

마취제와 뇌 손상

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실 및 마취통증의학연구소

민 경 태

서 론

뇌 손상을 일으키는 원인과 그 정도는 다양하며 과정도 매우 역동적인 진행을 통해서 나타난다. 여기에는 순차적이고 동시에 병행적인 여러가지 기전들이 함께 관여하는 복잡한 과정이 포함된다. 뇌 손상에 대한 보호제에 대한 연구는 마취제가 시발점이 되었으나, 지난 10여년에 걸친 *in vitro*, *in vivo* 실험 연구 결과에서 마취제들은 뇌 손상에 대한 보호 효과가 있으나 임상에서는 뚜렷한 효과를 얻지 못하고 있는 실망스러운 결과들로 요약된다.^{1,2)} 연료, 점화, 산소가 불의 3요소이지만 이들 각 요소를 제거하는 방법은 화재의 원인, 종류와 정도에 따라 다른 접근방법이 동원된다. 이와 마찬가지로 마취제가 뇌 손상 기전의 과정에서 일부 긍정적인 효과를 보일 수 있지만 뇌 손상의 원인, 정도에 따라 미치는 영향이 다르거나 손상의 전 과정에 작용하지 않을 수 있다. 이런 맥락에서 뇌 보호(protectio)와 뇌 소생(resuscitatio)의 개념이 야기되었고,³⁾ 마취제의 뇌 보호 효과에 대한 평가는 긍정 또는 부정적으로 나타날 수 있다. 뇌 손상의 기전을 통해 현시점에서 얻은 지식의 결론은 역동적인 뇌 손상 과정에 대하여 다각적이고 복합적인 뇌보호 전략이 가장 이상적이라는 것이다. 그러나 다행히 수술실내에서 마취과 의사들이 직면하는 뇌 손상은 환자의 병적 상태에 따라 예측가능하고 즉각적인 치료가 가능한 경우가 비교적 많다. 마취제가 뇌 보호 효과를 나타내기 위해서는 손상의 정도가 경미한 경우와 적어도 뇌 손상이 야기되는 동안이나 이전부터 투여되어야 하며, 뇌 손상 후에 마취제가 투여 된 경우에는 효과가 확실하지 않다. 본 강의에서는 1) 신경손상의 기전, 2) 흡입마취제, 3) 정맥마취제 순으로 최근에 알려진 지식을 토대로 마취제의 뇌 보호 효과의 객관적인 정보를 제공하고자 한다.

신경손상의 기전

시간의 개념이 도입된 일차허혈손상(primary ischemic insult)과 이차허혈손상(secondary ischemic insult, reperfusion)

허혈성 손상은 허혈 그 자체(일차허혈손상)에 의해서도 나타나지만 재관류(이차허혈손상) 동안에도 나타날 수 있다. 재관류시 산소화 과정에서 조직 부종, 혈관긴축(vasospasm), 적혈구의 응집(sludging)등이 발생되고 이러한 현상들은 혈류를 감소시켜 postischemic hypoperfusion이 초래된다.⁴⁾ 즉, 어떤 원인에 의하여 일차허혈손상이 발생하면 수분 이내에 세포 내의 ATP, creatinine phosphate와 같은 에너지 원이 고갈되고, 세포의 이온항상성 유지를 위해 에너지원이 필요하던 Na^+-K^+ ATPase pump는 작동이 안되어 세포 내로 Na^+ 이온과 수분의 유입과 세포 부종이 초래되고,⁵⁾ K^+ 이온의 세포 외 유출로 세포는 탈분극된다.⁶⁾ 세포의 탈분극은 막전압 의존 Ca^{2+} 이온 수용체를 활성화시켜 세포 내 Ca^{2+} 이온을 증가시키는데,^{7,8)} 이런 변화들은 허혈이 가해진 지 불과 2-4분 만에 이루어진다.⁹⁾ 세포가 탈분극되면 glutamate과 같은 흥분성 신경전달물질들의 유리가 증가되고 glial cell에서는 glutamate uptake가 억제되어 신경연접에 작용하는 excitatory neurotransmitter들이 증가하여 excitatory postsynaptic receptor에서의 반응이 항진된다.¹⁰⁾ NMDA 수용체의 활성화가 증가 되면 세포 내로 Ca^{2+} 이온의 유입은 더욱 심해진다. 이렇게 증가된 세포 내 Ca^{2+} 이온은 phospholipase를 활성화시키고 세포막과 미토콘드리아, 세포질세망(endoplasmic reticulum, ER) 등 세포 내 구조물 막에 존재하는 phospholipid를 가수분해하여 궁극적으로 자유지방산을 유리하게 된다. 이어 재관류가 되면 이차허혈손상(secondary ischemic injury)이 발생되는데 일차허혈손상에서 나타났던 기전들과 더불어 세포 내와 미토콘드리아 내에 Ca^{2+} 이온이 증가되면 protease, lipase, endonuclease 등의 효소활동이 항진되어 세포내의 지질과, 단백질 및 핵산이 손상된다. 이 결과 free radical 생산, 막지질의 붕괴, 단백질의 용해가 초래되고 궁극적으로 세포가 사망하게 된다(Fig. 1).¹¹⁾

Fig. 2에서 보는 것같이 허혈손상의 초기에는 excitotoxicity

책임저자 : 민경태, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 우편번호: 120-140
Tel: 02-2228-2417, Fax: 02-312-7185
E-mail: ktmin501@yumc.yonsei.ac.kr

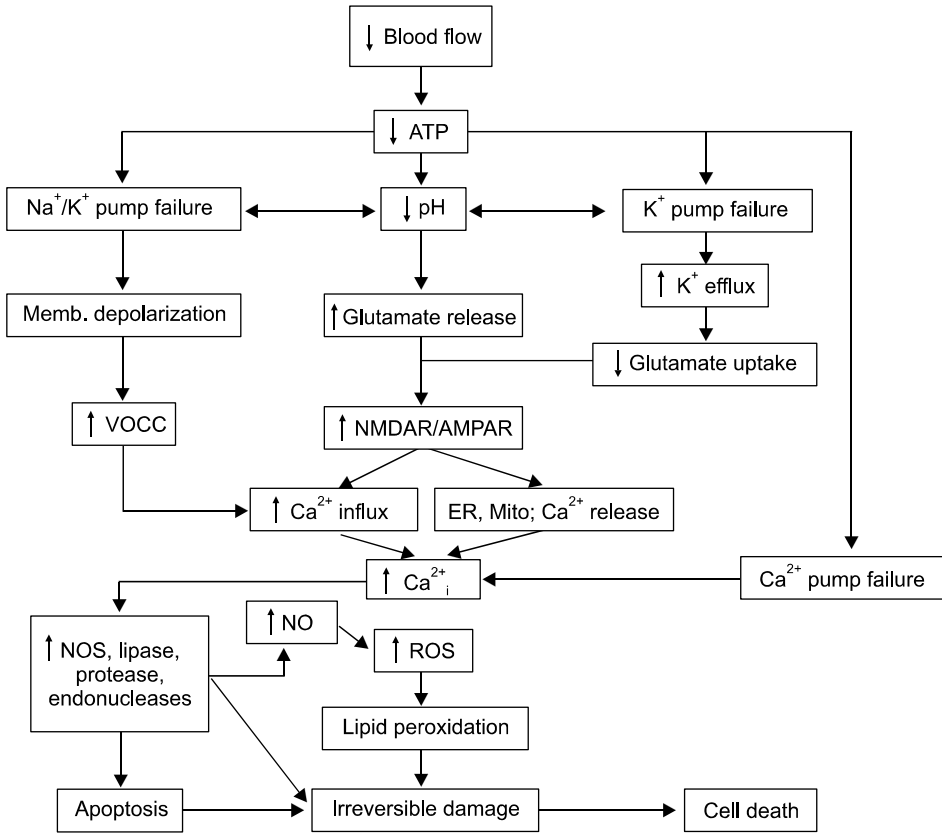


Fig. 1. Excitotoxicity cascades.

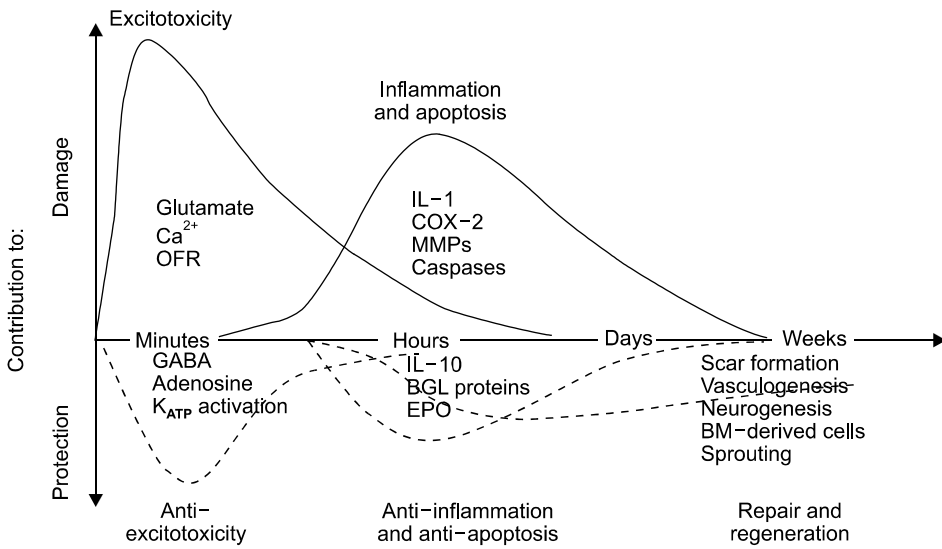


Fig. 2. A complex series of mechanisms that damage brain cells. On insult to the brain tissue, multiple mechanisms of dying and survival processes begin to operate in series and/or with parallel. Eventual fate of the brain tissue depends on the predominance of dying or survival processes. The therapeutic strategies for brain protection need multiple approaches in enhancing the survival mechanisms and avoiding the dying mechanisms according to the flow of events. BM, bone marrow; COX-2, cyclooxygenase 2; EPO, erythropoietin; IL, interleukin; MMPs, matrix metalloproteinase; OFR, oxygen free radicals.

와 이에 따른 세포 내 Ca^{2+} 이온의 증가, free radical의 생성이 중요한 기전이 되고, 후기 또는 지속적인 손상은 세포막과 미토콘드리아의 손상, 염증반응 등의 기전이 중요하게 작용하는데, 초기손상의 기전으로 생각되는 excitotoxicity는

허혈 손상 수분 내에 즉각적으로 발생하여 수시간 후에는 더 이상 작용을 하지 않아 흥분성 신경전달물질의 농도가 더 이상 증가되지 않는다. 그러나 excitotoxicity에 대한 억제력을 하여 excitatory amino acid의 증가가 나타나지 않았음에

도 불구하고 세포사는 수주 이상에 걸쳐 새로운 유전발현을 통한 역동적인 과정으로 delayed neuronal death가 지속적으로 발생한다. 이런 delayed neuronal death에는 programmed cell death라고 알려졌던 apoptosis (후술에서 apoptosis와 necrosis에 대한 새로운 개념의 정립이 됨)와 염증, 면역 반응이 중요하게 관여한다.

손상 정도에 따른 반응

허혈 손상의 정도가 미약할 경우 세포사가 나타나지 않거나 미약하게 나타나지만, 중증도의 손상으로 인하여 세포사에 이르는 과정은 역동적(dynamic)인 과정을 보인다. 우선 세포사의 형태학적 명명을 함에 있어 새로운 제시가 있었는데, 기존에 명명되었던 necrosis와 apoptosis는 세포사의 조직학적, 생화학적 지표에 따라 분류되어 진정한 뇌 손상은 necrosis를 의미하고 apoptosis는 programmed cell death로서 기능성 손실은 적은 것으로 인식된 바 있다. Necrosis는 세포막의 파괴, 세포 부종, 세포소기관의 손상, 세포내과립의 붕괴, 세포 용해 등의 양상과 함께 조직의 염증을 동반하며, apoptotic cell은 세포막이 건재하며, 세포의 축소, 핵 농축, 원형질막의 수포가 나타나며 조직의 염증은 동반되지 않는 특징이 있는 것으로 서로 독립적인 세포사의 과정을 거치는 것으로 생각되었으나 최근의 연구결과에 따르면 delayed cell death의 형태학적 분류는 혼란스럽다. Huntington's disease의 mouse

model에서 necrosis와 apoptosis 어느 것에도 해당하지 않는 세포사를 발견하였는데 이를 'paraptosis'라 명명하고 이런 세포는 유전자의 발현은 있으나 caspase에 independent하며 apoptosis에 해당하지 않는 형태를 띤다. Delayed neuronal death를 초래하는 기전에 미토콘드리아의 손상이 가장 중요하게 작용되는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 허혈 손상 후 세포 내 ATP가 고갈되고 세포 내에 reactive oxygen species (ROS), glutamate, Ca²⁺ 이온이 증가되면, 지금까지 알려진 바로는 세가지 경로, 즉, intrinsic (mitochondria mediated) pathway, extrinsic (receptor mediated), caspase independent pathway를 통하여 apoptosis가 유발된다. Intrinsic pathway는 미토콘드리아로부터 세포질 내로 유리된 cytochrome c가 특징적으로, cytochrome c는 procaspase 9을 분열시키고 활성화시킨다. 이후 궁극적으로 effector caspase인 caspase 3 (cysteiny l aspartic acid-protease 3)을 활성화시킴으로써 apoptosis를 유발시킨다. 이때 proapoptotic protein인 Bax는 cytochrome c의 유리를 촉진시키고 antiapoptotic protein인 Bcl-2와 Bcl-XL은 억제시킨다. Extrinsic pathway는 세포막의 cell death receptors에 Fas L (Fas ligand), tumor necrosis factor α (TNF α)과 같은 ligand가 결합하여 procaspase 8을 분열시키고, 연이은 효소의 분열과 활성화 과정을 거쳐 apoptosis가 진행된다. Caspase independent pathway는 미토콘드리아에서 유리된 apoptosis inducing factor (AIF), endonuclease G 등이 apoptosis를 유발시킨다(Fig. 3).¹²⁾

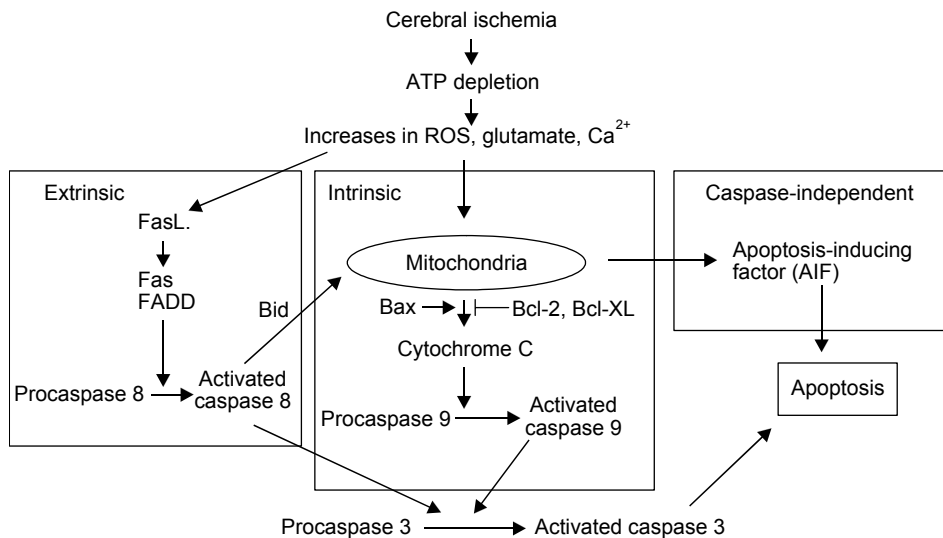


Fig. 3. Signaling pathways of apoptotic processing, including intrinsic (mitochondria-mediated), extrinsic (receptor-mediated), and caspase-independent pathways. In mitochondrial pathway, cytochrome c is released from the mitochondria into the cytoplasm when apoptotic insults occur, which forms the apoptosome containing Apaf-1 and procaspase 9 and then activate caspase 9. Caspase 3 is ultimately activated. There are some regulating proteins in releasing cytochrome c; proapoptotic proteins Bax and antiapoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-XL. In receptor-mediated pathway; binding of Fas ligand (*FasL*) to Fas, triggers the death receptor and activates caspase 8 via Fas-associated death domain protein (*FADD*). A number of different cell receptors and their ligands can be involved in this process. Activated caspase 8 then activates caspase 3 and can also interact with the intrinsic pathway by activating proapoptotic protein Bid. A caspase-independent pathway also exists in which apoptotic-inducing factor is released from the mitochondria and directly causes chromatin condensation and DNA cleavage. ROS: reactive oxygen species.

Neuronal necrosis는 더욱 심한 손상에 의해 나타나는데 일종의 passive 한 병적인 과정으로서 피할 수 없는(not programmed) 세포사로 알려져 있으나 이에 대한 반론으로 caspase와 다른 단백질 분해효소(Calpains)가 Ca^{2+} 이온에 의해 활성화되면 cathepsin 단백질이 활성화되어 세포가 파괴되므로 어느 정도 programmed process이 관여한다는 가설이 제시되었다. 또한 조직 발생과정에서 necrosis-like form의 programmed cell death가 정상적으로 나타나는 것이 확인되었다.

대사성 독극물인 antimycin A는 미토콘드리아의 호흡고리체 III (respiratory chain complex III)에 작용하여 apoptosis와 necrosis 두 형태의 형태학적, 분자생물학적 특징을 모두 보이는 세포사를 초래하는데 이를 'aponecrosis'라 명명하였으며, caspase 3 억제제는 apoptosis를 억제시키지만 necrosis를 증가시키고, antimycin A는 apoptosis와 necrosis를 증가시키지만 high dose의 antimycin A는 necrosis를 증가시킨다. 따라서 apoptosis-aponecrosis-necrosis의 세포사는 각각 공통적이고 독립적인 과정을 거쳐 나타난다.¹³⁾ 동일한 형태의 세포손상은 necrosis와 apoptosis 모두 유발할 수 있으며 어떤 형태의 세포사로 진행될 것인가 하는 것은 손상의 정도, 즉, 세포 내 ATP가 매우 중요한 요소로 작용된다.

흡입마취제

Global or focal ischemia

Global ischemia에 대하여 barbiturate의 뇌 보호 효과는 미미한 것으로 알려져 있으나, 뇌압을 감소시키고 뇌 대사-혈류량 coupling이 다른 흡입마취제에 비해 잘 유지되어 신경외과 마취에서 널리 사용되고 있는 isoflurane은 N_2O 에 비해서 신경활동과 조직학적 평가에 있어 양호한 성적을 보인다. 또한 global ischemia에 대한 이런 뇌 보호 효과는 손상 정도와 isoflurane의 농도에 따라 차이가 났는데 moderate ischemia 손상에 대하여는 0.5 및 1 MAC의 isoflurane 모두 효과가 있었으나 severe ischemia에 대하여는 0.5 MAC의 isoflurane만 효과를 보이고, N_2O 와 isoflurane을 함께 처리한 경우 isoflurane 단독에 의한 뇌 보호 효과가 감소되었다.¹⁴⁾ 손상의 정도에 따라 isoflurane의 보호효과는 차이가 났는데 hippocampus와 cortical injury 평가에서 incomplete ischemia에 대하여 isoflurane은 fentanyl이나 ketamine와 비슷하였으나 complete ischemia의 경우 isoflurane은 fentanyl이나 ketamine보다 우수한 보호효과를 보였다.¹⁵⁾ 쥐의 middle cerebral artery occlusion (MCAO)에 의한 focal ischemia 실험에서 halothane과 sevoflurane은 awake 상태에서의 손상에 비해 4일 후 평가한 infarct 크기와 신경학적 기능은 awake 상태에서 보다 호전되는 것이 관찰되었다.^{16,17)} 그러나 awake상태에서 MCAO

를 가할 때 뇌 온도가 약간 상승한 것이 관찰되었다.

Bilateral carotid artery occlusion (BCAO) global ischemia 조건 하에서 0.75 MAC의 halothane과 isoflurane은 뇌 대사량을 감소시킴으로써 미미하게나마 뇌 보호 효과가 있는 것으로 나타났고,¹⁸⁾ isoflurane, sevoflurane, halothane은 neuronal-glial 세포배양실험에서 NMDA 길항제인 MK-801 보다는 약하지만 NMDA 수용체,¹⁹⁾ AMPA 수용체에²⁰⁾ 대한 길항작용이 있을 뿐 아니라 glutamate 수용체에 의하여 세포 내로 Ca^{2+} 이온의 증가를 억제하는 작용이²¹⁾ 있으며 이런 작용은 일부 미토콘드리아 막의 탈분극을 억제하여 나타난다고 하였다. Halothane과 sevoflurane은 extracellular neuronal activity 측정을 통한 실험에서 presynaptic glutamergic transmission을 감소시키고 GABA_A 수용체에 의해 modulation되는 것이 보고되었는데²²⁾ 흡입마취제는 GABA 수용체를 직접 활성화시키지는 않으나 endogenous GABA의 작용을 항진시켜 postsynaptic neuron이 hyperpolarization되고 이런 작용은 허혈에 대한 내성을 높게 된다. 또한 hippocampal slice 실험에서는 GABA_A와 GABA_B가 동시에 항진되어야 oxygen glucose deprivation (OGD)에 대한 보호효과가 나타나는데 halothane, isoflurane, sevoflurane 등은 임상농도에서 GABA_A와 GABA_B에 대하여 항진작용이 있는 것으로 알려져 있다.²³⁾ 그러나 이런 보호기전들은 뇌 손상의 과정 중 delayed death에는 크게 기여하지 못하므로 임상평가나 손상 수주 후에 평가하는 실험 결과에서는 기대하는 보호효과가 나타나지 않았던 것 같다. Isoflurane 1.5 MAC은 MCAO 모델에서 infarct 크기는 2일까지 마취제를 주지 않았던 대조군에 비해 작았으나 14일 후의 평가 시는 차이가 없었고 단지 necrosis된 신경세포의 수가 작았으므로 흡입마취제는 뇌 허혈에 의한 손상을 예방하지는 못하고 단지 지연시킨다고 하였다.²⁴⁾

허혈 손상 후 지속적으로 발생하는 apoptosis 등 delayed death에 대한 기전이 뇌 손상에 있어 중요한 위치를 차지하고 있음이 최근에 밝혀짐에 따라 delayed death에 중요하게 관계되는 미토콘드리아의 손상에 대한 흡입마취제의 보호 효과에 관심이 집중되고 있다. Halothane (1.7-5.4%)과 isoflurane (1.1-3.3%)을 OGD 손상을 가하기 전, 중에 주입하고 2일 후 평가할 때 마취제의 농도에 비례하여 apoptosis는 감소하지만,²⁵⁾ MCAO를 이용한 focal ischemia 모델에서 infarct의 크기와 caspase-9, -3 등의 apoptosis marker를 관찰하였는데 isoflurane 1.5 MAC는 infarct에 대한 감소는 4일까지, apoptosis marker의 감소는 1일까지 나타났으나, 7일 이후에는 오히려 isoflurane군에서 caspase-9, caspase-3 등 apoptosis의 marker는 오히려 증가하였으며 isoflurane은 허혈에 의한 infarct 감소 효과가 없다고 하였다.²⁶⁾ 이와 비슷한 결과는 다른 연구에서도 나타났는데, isoflurane과 sevoflurane은 apoptosis에 대하여 각기 반대되는 작용을 보였다. ER로부터 유리된 Ca^{2+} 이온으로부터

야기되는 apoptosis 손상에 대하여 isoflurane은 apoptosis marker 인 caspase-3과 -9를 증가시키고 Bcl/Bax ratio를 낮추어 apoptosis에 의한 세포사를 약화시켰으나 sevoflurane은 apoptosis에 의한 세포사를 억제시켰다.²⁷⁾ OGD 이전, 중에 투여된 desflurane도 손상 후 14일까지 preconditioning 효과가 있음이 알려졌다.²⁸⁾ 한편 Xenon은 아직 임상에서 널리 사용되지는 않으나 새로운 primary global hypoxia 모델에서 reperfusion 후 60분부터 정맥마취제에 비해 glycerol의 농도를 감소시키고,²⁹⁾ mice MCAO 모델에서 조직학적 결과와 신경학적 결과가 N₂O보다 우수하다고 보고되었다.³⁰⁾

Ischemic preconditioning (IP)는 reperfusion injury가 발생하기 이전에 가해지는 짧은 동안의 허혈로서 뒤이은 허혈손상에 대해 내성이 증가되는 것이 알려져 있으며, 이러한 IP에 의한 내성증가의 기전에 미토콘드리아가 주로 관여된다. IP에 의해 증가된 내성에는 두 가지 종류가 알려져 있으며, 하나는 IP후 내성이 즉각적으로 증가되어 first rapid window를 제공하지만 이는 수일 동안만 지속하며, 다른 종류의 내성 증가는 IP 수시간 후부터 나타나기 시작하여 오랫동안 지속되어 delayed death에 대한 내성을 높여 second therapeutic window를 제공한다.³¹⁾ IP에 대한 반응은 기관에 따라 다른데, 심근은 비교적 빠른 IP에 반응을 보이고, 신경조직이나, 내장, 폐 등은 늦은 IP에 반응을 보인다. IP를 유발하는 인자로 허혈뿐 아니라 흡입마취제도 IP를 유발시킨다. 근래에는 anesthetic preconditioning (AP) 효과에 대한 연구가 많이 이루어지고 있으며 AP가 어떤 기전을 통하여 뇌 보호 효과를 보이는지 아직 확실하게 밝혀지지 않았지만, sevoflurane은 1-3 MAC의 농도에서 용량에 비례하여 미토콘드리아의 K_{ATP} 통로를 활성화시켜 AP에 의한 뇌보호 효과를 나타내며,³²⁾ isoflurane preconditioning은 NMDA, AMPA 등에 의해 유발된 brain slice neuronal injury를 억제하고³³⁾ MCAO 뇌 손상을 가하기 24시간 전에 halothane과 isoflurane 1 MAC의 AP는 마취제를 주지 않았던 대조군에 비해 infarct 크기를 감소시키고, isoflurane AP 24시간 후에 OGD을 가한 global ischemic injury에서는 iNOS가 항진되어 AP에 의한 뇌 보호 작용이 있음이 알려졌다.³⁴⁾ 그 외에도 흡입마취제의 AP에 의한 뇌 보호 효과기전으로는 ROS 생성, 세포 내 Ca²⁺ 이온의 증가에 의해 protein kinase를 활성화시키거나³⁵⁾ glutamate 수용체의 활성을 억제시켜서³³⁾ 나타나기도 한다.

정맥마취제

뇌 대사량의 감소가 오랫동안 barbiturate의 주된 뇌 보호 기전으로 생각되어왔다. 따라서 뇌 세포의 전기적 활동을 최대한 억제시키기 위해 뇌파 상 편평파(isoelectricity)나 burst suppression이 나타날 때까지 barbiturate를 투여하여 barbiturate

용량 titration의 지표로 사용해왔다.^{36,37)} 그러나 1990년대에 이르러, 뇌 대사의 감소가 주된 뇌 보호의 기전이 아닐 수 있다는 반론이 나타나게 되었는데 지난 30년 간의 연구 결과들은 뇌 온도, 혈당, 관류압 등 뇌 손상에 매우 밀접한 영향을 끼치는 실험 조건들이 통제되지 않은 상태에서 이루어진 것이므로 신뢰할 수 있는 결과가 되지 못한다는 것이다. 더구나 barbiturate 계열의 methohexital이 thiopental, pentobarbital에 비해 국소 허혈에 대한 보호작용이 더 크며,³⁸⁾ 뇌 파상 burst suppression을 유도하는 barbiturate 용량과 뇌파의 활동이 나타나는 sub-burst suppression 용량을 비교할 때 뇌 보호 효과의 차이가 나지 않는다는 사실은³⁹⁾ barbiturate의 뇌 보호 효과는 뇌 대사의 감소 이외 다른 기전에 의해 나타나는 것임을 시사한다. 뇌 대사의 감소 이외에도 barbiturate는 상승된 뇌압을 감소시키며, 정상 뇌 조직의 혈관을 수축하여 허혈 부위의 조직으로 혈류를 재분배시키고, 산소의 요구가 매우 증가되는 경련의 발생을 억제시키는 등의 효과가 뇌 보호 작용과 관련이 있다고 생각되었다.

Barbiturate는 in vitro, in vivo 실험에서 NMDA와 AMPA에 의한 excitotoxicity를 줄인다는 것이 입증되었고,^{40,41)} GABA_A 수용체를 활성화시켜 세포를 과분극시키고, Na⁺ 수용체와 막전압 의존 Ca²⁺ 이온 수용체의 활성을 억제시켜 세포 내 Ca²⁺ 이온의 증가를 억제한다. 이외에도 free radical scavenger의 역할을 하는 것도 보고되었다. 그러나 허혈 후 초기단계의 손상기전에서 보였던 긍정적인 barbiturate의 뇌 보호 효과가 inflammation, apoptosis, preconditioning, 미토콘드리아 손상 등이 관련된 delayed death 등의 뇌 손상에도 긍정적인 효과가 있는지는 아직 뚜렷하지 않다.

Propofol은 뇌 생리에 미치는 작용을 보면 뇌압의 감소, 뇌 혈류량의 감소, 뇌 이완 등 신경외과 마취에서 이상적인 성질을 가진 약물로서 가장 널리 사용되는 마취제의 하나이다. Propofol은 GABA_A 수용체의 항진을 통하여 postsynaptic transmission을 억제시키고, glutamate 수용체를 통한 Ca²⁺ 이온의 세포 내 유입을 억제하는 등 excitotoxicity에 의한 뇌 손상을 억제한다.⁴²⁾ 또한 propofol은 lipid peroxidation을 억제하는 작용이 있어 delayed death에 대한 작용이 있을 것이라고 기대하였다. 그러나 endothelin에 의한 뇌경색의 크기를 손상 3일 후 평가 시에는 효과가 있었으나 3주 후에는 효과가 나지 않았다.⁴³⁾ 이는 propofol은 isoflurane과 마찬가지로 허혈손상을 억제하지 못하며 단지 연장시키는 효과가 있음을 암시한다. 한편, 이와는 달리 propofol도 incomplete cerebral ischemia 손상 시 28일 후까지 caspase independent pathway를 통한 apoptosis를 억제하는 작용이 있어 뇌 보호 효과가 있다는 보고도 있다.⁴⁴⁾ 이외에도 propofol은 허혈손상시 대뇌에서의 stress hormone의 상승을 억제시키며 sevoflurane과는 달리 혈중 stress hormone의 상승도 억제시키는 작용이 있

다.⁴⁵⁾ Etomidate는 NOS를 억제시키는 작용을 통하여 오히려 미토콘드리아의 기능을 악화시킬 수 있다.⁴⁶⁾

결 론

마취제는 중추신경계 뇌손상을 유발하는 복잡한 기전에 대하여 어느 정도 영향을 미치고 있음은 틀림없는 것 같다. 다만 마취제가 임상에서 뚜렷한 뇌보호 효과를 보이기 위해서는 손상의 정도가 경미하고 손상이 가해지기 전과 손상 당시 투여가 되고 있어야 효과가 나타날 수 있다. 수술 실내에서는 신경손상은 뇌졸중이나 중추신경계 변성질환과는 달리 허혈 손상 발생의 예측이 가능하고 비교적 손상의 정도가 경미하다. 따라서 마취제를 이용한 뇌보호 효과는 뇌동맥류 수술, 내경동맥 질환, 허혈성 뇌 질환의 수술과 같은 뇌수술과, 심폐순환기를 이용한 심장 수술 등에서 도움이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Weigl M, Tenze G, Steinlechner B, Skhirtladze K, Reining G, Bernardo M, et al: A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest. *Resuscitation* 2005; 65: 21-39.
2. Baughman VL: Brain protection during neurosurgery. *Anesthesiology Clinics of North America* 2002; 20: 315-27.
3. Loughhead MG: Brain resuscitation and protection. *Med J Australia* 1988; 148: 458-66.
4. Hossmann KA, Schuier FJ: Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke* 1980; 11: 583-92.
5. Palmer GC, Palmer SJ, Christie-Pope BC, Callahan ASd, Taylor MD, Eddy LJ: Classification of ischemic-induced damage to Na⁺, K⁺-ATPase in gerbil forebrain. Modification by therapeutic agents. *Neuropharmacology* 1985; 24: 509-16.
6. Astrup J, Rehncrona S, Siesjo BK: The increase in extracellular potassium concentration in the ischemic brain in relation to the preischemic functional activity and cerebral metabolic rate. *Brain Res* 1980; 199: 161-74.
7. Siesjo BK, Bengtsson F: Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 127-40.
8. Benveniste H, Jorgensen MB, Diemer NH, Hansen AJ: Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 529-36.
9. Silver IA, Erecinska M: Intracellular and extracellular changes of [Ca²⁺] in hypoxia and ischemia in rat brain in vivo. *J Gen Physiol* 1990; 95: 837-66.
10. Vornov JJ, Coyle JT: Glutamate neurotoxicity and the inhibition

of protein synthesis in the hippocampal slice. *J Neurochem* 1991; 56: 996-1006.

11. Wilson JX, Gelb AW: Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 66-79.
12. Yakovlev AG, Faden AI: Mechanisms of neural cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004; 1: 5-16.
13. Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, et al: Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncletic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000; 182: 41-9.
14. Baughman VL, Hoffman WE, Thomas C, Albrecht RF, Miletich DJ: The interaction of nitrous oxide and isoflurane with incomplete cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1989; 70: 767-74.
15. Miura Y, Grocott HP, Bart RD, Pearlstein RD, Dexter FMD, Warner DS: Differential effects of anesthetic agents on outcome from near-complete but not incomplete global ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1998; 89: 391-400.
16. Warner DS, McFarlane C, Todd MM, Ludwig P, McAllister AM: Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology* 1993; 79: 985-92.
17. Warner DS, Ludwig PS, Pearlstein R, Brinkhous AD: Halothane reduces focal ischemic injury in the rat when brain temperature is controlled. *Anesthesiology* 1995; 82: 1237-45.
18. Nellgard B, Mackensen GB, Pineda J, Wellons JC 3rd, Pearlstein RD, Warner DS: Anesthetic effects on cerebral metabolic rate predict histologic outcome from near-complete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 2000; 93: 431-6.
19. Kudo M, Aono M, Lee Y, Massey G, Pearlstein RD, Warner DS: Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal-glia cultures. *Anesthesiology* 2001; 95: 756-65.
20. Kimbro JR, Kelly PJ, Drummond JC, Cole DJ, Patel PM: Isoflurane and pentobarbital reduce AMPA toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology* 2000; 92: 806-12.
21. Gray JJ, Bickler PE, Fahlman CS, Zhan X, Schuyler JA: Isoflurane neuroprotection in hypoxic hippocampal slice cultures involves increases in intracellular Ca²⁺ and mitogen-activated protein kinases. *Anesthesiology* 2005; 102: 606-15.
22. Stucke AG, Stuth EA, Tonkovic-Capin V, Tonkovic-Capin M, Hopp FA, Kampine JP, et al: Effects of sevoflurane on excitatory neurotransmission to medullary expiratory neurons and on phrenic nerve activity in a decerebrate dog model. *Anesthesiology* 2001; 95: 485-91.
23. Jones MV, Brooks PA, Harrison NL: Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anaesthetics. *J Physiol* 1992; 449: 279-93.
24. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Patel PM: Isoflurane delays but does not prevent cerebral

- infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology* 2000; 92: 1335-42.
25. Wise-Faberowski L, Raizada MK, Summers C: Oxygen and glucose deprivation-induced neuronal apoptosis is attenuated by halothane and isoflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 1281-7.
 26. Kawaguchi M, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ, Spurlock MP, Patel PM: Effect of isoflurane on neuronal apoptosis in rats subjected to focal cerebral ischemia. *Anesth Analg* 2004; 98: 798-805.
 27. Wei H, Kang B, Wei W, Liang G, Meng QC, Li Y, et al: Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently. *Brain Res* 2005; 1037: 139-47.
 28. Wise-Faberowski L, Raizada MK, Summers C: Desflurane and sevoflurane attenuate oxygen and glucose deprivation-induced neuronal cell death. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15: 193-9.
 29. Schmidt M, Marx T, Gloggl E, Reinelt H, Schirmer U: Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 2005; 102: 929-36.
 30. Homi HM, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, Maze M, et al: The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 2003; 99: 876-81.
 31. Perez-Pinzon MA: Neuroprotective effects of ischemic preconditioning in brain mitochondria following cerebral ischemia. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36: 323-7.
 32. Kehl F, Payne RS, Roewer N, Schurr A: Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Res* 2004; 1021: 76-81.
 33. Zheng S, Zuo Z: Isoflurane preconditioning decreases glutamate receptor overactivation-induced Purkinje neuronal injury in rat cerebellar slices. *Brain Res* 2005; 1054: 143-51.
 34. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer C, Maurer M, Waschke KF, Isaev NK, et al: Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke* 2002; 33: 1889-98.
 35. Novalija E, Kevin LG, Camara AK, Bosnjak ZI, Kampine JP, Stowe DF: Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology* 2003; 99: 421-8.
 36. Gross CE, Adams HP, Sokoll MD, Yamada T: Use of anti-coagulants, electroencephalographic monitoring, and barbiturate cerebral protection in carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 1981; 9: 1-5.
 37. Wassman H, Fromm G, Nadstawek J, Bannister C, Hartmann A, Pavlidis C: The influence of barbiturates on cerebral metabolism in patients with borderline cerebrovascular reserve during intraoperative transient carotid occlusion. *Brit J Neurosurg* 1989; 3: 429-34.
 38. Drummond JC, Cross L, Cole DJ, Patel PM: A comparison of the effect of thiopental, methohexital and pentobarbital on the extent of injury after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 1998; 86(2S): 343S.
 39. Schmid-Elsaesser R, Schroder M, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, Reulen HJ: EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerebral ischemia in the rat. *J Neurol Sci* 1999; 162: 14-9.
 40. Zhu H, Cottrell JE, Kass IS: The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate excitotoxicity. *Anesthesiology* 1997; 87: 944-51.
 41. Amakawa K, Adachi N, Liu K, Ikemune K, Fujitani T, Arai T: Effects of pre- and postischemic administration of thiopental on transmitter amino acid release and histologic outcome in gerbils. *Anesthesiology* 1996; 85: 1422-30.
 42. Ito H, Watanabe Y, Isshiki A, Uchino H: Neuroprotective properties of propofol and midazolam, but not pentobarbital, on neuronal damage induced by forebrain ischemia, based on the GABAA receptors. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 153-62.
 43. Bayona NA, Gelb AW, Jiang Z, Wilson JX, Urquhart BL, Cechetto DF: Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology* 2004; 100: 1151-9.
 44. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Pape M, Stegemann U, Kellermann K, et al: Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology* 2004; 101: 912-7.
 45. Engelhard K, Werner C, Hoffman WE, Matthes B, Blobner M, Kochs E: The effect of sevoflurane and propofol on cerebral neurotransmitter concentrations during cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 2003; 97: 1155-61.
 46. Drummond JC, McKay LD, Cole DJ, Patel PM: The role of nitric oxide synthase inhibition in the adverse effects of etomidate in the setting of focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 2005; 100: 841-6.