

Yohimbine 이 家兔頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇에 미치는 影響

全北大學校 醫科大學 神經外科學教室
全南大學校 醫科大學 神經外科學教室

金 鍾 文

= Abstract =

Effects of Yohimbine on the Pressor Response to Raised Intracranial Pressure in Rabbits

Jong Moon Kim

*Departments of Neurosurgery, College of Medicine, Chonbuk National University
and Chonnam University, Medical School*

1) To delineate the role of central α_2 -adrenoceptors in the pressor response to raised intracranial pressure(ICP), the influence of yohimbine, an α_2 -adrenoceptor antagonist, on the pressor response to raised ICP was investigated in urethane-anesthetized rabbits.

2) The ICP was raised by infusing saline into a balloon placed in the epidural space. The rise of ICP was slow in the beginning of the infusion but it became sharp as the infusion proceeded.

3) In response to raised ICP, blood pressure(BP) tended to decrease slightly in the beginning and then increased sharply. BP, however, fell abruptly and markedly if ICP was raised further. The maximal pressor response to raised ICP was the increase of $49 \pm 2.4\%$ of the original BP(mean \pm SE in 32 experiments), and at this point the volume of saline infused into the balloon was 1.22 ± 0.15 ml, and the ICP 165 ± 6.4 mmHg.

4) Intraventricular yohimbine($50 \mu\text{g}$) by itself did not affect BP. After the administration of this dose of yohimbine the increase of both ICP and BP was observed after the infusion of much smaller volume of saline than in the control animals, i.e., after the infusion of 0.83 ± 0.02 ml of saline the maximal increase of pressor response($57 \pm 4.5\%$ in 6 experiments) appeared and at this state the ICP was 164 ± 9.6 mmHg.

5) Intraventricular clonidine($30 \mu\text{g}$) markedly decreased BP by itself, and in the clonidine-treated rabbits the increase of ICP induced by the infusion was much less than in the control group and the pressor response to raised ICP was hardly seen.

6) The hypotensive effect of intraventricular clonidine was reversed by a subsequent intraventricular yohimbine($500 \mu\text{g}$). At this state the pressor response to raised ICP appeared as in the control animals.

7) These results show that the pressor response to raised ICP was facilitated when α_2 -adrenoceptors in the rabbit brain was blocked by yohimbine and that yohimbine antagonized the inhibitory effect of clonidine on the pressor response to raised ICP.

緒 論

Cushing(1901)은 頭蓋內壓上昇時 血壓上昇이 同伴됨을 報告하고 이는 頭蓋內壓上昇에 의한 腦幹部의 血管運動中樞의 局所 貧血때문이라 하였다. 그以後 여러 學者들이 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇의 機轉을 究明코자 많은 研究를 거듭하였다. 卽 腦內에는 頸動脈洞에 存在하는 것과 비슷한 性質의 baroreceptor가 存在하며 頭蓋內壓上昇時 이 baroreceptor가 刺戟되어 血管運動中樞에 影響을 미친다는 報告(Rodbard & Sasaki 1952), 頭蓋內壓上昇으로 腦幹部 및 腦의 다른 部位의 腦血流減少로 인한 局所貧血이 sympathetic neuron을 興奮시켜 血壓上昇을 일으킨다는 報告(Evans 1967), 頭蓋內壓上昇時에 交感神經性 血管運動中樞의 機能이 亢進된다는 報告(Tanaka 1977) 등이 있다.

한편 中樞內 norepinephrine 存在가 中樞의 交感神經系 機能과 密接한 關係가 있으며 正常家兔의 心血管機能調節에도 깊이 關與함이 알려져 있다(Fuxe 1965, Chalmers & Reid 1972). 本 敎室의 李(1977)는 中樞 norepinephrine과 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇과의 關係를 알아보코자 家兔 및 猫에서 硬腦膜外腔內 balloon을 통한 加壓方法으로 頭蓋內壓을 上昇시키고 이에 따른 血壓上昇을 觀察하여, reserpine 및 6-hydroxydopamine 前處理動物에서는 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇이 顯著하게 抑制되었으며 reserpine 前處理動物의 側腦室內로 norepinephrine을 注入한 後에는 消失되었던 血壓上昇이 再現됨을 밝혀 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇은 頭蓋內壓上昇으로 腦內 noradrenergic neuron이 刺戟되어 그로부터 norepinephrine 遊離가 增加되기 때문이라 推理하였다.

近來 Kim 등(1980)은 α_2 -adrenoceptor agonist인 clonidine의 側腦室內 投與가 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇을 消失시킨 點으로 이 血壓上昇에는 中樞 adrenergic system이 關與한다 하였고, 白등(1982)은 α_2 -adrenoceptor와의 關係를 確認하고자 本 receptor에 選擇성이 큰 agonist인 B-HT 920(Kobinger & Pichler 1981 a, b)를 使用하여 實驗한 結果, 이 藥物의 側腦室內 投與도 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇을 抑制하며 이 B-HT 920의 抑制 효과가 piperoxan 存在下에서는 消失되나 prazosin 下에서는 影響받지 않음을 提示하였다.

著者는 家兔에서 頭蓋內壓上昇에 따른 血壓上昇에 대한 α_2 -adrenoceptor의 關與與否를 α_2 -adrenoceptor

의 antagonist인 yohimbine을 使用하여 檢討하여 보았기에 그 結果를 報告하는 바이다.

實 驗 方 法

實驗家兔(體重 1.8~2.2 kg)를 urethane(皮下 1g/kg) 麻酔下에 氣管카놀을 挿入하고 腹臥位로 固定하여 人工呼吸을 實施하면서 實驗하였다.

頭蓋內加壓 및 頭蓋內壓描記: 李(1977)의 方法에 따라 家兔의 頭頂部에 矢狀縫合을 中心으로 硬腦膜을 損傷치 않도록 한쌍의 구멍(直徑 5 mm)을 뚫어 한 쪽에는 加壓用 balloon을, 또 한쪽에는 polyethylene tube에 連結된 記錄用 balloon을 각각 硬腦膜外腔에 挿入하여 加壓 및 頭蓋內壓의 描記에 使用하였다. 記錄用 balloon內에는 頭蓋內壓(以下 內壓이라 略함)의 傳達를 銳敏하게 하기 위하여 약 0.04 ml의 食鹽水を 注入하고 pressure transducer(Narco RP-1500)에 連結하여 physiograph(Narco MK III)에 그 變動을 記錄하였다. 加壓用 balloon은 食鹽水로 채워진 polyethylene tube를 통해 3 ml 注射器를 infusion pump(Harvard)에 裝置하고 內壓을 上昇시킬 目的으로 1分間에 0.058 ml의 速度로 最高血壓上昇이 나타날 때까지 繼續注入하였다. 血壓이 最高上昇을 보인 후 血壓 下降이 나타나면 上昇시킨 內壓을 減少시키기 위하여 balloon內에 注入된 食鹽水を 一時에 完全히 除去하였다.

血壓描記: 血壓은 一側 股動脈에 카놀을 挿入하고 heparin 溶液(400 IU)으로 채워 pressure transducer를 통하여 physiograph에 위의 內壓과 同時에 記錄하였다.

側腦室內 藥物注入: 한쪽 側腦室內에 polyethylene tube(21 G)를 挿入 固定시켜 놓고 1/4 ml 注射器로 一回의 注射量이 0.2 ml 以內로 注射하였다. 本 實驗에서는 一部를 除外하고는 藥物을 側腦室內로 注射하였고 投與量은 總量으로 記述하였다.

使用한 藥物은 yohimbine HCl(Merck) 및 clonidine HCl(Boehringer Ingelheim)이었고 0.9% 食鹽水로 稀釋하였다.

實驗成績은 加壓 balloon內로 食鹽水 注入을 시작한 때를 基點으로 5分間隔(5, 10, 15, 20, 25分)으로 最高血壓上昇이 나타날 때까지 內壓 및 血壓變動을 調査하고 內壓 및 血壓變動을 平均 \pm SE(mmHg)로 記述하거나 注入前의 血壓을 100으로 잡고 血壓變動值를 百分率로 記述하였으며 이 調査值를 基準으로 內壓 및 血壓上昇

曲線(graph)을 그렸다.

實驗成績

1) 頭蓋內壓上昇과 血壓上昇

硬腦膜外腔에 挿入된 加壓 balloon 內에 0.058 ml/min 의 速度로 食鹽水를 注入하던 注入量의 增加, 卽 注入時間의 經過에 따라 頭蓋內壓은 上昇하였다. 內壓 上昇은 注入 시작後 約 10分까지(總注入量 約 0.6 ml) 是 緩慢하였으나 그後부터는 比較的 急激하였다(Fig. 1). 血壓은 內壓의 上昇이 緩慢한 注入初期(5~10分) 에는 輕微한 減少傾向을 보이다가, 內壓이 急激한 上昇을 일으키던 血壓도 急激히 上昇하였다(Fig. 2). 血壓은 上昇을 시작한 約 10分以內에 最高 上昇을 보였 으며 繼續的인 內壓增加에도 不拘하고 血壓은 急激하 게 下降하였다. 이 急激한 血壓下降에 一致하여 一時的인 內壓下降이 있었으나 加壓 balloon 內에 注入을 繼續하면 內壓은 더욱 上昇하였다(Fig. 1).

血壓은 32例에서 105 ± 2.2 mmHg(平均 \pm SE)였던 것이 內壓上昇에 의하여 最高 $49 \pm 2.4\%$ 의 上昇을 보였 으며, 이때의 平均內壓은 165 ± 6.4 mmHg였다. 加壓을 시작하여 內壓을 上昇시켜 最高 血壓上昇이 나타날 때까지 所要되는 時間은 平均 20 ± 0.47 分이었고, 總注入量은 平均 1.22 ± 0.15 ml였다. 注入되는 食鹽水量은 內壓이 約 100 ml 가 될 때까지는 대개 처음의 注入量

인 0.058 ml/min 였으나 그 以後에는 注入 balloon 內 抵抗의 增加로 注入量이 약간 減少하여 0.052 ml/min 이었다.

2) 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 대한 Yohimbine 의 影響

α_2 -Adrenoceptor 的 選擇的 agonist 인 clonidine(30 μ g)의 側腦室內 投與가 內壓上昇에 따른 血壓上昇을 抑制함이 報告(Kim 등 1980)되어 있고, 本實驗에서도 確認되었기에(Fig. 3,5), 그 選擇的 antagonist 인 yohimbine 을 側腦室內에 投與하고 5~20分後에 內壓을 上昇시켜 血壓變動을 調査하였다.

Yohimbine 10 μ g: 4例에서 血壓自體는 이量으로 거의 變動이 없었고 이때의 內壓上昇 및 血壓變動 樣相도 各各 對照群과 有意한 差異가 없었다(Fig. 2).

Yohimbine 50 μ g: 本量도 6例의 實驗家兔에서 血壓自體에는 거의 影響을 주지 못하였다. 그러나 內壓上昇 및 血壓上昇樣相은 對照動物의 그것과는 달랐다. 卽 yohimbine 50 μ g 을 投與한 5~10分後에 加壓을 시작하였는데 加壓 balloon 內에 食鹽水注入을 시작한 10分後의 內壓은 94 ± 11.6 mmHg, 血壓은 注入前值보다 $12 \pm 4.7\%$ 의 增加를 보였으며 各各 對照群의 10分後의 內壓 및 血壓에 比하여 統計的으로 有意한 差異였다(각각 $p < 0.05$). 또한 對照群에서 加壓初期에 볼 수 있었던 緩慢한 內壓上昇에 따른 輕微한 血壓下降이 나타나

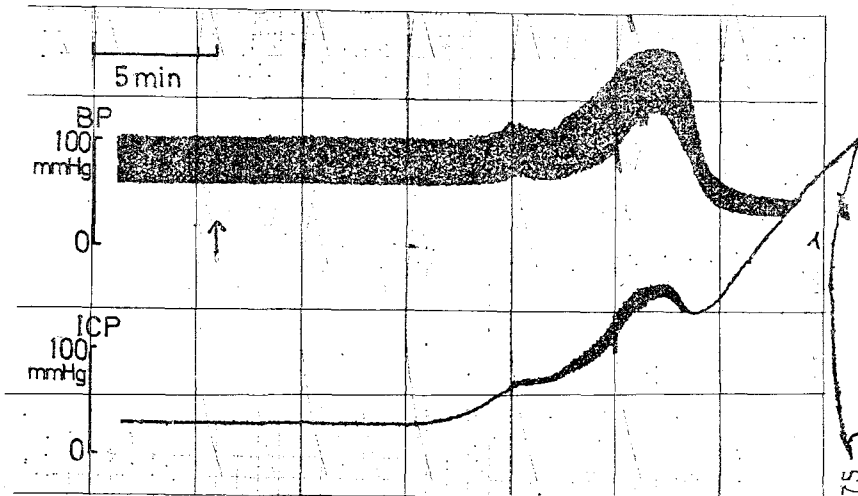


Fig. 1. Arterial blood pressure(BP) and intracranial pressure(ICP) of a rabbit. ICP was raised by infusing saline(0.058 ml/min) into a balloon placed in the epidural space. At arrow mark, the infusion started. At inverted Y, the infusion was stopped and the infused saline was removed from the balloon.

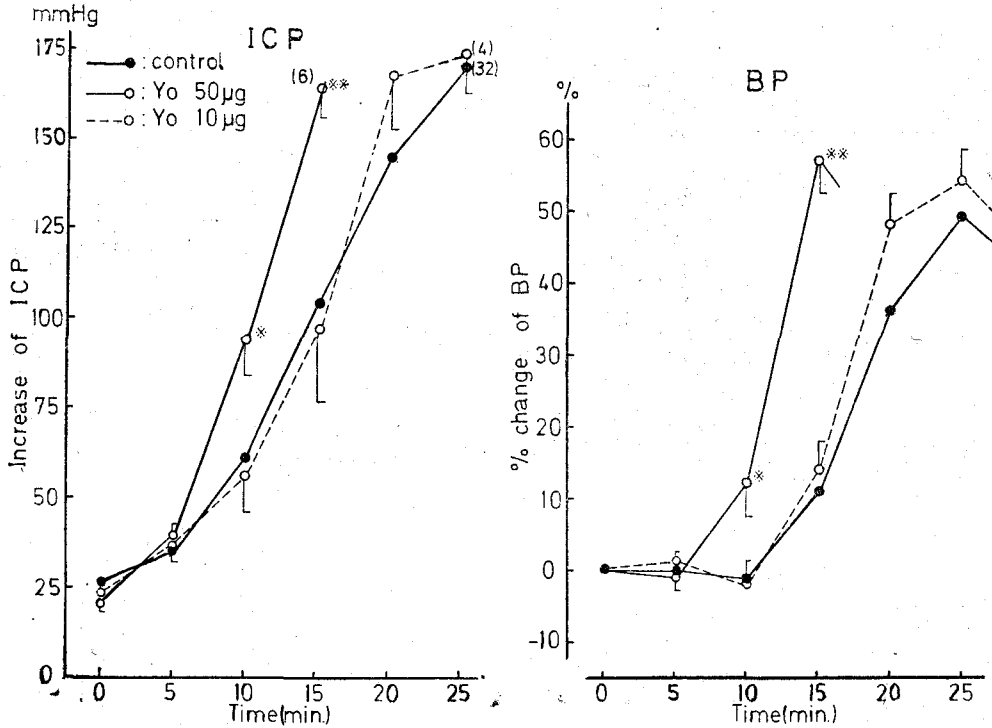


Fig. 2. Effects of intraventricular yohimbine (Yo) on increase of intracranial pressure (ICP) (left) and pressor response (BP) to raised ICP (right) in rabbits. Abscissa: time after the infusion of saline. Each point shows mean of experiments. Vertical bars show S.E. of the mean. The drug was injected intraventricularly about 5~10 min before raising ICP. Numerals in parentheses: number of experiments. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: significant differences between control and the drug group.

지 않았다 (Fig. 2, 3). 加壓 15分後의 內壓은 164 ± 9.6 mmHg, 血壓은 注入前值보다 $57 \pm 4.5\%$ 의 增加를 보였으며, 역시 對照群의 그것과는 有意한 差異였다 (각각 $p < 0.01$) (Fig. 2). 그러나 內壓上昇으로 이루어지는 最高血壓上昇의 程度 (6例平均 $57 \pm 4.5\%$ 增加)는 對照群에서 보다는 컸으나 兩者間에 有意한 差異는 없었으며, 最高血壓上昇을 보일 때의 內壓은 164 ± 9.6 mmHg로 역시 對照值과 差異가 없었다. 그러나 最高血壓上昇時까지의 加壓 balloon 內에 注入된 食鹽水量은 0.83 ± 0.02 ml (6例平均 \pm SE)로 對照群 (1.22 ± 0.15 ml)보다 有意하게 적었다 ($p < 0.001$). 一般의 으로 同一한 內壓水準에서 나타난 血壓水準은 yohimbine 50 µg 投與群이 對照群보다 높은 傾向을 보였으나 兩值間에 有意한 差는 없었고 (Fig. 6), 同一한 內壓上昇을 일으키는데 所要되는 注入量은 yohimbine 50 µg 投與群에서 對照群보다 顯著히 적었다 (Fig. 6).

한편 4例에서 yohimbine 25 µg/kg의 靜脈內投與는 血壓自體에 거의 影響을 주지 못하였고, 加壓 balloon

內의 食鹽水 注入에 의한 內壓上昇 및 血壓上昇 樣相이 對照群과 거의 差異가 없었다. Clonidine 投與群에서 同一한 內壓水準에서 나타난 血壓水準은 對照群보다 顯著히 낮았고, 食鹽水 注入量은 더 많았다 (Fig. 6).

Yohimbine 100 µg: 4例에서 輕微한 血壓增加를 일으켰고, 內壓上昇 및 血壓上昇 樣相은 對照群과 거의 비슷하였다. 다만 加壓을 시작한 20分後의 內壓上昇 및 血壓上昇 程度는 對照群에서 보다는 높았다 (Fig. 4).

Yohimbine 200 µg: 本量은 6例에서 有意한 血壓上昇 ($22 \pm 5.5\%$, $p < 0.02$)을 일으켰다. 上昇된 血壓이 原血壓으로 回復된 後 加壓을 하였는데 이때의 內壓上昇 및 血壓上昇 樣相은 각각 對照群과 거의 差異가 없었다 (Fig. 4).

Yohimbine 500 µg: 6例에서 이 量은 顯著한 血壓上昇 ($33 \pm 6.1\%$, $p < 0.01$)을 일으켰다. 이 血壓上昇이 10~20分後 거의 原血壓으로 回復되었을 때 加壓을 시작하여 內壓을 上昇시키면 內壓上昇 樣相은 對照群과 거의 差異가 없었다 (Fig. 4). 그러나 血壓은 對照群과

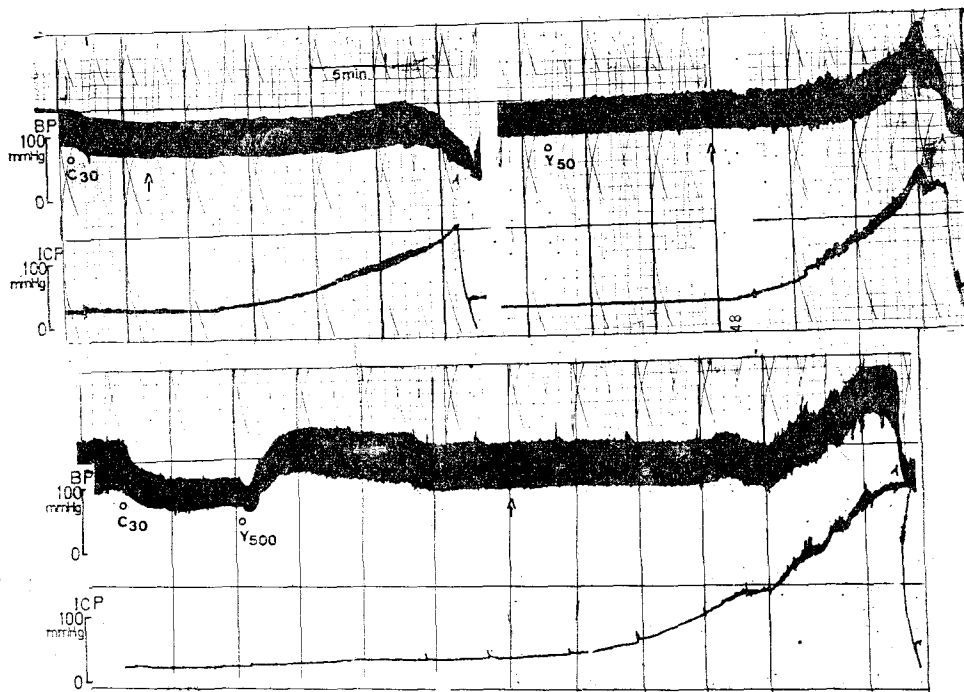


Fig. 3. Arterial blood pressure (BP) and intracranial pressure (ICP) of rabbits. At dots, indicated drugs were each given intraventricularly before raising ICP. C 30: clonidine 30 μ g, Y 50: yohimbine 50 μ g, Y 500: yohimbine 500 μ g. Other legends are the same in Fig. 1. Each tracing was obtained from different animals.

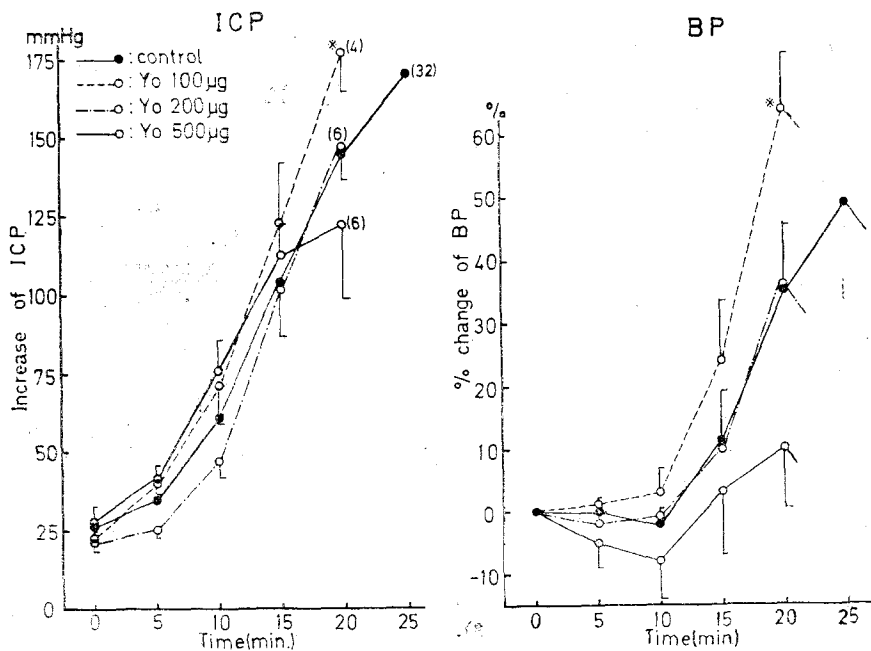


Fig. 4. Effects of larger doses of intraventricular yohimbine (Yo) on increase of ICP and pressor response (BP) to raised ICP in rabbits. The drug was injected intraventricularly about 5~10 min before raising ICP. Legends are the same as in Fig. 2.

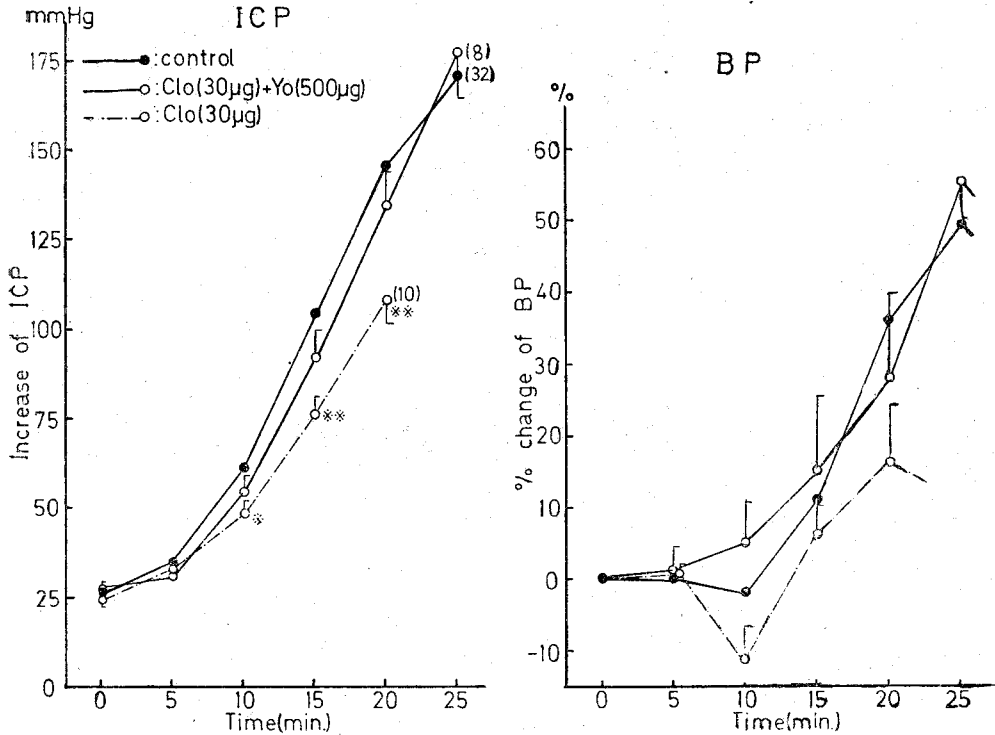


Fig. 5. Effects of intraventricular clonidine(Clo) and yohimbine(Yo) on increase of ICP and pressor response(BP) to raised ICP in rabbits. Clo(30 µg): about 5 min after the ICP was raised. Clo(30 µg)+Yo(500 µg): yohimbine(500 µg) was given about 5min after clonidine(30 µg) and 5 min later ICP was raised.

달리 持續的인 內壓上昇에도 不拘하고 거의 上昇을 일으키지 못하고 대개 注入 20분이 지나면 血壓은 오히려 下降되었다(Fig. 4).

3) 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 대한 Clonidine (30 µg) + Yohimbine(500µg)의 影響

Clonidine 30 µg: 本藥物的 側腦室內 投與로 5~10분에 血壓은 顯著히 下降(-34±6.8%, 10例) 되었다. 이때 加壓을 시작하면 內壓은 對照群에서 보다 더 緩慢하게 上昇하였고 對照群에서 注入初期에 볼 수 있었던 輕微한 血壓下降은 本家兔群에서 더 顯著하게 나타났다(Fig. 5). 加壓을 繼續하면 內壓은 對照群에서처럼 顯著한 上昇을 보였으나 이에 따른 血壓上昇은 分明치 않았다. 卽 4例에서는 內壓上昇에도 不拘하고 血壓上昇이 전혀 나타나지 않고 얼마후 오히려 下降되었으며 6例에서는 一時的인 輕微한 血壓上昇이 있었다(Fig. 3).

Clonidine 30 µg 後 yohimbine 500 µg: 8例에서 clonidine 30 µg 投與 約 5分後에 血壓이 下降한 狀態(-29±2.4%)에서 yohimbine(500 µg)을 追加投與하

면 下降되었던 血壓은 곧 上昇하기 시작하여 5~10분에 거의 原血壓水準으로 回復되었다. 이때 加壓을 시작하면 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 出現하였고(Fig. 3), 兩上昇曲線의 樣相은 對照群의 曲線과 거의 差異가 없었다(Fig. 5). 卽 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 대한 clonidine의 抑制效果가 yohimbine의 追加投與로 消失되어 對照群과 같은 程度의 血壓上昇이 나타났다.

考 察

本實驗에서 加壓 balloon 內에 一定한 速度로 食鹽水を 注入하면 注入初期에 內壓은 緩慢한 上昇을 보였고 이때 血壓은 輕微한 下降傾向을 보였다. 注入을 繼續함에 따라 內壓은 漸次 急激하게 上昇하였고 이때 血壓도 上昇하기 시작하여 얼마후 最高上昇을 보인 다음 持續的인 內壓上昇에도 不拘하고 甚한 血壓下降을 일으켰다. 이 血壓下降에 一致하여 內壓은 一時的인 下降 혹은 上昇의 鈍化를 일으켰다가 곧 더욱 上昇하였

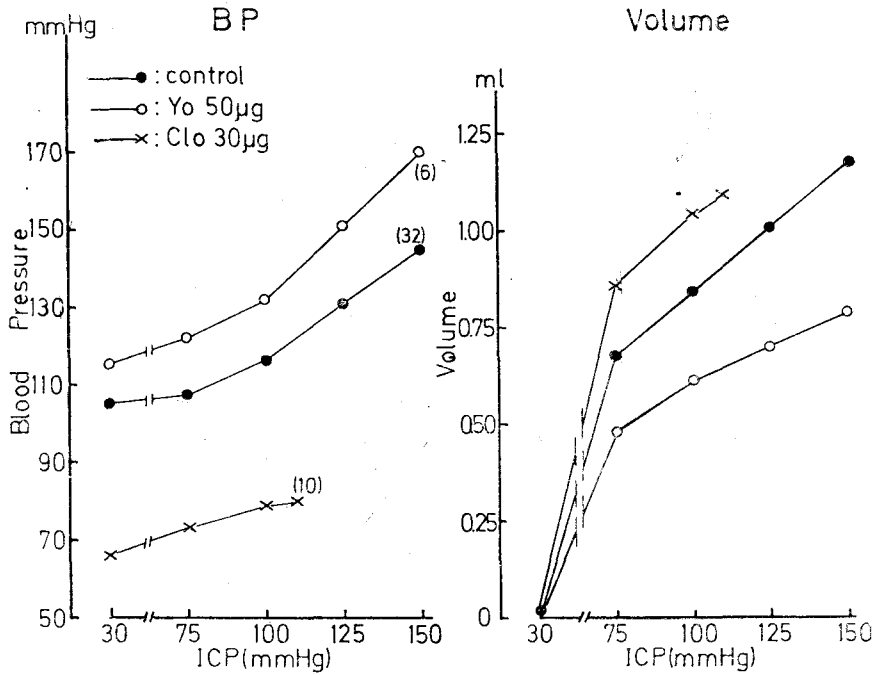


Fig. 6. Level of blood pressure(BP) (left) and volume of saline infused (volume) (right) in relation to ICP level. Legends are the same as in Fig. 2.

다. 이처럼加压 balloon 內 注入量은 一定함에도不拘하고 內壓의 上昇이 一定한 上昇樣相을 보이지않고 緩慢 또는 急激한 變動을 보인 것은 加压 balloon의 漸進的인 膨脹 및 이에 따른 全身血壓의 變動으로 因한 腦血流의 變動이 內壓에 影響을 미치지 않기 때문이라 思慮된다. 卽 頭蓋內壓은 加压 balloon에 注入되는 食鹽水量 뿐만 아니라 其他의 因子 卽 腦血流, 腦脊髓液 및 腦實質에 의하여서도 左右됨을 말하고 있다(Shapiro 1975, Ivankovich 등 1976, Martin 등 1979).

血壓은 內壓上昇이 緩慢한 注入初期에 輕微한 下降을 보인 다음 急激한 內壓上昇에 따라 顯著하게 上昇하였다. 初期의 血壓下降機轉은 分明치 않으나 腦內 yohimbine 存在下에서는 거의 나타나지 않고 腦內 clonidine 存在下에서는 強化되는 傾向을 보인 點은 後에 나타나는 血壓上昇과 마찬가지로 中樞의 α_2 -adrenoceptor와 有關한 것 같다. 그런데 後에 나타나는 血壓上昇은 中樞交感神經系의 興奮에 의하여 일어난이 알려져 있다(Tanaka 1977, 李 1977, Roozkrans & Zwieten 1977, Kim 등 1980).

中樞의 α_2 -adrenoceptor에 作用하여 血壓下降을 일으키기 알려진 clonidine(Timmermans 등 1981, Kim

등 1982, Barber 1982)은 腦內 投與로 顯著한 血壓下降을 일으켰고, 腦內 clonidine 存在下에서는 加压 balloon 內 食鹽水 注入에 의한 內壓上昇 및 이에 따른 血壓上昇이 對照群에서보다 훨씬 減弱되었다.

위와 對照的으로 α_2 -adrenoceptor antagonist인 yohimbine(Starke 등 1975, Borowski 등 1977) 50 µg 投與後에는 對照群에서보다 內壓上昇 및 血壓上昇이 促進되었으려 같은 程度의 內壓上昇 및 血壓上昇을 일으키는데 所要되는 加压 balloon 內 食鹽水 注入量이 對照群의 그것보다 훨씬 적었다(Fig. 6). 이렇게 적은 量의 注入으로 對照群에서와 비슷한 內壓上昇 및 血壓上昇을 일으켰음은 內壓上昇에 影響을 주는 因子에 balloon 內에 注入된 食鹽水 以外의 因子—先述한 腦血流, 腦脊髓液 및 腦實質—가 存在함을 말하고 있다. Yohimbine 下에서 內壓上昇과 血壓上昇이 平行하여 促進되었음은 yohimbine이 加压 balloon 容積 以外의 內壓上昇 因子에 影響을 미친 것으로 解釋되며 여기서는 血壓上昇이라는 因子를 생각할 수 있겠다. 卽 對照動物에서보다도 加压에 의한 血壓上昇이 yohimbine에 의하여 促進되며 그에따라 內壓上昇도 促進된 것 같다. Yohimbine 自體가 血壓을 上昇시킬 수 있고 또 이 藥

物에 의하여 內壓上昇과 血壓上昇이 促進되었음은 α_2 -adrenoceptor blockade, 血壓上昇 및 內壓上昇의 3因子가 서로 協助적으로 作用함을 示唆하고 있다.

또한 clonidine에 의하여 下降되었던 血壓이 yohimbine의 追加投與로 거의 原血壓으로 回復되었을 때 加壓 balloon 內의 食鹽水 注入에 의한 內壓 및 血壓上昇은 對照群에서와 비슷하였다. 卽 clonidine의 內壓上昇에 따른 血壓上昇 抑制效果가 나타나지 않았다. Clonidine만 存在할 때는 內壓上昇에 따른 血壓上昇을 거의 볼 수 없었는데 yohimbine 追加投與로 이 血壓上昇이 나타난 點은 腦內 α_2 -adrenoceptor와 結合하고 있던 clonidine이 大量의 yohimbine(500 μ g) 投與로 yohimbine과 置換되었음을 示唆한다. 大量의 yohimbine(500 μ g)을 側腦室內에 投與하여 顯著的한 血壓上昇後 原血壓으로 回復되었을 때는 加壓 balloon을 통하여 內壓을 上昇시켜도 血壓上昇이 거의 나타나지 않았는데 clonidine 投與後에 同量의 yohimbine을 주고 內壓을 上昇시켰을 때는 血壓上昇이 나타났음은 α_2 -adrenoceptor, clonidine, yohimbine 및 receptor에 대한 機械的 刺戟(加壓)의 相互間에 아주 複雜한 무엇인가가 있음을 暗示하고 있으며 本實驗成績만으로서는 推測할 수 없었다. 附言한다면 yohimbine 500 μ g 投與後에는 內壓上昇에 따른 血壓上昇을 볼 수 없었으나 이 機轉은 本實驗에서 追求치 아니하였다. 다만 clonidine을 미리 投與함으로써 이 yohimbine의 抑制效果가 나타나지 않았음은 이 效果도 clonidine과 yohimbine의 作用點인 α_2 -adrenoceptor와 어떤 關係가 있음을 示唆하고 있다.

α_2 -Adrenoceptor antagonist인 yohimbine(Starke 등 1975, Borowski 등 1977)에 의하여 加壓에 의한 頭蓋內壓 및 全身血壓上昇이 促進되었다는 點, 同 receptor의 agonist인 clonidine(Drew 1976, Starke 등 1977)으로 內壓上昇에 의한 全身血壓上昇이 抑制되었다는 點, clonidine의 이 血壓上昇抑制效果와 yohimbine의 이 血壓上昇促進效果가 相殺되었다는 本實驗成績은 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 腦內 α_2 -adrenoceptor가 重要的 役割을 하고 있음을 말하고 있다. 內壓上昇을 일으키는 加壓 balloon의 膨脹으로 腦實質이 壓迫되고 腦血流이 減少되어 局所貧血이 招來되면 그곳의 α_2 -adrenoceptor의 機能低下가 일어나서, 末梢交感神經系 tone의 上昇을 抑制하고 있는 機構가 障害를 받아 血壓上昇이 일어나는 것 같다. Clonidine은 이 receptor와 結合하여 血壓上昇을 抑制하고 yohimbine은 이 receptor와 結合함으로써 血壓上昇을 促進하는

것 같다.

要 約

1) Urethane 麻醉家兔에서 硬腦膜外腔內에 挿入한 balloon을 통한 加壓 및 頭蓋內壓記鐘方法에 의하여 內壓을 上昇시키고, 이 內壓上昇에 따른 血壓上昇에 미치는 α_2 -adrenoceptor antagonist인 yohimbine의 影響을 觀察하였다.

2) 內壓은 加壓 balloon 內 食鹽水 注入으로 注入 初期에는 緩慢하게 그후 漸次 急激하게 上昇하였다. 이에 따라 血壓은 처음에 輕微한 下降傾向을 보인후 急激하게 上昇하였고, 더욱 內壓을 上昇시키면 血壓은 甚한 下降을 보였다. 最高血壓上昇程度는 原血壓의 $49 \pm 2.4\%$ (32例 平均 \pm SE)의 增加였으며, 이때에 加壓 balloon 內로 注入된 食鹽水量은 1.22 ± 0.15 ml, 內壓은 165 ± 6.4 mmHg 였다.

3) 側腦室內 yohimbine(50 μ g)은 血壓自體에 影響을 미치지 못하였으나, 本量의 yohimbine 投與後에는 加壓 balloon 內에 對照動物에서보다 훨씬 적은 量의 食鹽水 注入으로 內壓 및 血壓이 上昇하였다. 卽 最高血壓上昇(6例 平均, $57 \pm 4.5\%$)이 나타날 때의 加壓 balloon 內에 注入된 食鹽水量은 0.83 ± 0.02 ml, 內壓은 164 ± 9.6 mmHg 였다.

4) Clonidine(30 μ g)의 側腦室內 注入後 血壓自體는 下降되었고 이때 加壓 balloon 內 食鹽水 注入에 의한 內壓上昇은 對照群보다 鈍化되었으며 血壓上昇은 거의 볼 수 없었다.

5) Clonidine(30 μ g) 投與로 下降된 血壓은 yohimbine(500 μ g) 投與로 거의 原血壓으로 回復되었고, 이때 內壓을 上昇시키면 對照群에서와 같은 內壓上昇에 따른 血壓上昇이 나타났다.

6) 本實驗 成績은 家兔에서 α_2 -adrenoceptor antagonist가 腦에 存在할 때는 頭蓋腦壓上昇에 따른 血壓上昇이 促進되고 또한 α_2 -adrenoceptor agonist에 의한 頭蓋腦壓上昇에 따른 血壓上昇의 抑制가 나타나지 않음을 가리키고 있다.

參 考 文 獻

- 白永鴻·金在河·崔洙亨: 頭蓋內壓上昇과 中樞 α -Adrenoceptor. 전남의대잡지 19, 465-470, 1982.
Barber, N.D. & Reid, J.L.: Comparison of the actions of centrally and peripherally administered

- clonidine and guanfacine in the rabbit. *Investigation of the differences. Br. J. Pharmacol.* 77, 641-647, 1982.
- Borowski, E., Starke, K., Ehrl, H. and Endo, T.: *A comparison of pre and postsynaptic effects of α -adrenergic drugs in the pulmonary artery of the rabbit. Neuroscience, 2, 285-296, 1977.*
- Chalmers, J.P. and Reid, J.L.: *Participation of central noradrenergic neurons in arterial baroreceptor reflexes in the rabbit. A study with intracisternally administered 6-hydroxydopamine. Circ. Res. 31, 789-804, 1972.*
- Cushing, H.: *Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 12, 290-292, 1901.*
- Drew, G.M.: *Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptors. Europ. J. Pharmacol. 36, 313-320, 1976.*
- Evans, A.: *Cerebral ischemia as a factor in the vasomotor response to increased intracranial pressure. Texas J. Med 63, 84-90, 1960.*
- Fuxe, K.: *The distribution of monoamine terminals in the central nervous system. Acta. Physiol. Scand. 64, Suppl. 247, 38-85, 1965.*
- Ivankovich, A.D., Miletich, D.J., Albrecht, R.F. and Zahed, B.: *Sodium nitroprusside and cerebral blood flow in the anesthetized and unanesthetized goat. Anesthesiology, 44, 21-26, 1976.*
- Kim, Y.I., Kim, Y.J., Lee, J.H. and Woo, J.H.: *Clonidine on the pressure response to raised intracranial pressure. Arch. Int. Pharmacodyn. 245, 129-138, 1980.*
- Kim, Y.I., Paik, Y.H., Kang, S.S. and Kim, J.H.: *Effects of α -adrenoceptor antagonists administered intraventricularly on central hypotensive action of clonidine and on central hypertensive action of thymoxamine in rabbits. Arch. Int. Pharmacodyn. 257, 66-76, 1982.*
- Kobinger, W. and Pichler, L.: *α_1 -Adrenoceptor blockade by α_2 -adrenoceptor agonists in the isolated perfused hindquarter of rats. Europ. J. Pharmacol. 72, 113-115, 1981a.*
- Kobinger, W. and Pichler, L.: *α_2 -Adrenoceptor agonistic effects of B-HT 920 in the isolated perfused hindquarter of rats. Europ. J. Pharmacol. 76, 101-105, 1981b.*
- 李濟赫: 家兔 및 猫에서와 頭蓋內壓亢進에 의한 血壓反應에 關하여—Reserpine 및 6-hydroxydopamine의 影響. 大韓藥理學雜誌, 13, 19-34, 1977.
- Martin, H.W., John, S., Michael, L.J.A., James, S.H., McComb, J.G. and Kurze, T.: *Influence of nitroprusside on cerebral pressure autoregulation. Neurosurgery 4, 56-59, 1979.*
- Rodbard, S. and Saiki, H.: *Mechanism of the pressure response to increased intracranial pressure. Amer. J. Physiol. 168, 234-244, 1952.*
- Roozkrans, N. Th. P. and van Zwieten, P.A.: *The role of the adrenergic nervous system in the pressor response due to acute elevation of intracranial pressure (Cushing's response). A pharmacological analysis. Arch. Int. Pharmacodyn. 228, 79-91, 1977.*
- Shapiro, H.M.: *Intracranial hypertension. Therapeutics and anesthetic considerations. Anesthesiology, 43, 445-471, 1975.*
- Starke, K., Endo, T. and Taube, H.D.: *Relative pre- and postsynaptic potencies of α -adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. Naunyn-Schmiedb. Arch. Pharmacol. 291, 55-78, 1975.*
- Tanaka, K., Hashi, K., Nishimura, S. and Matsuura, S.: *Change of the sympathetic vasomotor activity during increased intracranial pressure. In Intracranial Pressure III, ed. Beks, J.W.F., Bosch, D.A. & Brock, M., pp. 50-57, 1976: Springer-Verlag.*
- Timmermans, P.B.M.W.M., Schoop, A.M.C.C., Kwa, H.Y. and van Zwieten, P.A.: *Characterization of α -adrenoceptor participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rauwolfscine and corynanthine. Europ. J. Pharmacol. 70, 7-15, 1981.*