

口腔内の 外科的 損傷이 白鼠腦部位 및 副腎髓質 에서의 catecholamine 減少率에 미치는 影響

서울大學校 大學院 齒醫學科 口腔外科學 專攻

(指導 金 守 經 教授)

金 慶 勛

一 目 次

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 考 察
- V. 結 論
- 參考文獻
- 英文抄錄

I. 緒 論

中樞内の catecholamine (CA) 性 神經은 각종 刺戟 (stress) 에 露出되었을 경우 活性이 增加되어 이로 因하여 腦의 CA 濃度가 減少되고^{5, 38, 44, 46)} CA 交替率이 增加^{12, 25, 36, 48)} 한다고 알려져 있다.

腦의 CA 性 神經活動은 刺戟에 對處한 여러가지 生理的, 혹은 行爲 (behavior) 的 防禦機轉에 있어 매우 重要한 役割을 하는 것으로 여겨지며 이를 立證하기 위한 많은 研究가 最近 進行되어 왔다. 즉, 刺戟時에 誘發된 CA 的 枯渴로 因하여 CA 和 關聯되어 나타나는 各種 行爲가 抑制된다고 Ritter 등⁴⁶⁾ 및 Weiss와 Glazer^{52, 53)}는 報告하였고, Zigmond와 Harvey⁵⁸⁾는 CA 枯渴과 刺戟 後의 死亡率과의 사이에 密接한 相關關係가 있다고 하였다.

Sympathoadrenal system (SAS) 도 역시 各種 刺戟에 依하여 活動性이 上昇되어 中樞에서 觀察된 것과 비슷한 生化學的 變化를 일으킨다는 것은 잘 알려져 있는 事實이다. 즉 血中 CA 濃度가 매우 增

加되고^{3, 50)} CA 的 過多한 分泌로 因하여 副腎髓質^{25, 31)} 및 自律神經末端^{4, 8, 35, 40)} 으로부터 CA 枯渴되며 慢性刺戟 下에서는 CA 合成酵素가 역시 活性化 됨으로써^{30, 32, 33, 35)} 減少된 神經傳導物質의 濃度를 補充해 준다고 알려져 있다. SAS는 CA 을 통하여 心臟搏動, 血壓, 血流量 分布, 血糖量, 組織酸素 消耗量, 瞳孔 및 氣管枝 크기등, 以外에도 廣範圍한 生理的 反應을 調節하므로 刺戟의 反應으로 나타나는 神經內分泌系의 變化가 즉각적인 生體防禦機轉으로서 매우 重要한 役割을 하기는 하나 反應程度가 크게되면 그 自體로서 生體에 매우 危險한 結果를 招來할 수 있으며 Weick 등⁵¹⁾ 은 實驗動物에서 血中 CA 濃度와 刺戟에 의한 死亡率과의 사이에, McCarty와 Kopin³⁹⁾ 은 刺戟에 의한 行爲의 反應과 SAS 的 活性 사이에 正比例的인 相關關係가 있음을 報告하였다.

사람에 있어서도 精神的 刺戟^{20, 37)}에 依하여 血中 CA 濃度가 增加되고, 飛行機 塔乘, 運動競技, 電氣刺戟, 口腔檢診^{6, 16, 17, 19)} 과 같은 여러種類의 刺戟에 依하여 尿中 CA 濃度가 增加된다고 하였다. 한편 強한 刺戟의 하나일 것으로 推測되는 外科的 刺戟은 神經內分泌系의 反應으로서 ACTH, 成長 hormone 및 prolactin 分泌를 增加시키며^{9, 11, 41, 42)} SAS 的 活動性을 上昇^{14, 21, 26, 59)} 시킨다고 報告되었다. 그러나 SAS 的 活動性을 나타내는데 있어 가장 正確한 指數인 CA 交替率을 測定함으로써 外科的 刺戟과의 關聯을 밝힌 研究論文은 아직 없었고, 또한 口腔內 損傷의 中樞神經에 대한 影響도 거의 밝혀져 있지 않은 實情이다.

本實驗에서는 口腔内の 外科的 刺戟이 CA交替率에 미치는 影響을 觀察함으로써 刺戟程度와 神經内分泌系의 反應間의 關係를 좀더 直接的인 形態로서 나타내려고 試圖하였고, 아울러 현재의 CA分析法中 가장 銳敏하고 正確한 方法으로 알려져 있는 HPLC電氣化學分析法를 利用,¹⁸⁾ 中樞의 여러 部位에 대한 效果를 각각 나누어 觀察함으로써 中樞와 末梢에 대한 效果를 同時에 나타내어 特定 中樞部位와 末梢의 反應 사이에 어떠한 相關關係가 있는지 알아보고자 하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

서울大學校 動物室에서 飼育한 170gm 内外의 白鼠를 利用하였으며 實驗前 24時間동안 同一한 環境條件을 주었고 日週期에 의한 誤差를 最少로 하기 위하여 恒常 같은 時間에 實驗動物을 犧牲시켰다.

CA合成抑制劑인 α -methyltyrosine (α MT, Sigma)을 모든 實驗動物에 250mg/kg씩 腹腔內로 注射한 다음 麻醉없이 左,右側 下顎隅角 部位를 銳利한 器具로서 骨折시킨 後 10, 60, 180分만에 7마리씩 頸部捻轉(cervical dislocation)으로 犧牲시켰다. 對照群은 α MT 250mg/kg을 投與한 後 그대로 0, 10, 60, 180分만에 各各 7마리씩 犧牲시켰다. 犧牲 即後 腦와 副腎을 摘出하여 瞬間的으로 液化窒素에 얼려 -70°C 로 保管하면서 곧 하나씩 꺼내어 다음 實驗過程에 臨하였다.

2. Catecholamine 定量

腦: Glowinski와 Iversen²⁴⁾의 方法에 따라 腦를 4部分(視床下部, 延髓와 腦橋, 前頭皮質, 小腦)으로 나눈 後 重量을 재고, 0.1N HClO₄溶液 2ml에 均質化시킨 다음, 4°C 에서 $15,000\times g$ 로 10分間 遠心分離하여 그 上清液을 CA抽出過程에 使用하였다. Anton과 Sayre²⁾의 方法에 따라 酸處理한 Al₂O₃ 50mg과 組織上清液 및 1ml의 Tris (1.5M, pH8.7)/EDTA(0.06M) 溶液을 잘 混合하여 振盪器로 5分間 振盪(140 oscillation/min.)시킨다음, Al₂O₃를 가라앉혀 上清液을 aspiration하여 除去하였다. Al₂O₃를 蒸溜水로 2-3회 洗滌하고 centrifugal microfilter(Bioanalytical Systems)로 옮겨 spin-dry시킨다음 50 μ l의 0.5N HClO₄溶液을 添加하여 잘 混合하고 Al₂O₃로부터 CA이 酸溶液으로 溶出되도록 5分間 放置한 後, 遠心分離器를 이용($1000\times$

g, 1分)해서 0.2 μ m 微細濾過膜으로 濾過시켜 最終 CA抽出液을 얻었다. 抽出된 CA은 high performance liquid chromatography(HPLC, Waters Associates)로 分離한 다음, 電機化學分析器(LC-4B Amperometric Detector, Bioanalytical Systems)를 利用하여 定量하였다. 모든 chromatography 條件은 Felice¹⁸⁾의 實驗方法을 參考로 하였다.

副腎: 副腎은 皮質을 除去한 後 重量을 재어 腦部位와 同一한 方法으로 CA을 定量하였다.

3. Catecholamine 減少率의 計算

α -methyl tyrosine(α MT) 投與로 CA合成이 遮斷된 後 組織에서 CA이 減少되는 速度 (depletion rate)는 活動性和 比例하고, CA交替率과도 比例하여 달라지므로 least-square method로부터 求하여진 CA減少의 回歸直線 傾斜度(slope)를 計算함으로써 이 값(CA減少率)을 交替率 代身 使用하였다.⁷⁾

III. 實驗成績

本 實驗方法에 의하여 求하여진 標準曲線은 Fig. 1

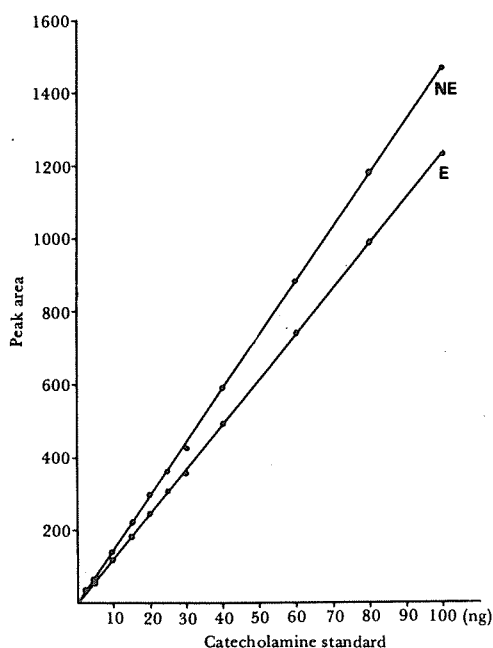


Fig. 1. Linearity of HPLC-electrochemical detection method in the concentration range of 1 ng (10^{-9} gm) to 100 ng (10^{-7} gm) of standard epinephrine and norepinephrine.

에서와 같이 1 ng (10^{-9} gm)과 100ng (10^{-7} gm) 사이에서 norepinephrine(NE), epinephrine(E) 모두 매우 곧은 직선으로 나타났다.

Fig. 2는 α MT으로 CA合成을遮斷한後 CA濃度가減少되는樣狀을時間別로 나타낸 chromatogram으로서 internal standard(IS)는指示劑(indicator)로 각試料마다同量添加해준 dihydroxybenzylamine을 나타낸 것이며 모든時間帶에서恒常 같은 peak를 보이고 있지만 NE와 dopamine은時間이經過함에 따라 매우 빠른速度로漸次減少됨을 보이고 있다.

Table 1과 Fig. 3은 α MT 投與後 副腎髓質에서 각

時間別로測定한 E含量 및 E減少傾向을 나타낸 것으로 對照群에比하여 損傷群의 E含量이時間經過에 따라 86.3, 71.3 및 55.8%로 낮아져 180分에는 對照群($633 \pm 90 \mu\text{g/gm}$ of tissue)과 損傷群($353 \pm 56 \mu\text{g/gm}$ of tissue)의 差異가 統計的으로 매우有意한($P < 0.01$) 값을 보였다. 한편 E減少率은 對照群(0.0547 ± 0.0245)에比하여 損傷群(0.1369 ± 0.0239)이約 2.5倍 빠르게 나타나($P < 0.05$) 損傷에 의하여 副腎髓質의 活動性이 顯著하게增加되었음을 나타내고 있다. 이러한 E減少率의增加는 損傷初期 10分까지가 더욱顯著하여(0.7425 ± 0.0405) 對照群의 13倍가 넘는 큰 값을 보였으나 差異의

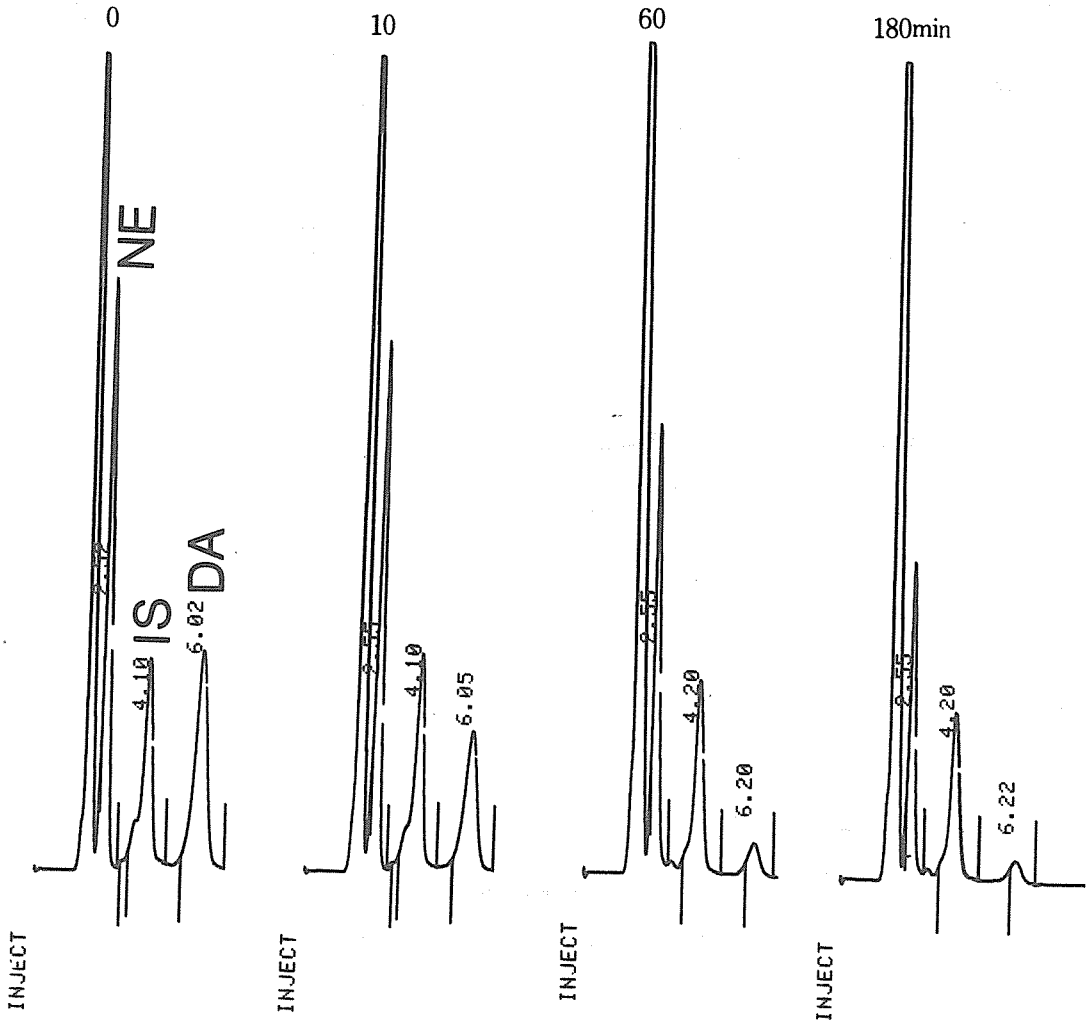


Fig. 2. Chromatogram of catecholamines from the rat hypothalamus at various times after α MT injection.

Table 1. Effects of intraoral surgical trauma on epinephrine contents and rate of amine loss after synthesis inhibition by α MT in rat adrenal medulla.

Time (min.)	Mean \pm SE		
	Control (μ g/gm of tissue)	Traumatized (μ g/gm of tissue)	% Control
0	943 \pm 87 (13)	—	—
10	828 \pm 47 (4)	715 \pm 96 (7)	86.3
60	795 \pm 139 (5)	567 \pm 72 (7)	71.3
180	633 \pm 90 (4)	353 \pm 56 (6)**	55.8
Depletion rate (slope) [†]	^a 0.0547 \pm 0.0245	^a 0.1369 \pm 0.0239* ^b 0.7425 \pm 0.0298 ^c 0.1093 \pm 0.0298	250.3 1357.4 199.8

() number of samples analyzed.

†: Slope of decline was calculated by method of least squares.

a: time span 0 ~ 180 min.

b: time span 0 ~ 10 min.

c: time span 10 ~ 180 min.

* $p < 0.05$ compared to control.

** $p < 0.01$ compared to control.

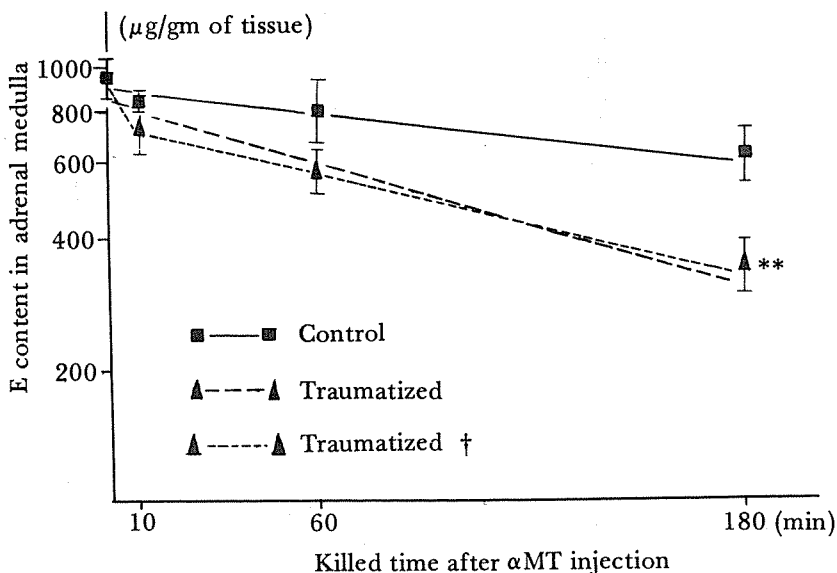


Fig. 3. Levels of epinephrine in adrenal medulla of control and traumatized rats at various times after administration of α MT. Slope of decline was calculated by method of least squares.

** $p < 0.01$ compared to the control.

† Regression lines were determined separately at the time span of 0-10 min. and 10-180 min.

Table 2. Effects of intraoral surgical trauma on norepinephrine contents and rate of amino loss after synthesis inhibition by α MT in hypothalamus.

Time (min.)	Mean \pm SE		
	Control (μ g/gm of tissue)	Traumatized (μ g/gm of tissue)	% Control
0	5.113 \pm 0.280 (6)	—	—
10	4.809 \pm 0.417 (6)	4.130 \pm 0.442 (6)	85.9
60	3.808 \pm 0.274 (5)	3.212 \pm 0.102 (5)*	84.3
180	2.250 \pm 0.128 (5)	1.818 \pm 0.077 (6)**	80.8
Depletion (slope)	^a 0.1170 \pm 0.0111	^a 0.1768 \pm 0.0527** ^b 0.6345 \pm 0.3515* ^c 0.1213 \pm 0.0167	151.1 542.3 103.7

* $p < 0.05$ compared to the control.

** $p < 0.01$ compared to the control.

a: 0 ~ 180 min.

b: 0 ~ 10 min.

c: 10 ~ 180 min.

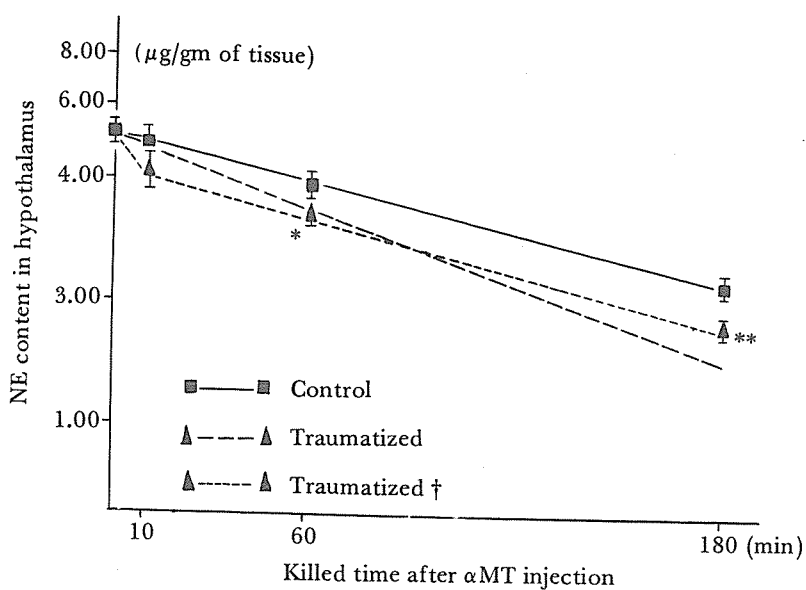


Fig. 4. Levels of norepinephrine in hypothalamus of control and traumatized rats at various times after administration of α MT.

* $p < 0.05$ compared to the control

** $p < 0.01$ compared to the control

† Regression lines were determined separately at the time span of 0-10 min. and 10-180 min.

統計的 有意性은 없었다.

Table 2와 Fig. 4는 視床下部에서 觀察한 NE含量 및 減少傾向으로 副腎髓質에서의 마찬가지로 對照群에 比하여 損傷群의 NE濃度가 繼續 낮은 값을 보임으로써 60分(3,808±0.274, 3,212±0.102 μg/

gm of tissue)과 180分(2,250±0.128, 1,818±0.077 μg/gm of tissue)의 경우 그 값의 差異가 統計的 有意性을 보였다(60分: p<0.05, 180分: p<0.01). NE減少率 역시 對照群(0.1170±0.0111)보다 損傷群(0.1768±0.0527)이 顯著히 빨라서 約 1.5倍의 큰

Table 3. Effects of intraoral surgical trauma on norepinephrine contents and rate of amine loss after synthesis inhibition by αMT in medulla oblongata and pons.

Mean ± SE

Time (min.)	Control (μg/gm of tissue)	Traumatized (μg/gm of tissue)	% Control
0	1.752 ± 0.101 (7)	—	—
10	1.653 ± 0.108 (7)	1.599 ± 0.043 (7)	96.7
60	1.368 ± 0.113 (6)	1.352 ± 0.085 (7)	98.8
180	0.843 ± 0.052 (7)	0.848 ± 0.059 (6)	100.6
Depletion rate (slope)	^a 0.1048 ± 0.0112	^a 0.1027 ± 0.0102	98.0

a: 0 ~ 180 min.

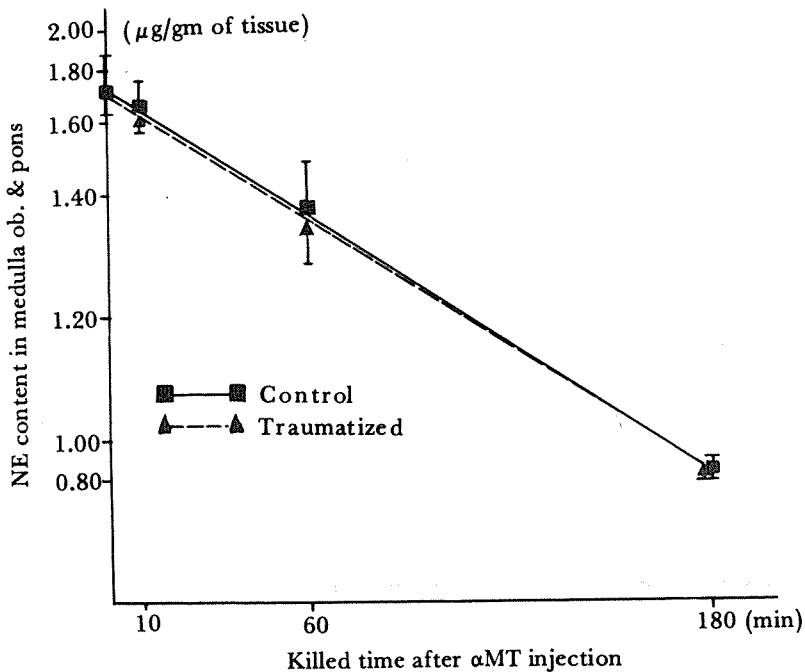


Fig. 5. Levels of norepinephrine in medulla oblongata & pons of control and traumatized rats at various times after administration of α MT.

Table 4. Effects of intraoral surgical trauma and norepinephrine contents and rate of amine loss after synthesis inhibition by α MT in frontal cortex.

Time (min.)	Mean \pm SE		
	Control (μ g/gm of tissue)	Traumatized (μ g/gm of tissue)	% Control
0	0.884 \pm 0.062 (7)	—	—
10	0.913 \pm 0.064 (5)	0.758 \pm 0.078 (7)	83.0
60	0.640 \pm 0.081 (7)	0.675 \pm 0.036 (6)	105.5
180	0.447 \pm 0.040 (7)	0.448 \pm 0.082 (6)	100.2
Depletion rate (slope)	^a 0.1052 \pm 0.0173	^a 0.1022 \pm 0.0213	97.1

a: 0 ~ 180 min.

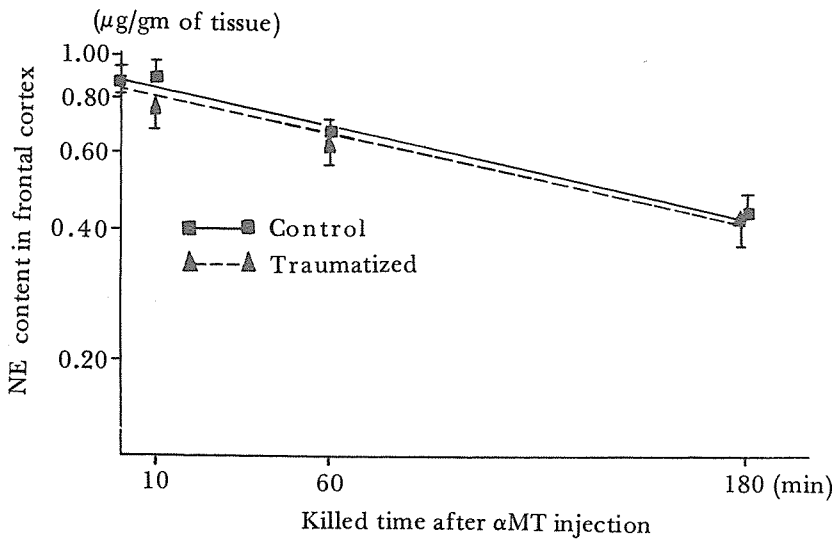


Fig. 6. Levels of norepinephrine in frontal cortex of control and traumatized rats at various times after administration of α MT.

값을 보였고 ($P < 0.01$) 減少曲線의 全體的인 樣狀이 副腎髓質의 그것과 매우 비슷하여 初期 10분까지의 減少率 (0.6345 ± 0.3515)이 對照群의 5.4배나 되었으나 ($P < 0.05$) 그 以後에는 對照群과 거의 類似한 값을 나타내었다.

延髓와 腦橋 (Table 3와 Fig. 5)는 NE含量 및 減少率 모두 損傷群과 對照群의 差異를 보이지 않았으므로 이 部位의 CA性 神經活動의 損傷에 대한 反應程度가 視床下部에 比하여 銳敏하지 않은 것을 알 수 있었다.

前頭皮質 (Table 4와 Fig. 6)에서는 損傷初期 (10분)의 NE含量이 對照群 ($0.913 \pm 0.064 \mu\text{g/gm}$ of tissue)에 比하여 損傷群 ($0.758 \pm 0.078 \mu\text{g/gm}$ of tissue)이 약간 낮은 값을 보임으로써 NE減少率이 약간 빠른듯한 傾向을 띄었으나 差異의 統計的 有意性은 없었으며 그 以後의 時間帶에서는 對照群과 損傷群의 差異가 거의 없는 것으로 나타났다.

小腦 (Table 5와 Fig. 7)도 역시 損傷群의 NE含量 및 減少傾向이 對照群과 比較하여 別 差異를 나타내지 못함으로써 이 部位의 CA性 神經活動이 損傷

Table 5. Effects of intraoral surgical trauma on norepinephrine contents and rate of amine loss after synthesis inhibition by α MT in cerebellum.

Time (min.)	Mean \pm SE		
	Control (μ g/gm of tissue)	Traumatized (μ g/gm of tissue)	% Control
0	0.588 \pm 0.042 (6)	—	—
10	0.611 \pm 0.059 (7)	0.623 \pm 0.029 (5)	102.0
60	0.425 \pm 0.044 (6)	0.534 \pm 0.046 (7)	125.6
180	0.253 \pm 0.010 (6)	0.268 \pm 0.035 (6)	105.9
Depletion rate (slope)	^a 0.1262 \pm 0.0150	^a 0.1304 \pm 0.0190	103.3

a: 0 ~ 180 min.

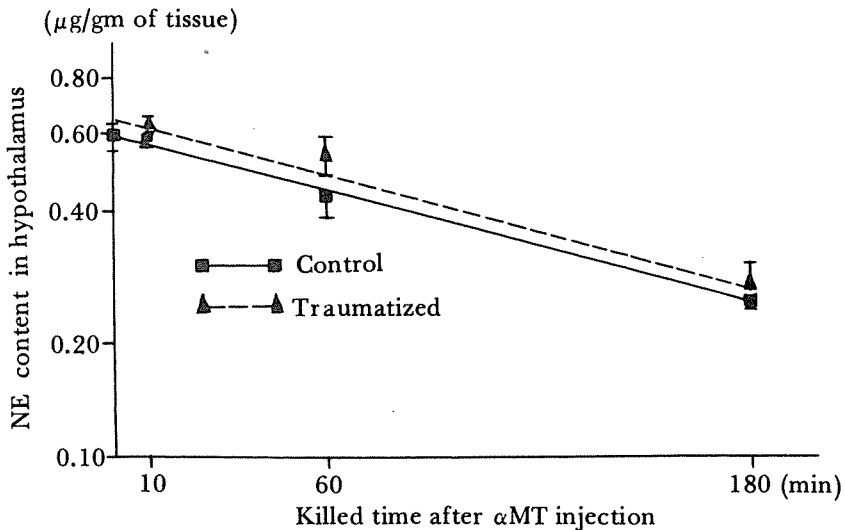


Fig. 7. Levels of norepinephrine in cerebellum of control and traumatized rats at various times after administration of α MT.

에 의하여 특이한 변화를 일으키지 못하였음을 알 수 있었다.

IV. 考 察

中樞의 CA性 神經은 여러 要因에 의하여 그 活動性이 變化하며 變化하는 程度는 腦의 部位마다 相當한 差異를 보여 各種 刺戟이 주어졌을 경우 視床下部가 가장 銳敏한 反應을 보이는 것으로 알려져 있다^{27,44}.

한편 刺戟의 程度에 대한 가장 正確한 生化學的 indicator로서 알려져 있는 ACTH 및 副腎皮質 호르몬들과 視床下部의 catecholamine (CA) 과의 關聯性 與否를 밝히기 위한 많은 研究가 試圖되었으며 이로부터 ACTH 및 corticosterone의 分泌와 CA 交替率 및 減少率 혹은 CA遊離와 매우 密接한 相關關係가 있음이 報告되었다.^{15, 28, 29, 47}

또한 刺戟時 視床下部는 神經內分泌系의 變化를 일으킴으로써 SAS의 活動性을 增進시켜 交感神經 末端 및 副腎髓質로 부터 多量의 CA을 血中으로

遊離시키고 遊離된 CA은 ACTH 및 glucocorticoid 호르몬 등과 더불어 刺戟時에 發生하는 廣範圍한 生理的 變化를 中樞와 末梢에서 각각 일으킨다고 알려져 있다.^{22, 25, 35, 51)}

外科的 刺戟時 SAS反應程度를 評價한 實驗으로서 尿中 CA을 測定한 것들의 結果는 매우 不規則한 것이었으며^{21, 23, 43, 55)}, 따라서 尿中 CA排泄量은 SAS活動性的 變化를 精確하게 反映하지 못한다고 Halter등²⁶⁾은 보고하였다. 또한 血中 CA測定은 比較的 正確한 SAS 反應의 指數가 되기는 하나 血液 採取方法에 따라 血中 CA濃도가 크게 變하므로 이를 標準化하기가 쉽지 않다. 따라서 血中 CA變動에 가장 큰 部分을 차지하는 副腎髓質¹³⁾과 中樞에서의 神經內分泌系 作用에 가장 廣範圍한 調節能力을 지닌 視床下部의 CA減少率을 測定하는 것은 外科的 刺戟이 中樞와 中樞神經系에 미치는 모든 效果를 綜合하여 볼 수 있다는데 매우 意味가 큰 것으로 여겨진다. 外科的 刺戟時 誘發되는 血中 CA遊離量의 增加는 脂肪分解, 過血糖 및 insulin 遊離抑制등을 일으키기에 充分한 量이므로^{10, 45)} 外科的 手術時에 생기는 生體代謝變化^{1, 54)}는 SAS 活動性的 變化가 그 重要한 原因이 될 것이라고 Halter등²⁶⁾은 報告하였다. 또한 手術患者의 血中 CA과 心血管系의 變化 사이에는 매우 密接한 相關關係가 있었고²⁶⁾ 刺戟에 의한 死亡率이 큰 實驗群에서 血中 CA濃도도 훨씬 크게 나타났다는 報告⁵¹⁾가 있었으므로 刺戟時 遊離된 CA은 生命과 密接한 여러 生體反應을 媒介하여 이것이 지나칠 때 生命에 危險을 가져올 수도 있음을 示唆하였다.

本實驗의 結果 口腔內에서 發生한 外科的 損傷時 副腎髓質과 視床下部에서만 顯著한 CA含量 低下 및 CA減少率의 增進을 보였던 것은 여러 腦部位中 視床下部가 刺戟에 가장 銳敏하게 反應한다는 Palkovits등⁴⁴⁾, Hedge등²⁷⁾의 研究結果 및 視床下部의 神經內分泌系 變化가 SAS의 活動성을 變化시킴으로써 刺戟에 의한 여러 生體反應을 媒介하는데 가장 重要한 經路가 된다는 研究報告^{22, 25, 35, 51)}들과 一致하는 것이었다.

또한 損傷初期(0~10分)의 CA減少率이 그後 時間帶(10~180分)의 그것보다 顯著하게 컸던 것으로부터 骨折과 같은 強한 損傷時 實驗動物이 損傷初期에 받는 刺戟의 程度가 그 後보다 훨씬 컸음을 意味하는 것이며 이러한 時間的 CA減少率의 變化

가 腦下垂體와 副腎髓質에서 거의 같은 樣狀을 띄는 것은 刺戟時 視床下部와 SAS이 같은 經路를 통하여 活動性이 增進되고 있음을 強力하게 示唆하는 것으로서 刺戟과 視床下部, SAS 및 神經內分泌系 變化的 密接한 相關關係를 報告했던 Gascon²²⁾, Gordon등²⁵⁾, Leduc³⁵⁾, 및 Weick등⁵¹⁾들의 結果와도 關聯이 있는 것이라 보여진다. 그러나 視床下部와 副腎髓質 공히 初期에 顯著하게 增進되었던 CA減少率이 10分 以後 다시 減少했다는 結果를 가지고 실제 活動性이 그만큼 正常值로 回復되고 있는가의 結論을 내리기에는 아직 많은 疑問의 餘知가 있다. 즉 本實驗과 같은 方法으로 한쪽 下顎隅角部位를 骨折시켜 損傷을 주고 steady state의 副腎內 CA濃도를 측정했던 金과 李⁵⁹⁾는 骨折後 16時間 經過 後에도 對照群보다 낮은 CA濃도를 보임으로써 損傷初期에는 強한 刺戟을 받지만 그後에도 역시 持續的으로 弱한 刺戟을 實驗動物이 받고 있음을 報告하였다. 本實驗에서는 오히려 더 強한 刺戟(兩側 下顎 骨折)을 주었음에도 損傷後 짧은 時間안에 CA減少率이 正常值에 가깝게 回復된 것처럼 보인 것은 아마도 다른 여러가지 妨害因子的 關與로 인하여 실제 CA減少率과는 다르게 測定되었을 수도 있었다고 思料된다. 이에 關聯될 가능성이 있는 因子들로서는 첫째, 神經細胞 末梢으로부터 CA이 遊離되는 程度는 일단 遊離된 CA의 presynaptic receptor에 대한 feedback機轉에 의하여 調節되며³⁴⁾ 損傷群의 경우 對照群보다 初期에 遊離된 CA量이 크므로 이러한 抑制機轉이 더 크게 作用함으로써 CA減少率과 實際의 刺戟程度間에는 量的인 相關關係가 적어질 수 있고, 둘째, 刺戟時 腦下垂體와 副腎에서 각각 遊離된 ACTH 와 glucocorticoid가 腦下垂體의 CA性 神經活動에 抑制的 影響을 줄 가능성을 들 수 있고⁴⁹⁾, 셋째, 刺戟時 分泌된 glucocorticoid는 副腎에서 E合成酵素인 phenylethanolamine-N-methyl transferase의 活性을 增進시키는 效果가 있으므로⁵⁶⁾ 副腎의 E含量을 增加시킴으로써 實際보다 CA減少率이 더 적게 測定될 수 있는 가능성을 생각할 수 있고, 넷째, 刺戟에 의하여 CA代謝酵素인 COMT와 MAO의 活性에 變化를 가져와 結果적으로 CA減少率이 實際의 다르게 測定되었을 가능성이 있으나 이 酵素들의 活性이 刺戟에 의하여 變化가 일어나지 않았다는 Wurtman과 Axelrod⁵⁷⁾의 報告가 있으므로 이러한 因子는 本實驗과는 無關한 것으로 보여진다.

結論으로 강한 口腔内の 外科的 損傷時 實驗動物은 損傷 直後가 가장 큰 刺戟을 받으며 刺戟에 의하여 가장 큰 反應을 보이는 腦의 部位는 視床下部로써 이곳은 CA性 神經의 活動性이 增進되어 廣範圍한 神經內分泌系의 變化를 일으키며 SAS의 活動性을 역시 增進시킴으로써 刺戟에 對處한 여러 生體反應을 誘導한다고 보여진다. 따라서 外科的 損傷의 程度와 實驗動物이 이를 刺戟으로 받아들이는 程度의 相關關係를 觀察하고자 할 때 結果로서 나타난 生理的 反應을 그 指數로 하여 測定하는 손쉬운 方法이 있기는 하나 生理的 反應의 程度는 實驗動物 個體마다 매우 差異가 크므로 生理的 反應의 여러 中間段階들을 거치지 않은 刺戟과 가장 가까운 生理反應 即 腦下垂體 및 副腎髓質의 活動性을 生化學的으로 測定하는 方法이 매우 信憑性이 있다고 思料된다.

V. 結 論

口腔內 外科的 損傷이 中樞 및 自律神經系의 活動程度에 미치는 影響을 觀察하고자 白鼠의 副腎髓質 및 腦部位(視床下部, 延髓와 腦橋, 前頭皮質, 小腦)에서 α MT으로 CA合成을 遮斷한 後 時間에 따른 CA減少率을 求하여 이로부터 다음의 結論을 얻었다.

1. α MT投與로 모든 腦部位 및 副腎髓質의 CA濃度는 時間에 따라 一定한 比率로 減少하였다.
2. 損傷에 依하여 副腎髓質의 CA濃度는 對照群에 比하여 顯著하게 낮은 값을 보여 180分 經過群에서는 統計的으로 매우 有意한 값의 差異를 나타내었으며, CA 減少率도 損傷群이 對照群보다 2.5배가 빨랐다.
3. 腦部位中 視床下部만이 損傷에 의하여 낮은CA濃度を 보였으며 對照群에 比하여 統計的으로 有意한 값의 差異를 보인 것은 60分과 180分 經過群의 경우였고, 損傷群의 減少率이 對照群에 比하여 1.5배가 빨랐다.
4. 損傷群의 視床下部와 副腎髓質에서 CA 減少率은 初期(0~10分)에 빠르게 나타나고, 時間이 經過함에 따라 活動性이 減少되었다.

(本 論文을 完成함에 있어 始終 指導校閱하여 주신 金守經 教授님께 深甚한 感謝를 드리며, 助言과

協助하여 주신 金圭植 교수님을 비롯한 口腔外科學 教室 여러 教授님과 醫局員 여러분께 깊은 謝意를 表하는 바 입니다.)

참 고 문 헌

1. Allison, S.P., P.J. Tomlin, & M.J. Chamberlain: Some effects of anesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br. J. Anaesth.*, 41:588, 1969.
2. Anton, A.H. & D.F. Sayre: A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 138:360, 1962.
3. Bedford, E.A.: The epinephrine content of blood in conditions of low blood pressure and shock. *Am. J. Physiol.*, 43:235, 1917.
4. Bliss, E. & J. Ailion: Response of neurogenic amines to aggregation and strangers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 168:258, 1969.
5. Bliss, E.L., J. Ailion, & J. Zwanziger: Metabolism of norepinephrine, serotonin, and dopamine in rat brain with stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 164:122, 1968.
6. Bogdonoff, M.D., E.H. Estes, W.R. Harlan, D.I. Troit, & N. Kirshner: Metabolic and cardiovascular changes during a state of acute central nervous system arousal. *J. Clin. Endocrinol.*, 20:1333, 1960.
7. Brodie, B.B., E. Corta, A. Dlain, N.H. Neff, & H.H. Smookler: Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154:493, 1966.
8. Chan, W.C. & G.E. Johnson: Influence of cold exposure on catecholamine depleting actions of hydroxylase inhibitors. *Eur. J. Phar-*

- macol., 3:40, 1968.
9. Charters, A., W.D. Odell, & J.C. Thompson: Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay measurement of blood TSH, LH, FSH and growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29:63, 1969.
 10. Christensen, N.J., K.G.M.M. Aterti, & O. Brandsborg: Plasma catecholamines and blood substrate concentration: Studies in insulin induced hypoglycemia and after adrenaline infusions. *Eur. J. Clin. Invest.*, 5:415, 1975.
 11. Cooper, C.C. & D.H. Nelson: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J. Clin. Invest.*, 41:1599, 1962.
 12. Corrodi, H., K. Fuxe, V. Lidbrink, & L. Olson: Minor tranquilizer, stress, and central catecholamine neurons. *Brain Res.*, 29:1, 1971.
 13. Cryer, P.E.: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes*, 25:1071, 1976.
 14. Depocas, F. & W.A. Behrens: Effects of handling, decapitation, anesthesia and surgery on plasma noradrenaline levels in the white rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 55:212, 1977.
 15. De Schaepdryver, A., P. Preziosi, U. Scapagnini: Brain monoamines and adrenocortical activation. *Br. J. Pharmacol.*, 35:460, 1969.
 16. Elmadjian, F.J., J. Hope, & E.T. Lamson: Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states. *J. Clin. Endocrinol.*, 17:608, 1957.
 17. Euler, U.S. von & U. Lundberg: Effect of flying on the epinephrine excretion in air force personnel. *J. Appl. Physiol.*, 6:551, 1954.
 18. Felice, L.J., J.D. Felice, & P.T. Kissinger: Determination of catecholamines in rat brain parts by reverse-phase ion-pair liquid chromatography. *J. Neurochem.*, 31:1461, 1978.
 19. Frankenhaeuser, M., J. Froberg, & I. Mellis: Subjective and physiological reactions induced by electrical shocks of varying intensity. *Neuroendocrinology*, 1:105, 1965.
 20. Frankenhaeuser, M.: Behavior and circulating catecholamines. *Brain Res.*, 31:241, 1971.
 21. Franksson, C., C.A. Gemzell, & U.S. von Euler: Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 14:608, 1954.
 22. Gascon, A.L.: Effect of acute stress and ouabain administration on adrenal catecholamine content and cardiac function of rats pretreated with diazepam. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 55:65, 1977.
 23. Giesecke, A.H., M.T. Jenkins, J.R. Crout, & J.M. Cullette: Urinary epinephrine and norepinephrine during innovar-nitrous oxide anaesthesia in man. *Anesthesiology*, 28:701, 1967.
 24. Glowinski, J. & L.L. Ivesen: Regional studies of catecholamines in the rat brain - I. The disposition of (³H)-norepinephrine, (³H)-dopamine, and (³H)-Dopa in various regions of the brain. *J. Neurochem.*, 13:655, 1966.
 25. Gordon, R., S. Spector, A. Sjoerdsma, & S. Udenfriend: Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 153:440, 1966.
 26. Halter, J.B., A.E. Pelug, & D. Porte, J.R.: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45:936, 1977.
 27. Hedge, G.A., J.M. van Lee, & D.H.G. Vers-

- teeg: Correlation between hypothalamic catecholamines synthesis and ether stress-induced ACTH secretion. *Neuroendocrinology*, 21: 236, 1976.
28. Javoy, F., J. Glowinski, & C. Kordon: Effects of adrenalectomy on the turnover of norepinephrine in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 4:103, 1968.
 29. Krieger, H.P. & D.T. Krieger: Chemical stimulation of the brain; effect on adrenal corticoid release. *Am. J. Physiol.*, 218: 1632, 1970.
 30. Kvetňanský, R., V.K. Weise, & I.J. Kopin: Elevation of adrenal tyrosine hydroxylase and phenylethanolamine-N-methyl transferase by repeated immobilization of rats. *Endocrinology*, 87: 744, 1970.
 31. Kvetňanský, R. & L. Mikulaj: Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress. *Endocrinology*, 87:738, 1970.
 32. Kvetňanský, R., G.P. Gewirtz, V.K. Weise, & I.J. Kopin: Catecholamine synthesizing enzymes in the rat adrenal gland during exposure to cold. *Am. J. Physiol.*, 220: 928, 1971a.
 33. Kvetňanský, R., G.P. Gewirtz, V.K. Weise, & I.J. Kopin: Enhanced synthesis of adrenal dopamine- β -hydroxylase induced by repeated immobilization of rats. *Molec Pharmacol.*, 7:81, 1971b.
 34. Langer, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br. J. Pharmacol.*, 60:481, 1977.
 35. Le duc, J.: Catecholamine production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta. Physiol. Scand.*, 53: Suppl. 183:1, 1961.
 36. Lidbrink, P., H. Corrodi, K. Fuxe, & L. Olson: Barbiturates and meprobamate: decrease in catecholamine turnover of central dopamine and noradrenaline neuronal systems and the influence of immobilization stress. *Brain Res.*, 45:507, 1972.
 37. Mason, J.W.: A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom. Med.*, 30:631, 1968.
 38. Maynert, E.W. & R. Levi: Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 143:90, 1964.
 39. McCarty, R. & I.J. Kopin: Sympatho-adrenal medullary activity and behavior during exposure to footshock stress. A comparison of seven rat strains. *Physiol. Behav.*, 21: 567, 1978.
 40. Molinoff, P.B. & D.L. Nelson: Effects of physiological and pharmacological stress on the subcellular distribution of adrenergic storage vesicles in the rat heart. In, *Catecholamines and stress*, edited by Usdin, E., R. Kvetnansky, & I. Kopin, New York, Pergamon Press, 1976, pp. 399.
 41. Newsome, H.H. & J.C. Rose: The response of human adrenocorticotrophic hormones and growth hormone to surgical stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33:481, 1971.
 42. Noel, G.L., H.K. Suh, J.G. Stone, & A.G. Frantz: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 840, 1972.
 43. Ozdil, T. & W.F. Powell: Urinary output of Can. *Anaesth. Soc. J.*, 13:48, 1966.
 44. Palkovits, M., R.M. Kobayaski, J.S. Kizer, D.M. Jacobowitz, & I.J. Kopin: Effects of stress on catecholamines and tyrosine hydroxylase activity of individual hypothalamic nuclei. *Neuroendocrinology*, 18:144,

- 1975.
45. Porte, D., Jr., A.L. Graber, T. Kuzuya, & R.H. Williams: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J. Clin. Invest.*, 45:228, 1966.
 46. Ritter, S., N.L. Pelzer, & R.C. Ritter: Absence of glucoprivic feeding after stress suggests impairment of noradrenergic neuron function. *Brain Res.*, 149: 399, 1978.
 47. Rosecrans, J.A.: Effects of acute stress on forebrain 5-hydroxytryptamine metabolism and pituitary adrenal function. *Eur. J. Pharmacol.*, 9: 170, 1970.
 48. Thierry, A.M., F. Javoy, J. Glowinski, & S.S. Kety: Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 163:163, 1968.
 49. Vellucci, S.V.: The effects of ether stress and betamethasone treatment on the concentrations of noradrenaline and dopamine in various regions of the rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 60:601, 1977.
 50. Watts, D.T. & V. Westfall: Studies in peripheral blood catecholamine levels during hemorrhagic shock in dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115:601, 1964.
 51. Weick, B.G., S. Ritter, & R.C. Ritter: Plasma catecholamines: Exaggerated elevation is associated with stress susceptibility. *Physiol. Behav.*, 24:869, 1980.
 52. Weiss, J.M. & H.I. Glazer; Effects of acute exposure to stressors on subsequent avoidance-escape behavior. *Psychosom. Med.*, 37:449, 1975.
 53. Weiss, J.M., H.I. Glazer, L.A. Pohorecky, J. Brick, & N.E. Miller: Effects of chronic exposure to stressors on avoidance-escape behavior and on brain norepinephrine. *Psychosom. Med.*, 37:522, 1975.
 54. Wilmore, D.W., J.M. Long, A.D. Mason, & B.A. Pruitt, Jr.: Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 142:257, 1976.
 55. Wright, P.D., K. Henderson, & I.D. Johnston: Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man. *Br. J. Surg.*, 61: 5, 1974.
 56. Wurtman, R.J.: Control of epinephrine synthesis in the adrenal medulla by the adrenal cortex: Hormonal specificity and dose response characteristics. *Endocrinology*, 79: 608, 1966.
 57. Wurtman, R.J. & J. Axelrod: Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J. Biol. Chem.*, 241:2301, 1966.
 58. Zigmond, M.J. & J.A. Harvey: Resistance to central norepinephrine depletion and decreased mortality in rats chronically exposed to electric footshock. *J. Neuro-Visc. Relat.*, 31:373, 1970.
 59. 김경욱, 이춘근: 구강내 손상이 부신 catecholamine 농도에 미치는 영향. *대한치과의사협회지*, 21: 253, 1983.

EFFECTS OF INTRAORAL SURGICAL TRAUMA ON CATECHOLAMINE DEPLETION RATE AT BRAIN REGIONS AND ADRENAL MEDULLA IN RATS

Kyung Wook Kim, D.D.S., M.S.D.

*Department of Oral Surgery, Graduate School, Seoul National University
(Directed by Prof. Soo Kyung Kim, D.D.S., M.S.D., Ph.D.)*

..... » Abstract «

This experiment was performed to elucidate the effect of intraoral surgical trauma on the central and sympathoadrenal catecholamine (CA) turnover by determining the CA depletion rate after synthesis inhibition.

49 rats of control and traumatized groups were sacrificed at 0, 10, 60, and 180 minutes after administration of α -methyltyrosine (synthesis inhibitor) and performing bilateral fracture on mandible angle (traumatized group only). Adrenal glands were decorticated carefully and brains were dissected by the method of Glowinski and Iversen, among which 4 parts (hypothalamus, medulla & pons, frontal cortex, cerebellum) were used for CA analysis. Tissue CAs were extracted by alumina adsorption and analyzed by high performance liquid chromatography-electrochemical detection method.

The results were as follows.

1. Depletion curve of CA after synthesis inhibition showed linearity on the semi-logarithmic scale in all of analyzed brain areas and adrenal medulla.
2. Adrenal medulla of traumatized rats showed lower concentration of epinephrine, particularly at the time of 180 min, and CA depletion rate was 2.5 times higher than that of control rats.
3. Among the brain areas, only the hypothalamus of traumatized rats showed lower concentration of norepinephrine, and CA depletion rate was 1.5 times higher than that of controlrats.
4. In the case of adrenal medulla and hypothalamus, CA depletion rates of early traumatic phase (0-10 min) were higher than those of late traumatic phase (10-180 min).

.....