Glucocorticoid의 투여가 근 수축과 근이완제의 반응에 미치는 영향

충남대학교 의과대학 마취통증의학교실

신용섭 · 손수창 · 윤석화 · 이원형 · 김윤희
윤희석 · 유용준 · 이정은

= Abstract =

The Neuromuscular Effects of Glucocorticoid Administration on the Skeletal Muscle of Rats

Yong Sup Shin, M.D., Soo Chang Son, M.D., Seok Hwa Yoon, M.D., Won Hyung Lee, M.D.
Yoon Hee Kim, M.D., Hee Suk Yoon, M.D., Yong Joon Yoo, M.D., and Jung Un Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Chungnam National University
College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: The administration of high doses of glucocorticoids can produce significant side effects including skeletal muscle atrophy, weakness and aberrant pharmacology. However, available reports have yielded conflicting results ranging from facilitatory to no change to inhibitory action of glucocorticoids on neuromuscular transmission. Also, the mechanisms for such changes are not known. Therefore, this study investigated the changes in muscle contractility and pharmacology after prednisolone administration in vivo.

Methods: With institutional approval, Sprague-Dawley rats were randomly allocated to 3 treatment groups, namely prednisolone (10 mg/kg daily for 7 days), saline control (equal volume of saline daily for 7 days) and an age-matched food-restriction group which grew at the same rate as the prednisolone group. On day 8 the rats were anesthetized, mechanically ventilated and the twitch response of the tibialis muscle to supramaximal stimulation of the sciatic nerve at 2 Hz for 2 sec every 12 sec, or at 50 or 100 Hz tetanus for 5 sec were monitored. The peak twitch and tetanic tensions were measured and tetanic fade was calculated. The cumulative dose-response curves of d-tubocurarine (d-TC) in the tibialis muscles were determined. The tibialis muscle weight relative to body weight was measured (muscle index), and the tension per unit muscle mass (i.e., specific tension) was calculated. The control and treatment groups were compared by a one way ANOVA test and $P > 0.05$ was regarded as significant.

Results: Prednisolone caused a decline in growth rate and the ED_{50} of dTC relative to saline. Food-restriction caused a decline in growth rate and an increase in muscle index relative to saline, and a decline in tension relative to prednisolone.

논문접수일 : 2002년 9월 30일

책임저자 : 신용섭, 대전광역시 중구 대사동 640, 충남대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 301-721

Tel: 042-220-7851, Fax: 042-220-7968, E-mail: ysshin@cnu.ac.kr

본 논문은 2000년도 충남대학교병원 공모과제비의 지원으로 이루어짐.

Conclusions: These results indicate that prednisolone can alter the sensitivity of skeletal muscles to dTC even without or before changes in neuromuscular contractility become apparent. Therefore, titration of doses of nondepolarizing neuromuscular blocking agents may be indicated in patients receiving glucocorticoid therapy. (*Korean J Anesthesiol* 2003; 44: 386~392)

Key Words: d-Tubocurarine; hormone; muscle relaxant; prednisolone.

서 론

Glucocorticoid를 고용량 투여하는 경우에는 근육의 위축과 약화를 초래할 수 있으며 비탈분극성 근이완제에 대한 반응을 변화시키는 등의 부작용을 나타낼 수 있다.¹⁻⁵⁾ 그러나, glucocorticoid의 투여가 유발 근 수축력에 미치는 영향에 대하여는 근육의 종류에 따라 강화시키거나 감소시킨다는 보고와⁶⁾ 특별한 변화를 유발하지 않는다는⁷⁾ 등의 서로 다른 결과들이 보고되어 있다. 또한, 근이완제에 대한 반응도 길항시키거나⁸⁾ 증강시킨다는⁹⁾ 보고가 있는 반면에 변화를 유발하지 않는다는¹⁰⁾ 등의 다양한 보고들이 있으나 이들 결과의 차이에 대한 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다. Glucocorticoid의 투여는 신경근 전달과정에서 접합전막에서의 축진작용과 접합후막에서의 억제 효과를 나타낼 수 있다고 하였는데, 축진 효과는 glucocorticoid의 저용량에서 확실하였으며 억제 효과는 고용량에서 뚜렷하였다고 하였다.¹¹⁻¹³⁾ 그리고, 근육 수축력의 감소와 비탈분극성 근이완제에 대한 반응의 저항은 근육을 사용하지 않는 경우에서도 발생할 수 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾

본 연구에서는 중등도 용량의 prednisolone을 장기간 투여하는 경우에 prednisolone이 근육의 수축력과 근이완제에 대한 반응성에 미치는 효과에 어떠한 영향을 미치는가를 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

체중 150-200 g의 성숙된 웅성의 백서 Sprague-Dawley를 7일 동안 매일 prednisolone 10 mg/kg (P, n = 10), 생리식염수 0.5 ml 투여군(S, n = 10)과 prednisolone 투여군에 맞추어 먹이 공급을 조절한 군(FR, n = 10)의 3개의 군으로 분류하여 실험을 실시하였다. P, S군의 백서에서의 먹이 섭취는 자유롭

게 하였으며, 모든 군의 백서에서 수분 공급은 제한되지 않았다. Prednisolone은 생리식염수에 용해된 1% carboxymethylcellulose 용액에의 현탁액으로서 투여하였다. 백서의 체중을 매일 측정하고 이에 의하여 주입되는 prednisolone의 양을 결정하였다.

Prednisolone의 마지막 용량 투여 후 24시간에 pentobarbital (60 mg/kg)을 복강내 투여하여 백서를 마취하였다. 기관 절개술을 실시한 후 인공호흡기(Rodent ventilator model 683; Harvard Apparatus Inc., South Natick, USA)를 사용하여 일회환기량 10 ml/kg, 호흡수 70-80회로 동맥혈이산화탄소 분압이 30-40 mm Hg가 되도록 조절호흡을 실시하였다. 실험 동안의 백서의 마취는 pentobarbital을 투여하여 유지하였다. 직장내 온도를 측정하고 가온 lamp를 이용하여 체온을 37-38°C로 유지하도록 하였다. 약제를 주입하기 위하여 좌측 경정맥에 도관을 설치하였다.

실험 백서는 양와위에서 양측의 경골근(tibialis)의 건(tendon)을 노출시킨 후 각각 Grass FT03 force displacement transducer (Grass Medical Instrument Co., Quincy, USA)에 부착시켰으며, 간접적인 근육 자극을 위하여 대퇴부에서 양측의 좌골신경을 노출시켰다. 양측 다리를 견고하게 고정시킨 후 약 50 g의 기본 장력을 각각의 경골근의 건에 적용되도록 하였다. 극대자극(supramaximal electrical stimuli)을 12초마다 2초 간격으로 2 Hz (train of four, TOF)로 2 ms동안, 50 Hz 또는 100 Hz를 5초 동안 Grass S88 stimulator와 SIU5 stimulus isolation units (Grass Medical Instrument Co., Quincy, MA, USA)를 사용하여 좌골신경에 가하였다. 경골근의 유발 장력은 Type 7500 Linercorder (Western Graphtec, Irvine, CA, USA)에 기록하였으며 이 기록으로부터 유발최대연축(evoked peak twitch), 50 Hz와 100 Hz tetanic tension을 측정하였다(g force). 이것으로부터 각각의 specific tension을 구하였다(in g force/mg muscle).

근육 수축기능을 측정한 후 경골근의 d-tubocu-

arine에 대한 반응성을 cumulative dose-response method에 의하여 측정된 후 15-30분 동안 간접적인 TOF 자극을 계속하였다. T1의 기준치에 대한 percent 억제를 logit scale로 바꾼 후 축적 용량의 logarithm에 대하여 결정하고 linear regression analysis에 의하여 용량-반응 곡선을 안 후 각각의 근육에 대하여 d-tubocurarine의 ED₅₀을 계산하였다. T1이 기준치의 50%로 자연 회복시 에 소요되는 시간(분)과 이때에 T4의 T1에 대한 비(TOF ratio)를 계산하였다. 용량-반응 실험의 종료 후 과용량의 pentobarbital을 주입하여 백서를 죽제한 후 양측의 경골근을 절제하여 중량을 측정하였다.

모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였으며 경골근에 대한 측정치는 좌우 근육의 평균치로 하였다. 각 군에서의 유의성의 측정은 ANOVA, Turkey posthoc test와 Kruskal-Wallis ANOVA on rank를 사용하여 $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

실험기간 7일 동안의 백서의 평균 성장률은 대조군 S군의 백서에 비하여 P군, FR군에서 유의있게 작았다. Prednisolone의 성장에 대한 억제효과는 FR군과는 유의있는 차이는 없었다(Table 1).

경골근의 무게는 대조군 S군에 비하여 P군, FR군의 백서에서 작았다. 근육량지수(muscle mass index)는 prednisolone 투여군과 대조군 사이에서 유의있는 차이는 나타나지 않았다. 그러나, 이 근육량지수는 FR군에서 대조군에서 보다 유의하게 크게 나타났다(Fig. 1).

단순연축자극에 의하여 유발된 장력(evoked peak

twitch tension, Pt)은 FR군에서 대조군에 비하여 유의있게 작았으나 prednisolone군과는 유의한 차이는 나타나지 않았다. 근육량에 따른 연축반응(specific twitch tension, tension per mg muscle mass)은 각 군 사이에 유의있는 차이는 나타나지 않았다. TOF비는 각 군에서 유의있는 차이는 없었다. 50 Hz의 강직성 자극에 의하여 유발된 장력(peak 50 Hz tetanic tension)은 prednisolone 투여군에서 대조군과 FR군에 비하여 유의있게 높게 발생하였으나 S군과 FR군 사이에서는 유의있는 차이는 나타나지 않았다(Fig. 2). 50 Hz의 강직성 자극 동안의 tetanic fusion은 나타나지 않았으며 강직후 근수축 촉진(post-tetanic facilitation) 현상은 발생하였다. 즉, 유발장력은 점차 증가하였으며 자극의 5초 후에 최대로 발생하였다. Specific tetanic tension은 P군에서 가장 높았으나 각 군 사이에서 유의있는 차이는 나타나지 않았다.

유발연축장력을 대조치의 50%로 억제시키는 d-TC의 용량인 ED₅₀은 P군에서의 측정치는 $35.8 \pm 12 \mu\text{g/kg}$ 으로서 대조군($61.6 \pm 17 \mu\text{g/kg}$)에 비하여 유의있게 작았다. FR군에서의 측정치는 $52.9 \pm 15 \mu\text{g/kg}$ 로서 대조군에 비하여 유의있게 작았으나 P군과는 유의있는 차이는 나타나지 않았다. 연축 높이가 대조치의 50%로 회복되는 시간은 prednisolone 투여군에서 가장 작았으나 S군, FR군과의 차이는 없었다(Fig. 3). 이 때의 TOF비는 prednisolone 투여군에서

Table 1. The Body Growth Rate of the Rats during the 7-Day Period in the Groups

Group	Growth rate (g/day)
Prednisolone	$5.4 \pm 2.5^*$
Saline	$10.7 \pm 1.1^*$
Food restriction	$3.7 \pm 1.4^*$

Values are mean $\pm$ SD. $^*P < 0.05$ among groups with identical symbols.

Fig. 1. The wet weight relative to body weight (muscle mass index) of the tibialis cranialis muscle in the three groups. Values are mean $\pm$ SD ($^*P < 0.05$ among groups with identical symbols). The tibialis muscle mass index was higher in the FR group than in the S group. PD: prednisolone, S: saline, FR: food restricted.

Fig. 2. The evoked peak tensions generated by the tibialis muscle during stimulation at 2 Hz for 2 s (twitch tension) or 50 Hz for 5 s (titanic tension). Values are mean $\pm$ SD (*[†] $P < 0.05$ among groups with identical symbols). A. The evoked peak twitch tension was less in the FR group than in the PD or S groups. B. The evoked peak 50 Hz tension was higher in the PD group than in the S or FR groups. PD: prednisolone, S: saline, FR: food restricted.

Fig. 3. The Responses of the tibialis muscle to d-tubocurarine. Values are mean $\pm$ SD (*[†] $P < 0.05$ among groups with identical symbols). A. The 50% effective dose (ED₅₀) of d-tubocurarine was less in the PD group than in the S groups. B. The duration of the blockade did not differ among groups. PD: prednisolone, S: saline, FR: food restricted.

Fig. 4. Train-of-four (TOF) ratio at T1: 50% of baseline did not differ among groups. PD: prednisolone, S: saline, FR: food restricted.

가장 높았으나 다른 군과는 유의있는 차이는 아니었다(Fig. 4).

고 찰

본 연구에서 prednisolone의 투여는 신경근 수축에 대한 변화가 발생하기 이전이나 변화에 관계없이 근이완제에 대한 반응에 영향을 미칠 수 있다는 것을 나타내 주고 있다. 즉, prednisolone 10 mg/kg/day의 투여는 대조군에 대하여 연속자극에 대한 장력 발생을 변화시키지는 않았으며 50 Hz의 강직성 자극에 의하여 발생된 장력은 증가하였으나 대조군에 비교하여 d-tubocurarine의 ED₅₀는 감소한 소견을 나타내었다.

Prednisolone은 nonfluorinated 제제로서 mineralocorticoid 작용은 적으면서 glucocorticoid 작용은 크다. 보통 0.5-2 mg/kg/day를 투여하나 천식 지속상태(status asthmaticus)에서는 5-10 mg/kg/day의 용량을 2-3일간 투여하기도 하며 shock 상태에서는 50 mg/kg까지도 사용한다. 본 연구에서는 흡수를 지연시키기 위하여 생리식염수에 1% 수용성 carboxymethylcellulose와 혼합한 현탁액으로서 피하에 prednisolone을 투여하였다. FR군은 P군에 맞추어 사료를 공급하였으며 이는 prednisolone의 투여 후의 근육 기능의 부전이 glucocorticoid 투여 후에 발생할 수 있는 식욕부진 자체에 의한 것인가를 구별하고자 하였다. 또한, glucocorticoid의 효과는 fast-twitch 근육에서 가장 두드러지기 때문에 2% I, 66% IIa와 32% IIb 섬유형으로 이루어진 백서의 경골근을 실험 대상으로 하였다.

Glucocorticoid의 장기간 투여에 의한 부작용으로서 나타날 수 있는 근력 발생의 변화나 근이완제에 대한 변화된 반응에 대한 기전에 대하여는 정확하게 규명되어 있지 않다. 투여 용량에 따라서 glucocorticoid는 신경근 접합부에서 촉진 또는 억제 효과를 나타낼 수 있다고 알려져 있다. glucocorticoid는 choline성 신경말단으로 choline의 흡수를 증가시켜서 acetylcholine의 합성을 증강시킨다고 알려져 있다. 그러나, 저농도(0.032 mM 이하)에서는 prednisolone은 미세종판전위(miniature end plate potential, MEEP)의 회수와 진폭을 증강시켰지만 보다 고농도에서는 억제되었다는 보고도 있다.¹⁷⁾ 즉, glucocorticoid는 운동 신경의 흥분성과¹⁸⁾ acetylcholine의 분비를¹⁹⁾ 증강시킨다고 할 수 있다. 또한 glucocorticoid는 용량에 따라서 acetylcholine 수용체의 통로 열림시간(channel open time)을 감소시키고 폐쇄시간(closed time)을 증가시킨다고 보고되었으며²⁰⁾ 이와 같은 보고들이 glucocorticoid가 근육의 생리와 약제에 대한 반응을 변화시키는 기전으로서 제시되고 있다.

고용량 glucocorticoid의 장기간 투여는 근육의 위축을 유발하며 특히 fast twitch fiber의 선택적인 위축을 나타내어 근육 수축력의 변화를 초래할 수 있다고 알려져 있다. Dengler 등은²¹⁾ prednisolone의 150 mg/kg의 투여는 백서에서의 in vivo 실험에서 연축 반응에 영향을 미치지 못 하였지만 in vitro 실험에서는 연축 반응에 억제 효과를 나타내었다고 하였

다. Van Wilsenburg는²²⁾ 백서의 횡격막 표본에서 소량의 prednisolone은 평균 MEEP를 증가시켰다고 보고하였으며, Dalkara 등은²³⁾ dexamethasone이 acetylcholine 분비를 증가시켜 신경근 전달을 촉진한다고 하였다. 이들 보고들에 의하면 고용량과 저용량의 glucocorticoid는 신경근 접합부에서 서로 반대되는 효과를 나타낼 수 있다는 것을 알 수 있다. 그러나, Durant 등은⁹⁾ 1-15 mg/kg의 hydrocortisone의 단시간 투여는 연축 반응의 장력 발생에 영향을 미치지 않았다고 하였다. 본 연구에서도 prednisolone 10 mg/kg의 투여는 경골근의 위축에 의한 근육량의 감소를 나타내었으나 연축 자극에 의한 의의있는 장력 발생의 변화는 나타나지 않았다. Dodd 등은⁶⁾ 백서에서 prednisolone (5 mg/kg sc for 10 days) 투여군에서 근육량은 의의있게 작았으나 발생된 장력은 비슷하였다고 하였는데 이것은 근육 중량으로 비교하였을 때는 장력은 21% 더 크게 발생하였다고 하였다. 또한 Dodd 등은⁶⁾ prednisolone의 투여가 백서의 다리 근육에서는 장력 발생을 증가시키고 횡격막에서는 감소시켰다고 하였다. 사지근육에서의 발생 장력의 증가에 대한 기전으로 근육 구조에 대한 근육 위축의 영향이라고 하였다. Lieu 등은²⁴⁾ 백서에서 prednisolone (5 mg/kg sc for 10 days) 투여 후에 횡격막과 발바닥(plantaris)의 근육에서 근원섬유와 근질(myofibrillar and sarcoplasm)의 총단백질이 소실되었다고 하였다. Dekhuijzen 등은²⁵⁾ 백서에서 4주 동안 triamcinolone 1 mg/kg 또는 prednisolone 1.25 mg/kg 또는 5 mg/kg의 근주는 횡격막의 근육 형태와 수축력에 다른 효과를 나타내었다고 보고하였다. Triamcinolone은 IIb형 근섬유 심한 위축에 의한 근육의 감소를 유발하였으며 고용량의 prednisolone은 강직장력의 감소와 횡격막 근육 bundle의 증가된 약화성(fatigability)을 유발시켰다고 하였다. 본 연구에서는 장력발생은 증가하였으나 근육 중량당 장력은 의의있는 차이는 나타나지 않았는데 이것은 투여된 glucocorticoid의 용량과 투여 기간의 차이와 함께 사용된 실험동물의 종류에 따라 근육에 대한 영향이 다르게 나타난다고 할 수 있다.

Glucocorticoid의 투여는 영양 부족에 의하여 발생되는 것과는 다른 근육의 위축을 유발할 수 있다. Dekhuijzen 등은²⁶⁾ 백서에서 triamcinolone 0.5 mg/kg/day를 6주 동안 근주한 후 횡격막에서의 중량 변화

에 의하여 발생된 변화를 비교하였는데 triamcinolone의 투여가 IIb형 근섬유의 선택적인 위축을 유발하였다고 보고하였다. 그러나, 영양 부족을 유발시킨 군에서는 triamcinolone에 의한 변화와는 완전하게 다른 형태학적 변화가 나타났으며 모든 근섬유의 위축을 유발하였다. 이와 같이 다른 형태학적 변화에도 불구하고 triamcinolone 투여군과 영양 결핍군과의 사이에 횡격막 수축력의 유의있는 차이는 없었다고 하였다. Dekhuijzen 등은²⁶⁾ 비복근(gastrocnemius)에서는 triamcinolone 투여군과 영양 결핍군과의 사이에 근수축력과 근섬유 크기에 대하여는 확실한 차이를 나타내었다고 하였다. Moore 등의⁸⁾ 연구에서도 횡격막의 크기와 수축력사이에는 유의있는 차이가 없었다고 하였다. 본 연구에서는 영양 결핍군과 비교시 prednisolone의 투여는 백서의 성장률, 단순 연속 자극에 대한 반응에 대하여는 유의있는 차이는 없었으나 50 Hz 강직성 자극에 대한 수축은 유의있게 감소한 결과를 나타내었다.

Glucocorticoid에 의하여 유발된 근위축은 fast-twitch fiber에 더 선택적으로 나타난다. 따라서 II형 근섬유의 비율이 높은 근육은 더 근위축이 발생할 수 있으며 반면에 슬와근(soleus)과 같은 주로 I형 근섬유 비율 (85% 이상)이 높은 경우에는 glucocorticoid 투여에 저항한다. 따라서 전체 근육에 대한 glucocorticoid의 효과 특이성은 각각의 근섬유의 종류와 근육내의 총 근섬유에 대한 상대적인 비율을 반영한다고 할 수 있다.

Glucocorticoid를 투여하였을 때 근이완제에 대한 반응에 미치는 효과에 관한 보고들에서 결과들이 일치하지 않는다. 즉, Parr 등은²⁷⁾ 백서의 횡격막 표본(phrenic nerve-hemidiaphragm preparation)에서 vecuronium과 betamethasone 사이의 상호작용은 근이완제에 저항한다고 하였으며, betamethasone의 첨가는 vecuronium에 대한 ED₅₀을 약 30% 증가시켰다고 하였다. 그리고, Hall은²⁸⁾ triamcinolone를 투여한(8 mg/kg/day im for 7 days) 고양이에서 d-tubocurarine에 대한 반응성이 감소하였다고 하였는데 betamethasone를 첨가하지 않은 군과 비교시 동일한 정도의 근이완을 발생시키기 위하여 2배의 d-tubocurarine이 필요하였다고 하였다. 그러나, d-tubocurarine에 대한 이런 감소된 감수성은 차단 역치 용량(threshold-blocking dose of 100µg/kg)보다 높은 농도에서 감수성이 증

가 되었다. Arts 등은¹⁹⁾ mice에서 prednisolone을 1.2 mg 정주하여 d-tubocurarine과 소량의 hemicholinium-3의 신경근차단 효과에 대한 영향은 prednisolone에 의하여 부분적으로 또는 모두 길항되었다고 하였는데 이것은 acetylcholine의 합성과 분비는 glucocorticoid에 의하여 자극되어지며, 이로 인하여 증가된 휴지기 활동과 신경자극에 의한 보다 많은 acetylcholine 분비를 유발한다는 가설과 일치하는 결과를 나타내었다. 이와 같은 상호 작용에 대한 기전에 대하여는 명료하게 알려지지 않는으나 신경근 접합부의 신경말단에서 glucocorticoid의 촉진 작용으로서 증가된 acetylcholine의 합성과 분비로 인하여 비탈분극성 근이완제의 작용을 감소시킨다고 할 수 있다. 반면에, Schwarz 등은¹⁰⁾ 단시간 투여된 glucocorticoid는 비탈분극성 근이완제의 효과를 증강시키거나 길항시키지는 않는다고 하였다. 그러나, 단시간 투여된 glucocorticoid가 근이완 효과를 항진시킨다는 보고도 있다. Durant 등은⁹⁾ 고양이에서 hydrocortisone 7-15 mg/kg의 정주는 pancuronium에 의한 근이완 효과를 유의있게 증강시켰다고 하였는데 hydrocortisone의 억제 효과는 처치 용량에서는 상당한 효과를 나타낼 것이라고 하였다. Leeuwien 등은²⁹⁾ 백서의 경골근 표본을 이용한 체내 실험에서 d-tubocurarine의 차단 효과는 prednisone에 의하여 길항되지 않았다고 하였다. 본 연구에서는 prednisolone 투여군에서 대조군에 비하여 ED₅₀의 유의있는 감소를 나타내어 고용량의 glucocorticoid의 투여는 근이완제에 대한 반응의 변화를 초래한다는 것을 보여주고 있다.

그러므로 고용량의 glucocorticoid를 투여 받고 있는 환자에서 근이완제를 사용하는 경우에는 신경근 감시를 실시하면서 근이완제 투여 용량의 적정성을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Marle WV, Woods KL: Acute hydrocortisone myopathy. BMJ 1980; 281: 871-3.
2. Williams TJ, OHehir RE, Czarny D, Horne M, Bowes G: Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 460-3.
3. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman J: Acute myopathy during treatment of

- status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102: 510-4.
4. Falduto MT, Czerwinski SM, Hickson R: Glucocorticoid-induced muscle atrophy prevention by exercise in fast-twitch fibers. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1058-62.
5. Nava S, Gayan-Ramirez G, Rollier H, Bisschop A, Dom R, de Bock V, et al: Effects of acute steroid administration on ventilatory and peripheral muscles in rats. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 1888-96.
6. Dodd SL, Powers SK, Vrabas IS, Eason JM: Interaction of glucocorticoids and activity patterns affect muscle function. *Muscle Nerve* 1995; 18: 190-5.
7. Lewis MI, Monn SA, Sieck GC: Effect of corticosteroids on diaphragm fatigue, SDH activity and muscle fiber size. *J Appl Physiol* 1992; 72: 293-301.
8. Moore BJ, Miller MJ, Feldman HA: Diaphragm atrophy and weakness in cortisone-treated rats. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2420-6.
9. Durant NN, Briscoe JR, Katz RL: The effects of acute and chronic hydrocortisone treatment on neuromuscular blockade in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1984; 61: 144-50.
10. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Silverberg PA: Acute steroid therapy does not alter nondepolarizing muscle relaxant effects in humans. *Anesthesiology* 1986; 65: 326-7.
11. Robinson BJ, Lee E, Rees D, Purdie GL, Galletly DC: Betamethasone-induced resistance to neuromuscular blockade: A comparison of atracurium and vecuronium in vitro. *Anesth Analg* 1992; 74: 762-5.
12. Van Balkom RHH, Dekhuijzen PNR, Folgering HTM, Veerkamp JH, Fransen JAM, Van Herwaarden CLA: Effects of long-term low-dose methylprednisolone on rat diaphragm function and structure. *Muscle Nerve* 1997; 20: 983-90.
13. Sieck GC, Van Balkom RHH, Prakash YS, Zhan WZ, Dekhuijzen PNR: Corticosteroid effects on diaphragm neuromuscular junctions. *J Appl Physiol* 1999; 86: 114-22.
14. Hundal HS, Babij P, Watt PW, Ward MR, Rennie MJ: Glutamine transport and metabolism in denervated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1990; 259: E148-54.
15. Parry-Billings M, Leighton B, Dimitriadis GD, Bond J, Newsholme EA: Effects of physiological and pathological levels of glucocorticoids on skeletal muscle glutamine metabolism in the rat. *Biochemical Pharmacology* 1990; 40: 1145-8.
16. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Stevens MB: Catabolic effects of high-dose corticosteroids persist despite therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 1113-7.
17. Rannels SR, Jefferson LS: Effects of glucocorticoids on muscle protein turnover in perfused rat hemi-corpus. *Am J Physiol* 1980; 238: E564-72.
18. Riker WF Jr, Baker T, Okamoto M: Glucocorticoids and mammalian motor nerve excitability. *Arch Neurol* 1975; 32: 688-94.
19. Arts WF, Oosterhuis HJ: Long-term effect of glucocorticosteroids on neuromuscular blocking in mice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1977; 40: 675-7.
20. Bouzat C, Barrantes FJ: Hydrocortisone and 11-desoxycortisone modify acetylcholine receptor channel gating. *Neuroreport* 1993; 4: 143-6.
21. Dengler R, Rudel R, Waelas J, Bimberger: Corticosteroids and neuromuscular transmission: Electrophysiological investigation of the effects of prednisolone on normal and anticholinesterase-treated neuromuscular junction. *Pflugers Archiv* 1979; 380: 145-51.
22. Van Wilgenburg H: The effect of prednisolone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *European J Pharmacol* 1979; 55: 355-61.
23. Dalkara T, Onur R: Facilitatory effects of dexamethasone on neuromuscular transmission. *Exp Neurol* 1987; 95: 116-25.
24. Lieu FK, Powers SK, Herb RA, Criswell D, Martin D, Wood C, Stainsby W, Chen CL: Exercise and glucocorticoid-induced diaphragmatic myopathy. *J Appl Physiol* 1993; 75: 763-71.
25. Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, De Bock V, Dom R, Decramer M: Triamcinolone and prednisolone affect contractile properties and histopathology of rat diaphragm differently. *J Clin Invest* 1993; 92: 1534-42.
26. Dekhuijzen PNR, Gayan-Ramirez G, Bisschop A, De Bock V, Dom R, Decramer M: Corticosteroid treatment and nutritional deprivation cause a different pattern of atrophy in rat diaphragm. *J Appl Physiol* 1995; 78: 629-37.
27. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC: Interaction between betamethasone and vecuronium. *Br J Anaesth* 1991; 67: 447-51.
28. Hall ED, Baker T, Riker WF: Glucocorticoid preservation of motor nerve function during early degeneration. *Ann Neurol* 1977; 1: 263-9.
29. Leeuw RS, Wolters ECMJ: Effects of corticosteroids on sciatic nerve-tibialis anterior muscle of rats treated with hemicholinium-3. *Neurology* 1977; 27: 171-7.