과혈당유발 불완전 뇌허혈-재관류 고양이에서 Nimodipine의 효과: 생체내 ^{31}P 자기공명분석법을 이용한 연구

울산대학교 의과대학 마취과학교실

박 평 환 · 이 유 미 · 최 종 무

= Abstract =

Effect of Nimodipine on Incomplete Global Cerebral Ischemia-Reperfusion with prior Hyperglycemia: in vivo ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopic Study in Cats

Pyung Hwan Park, M.D., Yu Mee Lee, M.D. and Jong Moo Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, University of Ulsan, Korea

In vivo ^{31}P magnetic resonance spectroscopy (MRS) was used to evaluate the effect of nimodipine on changes of $[\text{H}^+]$ (pH) and the ratio of $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ in cats subjected to an incomplete global cerebral ischemia-reperfusion under the pretreated condition of hyperglycemia.

Animals were subjected to a transient (18 minutes) incomplete global cerebral ischemia: the systemic arterial hypotension was induced, and immediately followed by the bilateral carotid artery ligation.

Twenty cats were divided into 3 groups: for group 1 (control), 7 cats were employed for a control group; for group 2 (hyperglycemia), 7 cats were a hyperglycemia group with infusion of 50% glucose prior to ischemia; for group 3 (Nimodipine), 6 cats were infused with 50% glucose prior to ischemia, and nimodipine after ischemia. The time course of changes in pH and $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ was monitored before, during and after ischemia.

The pH decreased immediately after ischemia in all three groups. After the reperfusion was made, the values of the pH did not return to the baseline value for the group 2 (hyperglycemia) and 3 (nimodipine), in contrary to the group 1 (control). The ratio of $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ was dropped to 20% of the baseline value after ischemia in all three groups. The value was recovered progressively during reperfusion period for group 1 (control), whereas for group 2 (hyperglycemia) and group 3 (Nimodipine) the values were remained depressed.

The results suggest that the condition of hyperglycemia induced by the infusion of 50% glucose prior to the incomplete global cerebral ischemia-reperfusion, may deteriorate the cerebral ischemia and the infusion of nimodipine during ischemia-reperfusion has no beneficial effects to improve the cerebral acidosis and the metabolic recovery.

Key Words : Cerebral ischemia, Hyperglycemia, Nimodipine

*본 논문은 아산생명과학연구소의 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

서 론

실험 방법

뇌허혈 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치는 요인 중 과혈당(hyperglycemia)은 최근에 상당한 관심을 끌고있다. Myers 등¹⁾은 뇌허혈(global cerebral ischemia) 유발전에 과혈당이 있으면 신경결손과 신경병리의 이상조건이 더욱 심하게 나타남을 보고한 바 있으며 Welsh 등²⁾, Rehncrona 등^{3,4)}은 완전 뇌허혈(complete global cerebral ischemia)전 과혈당은 뇌허혈후의 뇌관류장애와 뇌에서의 ATP, PCr(phosphocreatinine)치의 회복손상, 또한 유산치의 축적증가를 초래함을 보고하고 있다.

상기와 같은 뇌허혈에서의 결과와 같이 국소 뇌허혈(focal cerebral ischemia)에서도 또한 과혈당의 효과가 밝혀진 바 있다. 즉 Marsh 등⁵⁾은 중뇌동맥(middle cerebral artery) 폐색을 이용한 원숭이의 국소 뇌허혈 모델에서 과혈당이 뇌의 pH를 감소시켰음을 보고한 바 있으며, Nedergaard 등⁶⁾은 일시적인 중뇌동맥 폐색으로 과혈당이 신경손상을 뇌경색으로 변화시켰음을 보고했다. 또한 과혈당유발 뇌허혈시 뇌부종은 심해됨이 보고된 바도 있다⁷⁾. 불완전 뇌허혈(incomplete global cerebral ischemia)은 완전 뇌허혈에 비해 지속적인 혈당의 운반으로 보다 심한 뇌산증과 조직손상을 초래하리라 예상하고 있으나 아직 여기에 대한 체계적인 연구는 없다.

뇌허혈에서 칼슘차단제의 유용한 효과는 동물실험 및 임상연구에서 보고된 바 있다^{8,9,10)}. 그중 nimodipine 이 뇌허혈에 미치는 효과의 기전은 아직까지 불분명하다. 뇌혈류량의 증가, 세포내로의 칼슘이동 차단, 세포내 산증의 방지 등이 거론되고 있다. 그러나 과혈당 유발 뇌허혈 모델에서 nimodipine이 뇌조직내 고에너지 인 대사물질 Pi(inorganic phosphate), PCr, ATP와 pH에 미치는 효과를 연구한 보고는 없다. 이에 저자는 과혈당을 유발한 후 불완전 뇌허혈-재관류시킨 고양이 모델에서 칼슘통로 차단제인 nimodipine을 투여하여 뇌조직내 Pi, PCr, ATP 및 pH에 미치는 효과를 ³¹P 자기공명분석법(³¹P MRS: ³¹P magnetic resonance spectroscopy)을 이용하여 실험하였기에 보고하는 바이다.

체중이 2.7 kg~4.0 kg인 고양이 20마리를 암수 구별없이 뇌허혈군(대조군), 과혈당군, nimodipine 투여군의 세군으로 나누어 실험하였다. 실험동물은 실험실 환경에 1일 이상 적응시키고 8시간 이상 금식시켰으며 마취전 처치는 하지 않았다. 폐쇄공간내의 고양이에 O₂ 4 l/min와 halothane 4.0 vol%를 30분간 흡입시켜 의식이 소실된 후 Rüsch #4.0 기관내 튜브로 기관내 삽관을 시행하여 마취를 유도하였고 동맥혈 이산화탄소분압이 32~35 mmHg, 동맥혈 산소분압이 100 mmHg 이상 유지되도록 조절호흡을 시행하였으며 이는 실험종료시까지 유지되었다. 1% Halothane-2 l/min N₂O - 1 l/min O₂를 이용하여 실험종료시까지 마취유지를 하였으며 근이완을 위하여 0.08 mg/kg의 pancuronium bromide를 사용하였다.

좌측대퇴부에 피부절개를 하여 고동맥에 20 G 카테터(Vygon leader)를 삽입하여 혈압 및 맥박수를 지속적으로 측정하였고 동맥가스분석 및 혈당측정을 위한 혈액 채취를 하였다. 고정맥에도 20 G 카테터를 삽입하여 생리식염수를 4 ml/kg/hr로 점적하였고 이는 약제 및 포도당용액 투여의 통로로도 이용되었다.

경부 중앙절개후 양측 총경동맥(common carotid artery)을 노출시켜 박리한 후 총경동맥 주위에 결찰(ligation)을 설치하여 불완전 뇌허혈을 일으킬 준비를 하였다. 상기처치가 완료된 후 동맥혈 가스분석과 혈당을 측정하고 ³¹P MRS의 측정을 위해 이중공명채표코일(double tuned surface coil)을 고양이의 전뇌(forebrain) 부분에 고정시켰고 Bruker 4.7 T/30 Biospec(Zürich, Switzerland)에 넣어 control spectrum을 측정한 후 sodium nitroprusside(Abbott, USA) 12.5 mg을 5% 포도당용액 30 ml에 희석시켜 5 µg/kg/min의 속도로 주입하여 평균동맥압이 45 mmHg에 도달하였을 때 결찰을 잡아당겨 양측 총경동맥을 폐색하여 18분간의 불완전 뇌허혈을 유발하였으며 이후 결찰을 유리하여 재관류시킨 후 2시간동안 더 실험하였다. 이때 재관류 후 수축기 혈압이 100 mmHg 이상 유지되도록 하였다.

과혈당군은 50% 포도당을 뇌허혈 유발전에 0.2 ml/min의 속도로 1.5 g/kg을 주입하였다. Nimodipine (Nimotop[®], Bayer, Germany)군은 뇌허혈 유발직후부터 0.4 µg/kg/min의 속도로 주입하기 시작하여 실험 종료시까지 지속 주입하였으며 이때 재관류 후 수축기 혈압이 100 mmHg 이상 유지되지 못하는 대상은 실험에서 제외하였다.

³¹P MRS로 뇌에너지대사 평가에 유용한 pH와 [PCr]/[Pi] 비율을 control spectrum 이후 뇌허혈 동안은 6분 간격으로 3번 측정하였으며, 재관류후 처음 30분간은 6분 간격으로 그후는 30분 간격으로 측정하였다. 본 실험의 모든 측정치는 평균치±표준오차로 표기하였고 통계학적 처리는 군내의 변화에 따른 비교는 Wilcoxon 부호와 순위검정으로, 군간의 비교는 독립적 t-검정을 시행하였으며 p값이 0.05 미만인 것을 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

대조군(control), 과혈당군, nimodipine군에서 혈당치는 Table 1. 과 같다.

기준치는 대조군 148.4±5.7 mg%, 과혈당군 149.1±13.0 mg%, nimodipine군 139.8±12.1 mg%로 각군간에 차이는 없었다. 포도당을 투여한 후 과혈당군 및 nimodipine군에서 혈당은 각각 560.7±28.1 mg%, 594.5±34.8 mg%로 증가하였으며 결찰 18분치는 각각 483.8±51.3 mg%, 428.7±18.9 mg%로 대조군 193.2±30.1 mg%에 비해 유의하게 높았으며(p<0.05) 과혈당군과 nimodipine군간에는 유의한 차이가 없었다.

재관류 30분 혈당치는 과혈당군 451.3±36.9 mg%, nimodipine군 481.2±31.7 mg%로 대조군 195.9±17.3

Table 1. Blood Glucose Data(Mean±SE)

	Control	Hyperglycemia	Nimodipine
BL	148.4± 5.7	149.1±13.0	139.8±12.1
G-BL		560.7±28.1	594.5±34.8
L18	193.2±30.1	483.8±51.3*	428.7±18.9*
R30	195.9±17.3	451.3±36.9*	481.2±31.7*

BL: Baseline G-BL: Glucose baseline

L18: Ligation 18 minutes

R30: Reperfusion 30 minutes

*: P<0.05 compared with control value

Fig. 1. Representative ³¹P spectras showing the time course of changes in ³¹P cerebral metabolites for a) Control and b) Hyperglycemia. BL: Baseline, L18: Ligation 18 minutes R30: Reperfusion 30 minutes.

mg%에 비해 유의하게 높았으며($p<0.05$) 과혈당군과 nimodipine군간에는 유의한 차이가 없었다.

Figure 1은 대조군과 과혈당군에서 실험시간대에 따라 얻어진 전형적인 ^{31}P spectra이다. 봉우리는 각각 Pi, PCr, γ -, α -, β -ATP를 나타내며 대조군에 비해 과혈당군에서는 재관류 후 $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ 가 회복되

지 않음을 보여주고 있다. pH는 세군 모두에서 뇌허혈 유발 후 기준치에 비해 유의하게 감소하였으며($p<0.05$) 대조군에서 재관류 30분 후 기준치로 회복되는 양상을 보였으나 과혈당군과 nimodipine군에서는 뇌허혈 유발 후 pH 감소가 대조군에 비해 보다 현저하였고($p<0.05$) 재관류후에는 뇌허혈시보다

Fig. 2. The time course of changes in pH during ischemia and reperfusion, demonstrating the effects of hyperglycemia and nimodipine on the recovery of cerebral acidosis. G-BL: glucose baseline, L: ligation, R: reperfusion. * $p<0.05$ compared with baseline value (# $p<0.05$ intragroup comparison), @ $p<0.05$ control vs Hyperglycemia, \$ $p<0.05$ control vs Nimodipine, x $p<0.05$ Hyperglycemia vs Nimodipine.

Fig. 3. The time course of changes in the ratio of $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ during ischemia and reperfusion, demonstrating the effects of hyperglycemia and nimodipine on the recovery of ^{31}P metabolites. * $p<0.05$ compared with baseline value (# $p<0.05$ intragroup comparison), @ $p<0.05$ control vs Hyperglycemia, \$ $p<0.05$ control vs Nimodipine, x $p<0.05$ Hyperglycemia vs Nimodipine.

더 감소하는 경향을 나타내었다. 재관류 30분후의 pH치는 nimodipine군과 과혈당군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았으나($p < 0.05$) nimodipine군과 과혈당군 간에는 유의한 차이가 없었다(Figure 2).

[PCr]/[Pi]를 기준치에 대한 백분율 변화로 나타낸 결과 대조군에서는 뇌허혈 유발 후 감소하였다가($p < 0.05$) 재관류 후 점차 회복되는 양상을 보였으나 과혈당군과 nimodipine군에서는 재관류 후에도 회복되지 않고 계속 낮은 상태를 보였다(Figure 3). 재관류 후 30분차에서 [PCr]/[Pi]는 과혈당 및 nimodipine군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p < 0.05$).

고 안

뇌허혈시 뇌의 산소대사를 측정하기 위하여 microfluorometric analysis를 이용한 방법¹¹⁾, autoradiography를 이용한 방법¹²⁾ 등이 이용되어 왔으나 이 방법들은 ^{31}P MRS와 같이 생체내에서의 변화를 실험진행과 동시에 지속적으로 관찰할 수는 없었다. ^{31}P MRS를 이용한 방법은 positron emission tomography(PET)와 함께 생체내에서 비침습적으로 조직의 산소대사를 측정할 수 있는 방법으로 대사물질인 ATP, PCr, 유산을 직접 측정할 수 있는 좋은 연구 방법으로 기대된다. 다만 현재 국내에서는 ^{31}P MRS만을 이용하기 때문에 유산, choline, aspartate 등 뇌허혈과 관련이 있다고 알려진 물질의 측정이 불가능하고 pH도 chemical shift에 의하여 계산해야 하는 제약이 따르고 있으나 현재 ^1H MRS의 프로그램을 개발하고 있으므로 향후 뇌허혈 연구에 획기적인 발전이 있으리라 기대된다.

본 실험에서 마취유도 및 유지에 증발성 마취제인 halothane을 사용하였다. Halothane이 뇌혈관을 확장시켜 두개강내압이 상승되는 효과가 있으며 동물실험에서 국소 뇌허혈을 악화시킨다는 보고도 있다¹³⁾. 그러나 McKay 등¹⁴⁾에 의하면 경동맥 수술시 halothane, enflurane 및 fentanyl+droperidol을 사용한 군에서 각 마취제가 경동맥 폐색시 뇌혈류량에 미치는 차이는 경미하다고 하였다. 또한 최근 Warner 등¹⁵⁾은 쥐의 국소 뇌허혈 모델에서 halothane이 뇌손

상을 감소시킨다고 보고하였다. 그러므로 본 실험과 같은 불완전 뇌허혈에서 halothane이 미치는 효과를 정확히 평가하기는 어려우며 앞으로의 연구과제이다.

^{31}P MRS를 이용한 본 실험결과 18분간의 불완전 뇌허혈은 pH 및 [PCr]/[Pi] 비율을 감소시켰다. pH는 재관류 후 30분만에 기준치로 돌아왔으나 [PCr]/[Pi] 비율은 재관류 후 2시간이 지나도 기준치에 미치지 못하였다. Chopp 등¹⁶⁾에 의하면 유산산증시 세포내 완충(buffering)능력이 손상되거나 초과되면 pH의 감소가 온다고 한다. 그러므로 재관류 30분후 pH가 기준치로 돌아온 것은 세포내 완충능력의 재생을 의미하며 [PCr]/[Pi] 비율이 계속 감소되어 있는 것은 무기성(anaerobic) 대사에서 호기성(aerobic) 대사로 전환이 재관류후에도 억제되어 있음을 의미한다고 할 수 있겠다. 즉 사립체(mitochondria)에서의 산소대사는 회복되지 않았음을 의미하는 것이다.

과혈당이 뇌허혈에 미치는 영향은 실험모델이 완전 뇌허혈인가, 국소 뇌허혈인가, 불완전 뇌허혈인가에 따라서 차이가 있을 수 있다. 일반적으로 완전 뇌허혈과 불완전 뇌허혈 실험모델에서는 과혈당이 신경손상을 악화시키며 저관류 상태를 심화시킨다고 알려져 있으며¹⁷⁾ 국소 뇌허혈인 경우에는 측부혈류량(collateral blood flow)에 따라 그 효과가 달라진다고 한다¹⁸⁾. ^{31}P MRS를 이용하여 과혈당이 16분간의 완전 뇌허혈 및 재관류에 미치는 영향을 연구한 Chopp 등¹⁶⁾에 의하면 과혈당이 재관류 직후 일시적으로 pH를 5.5 이하로 감소시키며 이로 인하여 조직손상이 온다고 보고한 바 있다. 불완전 뇌허혈인 경우에 대사의 기질인 포도당의 계속적인 공급으로 인하여 완전 뇌허혈에 비해 조직손상이 더 심할 것으로 생각되고 있으나 ^{31}P MRS를 이용한 체계적인 연구보고는 없다. 18분간의 불완전 뇌허혈후 재관류 모델을 이용한 본 실험에서 뇌허혈 직후부터 pH가 감소하기 시작하여 재관류후에도 계속 감소된 상태를 유지하였으며 [PCr]/[Pi] 비율도 뇌허혈 직후부터 기준치의 20%로 떨어졌으며 재관류후에도 회복되지 않았다. Smith 등¹⁹⁾에 의하면 세포내 유산치가 증가하면 세포내 pH는 이에 비례하여 감소 된다고 하며 이때 유산치가 16~20 $\mu\text{mol/g}$ 이상 되거나 pH가

5.5 이하로 감소되면 비가역적 세포손상이 온다고 한다. 또한 Kraig 등²⁰⁾에 의하면 세포내 pH가 5.30 이하일 때 허혈경색 소견을 보인다고 한다. 그러므로 본 실험에서 pH와 [PCr]/[Pi] 비율이 기준치로 회복되지 않은 것은 무기성대사 상태에서 기질인 포도당의 계속적인 공급으로 인한 유산의 축적과 이로 인하여 뇌조직내 pH가 5.30 이하로 감소되어 비가역적 세포손상이 있을 가능성이 많겠고 또한 pH 감소로 인하여 허혈부위가 경색부위로 바뀌었을 가능성도 있을 것으로 생각된다. 이와 연관되어 최근 세포내 산증이 제 이철(ferric) 이온을 제 일철(ferrous) 이온으로 환원시켜 유리산소라디칼(free oxygen radical)을 생성하여 세포막을 지질 과산화(lipid peroxidation)시켜 세포손상을 초래한다는 연구결과²¹⁾는 향후 뇌허혈의 세포손상기전 규명에 시사하는 바 크다.

뇌허혈의 병인론과 연관되어 세포내 칼슘축적이 허혈성 세포손상의 병태생리에 중요한 인자로 생각되고 있다²²⁾. 최근의 연구에 의하면 세포괴사전에 세포내 칼슘농도가 증가되므로 세포내 칼슘농도 증가는 세포손상으로 인한 결과가 아니라 세포손상의 조기현상으로 믿어진다²³⁾. Nimodipine과 같은 dihydropyridine 계통의 칼슘통로 차단제는 탈분극시 칼슘이 신경원(neuron)내로 유입되는 것을 억제할 수 있다. 그러므로 세포가 수소이온을 세포밖으로 유출시키는데 더 많은 에너지를 소비할 수 있게하여 세포내 pH 감소를 예방할 수 있다. 또한 세포내로의 칼슘유입 억제는 사립체 기능을 유지시켜 산화적대사가 지속되게하여 유산의 생성을 감소시킬 수도 있겠다²⁴⁾. Bielenberg 등⁹⁾은 칼슘통로 차단제인 emopamil을 쥐의 뇌에서 실험한 결과 허혈 후 유산의 분해가 촉진됨을 보고한 바 있으며 Heffez 등²⁵⁾은 ATP의 회복도 개선됨을 보고하고 있다. 과혈당 유발후 중뇌동맥을 폐쇄한 국소 뇌허혈 모델에서 nimodipine의 효과를 연구한 Berger 등²⁶⁾에 의하면 nimodipine은 과혈당으로 인한 조직산증을 완화시켰음을 보고하고 있으며 Barnett 등²⁷⁾도 nimodipine이 국소 허혈시 경색크기를 감소시킨다고 하였다. 그러므로 아직까지 논란의 여지는 있으나 국소 뇌허혈

시 nimodipine은 효과가 있을 것으로 생각된다. 뇌허혈시 nimodipine의 효과에 대해서도 많은 연구들이 있다. Steen 등²⁸⁾은 nimodipine이 뇌허혈후 발생하는 저관류와 신경과적 회복을 개선함을 보고한 바 있으나 Forsman 등²⁹⁾은 심정지 환자에서 nimodipine은 신경과적 예후에 별 효과가 없다고 하였다. 그러므로 뇌허혈시 nimodipine의 효과는 아직까지 논란의 대상이다.

과혈당 유발 불완전 뇌허혈 모델을 이용한 본 실험에서 nimodipine은 조직내 산증을 감소시키지 못하였을 뿐만 아니라 재관류 후에는 더 악화시키는 경향을 나타냈고 [PCr]/[Pi] 비율도 개선시키지 못하였다. 이의 이유로는 여러가지를 생각할 수 있겠으나 우선 한³⁰⁾의 연구와 같이 뇌허혈로 인하여 뇌혈관의 자율조절(autoregulation) 기능이 파괴되면 혈압의 변동에 따라 뇌혈류가 변하게 되는데 nimodipine 군에서 재관류후 혈압이 대조군, 과혈당군에 비해서 낮게 유지되었던게 하나의 원인으로 생각할 수 있겠다. 또한 Siesjö 등²²⁾에 의하면 뇌허혈시 칼슘이 세포내로 들어가는 통로가 여러군데가 있는데 뇌허혈(global cerebral ischemia), 혹은 전뇌(forebrain) 허혈에서는 NSCC(nonspecific cation channel)가 열려 칼슘이 세포내로 이동하게 되면 nimodipine 같은 dihydropyridine 계통의 칼슘통로 차단제나 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 길항제는 효과가 없다고 한다. 그러므로 본실험에서 nimodipine의 효과가 없었던 두번째 이유로는 뇌허혈이 심하여 세포내로의 칼슘이동을 효과적으로 차단할 수 없었다는 점을 생각할 수 있겠다. 세번째로 앞에 언급했듯이 과혈당으로 인하여 세포내 pH가 임계점이하로 감소되면 비가역적 세포손상이 초래된다고 한다. 그러므로 이런 심한 병리상태에서 nimodipine 투여가 효과가 없었다고 생각된다.

본 실험과 연관된 향후 연구과제는 뇌허혈시 뇌손상을 심화시키지 않는 적절한 포도당치를 정하는 것, 그리고 인슐린 치료가 효과가 있는가라는 점을 규명하는 것이 되겠다.

결 론

고양이의 과혈당유발 불완전 뇌허혈 실험모델에서 ^{31}P MRS로 nimodipine의 효과를 검증하였다. 뇌허혈전 50% 포도당을 투여한 과혈당군은 재관류 후 pH 감소와 $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ 비율이 회복되지 않아 뇌허혈을 악화시켰음을 알았으며 이때 nimodipine 투여는 pH 및 $[\text{PCr}]/[\text{Pi}]$ 비율을 개선시키는 효과가 없었다.

그러므로 임상적으로 불완전 뇌허혈 위험성이 있는 환자에서 포도당 투여는 금지해야 하겠으며 과혈당은 조절하는 것이 바람직하다. 이때 nimodipine 투여에 대하여는 더 많은 실험 및 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Myers, RE, Yamaguchi S. *Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys.* Arch Neurol 1977; 34: 65-74.
- 2) Welsh FA, Ginsberg MD, Rieder W, Budd WW. *Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. II. Regional metabolites levels.* Stroke 1980; 11: 355-63.
- 3) Rehnrcrona S, Rosen I, Siesjö BK. *Excessive cellular acidosis: an important mechanism of neuronal damage in the brain.* Acta Physiol Scand 1980; 110: 435-7.
- 4) Rehnrcrona S, Rosen I, Siesjö BK. *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. Biochemistry and neurophysiology.* J Cereb Blood Flow Metab 1981; 1: 297-311.
- 5) Marsh WR, Anderson RE, Sundt TM. *Effect of hyperglycemia on brain pH levels in areas of focal incomplete cerebral ischemia in monkeys.* J Neurosurg 1986; 65: 693-6.
- 6) Nedergaard M. *Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction.* Brain Res 1987; 408: 79-85.
- 7) Warner DS, Smith ML, Siesjö BK. *Ischemia in normo and hyperglycemic rats: effects on brain water and electrolytes.* Stroke 1987; 18: 464-71.
- 8) Bielenberg GW, Beck T, Sauer D, Burniol M, Krieglstein J. *Effect of cerebroprotective agents on cerebral blood flow and on postischemic energy metabolism in the rat brain.* J Cereb Blood Flow Metab 1987; 7: 480-8.
- 9) Bielenberg GW, Haubruck H, Krieglstein J. *Effects of calcium entry blocker emopamil on postischemic energy metabolism of the isolated perfused rat brain.* J Cereb Blood Flow Metab 1987; 7: 489-96.
- 10) Steen PA, Gisvold SE, Milde JH, Newberg LA, Scheithauer BW, Lanier WL, et al. *Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates.* Anesthesiology 1985; 62: 406-14.
- 11) Lowry OH, Passonneau JV. *A flexible system of enzymatic analysis.* Brain Res 1974; 73: 277-89.
- 12) Berger L, Hakim AM. *Nimodipine prevent hyperglycemia - induced cerebral acidosis in middle cerebral artery occluded rats.* J Cereb Blood Flow Metab 1989; 9: 58-64.
- 13) Drummond JC, Todd MM, Scheller MS, Shapiro, HM. *A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit.* Anesthesiology 1986; 65: 462-7.
- 14) McKay RD, Sundt TM, Michenfelder JD, Groner GA, Messick JM, Sharbrough FW, et al. *Internal carotid artery stump pressure and cerebral blood flow during carotid endarterectomy: modification by halothane, enflurane, and Innovar.* Anesthesiology 1976; 45: 390-9.
- 15) Warner DS, McFarlane C, Todd MM, Ludwig P, Mc Allister AM. *Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Possible influence on thermoregulation.* Anesthesiology 1993; 79(5): 985-92.
- 16) Chopp M, Friank S, Walton DR, Smith MB, Welch KMA. *Intracellular acidosis during and after cerebral ischemia: In vivo nuclear magnetic*

- resonance study of hyperglycemia in cats. Stroke* 1987; 18: 919-23.
- 17) Frederick ES, Richard JT. *Special issue: Glucose and the brain. Crit Care Med* 1992; 20: 104-14.
- 18) Marie C, Bralet J. *Blood glucose level and morphological brain damage following cerebral ischemia. Cereb & Brain Metab* 1991; 3(1): 29-38.
- 19) Smith ML, van Hamwehr R, Siesjö BK. *Changes in extra and intracellular pH in the brain during and following ischemia in hyperglycemic and in moderately hypoglycemic rats. J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 574.
- 20) Kraig RP, Chesler M. *Astrocytic acidosis in hyperglycemic and complete ischemia. J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(1): 104-14.
- 21) Rehncrona S, Hauge HN, Siesjö BK. *Enhancement of Iron-catalyzed free radical formation by acidosis in brain homogenates: Difference in effect by lactic acid and CO₂. J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 65-70.
- 22) Siesjö BK, Bengtsson F. *Calcium fluxes, calcium antagonist, and calcium - related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: A unifying hypothesis. J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 127-140.
- 23) Siesjö BK. *Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. Eur Neuro* 1990; 30 Suppl 2: 3-9; 39-41.
- 24) Hillered L, Smith ML, Siesjö BK. *Lactic acidosis and recovery of mitochondrial function following forebrain ischemia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 259-66.
- 25) Heffez DS, Passonneau JV. *Effect of nimodipine on cerebral metabolism during ischemia and recirculation in the mongolian gerbil. J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 523-8.
- 26) Berger L, Hakim AM. *Calcium channel blockers correct the acidosis in ischemic brain without altering cerebral blood flow. Stroke* 1988; 19: 1257-61.
- 27) Barnett GH, Bose B, Little JR. *Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. Stroke* 1986; 17: 884.
- 28) Steen PA, Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. *Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 38-43.
- 29) Forsman M, Aaresth HP, Nordby HK, Skulberg A, Steen PA. *Cerebral blood flow, intracranial pressure and neurologic outcome after cardiac arrest. Effects of nimodipine. Anesth Analg* 1989; 68: 436-43.
- 30) 한성민. 뇌공기색전증 고양이에서 nimodipine, phenylephrine, pentobarbital, ketamine이 뇌에너지 대사에 미치는 영향: 생체내 ³¹P 자기공명 분석법을 이용한 연구. 대한마취과학회지 1993; 26: 193-8.