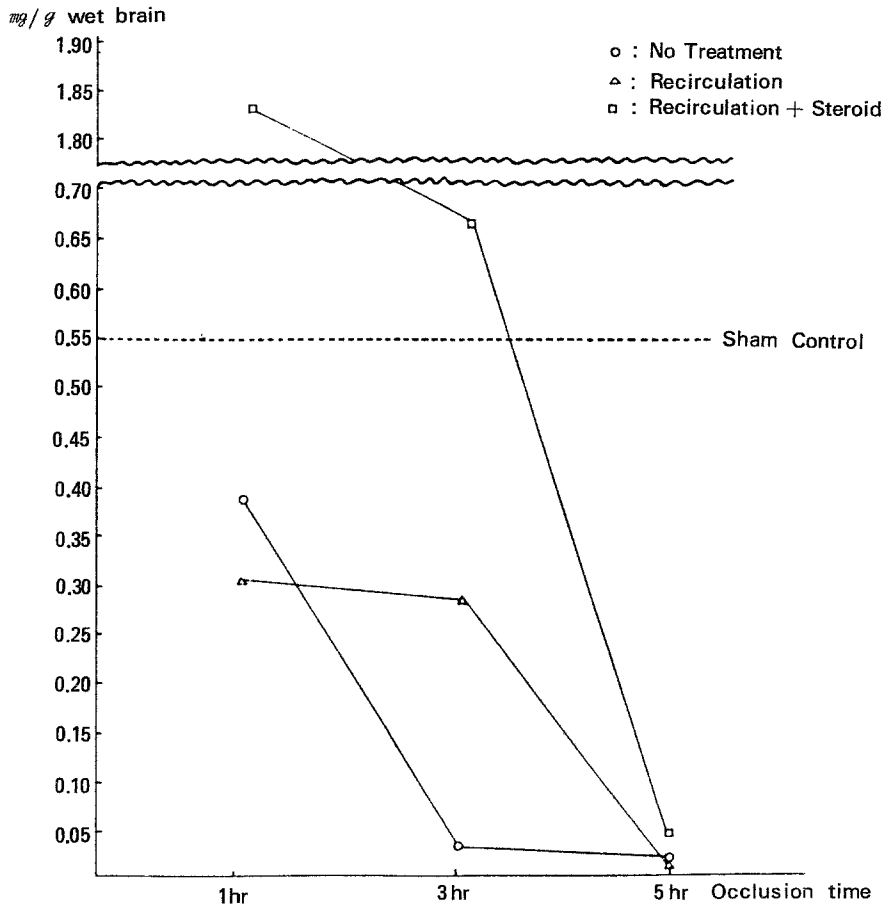


Fig. 1. Glucose in the cat brain after ischemia

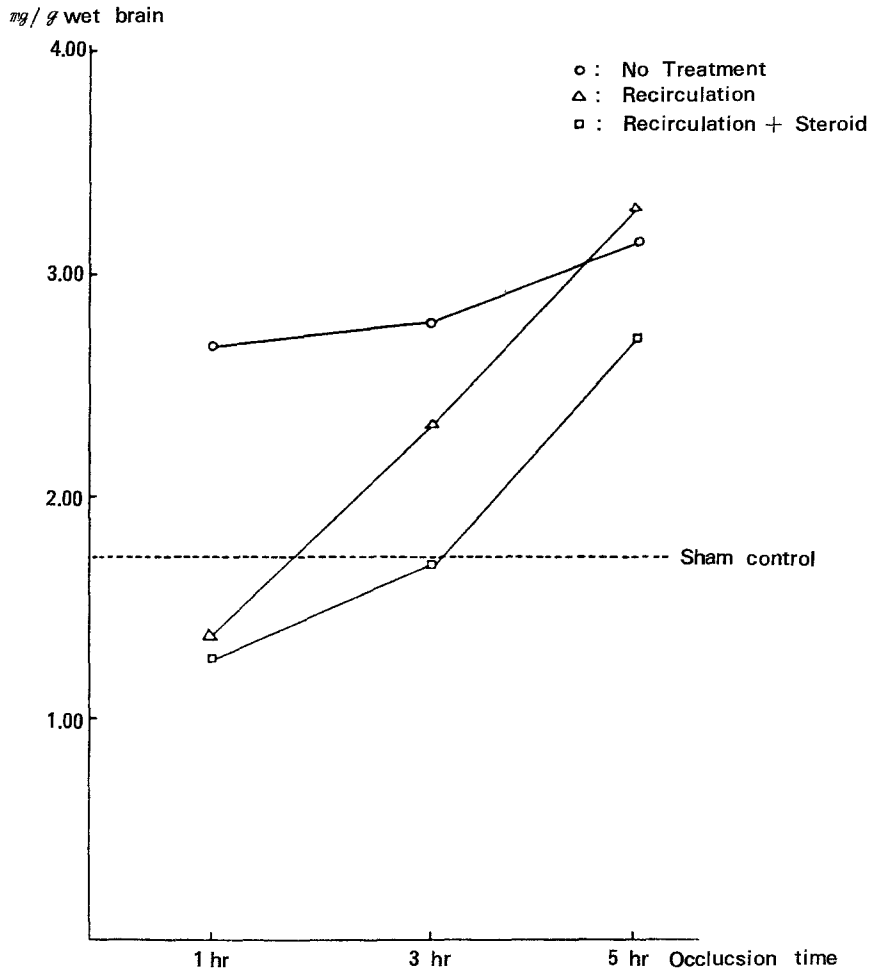


Fig. 1. Lactate in the cat brain after ischemia.

를 보였으며, M.P. 치료군에서는 0.653 ± 0.363 mg/g wet brain tissue로 수술대조군치의 118.3%로 증가하였다. 중대뇌동맥 5시간 폐쇄후 포도당 함량은 0.014 ± 0.010 mg/g wet brain tissue로 수술대조군치의 25.5%였으며, 2시간 재관류후엔 0.007 ± 0.005 mg/g wet brain tissue로 오히려 감소하여 수술대조군의 12.7% 불과하였으며, M.P. 치료군에서는 0.057 ± 0.038 로 증가되어 수술대조군치의 103.6%였다.

중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 유산염함량은 2.71 ± 0.47 mg/g wet brain tissue로 수술대조군치의 156.6%로 증가하였으며, 재관류군에서는 1.38 ± 0.35 mg/g wet brain tissue로 수술대조군치의 79.8%로 감소 하였으며,

M.P. 치료군에서는 1.29 ± 0.41 로서 의의있게 더 감소되었다. 중대뇌동맥 3시간 폐쇄후 유산염함량은 2.79 ± 0.29 mg/g wet brain tissue로서 수술대조군의 161.3%로 증가했으며, 재관류후엔 2.34 ± 0.34 mg/g wet brain tissue로 감소하였으며, M.P. 치료군에서는 1.75 ± 0.31 mg/g wet brain tissue로 수술대조군의 101.2%로 의의있게 감소하였다. 중대뇌동맥 5시간 폐쇄후 유산염함량은 3.25 ± 0.034 mg/g wet brain tissue로 증가했으며, 재관류후엔 3.39 ± 0.31 mg/g wet brain tissue로 더 증가하였고 M.P. 치료군은 2.72 ± 0.27 mg/g wet brain tissue로 수술대조군치의 157.2%로 증가하였다.

Table 4. Lactate in the cat Brain after Ischemia

Group	Amount (mg/g wet brain)
Sham Control	1.73 ± 0.19
1hr. Occlusion	
No Treatment	2.71 ± 0.47
Recirculation	1.38 ± 0.35
Recirculation + Steroid	1.29 ± 0.41
3hrs. Occlusion	
No Treatment	2.79 ± 0.29
Recirculation	2.34 ± 0.34
Recirculation + Steroid	1.75 ± 0.31
5hrs. Occlusion	
No Treatment	3.25 ± 0.34
Recirculation	3.39 ± 0.31
Recirculation + Steroid	2.72 ± 0.27

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

총괄 및 고안

뇌동맥이 폐쇄되어 뇌허혈상태가 30분이상 지속되면 뇌부종이 발생되며,⁹⁾ 뇌허혈상태가 더 지속되면 뇌 대사는 저산소증으로 혐기성대사가 진행되고, 항산화제의 부족으로 유리기들이 작용하여 불포화지방산의 과잉산화작용으로 인한 자가촉매작용으로 뇌세포의 사립체 및 세포막과 혈관내피가 손상되며, 허혈 상태후 3시간부터 6시간까지 혈관인성부종이 지속되면 뇌조직은 비가역적 손상이 발생한다.¹⁰⁾¹¹⁾

아직도 사람에서 허혈성부종이 발생할 수 있는 뇌허혈상태의 임계시간은 밝혀져 있지 않으나, O'Brien¹²⁾ 등은 고양이에서 뇌허혈상태가 4시간 지속되면 뇌부종이 발생한다고 보고하였으며, Scluiet와 Hosmann¹³⁾ 뇌허혈상태 1시간후에 뇌부종이 발생한다고 보고하였다. 또 Fujimoto 등은¹⁴⁾ girbil에서는 뇌허혈상태 5분내에 뇌부종이 발생한다고 보고함으로써 동물의 종족 및 개체에 따라서 뇌부종이 발생하는 뇌허혈상태의 기간은 다르다. 이에 저자는 중대뇌동맥 폐쇄시간을 1시간, 3시간 및 5시간으로 설정하였다. 본 실험에서 고양이의 중대뇌동맥 폐쇄후 즉시 두경부가 우측으로 편위되고, 우측의 앞다리가 5분후부터

운동약화가 나타났고, 15분 후에는 의식상태의 저하가 관찰되었다. 중대뇌동맥 1시간 폐쇄한 8마리중 4마리는 경도의 운동약화, 3마리는 중등도의 운동약화 그리고 1마리는 심한 운동약화로 보행할 수가 없었다. Lowry 등은¹⁵⁾ 뇌허혈상태후 15분내에 뇌 ATP 함량이 검출되지 않았다 하며 신등은¹⁶⁾ 중대 뇌동맥 2시간 폐쇄후 2시간 재관류시킨 고양이 뇌조직의 조직조건상 중등도의 부종과 미약한 신경세포손상이 관찰되었으나, 뇌경색과 피사는 관찰되지 않았다는 보고로 미루어 보아 허혈상태로 인한 뇌부종은 허혈상태 약1시간 후부터 뇌부종이 발생하는 것으로 시사되며, 중대 뇌동맥 3시간 폐쇄한 고양이 8마리중 7마리는 중등도 내지 심한운동 약화를 보였으며, 1마리는 의식장애까지 악화된것으로 미루어 허혈상태후 2시간 부터는 세포독성부종에서 혈관인성부종으로 진행되는 것으로 생각된다.

M.P.는 K⁺소실을 방지하고 유산염농도를 감소로 혈류를 증가시켜 산소공급을 원활히하는 기전으로 특히 심장, 신장 및 간장의 허혈상태에 유효한 약제로 인정되어 왔다.³⁾ Glucocortoid는 뇌부종치료제로 1960년대 초기에 신경외과영역에 처음으로 도입되었으나, 아직도 뇌부종의 Steroid의 효과에 대한 기전은 명백히 밝혀져 있지 않다. 그간 중추신경손상에 대한 Steroid치료기전은 뇌척수액 생산감소,¹⁷⁾ lysosome의 활성도를 억제시키고¹⁸⁾ 부종을 발생시키는 세포막의 불포화지방산의 유리를 억제와 유리기반응을 감소시켜 세포막의 안정화를 도모하는것⁷⁾⁸⁾ 등이다. Zaha¹⁹⁾ 등과 Bremer²⁰⁾ 중대뇌동맥을 인공색전술로 폐쇄한후 M.P.를 정주한 실험결과 뇌경색이 방지되었고 보고하였으며 Motamura²¹⁾은 쥐의 한랭 병소에 의한 뇌부종 발생 실험에서 M.P.의 유리기반응을 억제시키는 작용을 증명하는등, 즉 M.P.의 뇌허혈에 대한 방어효과가 보고되고 있다.

이에 저자는 중대뇌동맥폐쇄후 30분에 M.P. 15mg/kg을 정주하고, 이후 1시간 30분마다 동량을 반복주사하여 M.P.의 혈중농도를 유지시켜, 뇌허혈상태후 2시간 재관류시킴으로서 M.P.이 뇌허혈성 부종상태에서 포도당과 유산염함량에 미치는 영향을 관찰하였다.

중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 포도당함량은 0.037 ± 0.027mg/g wet brain tissue로서 수술대조군치의 67.3%로 감소되었으며, 중대뇌동맥 3시간, 5시간, 폐쇄후에는 각각 수술대조군치의 45.5% 및 25.5%로 감소되었다. 유산염의 농도는 중대뇌동맥폐쇄후 1시간에는 수술대조군치의 156.6%, 3시간에는 161.3%, 그리고 5시간에는 187.9%로 증가되었다. 뇌의 혈

류차단등으로 뇌허혈상태가 발생하면 뇌조직내 Cyclic adenosine 3'5' -monophosphate (CAMP)가 증가된다. Cyclic AMP는 Catecholamine이 glycogen Phosphorylase의 활성화를 통하여 당원분해작용을 일으키는 증가역할을 하며,^{22) 23) 24)} 또 당원분해작용을 증가시키는 중요 요소인 phosphofructokinase 활성도를 증가시킨다.^{25) 26)} 따라서 허혈상태가 발생하여 조직내 CAMP가 증가하면 조직내 당원분해작용이 발생하여 당원의 함량은 감소하게 된다. 뇌조직엔 당원의 저장량이 적고 또 혈류차단으로 뇌에 포도당공급되지 못함으로, 허혈상태가 발생하면 포도당함량이 감소하며, 더욱이 저산소증으로 당원분해가 혐기성으로 진행되어 유산염이 증가되는 기전으로 생각된다.

CAMP가 증가되면 세포막의 단백질을 인산화시켜 세포막의 투과성이 증가되어 뇌부종이 발생된다.²⁷⁾ 그러므로 국소적 허혈상태가 발생하면, 저산소증으로 측부순환으로 공급된 포도당의 혐기성대사로 유산염량이 증가되어 뇌조직내 산성화되어 lysosome 으로부터 가수분해효소가 증가되어 세포내 구조물들이 파괴되고,²⁸⁾ 뇌미세혈관들은 더 확장되고, 뇌부종이 발생되어 두개내압은 더욱 상승되어 전뇌혈류량은 더욱 감소되게 되어 치명상태가 발생한다. 향후 중대 뇌동맥폐쇄후, 이에 중대뇌동맥영역의 뇌조직 뿐만 아니라, 뇌조직 다른 부위의 생화학적분석의 시행이 요구되며 또 동시에 측부순환을 통한 혈류량의 변화도 더욱 연구되어야 할 것으로 사료된다. Kogure 등은²⁷⁾탄산미립자들의 내경동맥 주입으로 뇌색전에 의한 뇌허혈실험결과, norepinephrine 및 당원 함량이 5분내의 저하와, CAMP량의 증가를 관찰하고 뇌허혈시 ATP함량의 저하도 CAMP증가와 norepinephrine 감소의 병용작용에 의한 것이라고 보고하였다.

중대뇌동맥 1시간 및 3시간 폐쇄후 2시간 재관류시 포도당함량은 수술대조군치의 552.7%, 520.0%로 각각 의의있게 증가하였으나 5시간 폐쇄후 재관류군에서는 수술대조군치의 12.7%로 감소하였고, 통계처리상의 의의도 관찰되지 않았다. 유산염의 함량은 중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 2시간 재관류시 수술대조군치의 79.8%로 의의있게 감소, 3시간 폐쇄후 2시간 재관류시는 수술대조군치의 135.5%로 의의있게 증가, 그리고 5시간 폐쇄후 2시간재관류시는 수술대조군치의 196.0%로 증가되었다. 따라서 재관류의 효과는 중대뇌동맥 1시간동안 폐쇄한군에서만 효과가 있는 것으로 증명되었다. 반면 M.P.를 투여한 군에서는 중대뇌동맥을 1시간에서 3시간동안 폐쇄후 재관류시킨 군에서 포도당은 각기 수술대조군치의 333.45

%, 1187.3%로 증가되었으며, 유산염은 수술대조군치의 74.6% 및 101.2%를 보임으로서, 재관류만시킨 군에 비해서 M.P.를 투여한 군에서는 중대뇌동맥을 3시간까지 폐쇄후에도 포도당 및 유산염대사에 효과가 관찰되었다. 중대뇌동맥 5시간 폐쇄후 M.P. 치료군에서 포도당함량이 수술대조군의 103.6%로, 유산염 함량은 157.2%로 증가된 결과는 중대뇌동맥 폐쇄후 2시간재관류로 포도당이 재공급되고 이 시기에는 뇌조직의 상당부분이 비가역적손상으로 대사기능이 상실되어 포도당의 소비가 감소되어 포도당양이 증가되며, 유산염함량은 증가된 포도당양의 혐기성분해작용으로 증가된 것으로 시사된다. 이 사실들은 국소성 허혈상태가 짧은기간의 완전허혈상태보다 더 뇌세포 손상을 야기시킬수 있음을 설명하여주고 있다.²⁹⁾ 그러나 본 실험만으로는 M.P.의 뇌허혈방어기전을 단일적으로 밝힐수는 없으므로 향후 뇌세포의 cytochrome oxidase 측정, 지질의 과산화작용치의 측정등 생화학적 연구와 사립체변화등의 병리학적 연구가 더 병행되어야 할것으로 사료된다.

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 포도당과 유산염의 함량을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 포도당함량은 0.037 ± 0.027 mg/g wet brain tissue로서 수술대조군치의 67.3%로 감소되었으며, 중대뇌동맥 3시간, 5시간 폐쇄후에는 각각 수술대조군치의 48.5% 및 25.5%로 감소되었다. 유산염의 농도는 중대뇌동맥 폐쇄 1시간후에는 수술대조군치의 156.6%, 3시간에는 161.3% 그리고 5시간에는 187.9%로 증가되었다.

2) 중대뇌동맥 1시간 및 3시간 폐쇄후 2시간 재관류시 포도당함량은 수술대조군치의 552.7%, 520.0%로 각기 의의있게 증가하였으나 5시간 폐쇄후 재관류군에서는 수술대조군치의 12.7%로 감소하였고 통계처리상의 의의도 관찰되지 않았다. 유산염의 함량은 중대뇌동맥 1시간 폐쇄후 2시간 재관류시 수술대조군치의 79.8%로 의의있게 감소, 3시간 폐쇄후 2시간재관류시에는 수술대조군치의 135.5%로 의의있게 증가, 그리고 5시간 폐쇄후 2시간 재관류시는 수술대조군치의 196.0%로 증가되었다.

3) M.P.를 투여한 군에서는 중대뇌동맥을 1시간이나 3시간동안 폐쇄후 재관류시킨 군에서 포도당은

자기 수술대조군치의 3334.5%, 1187.3%로 증가되었으며, 유산염은 수술대조군치의 74.6% 및 101.2%를 보였고 5 시간동안 폐쇄후 재관류시킨 군에서 포도당 함량은 수술대조군치의 103.6%, 유산염함량은 157.2%로 증가되었다.

상기의 결과들을 미루어보아 중대뇌동맥을 1시간 내지 3시간 폐쇄후 M.P. (15mg/kg)를 투여하고 2시간 재관류시킨 실험군에서 뇌조직의 포도당함량이 의의있게 증가하고, 유산염의 함량이 의의있게 감소된 것은, 뇌허혈상태 3시간이내에 M.P.를 투여함으로써 뇌의 비가역적 손상을 방지할 수 있다는 것을 시사하여 준다. 그러나 국소적 허혈상태가 발생하면 측부순환으로 공급된 포도당의 혐기성대사가 우세하여 유산염이 증가되어 뇌조직을 산성화시키고 이로 인하여 lysosome으로 부터 가수분해효소가 증가하여 뇌세포내 구조물들은 자가파괴되고 건축의 미세동맥들의 내경이 더욱 확장하여 두개내압을 더욱 상승시키게 되고 뇌혈류량도 더욱 감소되어 허혈성 뇌부종이 더 악화되어 치명상태에 이르게 된다. 그러므로 향후 중대뇌동맥 폐쇄후 M.P.의 효과는 중대뇌동맥영역 이외의 뇌조직내 대사물의 생화학적 분석 및 병리학적분석 그리고 측부순환을 통한 혈류량의 변화등이 더 연구, 평가되어야 할 것으로 시사된다.

REFERENCES

- 1) Soloway, Nadel W, Albin MS, et al : *The effect of hyperventilation on subsequent cerebral infarction*. *Anesthesiology* 29 : 975-980, 1968.
- 2) Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, et al : *Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia*. *Stroke* 5 : 1-7, 1974.
- 3) Schumer W, Nyhus LM : *Corticosteroid effect on biochemical parameters of human oligemic shock*. *Arch Surg* 100 : 405-408, 1970.
- 4) Bangham AD, Standish MM, Weissman G : *The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations*. *J Mol Biol* 13 : 253-259, 1965.
- 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 hemodynam-*
- ic 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 29-39, 1972.
- 9) Gensberg MD, Mela L, Wrobel-Kuhl K, et al : *Mitochondrial metabolism following bilateral cerebral ischemia in the gerbil*. *Ann Neurol* 1 : 519-527, 1977.
- 10) Kamijyo Y, Garica JH, Cooper J : *Temporary regional cerebral ischemia in the cat. A model of hemorrhagic and subcortical infarction*. *J Neuropathol Exp Neurol* 36 : 338-350, 1977.
- 11) Olsson Y, Crowell RM, Klato I : *The blood-brain barrier to protein tracers in focal cerebral ischemia and infarction caused by occlusion in the middle cerebral artery*. *Acta Neuropathol* 18 : 89-102.
- 12) O'Brien MD, Waltz AG, Jordan M : *Ischemic cerebral edema and the blood-brain barrier*, Distributions of pertechnetate, albumin, sodium and antipyrine in brains of cats after occlusion of the middle cerebral artery. *Arch Neurol* 30 : 461-465, 1974.
- 13) Schuier FJ, Hossman KA : *Experimental brain infarcts in cats. I. Ischemic brain edema* stroke 11 : 593-601, 1980.
- 14) Fuzimoto T, Walk JT Jr, Spatz M, et al : *Pathophysiologic aspects of ischemic edema*, in Pappius HM, Feindel W (eds) : *Dynamics of Brain Edema*. Berlin/Heidelberg/New York : Springer-Verlag 171-180, 1976.
- 15) Lowry Oh, Passonneau JV, Hasselberger FX, Schulz DW et al : *Effect of Ischemia on K⁺ own Substrates and Cofactors of the Glycolytic Pathway in Brain*. *J Biol Chem* 239 : 18-30, 1964.
- 16) Kyu Man Shin, Sung Hak Kim : *A study of*

- Effect of Mannitol and Methylprednisolone in Experimental Cerebral Infarction. The Ewaha Medical Journal* 8; 3: 191-199, 1985
- 17) 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* 34 : 477-487, 1971.
 - 18) 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* 56 : 838-844, 1982.
 - 19) Laha PK, Dujovny M, Barrionuevo PJ, Decastro SC, Hellstrom HR, and Maroon JC. *Protective effects of methylprednisolone and dimethylsulfoxide in experimental middle cerebral artery embolectomy. J Neurosurg* 49 : 508-516, 1978.
 - 20) Bremer AM, Yamada K, West CR : *Ischemic cerebral edema in primates : Effects of acetazolamide, phenytion, sorbitol, dexamethasone and methylprednisolone on brain water and electrolytes. Neurosurgery* 6 ; 2 : 149-154, 1980.
 - 21) Donley RF, Sundt TM Jr : *The effect of dexamethasone on the edema of focal cerebral ischemia. Stroke* 4 : 148-155, 1973.
 - 22) Rall TW, Sutherland EW : *Adenyl cyclase : II. The enzymatically formation of adenosine 3', 5' - phosphate and inorganic pyrophosphate from adenosine triphosphate. J Biol Chem* 237 : 1228 - 1232, 1962.
 - 23) Appleman MM, Belocopitow E, Torres HW : *Factors affecting the activity of muscle glycogen Synthetase . Biochem Biophys Res Commun* 14 : 550 - 554, 1964.
 - 24) Huying FR, Larnier J : *On the mechanism of action of adenosine 3', 5' -cyclophosphate. Proc Natl Acad Sci* 56 : 647-653, 1966.
 - 25) Stone DB, Mansour TE : *Phosphofructokinase from the liver fluke Fasciola hepatica : I. Activation by adenosine 3', 5' -phosphate and by serotonin . Mol Pharmacol* 3 : 161-176, 1967.
 - 26) Mansour TE : *Phosphofructokinase, in Horecker BL, Stadtman ER (eds) : Current Topics in Cellular Regulation. New York, Academic Press* 5 : 1-46, 1972.
 - 27) Kogure K, Busto R, Scheinberg P, et al : *Energy metabolites and water content in rat brain during the early stage of development of cerebral infarction. Brain* 97 : 103-114, 1974.
 - 28) DC Dusc, C, Wattiaux R : *Functions of lysosomes. Ann Rev physiol* 28 : 435-492, 1966.
 - 29) Myers RE, Yamaguchi M *Effects of serum glucose concentration on brain response to circulatory arrest. J Neuropath Exp Neurol* 35 : 301, 1976.