¹H-NMR Spectroscopy를 이용한 토끼 뇌에서의 Thiopental Sodium과 Propofol 마취 시의 신경생체화학물질의 비교

대구가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실, *의공학교실, † 경북대학교 의과대학 마취과학교실

박찬홍 · 김봉일 · 이정훈 · 정진용 · 김종기* · 박진웅†

In vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Based Study of Metabolic Changes in Rabbit Brain under Intravenous Anesthesia with Thiopental Sodium and Propofol

Chan Hong Park, M.D., Bong Il Kim, M.D., Jung Hun Lee, M.D., Jin Yong Chung, M.D., Jong Ki Kim, Ph.D.*, and Jin Woong Park, M.D.

Departments of Anesthesiology and Pain Medicine and *Biomedical Engineering, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, † Department of Anesthesiology and Pain Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Background: It is well known that both thiopental sodium and propofol reduce the cerebral metabolic rate. The author investigated whether these drugs have similar effects on neurobiochemical compounds by using ¹H-NMR, which enables noninvasive in vivo measurements of brain biochemistry.

Methods: Six healthy white New Zealand rabbits (2.5-3.0 kg) were studied. A marginal ear vein was punctured for continuous intravenous infusion. Spontaneous breathing was maintained during the anesthesia. Neurobiochemical compounds such as N-acetylaspartate (NAA), choline-containing compounds (Cho), creatine plus phosphocreatine (Cr), myoinositol (MI), and lactate were examined at 30, 45 and 60 min during intravenous anesthesia induced with thiopental sodium (n = 3) and propofol (n = 3).

Results: The signals of NAA, Cho, Cr and MI were unchanged during thiopental anesthesia, but the NAA signal was reduced at 45 and 60 min, and that of Cr was reduced from 30 min until the end of the propofol anesthesia. The Cho signal was increased at 45 and 60 min during propofol anesthesia. Thiopental sodium signal were detected through the study, but propofol was detected only at 30 min. On comparing metabolic ratios in the two groups, the ratio of NAA/Cr was reduced and those of Cho/Cr and MI/Cr were higher in propofol group than in the thiopental sodium group.

Conclusions: Our results suggest that thiopental sodium has a cerebral protective function. However, further study is needed upon the cerebral protective function of propofol anesthesia. Propofol is more useful for total intravenous anesthesia than thiopental sodium. (Korean J Anesthesiol 2004; 46: 218~224)

Key Words: brain, ¹H-NMR, neurobiochemical compound, propofol, rabbit, thiopental.

서 론

정맥마취는 비교적 안전하고 효과적이며 작용이 빠르기 때문에 현재 임상에서 널리 시행되어지고 있다. 정맥마취는 흔히 외래에서 간단한 수술 및 검사를 위해 사용되고 있으며, 중환자실에서는 인공호흡 시의 진정을 위해 또는 뇌 조

직의 보호를 위한 목적 등으로 사용되고 있으나 수술실에서는 대부분 전신마취를 위한 흡입마취 유도 시에 최면목적으로 국소마취나 부위마취 시 환자의 불안과 공포를 줄이기 위한 목적으로 사용되고 있다.^{1,2)} 마취 유지에는 여전히 흡입마취약제가 주로 사용되고 있으나 흡입마취약제는 독성과 수술실의 오염 등의 단점이 있어 일부에서는 최근에 개발된 propofol을 이용하여 마취 유도 뿐만 아니라 마취 유지도 시행하고 있다. 또한 목표농도조절 약물투여기(target control infusor)가 개발됨으로써 전정맥마취(total intravenous anesthesia)가 더욱 용이하게 시술될 수 있게 되었다.³⁻⁵⁾

수술실에서 사용되는 정맥마취약제의 종류는 다양하나 흡입마취 유도 시 최면을 위해 흔히 사용되어지는 약제는 thiopental sodium과 propofol이다. 이들 두 약제는 약제의 분

논문접수일 : 2003년 10월 15일

책임저자 : 김봉일, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6

대구가톨릭대학병원 마취통증의학과, 우편번호: 705-718

Tel: 053-650-4505, Fax: 053-650-4517

E-mail: bikim@cu.ac.kr

박사학위 논문임.

포 및 배설의 기전은 차이가 있으나 발현시간이 빠르고 작용시간이 짧으며 회복이 빠르다는 점과 심혈관계 및 호흡 기계에 미치는 영향이 유사하다고 한다. 또한 마취기전은 GABA 수용체에 작용하는 것 같다고 하며 중추신경계에서의 작용 또한 뇌혈류 및 뇌압을 감소시키고, 뇌의 산소소모율을 감소시키고, 국소허혈에 대한 뇌세포의 보호기능이 있다는 등 유사하다.^{6,7)} 그러나 전정맥마취를 시행할 시 thiopental sodium은 재분포 부위에서 혈액과 평형을 이루게 되고 약물대사 효소는 포화에 이르게 되어 비선형(Michaelis-Menten) 약물대사에 의존하게 되므로 회복이 느려져 사용하기가 어려운 반면 propofol은 대사가 빨라 쉽게 사용할 수 있다.^{8,9)} 이들 약제에 대한 마취 유도제로서의 비교에 대하여서는 연구가 활발히 진행되어있으나 뇌에서의 작용에 대한 연구는 국내에서 찾아보기가 힘들었다.

생체핵자기공명분광법(nuclear magnetic resonance spectroscopy, in vivo MRS)은 생체조직의 신진대사물을 비침습적으로 생체내에서 측정할 수 있는 유일한 방법으로써 신진대사물의 양상에 따라 뇌 신경계 질환의 임상적 진단에도 사용되고 있다.¹⁰⁾ 그러나 MRS를 이용하여 thiopental sodium을 사용한 후 뇌 조직의 신경생체화학물질(neurobiochemical compounds)의 변화를 연구한 보고는 있으나¹¹⁾ propofol을 사용한 경우에서 이들의 변화에 대한 연구는 찾아보기 힘들었다.

본 연구는 ¹H-MRS를 이용하여 토끼를 대상으로 thiopental sodium과 propofol로 마취를 시행한 후 이들 약제들에 의한 뇌 조직의 생화학적 반응의 유무와 차이를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

체중 2.5-3 kg의 건강한 토끼(New Zealand white rabbit) 6마리를 대상으로 하였으며 암수는 구별하지 않았다. 모든 토끼는 사육실에서 1-2일간 standard laboratory dieting을 하였으며 MRS 검사 전 4시간 금식을 시켰다. 자기공명촬영실(MRI실)에서 귀 연변정맥을 이용하여 정맥로를 확보한 후 무작위로 두 군으로 나누어 각각 propofol (n = 3)과 thiopental sodium (n = 3)으로 마취를 시행하였다.

Thiopental sodium으로 마취를 시행한 군은 마취 유도 시에 2 mg/kg를 정주 한 후 500 mg/kg/hr를 infusion kit (Tutodrop-2, Plasti medical, Italy)를 사용하여 지속 정주하였다. Propofol을 사용한 군에서는 마취 유도 시에 3 mg/kg를 정주한 후 200 mg/kg/hr를 infusion kit를 사용하여 지속 정주하였다. 두 군 모두 마취 유도 직후 측압위를 취하여 토끼의 기도를 유지하였으며 동공반사 및 귀에서 통증에 대한 반응이 없을 시 충분한 마취가 되었다고 판단하였다. MRS 검사를 위하여 토끼를 자체 제작한 통(cage)에 넣은 후 자

발호흡 하에서 두부를 고안된 표피코일(surface coil)로 밀착하여 감싼 후 MRI실로 이동하여 검사대에 고정하였다. 먼저 T2-weighted fast spin echo (FSE, TR/TE: 3500/85 ms) 자기공명영상법으로 토끼 뇌에 대한 scout 영상을 axial plane에서 얻은 후 MRS 신호획득은 단일 복셀(single voxel) STEAM (TR/TE: 2,000/30 ms) 혹은 PRESS (TR/TE: 2,000/288 ms) 방법으로 전체 뇌 조직 중에서 영역으로 설정된 단일검사부위(통상 12 × 10 × 10 mm)에서 마취시작 30분부터 1시간까지 시행하였다. 얻어진 신호의 분석을 위하여 the second half of spin echo를 2,048 data point를 사용하여 2,000 Hz의 spectral 폭에서 128-256회 반복 촬영하여 획득(acquisition)하였다. NMR 신호(time domain data)는 SUN workstation에서 전환하여 SAGE 소프트웨어를 사용하여 처리하였는데 4,096 point에서 0 (zero)으로 하였다. 그 후 Gaussian 지수함수(exponential function)를 곱하여 푸리에 변환(Fourier transform)한 후 위상(phase)을 보정하였으며 물 신호를 4.77 ppm으로 두어 전체 신호의 화학적 변이도(chemical shift)를 교정하였다. 기준점(baseline)은 liner tilting algorithm을 사용하여 수정하였다.

MRS검사 중 움직임이 있거나 사망한 경우 그리고 검사 직후 사망한 경우는 본 연구 대상에서 제외하였다.

결 과

측정 대상물에 대하여 정상 뇌 조직의 신진대사물 양상을 thiopental sodium과 propofol로 마취를 시행한 후 경과시간에 따라 NMR spectrum을 측정하였으며 이를 비교하였다.

Propofol 투여 후 ¹H-MR spectrum의 양상

마취약 주입 30분 후의 STEAM spectrum에서 1.3 ppm과 3.65 ppm에서 강한 신호가 관찰되었다. 이들은 propofol만의 spectrum과 비교 시에, 나타나는 신호가 동일 화학적 변이도(chemical shift)위치에서 관측되므로 propofol 신호로 간주하였다. 이때 조직 내 N-acetylaspartate (NAA)나 choline (Cho)은 비교적 변화가 없는데 반해 creatine (Cr)은 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1).

마취 후 45분 경에 측정된 spectrum에서는 propofol 신호가 관찰되지 않았다. 반면에 뇌 조직 내 NAA와 Cr은 감소하고 Cho은 증가하는 양상이 나타났다. 또한 3.56 ppm의 myo-inositol(MI)이 증가하였다(Fig. 2).

마취 1시간에서 측정된 ¹H-spectrum에서는 1.3 ppm에서 약간의 lactate의 신호가 검출되었다. 다른 뇌 조직 내 대사물은 45분 경의 spectrum과 비슷한 양상이 관찰되었다(Fig. 3).

Fig. 1. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 30 min of propofol intravenous infusion. The signal of creatine was decreased but those of NAA and Choline were not changed. The signal of propofol was observed. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Fig. 3. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 60 min of propofol intravenous infusion. The signals of Cr and NAA were decreased but those of Cho and myo-inositol were increased. The signal of lactate was detected. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Fig. 2. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 45 min of propofol intravenous infusion. The signals of Cr and NAA were decreased but those of Cho and myo-inositol were increased. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Fig. 4. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 30 min of thiopental sodium intravenous infusion. The signals of neurobiochemical compounds of brain such as Cr, NAA, and Cho were not changed. The signal of thiopental sodium was observed. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Thiopental sodium 투여 후 ^1H -NMR spectrum의 양상

마취약 투여 30분 경과 뒤에 측정된 spectrum에서는 주 뇌대사물인 NAA, Cho, Cr은 정상 뇌 조직에서와 같은 크기의 분포를 보였다(Fig. 4).

45분과 1시간에 획득한 spectrum에서는 이와 같은 양상이 그대로 지속적으로 관찰되었다. 즉 NAA, Cho, Cr은 정상적인 분포를 보였다. STEAM뿐만 아니라 중복된 short-T2 대사물을 억제하기 위해 시행한 long-TE PRESS spectrum에서도 동일한 결과가 관찰되었다(Fig. 5, 6).

또한 thiopental sodium의 신호는 실험 동안 전 과정에서 관찰되었다(Fig. 4-6).

Propofol 및 thiopental sodium으로 마취 후 뇌조직의 대사율 변화

NAA/Cr는 thiopental sodium을 사용한 경우에는 변화가 없었다. 그러나 propofol을 사용한 경우에는 45분과 60분에서 감소하였다(Table 1, 2).

Fig. 5. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 45 min of thiopental sodium intravenous infusion. The signals of neurobiochemical compounds of brain such as Cr, NAA and Cho were not changed. The signal of thiopental sodium was observed. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Fig. 6. The spectrum of rabbit brain in vivo proton MRS at 60 min of thiopental sodium intravenous infusion. The signals of neurobiochemical compounds of brain such as Cr, NAA, and Cho were not changed. The signal of thiopental sodium was observed. abb. NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Cho/Cr은 thiopental을 사용한 경우에는 30분과 45분에서는 변화가 없었으나 60분에서는 약간의 증가가 있었다. 그러나 propofol을 사용한 경우에는 45분과 60분에서 증가가 있었다(Table 1, 2).

MI/Cr은 thiopental sodium을 사용한 경우에는 45분에 약간 증가하였으나 60분에서 정상치로 회복되는 양상이 보였다. 그러나 propofol을 사용한 경우는 thiopental sodium을 사용한 경우에 비해 실험 전 과정에서 증가하였다(Table 1, 2).

Table 1. Metabolic Ratio of Rabbit Brain Tissue during Propofol Anesthesia

Metabolic ratio	Normal tissue	30 min	45 min	60 min
MI/Cr	0.60-0.80	0.89	1.17	0.94
Cho/Cr	0.80-0.93	0.95	1.34	0.95
NAA/Cr	1.17-1.41	1.32	0.77	0.89

NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

Table 2. Metabolic Ratio of Rabbit Brain Tissue during Thiopental Sodium Anesthesia

Metabolic ratio	Normal tissue	30 min	45 min	60 min
MI/Cr	0.60-0.80	0.44	1.06	0.82
Cho/Cr	0.80-0.93	0.92	0.83	1.01
NAA/Cr	1.17-1.41	1.11	1.50	1.14

NAA: N-acetylaspartate, Cr: creatine plus phosphocreatine, Cho: choline-containing compounds, MI: myo-inositol.

고 찰

본 연구에서 ^1H -MRS로 토끼의 뇌 조직을 검사한 결과 신경생체화학물질인 N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), choline (Cho), myo-inositol (MI), glutamate/glutamine (Glx) 그리고 lactate와 propofol 및 thiopental sodium 약제의 신호가 관찰되었다.

MRS를 시행하면 정상 뇌 조직에서의 NAA, Cr, Cho, 그리고 Glx 등과 같은 신경생체화학물질의 소견을 알 수 있다. 정상 뇌 조직의 MRS 소견에서는 이들 신경생체화학물질이 검출되는 화학적 변이도(chemical shift)가 일정하고 정점(peak) 높이의 양상이 일정하다. 그리고 신경생체화학물질 중 가장 중요하다고 생각되는 NAA, Cr과 Cho의 정점 높이는 NAA가 가장 높고 Cr, Cho의 순서로 나타난다. 그러므로 이들의 유무와 정점의 높이의 변화로 뇌병증(encephalopathy), Down syndrome과 같은 질병, 외상 그리고 저산소증 등의 뇌 질환을 진단하기도 한다.¹²⁾ 이러한 물질들은 측정된 절대치를 측정하기 어려우므로 비교하지 않고 상대적으로 정점의 높이로 증감을 표현하기에 본 연구에서도 이를 적용하였다. 뇌 조직 대사율은 Cr을 기준으로 NAA, Cho, 그리고 MI 등과의 비 즉 NAA/Cr, Cho/Cr 그리고 MI/Cr를 측정하며 본 연구 결과에서도 Cr, NAA, Cho 그리고 MI 등 각각의 변화로 인해 그 유의성을 증명하기가 어렵다고 생

각되나 이를 적용하였다.

NAA는 신경원의 양, 수, 기능을 잘 나타내며, 신경원 축삭돌기(neuronal axon)의 손상을 나타내는 지표이다. 또한 신경원의 완전성(neuronal integrity)을 나타낸다고 한다.¹³⁻¹⁵⁾ 본 연구 결과 propofol을 사용한 경우에는 약제주입 30분 이후부터 NAA가 감소했는데 비해 thiopental sodium을 사용한 경우에는 Lundbom 등의¹¹⁾ 결과와 같이 의미 있는 변화가 없었다. 뇌 조직 대사율의 비교에서 propofol을 사용한 경우 thiopental sodium을 사용한 경우에 비해 NAA/Cr의 감소가 있었다. 비록 propofol을 사용한 경우 Cr의 감소가 있었으나 45분과 60분에서의 NAA의 감소로 NAA/Cr이 감소되었다고 할 수 있겠다. 그러므로 propofol을 사용하는 경우가 thiopental sodium을 사용한 경우에 비해 신경원 기능의 저하를 유발시킬 가능성이 있다고 생각된다.

Cr은 뇌에서 고에너지성 phosphocreatine이 되며 이후 다시 Cr으로 환원 시 phosphatidylinositol (Pi)이 생성되는데¹⁶⁾ thiopental sodium을 사용한 경우 Siegman 등은¹⁷⁾ 고농도에서 뇌 조직에서의 phosphocreatine이 감소하기 때문에 Cr이 감소한다고 하였으나 Lundbom 등에¹¹⁾ 의하면 Cr의 변화는 없었다고 한다. 본 연구에서 propofol을 사용한 경우에서 30분 이후부터 감소되었으나 thiopental sodium을 사용한 경우에는 감소되지 않아 이에 대한 원인 규명에 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

Cho과 MI는 각각 phospholipid (lecithin, cephalin)를 생성하는데 중요하다.^{18,19)} 본 실험 결과에서 propofol을 사용한 경우에서 Cho는 45분부터 증가하였다. 반면 thiopental sodium을 사용한 경우에는 변화가 없었다. 뇌 조직의 대사율(Cho/Cr)을 비교한 결과 propofol을 사용한 경우 45분과 60분에 증가하는 양상이 나타났다. 이에 비해 thiopental을 사용한 경우에는 비록 60분에 약간의 변화가 있었으나 유의성 있는 변화는 없다고 할 수 있다. 그러므로 thiopental sodium을 사용하는 경우에서 보다 propofol을 사용할 경우에서 Cho의 증가로 보아 세포막 파괴(membrane breakdown, demyelination)의 가능성을 나타낸다고 할 수 있겠다.

MI에 관하여서는 아직 그 작용기전과 대사과정에 대하여 명확히 알려져 있지는 않으나 신경교 증식증(gliosis)이 일어나는 부위에서 증가한다고 한다. 또한 MI의 운반체인 sodium의 활성도가 증가한 경우 증가한다고 하며 MI가 Pi로 전환이 억제된 경우에도 증가된다고 한다.¹⁹⁾ 본 연구 결과 thiopental sodium을 사용한 경우에는 변화가 없었으나 propofol을 사용한 경우 MI가 증가되었다. 그리고 MI/Cr을 측정한 결과 thiopental sodium 보다 propofol을 사용한 경우에서 전 기간에서 증가되었다. 그러므로 propofol을 사용할 경우 뇌 대사기능의 억제에 의해 뇌 대사 에너지원인 Pi로의 전환이 감소되었기에 증가 양상으로 나타난 것으로 생각된다.

Glx는 뇌에서 분비되는 주된 흥분성 신경전달물질이다. Barbiturate는 주로 GABA 수용체와 결합하여 작용을 나타내지만 또한 kainate와 quisqualate 수용체 등과 같은 Glx 수용체와도 상호작용을 한다.²⁰⁾ 이때 thiopental은 세포 내 Glx의 흡수를 방해한다고 한다. 본 연구에서 thiopental sodium을 사용한 경우에서 증가 양상이 나타날 것으로 예상되었으나 이러한 소견은 보이지 않았다.

Lactate는 세포가 저산소 환경에 노출되었을 때 검출된다. 본 연구 결과 비록 MRS 검사 시 thiopental sodium을 사용한 경우와 같은 조건으로 실험하였으나 propofol을 사용한 경우에서만 1시간에서 lactate 신호가 검출되었다. Propofol을 다량 사용한 경우 lactate 증가를 억제할 수 있다고 하였지만²¹⁾ 본 연구 결과 lactate의 증가양상이 보였다. 그러나 실험 1시간 이내에 완전히 회복된 점을 고려한다면 이에 대한 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

정맥마취약제 중 thiopental sodium과 propofol은 뇌조직 보호작용이 있다. Thiopental sodium의 뇌조직 보호작용 기전은 산화질소(NO)-cGMP 체계를 방해함으로써 흥분성 전달을 억제하기 때문이며, N-methyl-D-aspartate (NMDA)와 alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)매개의 glutamate 흥분성 독성을 억제하기 때문이다. 또 다른 보호작용으로 건강한 뇌 부위의 혈관을 수축시켜 환부부위로 혈액공급을 원활하게 하는 역흡치기(inverse steal)가 일어나게 하며, 뇌압을 감소시키고 뇌 관류압을 증가시키며 리포솜막 안정, 유리가 제거되기 때문이라고도 한다. 그리고 대뇌대사가 억제되는 것은 lactate, pyruvate, phosphocreatine, ATP의 농도를 변화시키지 않으며 대뇌당대사의 진행에도 중요한 효과를 끼치지 않는다고 한다.⁸⁾ Propofol의 경우도 thiopental sodium과 같은 기전으로 작용한다고 한다.²²⁾ 본 연구 결과에서 뇌 조직에서의 신경생체화학물질의 변화를 비교한 결과 thiopental sodium으로 마취한 경우 propofol에서 보다 NAA, Cho, 그리고 Cr 등의 변화가 적었던 것으로 보아 thiopental sodium의 뇌 보호작용이 더 좋은 것으로 생각된다.

토끼의 두부에 MRS를 시행한 결과 마취약제의 신호가 측정되었다. Thiopental sodium을 사용한 경우에는 마취 후 측정을 시작한 30분부터 종료 시까지 약제의 신호가 보였으나 propofol을 사용한 경우에는 마취 후 30분에서는 약제의 신호가 관찰되었으나 그 이후에서는 관찰되지 않았다. 이것은 초기에 마취 유도를 위해 일시 주입된 약제로 인해 두 군 모두에서 30분에 약제가 관측된 것으로 생각되며 propofol의 경우에는 대사 청소율이 상대적으로 높아 혈중농도 감소가 thiopental sodium에 비해 빠르기 때문에 30분 이후에서는 약제가 관측되지 않은 것으로 생각된다.⁹⁾ 이것으로 보아 thiopental sodium의 경우 약제의 축적작용이 있다고

할 수 있겠다. 그러므로 propofol로는 전정맥마취가 가능하나 thiopental sodium의 경우 약제의 축적작용으로 인하여 전정맥마취를 시행하기가 쉽지 않다는 것을 의미하며 중환자실에서 경련증첩증(status epilepticus) 환자의 처치 시 혹은 뇌수술 후 뇌 보호를 위해 pentothalization을 시행하는 경우 사용하는 용량에 주의를 기울여야한다는 점을 의미한다고 할 수 있겠다.

본 실험에서 thiopental sodium 사용용량은 마취 유도 시에 2 mg/kg 그리고 마취 유지 시는 500 mg/kg/hr를, propofol 사용용량은 마취 유도 시에 3 mg/kg 그리고 마취 유지 시는 200 mg/kg/hr를 지속적으로 정주 하였다. Mustola 등에²³⁾ 의 하던 thiopental sodium과 propofol을 사용하여 토끼를 마취한 경우의 정향반사(righting reflex), 꼬리 검자법(tail clamping) 및 기체성 압모니아를 흡입 한 후에 나타내는 반응에 대한 ED₅₀은 각각 750 mg/hr, 300 mg/hr라고 하였다. 그러나 이러한 용량을 사용하고 MRS를 시행하였으나 자발적인 움직임과 호흡에 의한 두부의 움직임으로 검사가 불가능하여 약 두 배의 용량이 사용되었다. 본 실험상에서는 두 군 모두 마취 유도 후 정향반사가 없는 것을 확인하고 측와위를 취하였고, 동공반사 및 귀를 자극 시 통증에 대한 반응이 없을 때에 충분한 마취가 되었다고 판단하였다. 그 후 자체 제작한 아크릴 통에 넣어 배와위(prone position)를 취하였으며 토끼의 자발호흡으로도 기도가 유지되는 것을 확인한 후 MRS를 측정하였다. 그리고 MRS검사 중 사망한 경우, 검사 직후 사망하거나 1시간 이내에 회복이 되지 않은 경우는 과용량을 사용하였다고 판단하고 본 연구 대상에서 제외하였다.

본 실험상 토끼의 혈압, 맥박 그리고 체온 등의 활력증후는 MRI실의 자장 때문에 전자장계의 유입이 허용되지 않아 측정하지 못하였다. 또한 순수한 약제에 대한 뇌에서의 반응을 보기 위하여 다른 약제의 사용을 배제하였다.

결론적으로 본 연구 결과 측정된 뇌 조직 신경생체화학물질인 NAA, Cr, Cho 그리고 MI 등의 변화에서 thiopental sodium을 사용한 경우에는 변화가 없었으나 propofol을 사용한 경우 Cr, NAA, Cho 그리고 MI의 변화가 있는 것으로 나타났다. 그리고 뇌 대사율을 조사한 결과 thiopental sodium을 사용한 경우에는 변화가 없었으나 propofol을 사용한 경우 NAA/Cr, Cho/Cr 그리고 MI/Cr의 변화가 있었다. 이러한 결과로 뇌 조직보호작용은 propofol보다 thiopental sodium이 더 용이한 것으로 사료된다. 또한 propofol을 사용한 경우에는 약제의 신호가 30분에서만 나타났으나 thiopental sodium을 사용한 경우에는 전 기간동안 나타나 전정맥마취를 시행할 시 thiopental sodium을 사용하는 것 보다 propofol사용이 더 용이한 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Newman LM, McDonald SC, Wallace PGH, Ledingham IM: Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anesthesiology* 1987; 42: 929-37.
- Gelb AW, Zhang C, Henderson SM: A comparison of the cerebral protective effects of propofol, thiopental, and halothane in temporary feline focal cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1993; 76: S115.
- Kenny GNC: Practical experience with computer-controlled propofol infusion. *Semin Anesth* 1992; 11(suppl 1): 12-3.
- 대한마취과학회 교과서편집위원회: 마취과학. 제3판. 서울, 여문각. 1994, pp 77-90.
- Ravussin P, de Tribolet N: Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery; preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery* 1993; 32: 236-40.
- 윤석민: 정맥마취의 기전. In: 정맥마취. Edited by 길호영 외 10인: 서울, 군자출판사. 1998, pp 29-48.
- Warner D, Zhou J, Ramani R, Todd MM: Reversible focal ischemia in the rat: Effect of halothane, isoflurane, and methohexital anesthesia. *J cereb blood flow metab* 1991; 11: 794-802.
- 김해규: Barbiturates. In: 마취과학. Edited by 대한마취과학회: 서울, 군자출판사. 2002, pp 373-94.
- Shafer SL: Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 1993; 5(suppl 1): 14S-21S.
- Cho BY, Gil HJ, Suh TS, Shinn KS: Postmortem metabolic and morphologic alterations of the dog brain thalamus with use of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy and electron microscopy. *Invest Radiol* 1995; 30: 269-74.
- Lundbom NM, Manner T, Komu M, Peltola O, Leino KA, Kirvela OA: Barbiturate anesthesia and brain proton spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1543-6.
- Ross B, Michaelis T: Clinical application of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 1994; 10: 191-247.
- Brooks WM, Friedman SD, Gasparovic C: Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2001; 16: 149-64.
- Brooks JC, Roberts N, Kemp GJ, Gosney MA, Lye M, Whitehouse GH: A proton magnetic resonance spectroscopy study of age-related changes in frontal lobe metabolite concentrations. *Cereb Cortex* 2001; 11: 598-605.
- Gyngell ML, Els T, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA: Proton MR spectroscopy of experimental brain tumors in vivo. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60: 350-2.
- 대한임상병리학회: 임상병리학. 3판. 서울, 고려의학. 2001, pp 98-9.
- Siegmán MG, Anderson RV, Balaban RS, Ceckler TL, Clark RE, Swain JA: Barbiturates impair cerebral metabolism during hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1992; 52: 1131-6.
- Guyton AC, Hall JE: Text book of medical physiology. 10th ed. NY, WB Saunders company. 2000, pp 699-705.
- Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielson E, Farooq N, Gruetter R: In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: The

- biophysical basis of dementia. *Biophys Chem* 1997; 68: 161-72.
20. Qu H, van der Gaag M, Le Maire T, Sonnewald U: The effect of thiopental on glutamate metabolism in mouse cerebellar astrocytes in vitro. *Neurosci Lett* 2001; 304: 141-4.
21. Ishii H, Arai T, Segawa H, Morikawa S, Inubushi T, Fukuda K: Effects of propofol on lactate accumulation and oedema formation in focal cerebral ischaemia in hyperglycaemic rats. *Br J Anaesth* 2002; 88: 412-7.
22. 김종학: 정맥마취제. In: 마취과학. Edited by 대한마취과학회: 서울, 군자출판사. 2002, pp 395-417.
23. Mustola ST, Rorarius MG, Baer GA, Rosenberg P, Seppala T, Harmoinen A: Potency of propofol, thiopentone and ketamine at various endpoints in New Zealand White rabbits. *Lab Anim* 2000; 34: 36-45.
-