

## 급성 뇌 손상의 기전

연세대학교 의과대학 마취과학고실

민 경 태

Pathophysiology of Acute Brain Injury

Kyeong Tae Min, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine

본 강의에서는 여러 가지 뇌 손상 중에서 수술실 내에서 발생할 수 있는 지금까지 알려진 허혈성 뇌 손상의 기전과 또한 허혈 손상과정에서 발생하는 내인성 치유기전에 대한 최신 지견을 살펴 봄으로써 현재 시도되고 있는 뇌 허혈 손상의 예방, 또는 손상의 정도를 경감시키기 위한 치료의 기전을 이해하고 앞으로 뇌 허혈에 대한 관리 전략을 수립하는데 도움이 되기를 바란다.

### Neuronal metabolism and pathophysiology during ischemia

뇌에서의 주 에너지원은 당이다. 뇌조직에 산소량이 충분히 공급되면 당은 pyruvate로 대사가 되고, 에너지인 ATP와 NADH가 생산된다. Pyruvate는 tri-carboxylic acid(TCA) 회로를 통하여 보다 많은 NADH를 생산한다. 또한 mitochondria에서는 NADH가 NAD로 환원되는 과정을 통하여 ATP를 생산한다. NADH 한 분자는 3분자의 ATP를 생산하므로 충분히 산소가 존재할 경우 1분자의 당은 대사를 통하여 38분자의 ATP를 생산한다. 그러나 뇌로 산소가 충분히 공급되지 않는 뇌 허혈이나 무산소 상태에서는 mitochondria에서 NAD로의 환원이나 ATP의 생산이 되지 않고 대신 pyruvate는 lactate로 대사되면서 NAD와 수소이온을 생산하고 세포내 산도를 높이게 한다. 이런 혐기성 glycolysis시 1분자 당이 대사되어 2분자의 ATP만을 생산하게 되므로 신경세포의 에너지 요구량을 충족시킬 수 없게 되고 세포의 평형상

태(homeostasis)는 깨어진다. 먼저  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  exchange pump가 작동이 안되어 세포내로  $\text{Na}^+$  이온의 유입이 증가하고 세포외로  $\text{K}^+$  이온의 유출이 증가한다.  $\text{Ca}^{++}$  pump 또한 작동이 되지 않아 결국 세포내의  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  이온과 세포외액의  $\text{K}^+$  이온은 더욱 증가하고 세포의 탈분극이 일어난다. Glutamate와 같은 흥분성 아미노산의 유리가 증가되고 상황은 더욱 악화되어 세포내  $\text{Ca}^{++}$  이온이 축적된다.  $\text{Ca}^{++}$  이온은 단백질을 분해하는 protease와 phospholipase의 활성도를 높여 세포막을 망가뜨리고 여러 가지 유리 지방산들을 생성시킨다. 유리 지방산은 계속 세포막이나 세포내 구조물막의 손상을 촉진한다. 또한 유리 지방산의 한 종류인 arachidonic acid는 재산화(reoxygenation) 과정에 thromboxane이나 leukotriene, prostaglandin과 같은 bioactive 물질로 대사되어 뇌에 매우 해로운 영향을 끼치게 된다. Arachidonic acid의 분해결과 oxygen free radical이 산물로 생성되는데 이는 지질과 단백질에 손상을 입히게 된다(Fig. 1).

### Reperfusion Injury and Free radicals

#### 1) Reperfusion injury는 마른 강바닥 위에 종이 카드로 집짓기?

허혈 기간이 길어짐에 따라 강바닥에 세운 집도 점점 커지고 상당히 커진 경우 무너지기도 하지만 강에 물이 흐르기 시작하면 비로소 집은 파괴되기 시작한다.



5) ICAM-1(intracellular adhesion molecule) 이란?

저산소증 후 산소의 재공급 시 뇌혈관 내피세포의 배양에서 발현된 물질로서, 내피세포의 표면에 중성구(neutrophil) 들을 달라붙게 하여 delayed hypoperfusion injury를 야기시키는 물질로 생각된다. 또한 free radical에 의한 혈관손상은 autoregulation이 소실되어 penumbra 부위가 hyperemic 해지고 부종이 악화된다.

The Ladder of Repair

1) 정상적인 단백질 합성과정은 초기 허혈 손상 과정의 하나이다.

2) IEGs(immediate early genes; c-fos, c-jun)

Second messenger 로서 핵산과 ribosome간 정보연락을 하고 치유에 필요한 단백질 유전자의 전사 및 진이를 시작하고 조절한다.

3) 회복의 과정은 멀고도 험하다?

Heat shock protein과 같은 stress protein이 동시에

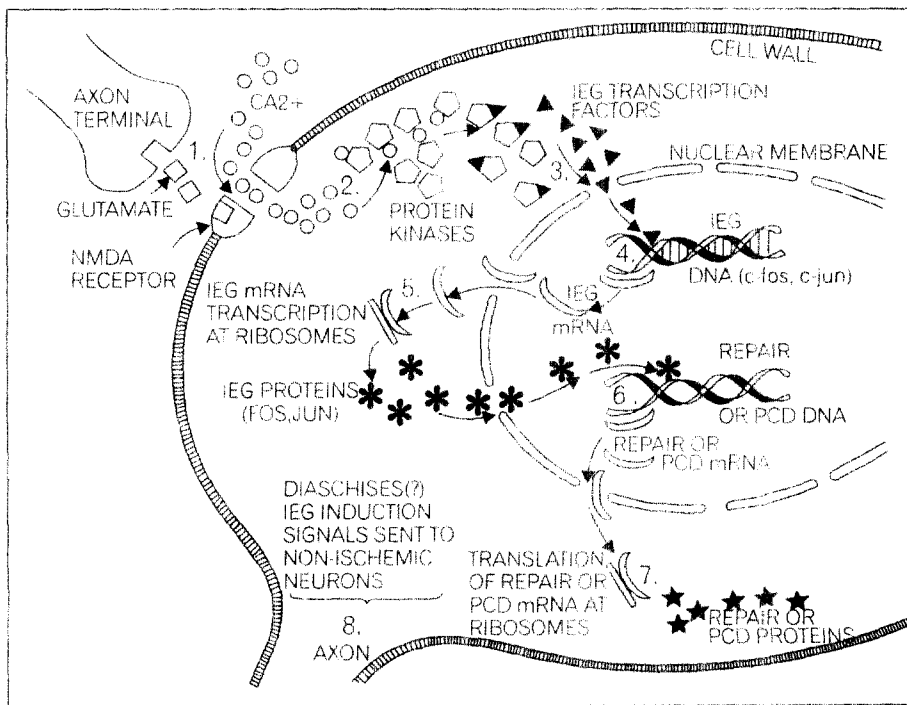


Fig. 2. Ladder of repair 및 programmed cell death

1. 허혈은 신경세포의 축삭(axon) 말단에서 glutamate를 유리시키고 NMDA receptor를 열게 하고 세포내로  $Ca^{2+}$  이온이 유입된다.
2. 세포내의 과다한  $Ca^{2+}$  이온과  $Na^+$  이온은 protein kinase를 활성화시킨다
3. IEG 전사인자(transcription factor)를 인산화한다
4. 세포질 내에서 핵내로 이동되어 IEG DNA의 전사를 유도하여 IEG mRNA를 합성한다.
5. 핵에서 세포질 내로 이동된 IEG mRNA는 ribosome에서 IEG 단백질을 합성한다.
6. 합성된 IEG 단백질은 다시 핵내로 들어가서 치유에 필요한 단백질 또는 PCD를 야기시키는 endonuclease의 DNA의 전사를 시작한다
7. 치유 또는 PCD mRNA는 세포질 내로 이동하여 ribosome에서 치유 단백질(heat shock protein 등)이나 PCD endonuclease를 합성한다.
8. 허혈 부위와 동 떨어진 곳의 신경세포는 IEG의 전사화 전이를 유도하도록 신호전달을 받게 된다 (diaschisis).

생성되고, glucose transporters(GT1-3), nerve growth factor(NGF), brain-derived neurotrophic factor(BDNF) 및 neurotrophin-3(NT-3)와 같은 유전자의 발현이 촉진된다. 즉 이런 물질들의 생성이 많아지면 세포의 손상이 많음을 의미하지만 이는 다행히도 아직 세포의 회생역력이 남아 있음을 의미하기도 한다. 허혈 손상이 일어나기 전에 이러한 내인성 물질들이 유도되거나 손상 후 생성이 촉진된 경우는 보호기전의 일환으로 생각된다. 실제로 이런 내인성 치유 과정을 차단하는 약물은 투여 용량이나 시기에 따라서 이롭게 또는 해롭게 작용한다.

**4) Diaschisis?**

동물실험에서 뇌 경색 크기나 신경세포의 운명, 즉 조직학적인 결과와 기능적인 회복정도는 서로 일치하지 않다는 사실이 밝혀지고 있다. 비교적 큰 뇌 경색을 가지고 있는 쥐가 기능적으로 거의 정상적으로 보이는가 하면 기능적으로 큰 손상을 입은 쥐는 조직학적 관찰에서 거의 뇌 경색의 손상을 관찰할 수 없었다는 것이다. 이러한 실험의 결과는 손상부위에서 떨어진 곳에서 허혈에 대한 보상적인 과정이 유도되는 것으로 생각된다.

**Programmed cell death(Apoptosis)**

역설적이긴 하지만 허혈의 치유과정에서 생성되는 IEG는 한편으로는 programmed cell death(PCD)를 야기시키는 유전자를 유도한다. 괴사된 신경세포들은 궁극적으로 세포막이 붕괴되고 급기야 서로 떨어져지고 와해된다. 그러나 PCD에 의해 운명하게 되는 세포의 DNA는 어떤 endonuclease에 의해 분해되지만 세포막은 유지되고 기능을 하게 된다. 이런 과정이 세포의 발생과정에서 나타날 때 우리는 apoptosis라고 일컫는다. Neurogenesis 과정에서 생성된 신경세포의 절반정도는 쓸모없는 세포로 없어지고 나머지 절반정도는 살아 남아 다른 신경세포나 말초 기관과 기능적으로 교통하게 된다.

허혈 손상 후 수시간 또는 수일 후 재관류에 의해 초래되는 delayed neuronal necrosis는 PCD에 의해서 이루어지는 것으로 여겨진다. 한때 모든 신경세포의 괴사는 해로운 것으로 생각하고 PCD의 과정을 차단하는 것이 손상으로부터 보호의 한 전략으로

여겨진 적도 있었으나 지금은 틀린 것으로 생각되고 있다. 만약 뇌가 복잡한 회로로 이루어져있고, 뇌의 어떤 부회로가 기능적으로 잘못을 하여 소음을 야기시킨다면 이 부회로는 제거되어야 할 것이다. 만약 이런 논리가 옳다면 PCD는 치유과정의 하나로 여겨져야 한다. 동물실험에서 볼 수 있었던, 세포조직학적 소견과 기능적 양상의 차이의 현상인 diaschisis는 PCD를 야기하는 IEG의 작용기전으로 설명이 될 것이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Choi DW: Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions. *J Neuroscience* 1990; 10(8): 2493-2501.
- 2) Hess DC, Zhao W, Carroll J, et al: Increased expression of ICAM-1 during reoxygenation in brain endothelial cells. *Stroke* 1994; 25(7): 1463-8.
- 3) Kinouchi H, Sharp FR, Hill MP, et al: Induction of 70-Kda heat shock protein and hsp70 mRNA following transient focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13(1): 105-15.
- 4) Kogure K, Kato H. Altered gene expression in cerebral ischemia. *Stroke* 1993; 24(12): 2121-7.
- 5) McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312(3): 159-63.
- 6) Neumann-Haefelin T, Wiessner C, Vogel P, et al: Differential expression of the immediate early genes c-fos, c-jun, junB, and NGF1-B in the rat brain following transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(2): 206-16.
- 7) Sagar SM: The Molecular biology of brain ischemia: Trendy genes in sick neurons. *Ann Neurology* 1993; 33(5): 437-8
- 8) Sharp FR, Kinouchi H, Koistinaho J, et al: HSP70 heat shock gene regulation during ischemia. *Stroke* 1993; 24: 1 72-5.
- 9) Siesjo BK: Mechanisms of ischemic brain damage. *Critical Care Med* 1988; 16(10): 954-63.
- 10) Steinberg GK, Panahian N, Sun GH, Maier CM, Kunis D: Cerebral damage caused by interrupted, repeated arterial occlusion versus uninterrupted occlusion in a focal ischemic model. *J Neurosurg* 1994; 81(4): 554-9.