

호기중 에탄(ethane)측정을 통한 산소중독시 지질과산화평가에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 예방의학교실 및 약리학교실*

송재철 · 조수현 · 정명희* · 윤덕로

= Abstract =

Lipid Peroxidation in Vivo Monitored as Ethane Exhalation in Hyperoxia

Jae-Cheol Song, M.D., Soo-Hun Cho, M.D., Myung-Hee Chung, M.D.* and Dork-Ro Yun, M.D.

Department of Preventive Medicine and Pharmacology*,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

In vivo ethane production in rats was used as an index of oxygen toxicity. The rats were allocated to four exposure conditions; hyperbaric oxygenation (HBO=5 ATA, 100% O₂), normobaric oxygenation (NBO=1 ATA, 100% O₂), hyperbaric aeration (HBA=5 ATA, 21% O₂) and normobaric aeration (NBA=1 ATA, 21% O₂). After 120 minutes of exposure, the rats exposed to high concentration and/or high pressure oxygen exhaled significantly larger amounts of ethane than those exposed to NBA, and the differences in ethane production between any two groups were statistically significant ($p < .01$). This finding supports the hypothesis that hyperoxia increases oxygen free-radicals and the radicals produce ethane as a result of lipid peroxidation. It is notable that the ethane exhalation level of the HBA group was significantly higher than that of the NBO group. This difference could not be accounted for by the alveolar oxygen partial pressure difference between the two groups.

Key Words: oxygen free radical, ethane, lipid peroxidation, oxygen toxicity

I. 서 론

산소가 치료방편으로 의료분야에 광범위하게 이용되고 있음은 주지의 사실이나 고농도 및 고압산소에 폭로시 발생할 수 있는 신경 및 폐등의 산소중독(채종민, 1982; Davis 등, 1983; Fisher, 1968)은 고압산소요법의 임상적 이용에 있어서 주요 저해요인으로 작용하고 있다. 예를 들면 급성일산화탄소중독, 감압병 및 가스괴저 등 고압산소요법이 절대적으로 필요한 경우를 비롯하여 최근 그 이용이 급격히 증가되고 있는 피부이식의 보완적 치료(김인달 등, 1969; 윤덕로 1981; Myers와 Schnitzer, 1984)에서 산소중독으로 인한 부작용은 의학적으로 중요한 문제로 되어 있다. 6년간 891명의 환자에게 14,966

회의 고압산소요법을 시행하였던 미국 메릴랜드주립의료센터 고압산소치료실의 자료(Rettermaier 등, 1985)에 의하면 부작용으로는 오심, 구토, 현훈, 경련, 근육연축(muscle twitching), 불안, 호흡곤란 및 시각장애등이 나타났으며 그 발현율은 90명의 환자에서 137예가 관찰되고 있어 치료횟수를 기준으로 약 1%에 달하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 산소를 이용한 치료과정에서 나타는 산소중독을 정확하고 객관적인 방법으로 평가할 수 있어야 한다. 그러나 기준에 사용되고 있는 평가방법 즉 중추신경계증상, 심전도 및 뇌파검사등(Balonfine, 1982; Davis와 Hunt 1977; Torbati, 1984)은 객관화과정에서 문제가 있을 뿐 아니라 예방이라는 측면에 있어서는 이들 증상과 이상조건이 중독이후에 발현되다는 시간적 차질이 있기 때문에 보다 객관적이고 예측성

을 갖는 방법의 개발이 요구되고 있다.

산소중독의 기전으로는 효소계의 비활성화, 중추신경계에 대한 직접작용, 조직내의 이산화탄소축적 및 내분비계의 이상등(이상일, 1987; Haugaard, 1968)이 제시되어 왔으나, 1954년 Gerschman등이 산소중독은 방사선조사시 발생하는 부작용에서와 같이 반응성산소대사산물(O_2^- , H_2O_2 , $OH\cdot$ 및 O_2)에 의한 것이라는 이론을 제시하였다. 그후 조직에 직접 고농도 및 고압산소를 폭로시킨 많은 *in vitro* 실험에서 반응성산소대사산물이 증가됨을 관찰(Freeman과 Crapo, 1981; Pryor, 1986; Raffin, 1981)하므로써 이들로 인하여 유발되는 free-radical 반응에 의하여 나타나는 조직손상이 산소중독의 가장 중요한 기전으로 인정되고 있다. 즉 반응성산소대사산물은 반응성이 매우 높아 생체의 주요 거대분자에 파괴효과를 나타낸다. 이중 불포화지방산은 그 구조적 특성으로 인하여 이들에 의하여 쉽게 과산화반응이 초래(Halliwell, 1984; Halliwell과 Gutteridge, 1985; Halliwell과 Gutteridge, 1984)되므로 산소대사산물에 대하여 가장 취약한 세포성분이라고 할 수 있다. 따라서 불포화지방산이 많이 함유되어 있는 세포막은 이들에 의해 쉽게 변성이 초래(Wills, 1966)된다. 산소대사산물은 단백질에도 변성을 초래하는데, 아미노산중 SH기를 포함한 몇가지 기(group)는 쉽게 이들에 의하여 산화되므로, 구조적 변화는 물론, 이로 인하여 효소단백질의 비활성화가 유발(Halliwell과 Gutteridge, 1985)된다. 그밖에 핵산에도 파괴효과(Halliwell과 Gutteridge, 1985; Mustafa와 Tierney, 1978)를 나타내며, 이와같은 광범위한 생체 주요 거대분자에 대한 효과는 궁극적으로 세포의 기능저하 내지는 세포치사를 초래하여 생체에 대한 유해효과로 발현된다.

한편 산소대사산물의 생체계에 대한 유해효과를 판정하는 데는 효소활성의 변화 및 조직학적 변화등 여러 방법을 통하여 확인할 수 있지만 가장 널리 사용되고 있는 방법으로는 지질과산화반응에서 유래된 지질분해산물의 측정(Halliwell과 Gutteridge, 1985; Packer, 1984)이며 이는 앞에서도 언급된 바와 같이 지질이 쉽게 파괴되므로 감도가 높을 뿐만 아니라 분해산물의 검정이 비교적 쉽기 때문이다. 이들 분해산물에는 malondialdehyde (MDA; Haugaard, 1968; Jamieson 등, 1986), conjugated diene (Halliwell과 Gutteridge, 1985; Packer, 1984) 및 지질과산화물(lipid peroxide;

Halliwell과 Gutteridge, 1985; Packer, 1984)등이 있으며, 이중 MDA의 측정은 가장 널리 사용되고 있는 방법이라고 할 수 있다. 그러나 이들의 검정을 통하여 생체에서 일어난 지질과산화반응을 측정하는 데는 필연적으로 동물을 희생시켜 조직을 분리하여야 하므로 살아있는 동물에서 지질과산화반응을 관찰하는 데는 이들의 이용이 불가능하다고 할 수 있다. 그러나 지질과산화산물로서 에탄(ethane) 및 페탄(pentane)과 같은 탄화수소물(hydrocarbon)이 생성(Hovart 등, 1964; Riely 등, 1974)되는데 동일 지질과산화반응의 조건에서 이들의 생성량과 MDA의 생성량이 비례적으로 증가됨이 보고(Ekström 등, 1986)되고, 최근에는 이들을 지질과산화반응의 지표로 사용하고 있다. 특히 사염화탄소(CCl_4) 등 여러 원인물질로 생체의 지질과산화를 유발시키고 호기중 탄화수소를 측정(Ekström 등, 1986; Hafeman과 Hoekstra, 1977; Sagai와 Tappel, 1979)한 많은 보고가 있었다.

본 연구는 고농도 및 고압산소폭로로 인하여 반응성산소대사산물이 증가한다는 기존의 연구결과를 토대로 산소중독시 지질과산화가 증가하며 따라서 탄화수소가 생성되리라는 가설아래, 탄화수소중 에탄을 호기중에서 gaschromatography (GC)로 측정하여 산소중독으로 인한 지질과산화를 확인하고, 생체감시지표(Biologic Monitoring Indicator)로서의 타당성을 입증하고자 백서를 이용하여 실험한 결과를 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물은 서울의대 동물실에서 제공받은 체중 175 gm~220 gm의 Wister계 웅백서를 사용하였다. 표준에탄(100 ppm ethane in He)은 Alltech사 제품을 사용하였고, drierite(습기흡수제, $CaSO_4$)는 W.A. Hammond Drierite사 제품을, baralyme(이산화탄소흡수제)은 Chemitron Medical Division의 제품을 사용하였다. 산소와 대기는 각각 40 liter용기에 100 kgf/cm²로 충전한 것을 사용하였다.

2. 실험설계

실험은 평압대기폭로(normobaric aeration, NBA)군을 대조군으로, 고압산소폭로(hyperbaric oxygena-

Table 1. Experimental conditions

Experimental group *	No. of rats	% of oxygen	Pressure (ATA)	Exposure time (min)
HBO	5	100	5	120
NBO	5	100	1	120
HBA	5	21	5	120
NBA	5	21	1	120

* HBO: hyperbaric oxygenation
 NBO: normobaric oxygenation
 HBA: hyperbaric aeration
 NBA: normobaric aeration

tion, HBO)군, 평압산소폭로(normobaric oxygenation, NBO)군 및 고압대기폭로(hyperbaric aeration, HBA)군등 3군을 실험군으로 하였고 압력은 고압과 평압노출을 각각 절대기압 5기압 및 1기압으로, 산소농도는 산소와 대기폭로를 각각 100% 및 21% 산소로 하였다. 폭로시간은 모두 120분으로 하였으나 사망에에서는 사망시간까지로 하고 에탄생성량을 120분치로 환산하였다. 이상의 실험조건을 요약하면 Table 1과 같다.

3. 실험방법

1) 산소중독실험 : 백서 한 마리를 내경 8 cm, 길이 20 cm의 원통형 acryl chamber에 넣고 산소 또는 대기로 30초간 환기한 후 고압폭로군의 경우 2분에 걸쳐 5기압으로 가압하였고, 평압폭로군의 경우는 그대로 chamber의 출입구를 막았다. Chamber내에는 이산화탄소흡수제인 baralyme과 습기흡수제인 drierite를 넣어 실험중 백서에서 발생하는 이산화탄소와 습기를 흡수토록 하였다. 동물의 호흡으로 소모되는 산소는 고압산소폭로실험의 경우 실험장치의 점접식압력계(microcontact pressure gague)와 산소용기에 부착된 solenoid valve 장치(Fig. 1)를 이용하였고 평압노출실험에서는 Fig. 2와 같은 장치를 이용하여 자동적으로 보충되도록 하였다. 에탄측정을 위한 chamber로부터의 시료채취는 시료를 다시 이산화탄소흡수제 및 습기흡수체를 통과시킨 후 초기 50 cc는 버리고 그 다음 50 cc를 취하여 에탄측정에 사용하였다.

2) 에탄양의 측정 : 50 cc 주사기를 이용하여 채취한 시료를 액화질소로 냉각시킨 activated alumina로 packing된 sampling loop(3.2 mm×25 cm)에 통과시

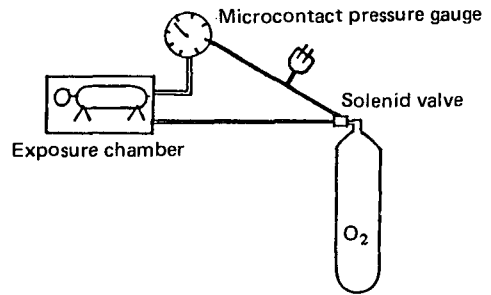


Fig. 1. Schematic diagram of exposure and oxygen supply system in hyperbaric experimentation.

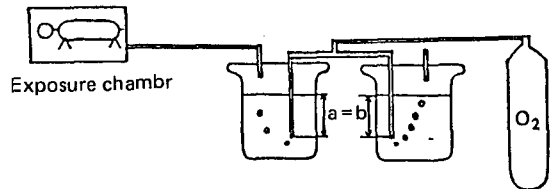


Fig. 2. Schematic diagram of exposure and oxygen supply system in normobaric experimentation.

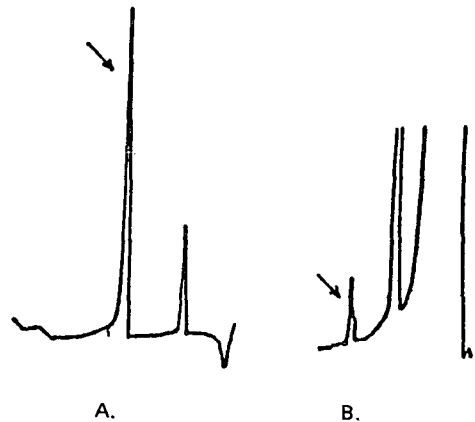


Fig. 3. Gaschromatograph A. Ethane peak of 0.5ml of standard gas (100ppm ethane in He) B. Ethane peak of 50ml sample from the chamber containing a rat exposed to HBO condition for 120 min. Amplification ; A = B.

켜 탄화수소를 흡착시킨 후 묽는 물로 가운하여 방출, GC (GCV, Pye-Unicam)에 주입시켜 측정하였다. GC의 column 역시 activated alumina로 packing하였으며 에탄측정용으로 flame ionizing detector를 사용하였다.

column의 온도는 초기 60°C에서 20°C/min로 상승시켜 최종온도가 280°C가 되게 하였으며, detector와 injector 온도는 각각 200°C 및 150°C로 하였다. carrier gas인 질소의 유속은 20 ml/min, 수소와 공기는 33 ml/min 및 300 ml/min로 하고 생성된 에탄양은 시료의 peak를 일정한량의 표준에탄에 의한 peak의 크기와 비교하여 산출하였다(Fig. 3). 통계처리는 Kruskal-Wallis test와 Wilcoxon rank sum test로 하였다.

III. 연구 성적

1. 각 폭로조건하에서의 사망율, 경련발현율 및 경련발현소요시간

고압산소폭로군의 경우 사망율은 80%, 경련발현율은 100%였고, 경련발현소요시간은 32 ± 1.17 분(mean \pm S. E.)으로 나타났고 나머지 세 조건하의 실험에서는 사망이나 경련발현예가 없었다. 또한 고압산소폭로군에서 사망한 4예는 모두 110분 이후에 발생하였다. 결과의 요약은 Table 2와 같다.

Table 2. Convulsion rate & time to convulsion under various oxygen exposure conditions

Experimental group	Mortality (%) *	Convulsion rate (%)	Time to convulsion (min)
HBO	80	100	32 ± 2.84
NBO	0	0	—
HBA	0	0	—
NBA	0	0	—

* The exposure time was 120 minutes except 4 death-cases of the HBO group.

Table 3. Ethane production from rats under various oxygen exposure conditions

Experimental group	Ethane (nmol/kg for 120 min)*
HBO	156.05 ± 18.39 **
NBO	44.31 ± 1.70
HBA	74.62 ± 22.79
NBA	5.30 ± 1.64

* Mean \pm S. E.

** The p-value is less than 0.01 between any two groups. 4 groups comparison by Kruskal-Wallis test and 2 groups comparison by Wilcoxon rank sum test.

2. 각 폭로조건하에서의 에탄생성량

GC를 이용하여 각 조건에서의 120분간 에탄생성량을 호기중에서 측정된 결과 고압산소폭로군의 경우 156 ± 18.39 (이하 nmol/kg for 120 min), 평압산소폭로군, 고압대기폭로군과 평압대기폭로군은 각각 44.31 ± 1.70 , 76.62 ± 10.19 및 5.39 ± 0.73 으로 제 군중 어느 두 군사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < .01$). 요약하면 Table 3과 같다.

IV. 고찰

1954년 Gerschman등이 산소중독은 방사선조사시 발생하는 손상과 같은 기전인 반응성산소대사산물에 의한다는 이론을 제기하고, 불포화지방산이 반응성산소대사산물에 의해 과산화가 유발됨이 확인(Wills, 1966)되었다. 또한 1974년 Riely등이 지질과산화의 평가를 위한 지표로 지질과산화의 대사산물인 에탄의 유효성을 제시한 후, 여러가지 방법으로 야기된 지질과산화반응에서 에탄측정이 지질과산화평가의 지표로 사용(Ekström 등, 1986; Hafeman과 Hoekstra 1977; Köster 등, 1977)되고 있다.

산소중독의 양상은 여러가지 방향으로 나타날 수 있으나, 폐와 중추신경계에 대한 영향과 궁극적 사망(Greenbaum과 Hoff, 1966; Lamberstsen, 1965)이라고 할 수 있다. Bean과 Johnson(1955), Taylor(1956), Gerschman등(1958) 및 Saiki등(1969)은 사망율을 산소중독의 지표로 사용하였고, 경련이 산소중독증상중 가장 특이하다는 점에서 Gerschman등(1958), Currie등(1969), Sanders등(1969) 및 Faiman등(1971)은 경련발현에 관한 정보를 산소중독의 유발확인을 위한 지표로 사용하였다.

본 실험의 결과 고압산소폭로군에서의 사망율과 경련발현율은 이승규등(1986), 임현술(1986) 및 이상일(1987)의 연구결과와 일치하였으나 경련발현소요시간의 경우 25~45분 먼저 일어나 이들의 결과와 차이를 나타내었다. 확실치는 않으나 본 실험에서 사용된 실험장치가 단일동물용으로 chamber의 공간이 협소했으며 측정 에탄의 정량을 위하여 장치내 환기가 불가능하였던 것이 원인이 아닌가 생각된다. 그러나 결과적으로 전술한 지표로 보아 산소중독의 유발을 확인하였으며, 이로부터 본

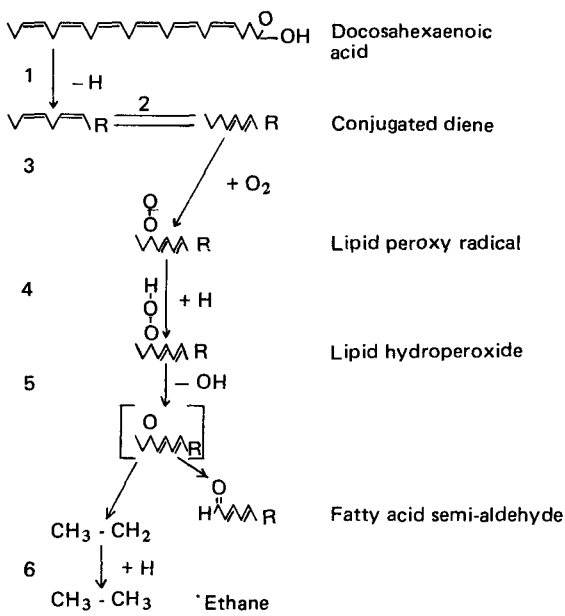


Fig. 4. Possible mechanism of ethane formation during peroxidation of docosahexaenoic acid (after Hafeman et al, 1977). 1. Initiation of lipid peroxidation by abstraction of an easily abstractable (double allylic) ω -5 hydrogen atom. 2. Isomerization to the more stable diene free-radical. 3. Addition of oxygen to form the ω -3 peroxy radical. 4. Abstraction of a hydrogen atom from another fatty acid to form the more stable ω -3 hydroperoxide. 5. Free radical hydroperoxide decomposition would lead to scission of the carbon chain and formation of an aldehyde and non-aldehyde free radical product. 6. Formation of ethyl radical in reaction 5 could result in ethane formation after the acquisition of a hydrogen atom.

실험설계의 타당성을 확인할 수 있었다.

free-radical 반응을 유발하는 반응성 산소 대사산물의 생성은 산소농도에 크게 의존 (Jamieson 등, 1986) 하는데, 지질과산화는 불포화지방산이 반응성 산소 대사산물에 수소를 빼앗겨 유발되는 반응 (윤여규, 1986; Hafeman과 Hoekstra, 1977)이다. 이때 생성된 지방산의 alkyl radical은 산소와 결합하여 지질과산화물을 형성하고 연쇄 반응을 통하여 탄화수소등으로 분해되는데 에탄은 lenolenate (ω -3 unsaturated fatty acid)계 지방산(예, lenolenate, docosahexaenoate)로부터 생성된다 (Hafeman과 Hoekstra, 1977; Halliwell과

Gutteridge, 1985; Kivits 등, 1981; Plaa와 Hewitt, 1985) (Fig. 4). 본 실험에서 산소폭로조건에 따른 각 구간간의 에탄생성량은 어떤 두 구간에도 차를 인정할만큼 유의성을 가지고 있었다 ($p < .01$). 이는 고농도 및 고압산소에서의 폭로로 지질과산화가 일어나 에탄생성량이 증가하리라는 본 연구의 가설을 뒷받침하는 결과라고 할 수 있다. 본 실험에서는 호기중 에탄생성량이 평압대조군에서 5.39 ± 1.64 로 Hafeman 등 (1977) 및 Ekström 등 (1986)의 연구결과인 7.56 및 7.00보다는 낮은 결과를 보였으나, 이는 각각 9시간 및 5시간 발생총량의 2시간 환산치였던 점과 실험조건등의 차이를 감안할 때 큰 차이로 인정하기는 어려웠다.

이상의 실험결과로 고농도 및 고압산소폭로에 의하여, 조직손상의 현상이라고 할 수 있는 지질과산화가 증가함이 에탄측정을 통해 확인되었다. 따라서 에탄생성량의 측정이 산소중독의 평가지표로 이용될 가능성을 가지고 있다고 할 수 있겠다. 그러나 실제 임상에 응용될 수 있기까지는 에탄생성량과 경련발현등 증세의 변화를 시간적으로 관찰함으로써 증세에 따르는 예측치의 도출을 위한 보다 세밀한 실험이 선행되어야 하며, 특히 고압산소요법의 시행중 인체호기분석이 충분히 이루어진 후에야 가능할 것으로 생각된다.

한편 본 실험의 결과 에탄생성량이 고압대기노출군에서 평압산소노출군에 비하여 월등히 높게 나타난 것은 주목할 만한 사실이다. 물론 부족한 산소의 공급시 순간적으로 산소농도가 증가하였을 가능성을 배제할 수는 없으나 인체에서 계산된 폐포내 산소분압이 5기압대기에서 742 mmHg, 1기압 순수산소에서 673 mmHg (Davis와 Hunt, 1977)로 전술한 장치에서 과다하게 공급되는 산소량과 폐포내 산소분압차이만으로 설명하기는 무리가 따르리라 사료되어 압력의 영향을 고압산소폭로시 나타나는 현상의 원인으로 인정하기 어렵다는 보고 (Balentine, 1982)에 대한 보다 많은 추구연구가 필요하리라 생각된다.

V. 결 론

고농도 및 고압산소환경에서 발생될 수 있는 산소중독의 객관적 평가를 위하여 Wister계 웅백서 20마리를 대상으로 5기압 순수산소, 1기압 순수산소, 5기압 대기 및 1기압 대기에 각각 5마리씩 120분간 폭로시켜 산소중독

의 증상을 관찰하고 호기중 에탄양을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 고농도 및 고압산소에의 폭로로 지질과산화대사산물중의 하나인 에탄이 증가됨을 관찰하여 호기중 에탄함량이 산소중독의 평가지표로 사용될 가능성을 확인하였다.

2) 고압대기폭로군의 에탄생성량이 평압산소폭로군에 비해 월등히 많은 것을 산소분압의 증가만에 의한 결과로 설명하기는 어려웠다.

참 고 문 헌

- 김인달, 윤덕로. 일산화탄소 중독. 서울, 신의학총서 발행회, 1969, 쪽. 31-32
- 윤덕로. 고압산소요법. 서울, 신광출판사, 1981, 쪽. 34-69, 79-93
- 윤여규. 지질과산화에 대한 *maltol*의 항산화효과에 관한 연구. 박사학위논문, 서울대학교 대학원, 1986
- 이상일. *Glutathione*과 *vitamin E*가 산소중독에 미치는 효과에 관한 실험적 연구. 석사학위 논문, 서울대학교 대학원, 1987
- 이승규, 이상일, 조수현, 윤덕로. 산소중독에 관한 *vitamin E*의 보호 효과에 관한 실험적 연구. 예방의학회지 1986; 19(2):184-192
- 임현술. 산소중독에 대한 *Glutathione*과 *chlorpromazine*의 보호효과에 관한 실험적 연구. 박사학위 논문, 서울대학교 대학원, 1986
- 채종민, 광정식, 손태중. 급성산소중독에 의한 폐포 모세혈관내피세포의 초미세형태학적 변화. 대학병리학회지 1982; 16(1):27-32
- Balentine JD. *Pathology of oxygen toxicity*. New York Academic Press, 1982, pp 22-30, 71-73
- Bean JW, Johnson PC. *Epinephrine and neurologic factors in the pulmonary edema and CNS reactions induced by oxygen at high pressure*. *Am J Physiol* 1955; 180:438-444
- Currie WD, Gelein RM, Sanders AP. *Effects of hyperbaric oxygenation on metabolism. V. Comparison of protective agents at 5 atmospheres 100% oxygen*. *Proc Soc Exp Bio Med* 1969; 132:660-662
- Davis JC, Hunt TK. *Hyperbaric oxygen therapy*. Bethesda Maryland, Undersea Medical Society Inc., 1977, pp. 15, 63-65, 125-248
- Davis WB, Rennard SI, Betterman PB, Crystal RG. *Pulmonary oxygen toxicity*. *N Engl J Med* 1983; 309(15):878-883
- Ekström T, Stahl A, Sigvardsson K, Högberg J. *Lipid peroxidation in vivo monitored as ethane exhalation and malondialdehyde excretion in urine after oral administration of chloroform*. *Acta Pharmacol et Toxicol* 1986; 58:289-296
- Faiman MD, Mehl RG, Oehme FW. *Protection with disulfiram from central and pulmonary oxygen toxicity*. *Biochemical Phar* 1971; 20:3059-3069
- Fisher AB, Hyde RW, Puy RSM, Lambersten CJ. *Effect of oxygen at 2 atmospheres on the pulmonary mechanics of normal men*. *J App Physiol* 1968; 24(4):529-536
- Freeman BA, Crapo JD. *Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria*. *The Journal of Biological Chemistry* 1981; 256:10986-10992
- Gerschman R, Gilbert DL, Caccamise D. *Effects of Various substances on survival times of mice exposed to different high oxygen tensions*. *Am J Physiol* 1958; 192:563-571
- Gerschman R, Gibert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn W. *Oxygen poisoning and X-irradiation a mechanism in common*. *Science* 1954; 119:623-626
- Greenbaum LJ, Hoff EC. *A bibliographical source book of compressed air. Diving and submarine medicine Vol. III, Washington D.C., Office of Naval Research and Bureau of Medicine and Surgery Department of the Navy, 1966*
- Hafeman DG, Hoekstra WG. *Protection against carbon tetrachloride induced lipid peroxidation in rat by dietary vitamin E, selenium and methionine as measured by ethane evolution*. *Journal of Nutrition* 1977; 107:656-665
- Halliwell B. *Oxygen is poisonous*. *Medical Laboratory Sciences* 1984; 41:157-171
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, Clarendon Press 1985, pp. 139-189
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy*. *The Lancet* 1984; June 23:1396-1397
- Haugaard N. *Cellular mechanisms of oxygen toxicity*. *Physiological Review* 1968; 48(2):311-373
- Hovart RJ, Lane WG, Ng H, Shepherd AD. *Saturated hydrocarbons from autoxidizing methyl linolenate*. *Nature* 1964; 203:523-524
- Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. *Relation of free radical production to hyperoxia*. *Ann Rev*

- Physiol* 1986; 48:703-719
- Kivits GAA, Ganguli-Swarttouw, Christ EJ. *The composition of alkanes in exhaled air of rats as a result of peroxidation in vivo effects of dietary fatty acids, vitamin E and selenium. Biochemica et Biophysica Acta* 1981; 665:559-570, 41:639-648
- Lamberstsen CJ. *Oxygen toxicity fundamentals of hyperbaric medicine. Washington D.C., National Academy of Sciences, National Research Council, 1965, pp. 21-32*
- Mustafa MG, Tierney DF. *Biochemical and metabolic changes in the lung with oxygen, ozone, and nitrogen dioxide toxicity. Am Rev Respiratory Disease, 1978; 118:1061-1090*
- Myers RA, Schnitzer BM. *Hyperbaric oxygen use. Postgraduate medicine, New York, Mcgrow-Hill Inc., 1984; 76(5):83-95*
- Packer L. *Methods in enzymology Vol. 105. oxygen radical in biologic systems. New York, Academic Press. 1984, pp. 273-359*
- Plaa GL, Hewitt WR. *Toxicology of the liver. New York, Raven Press, 1985, pp. 225-2340*
- Pryor WA. *Oxy-radicals and related species; Their formation, life times, and reactions. Ann Rev Physiol* 1986; 48:657-667
- Raffin TA. *Oxygen toxicity: Etiology. Int Anesthesiology Clin* 1981; 19(3):169-177
- Rettenmaier PA, Gresham B, Myers RAM. *The incidence of acute oxygen toxicity in a clinical setting. Unersea Biomedical Research* 1985; 12(1):50-51
- Riely CA, Cohen G, Liverman M. *Ethane evolution: A new index of lipid peroxidation. Science* 1974; 183: 208-210
- Sagai M, Tappel AL. *Lipid peroxidation induced by some halomethanes as measured by in vivo pentane production in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology* 1979; 49:283-291
- Saiki H. *Effects of injected tocopherol to the behavior of the mice under high oxygen environment. J Aerospace Med and Psy* 1969; 6:15-22
- Sanders AP, Currie WD, Woodhall B. *Protection of brain metabolism with glutathione, glutamate, gamma aminobutyrate and succinate. Proc Soc Exp Bio Med* 1969; 130:1021
- Taylor DW. *The effects of vitamin E and methylene blue on the manifestation of oxygen poisoning in the rat. The New England J Physiol* 1956; 131:200-206
- Torbati D. *Cellular mechanisms of oxygen toxicity. Reported at the 28th UMS Workshop, 1984*
- Wills ED. *Mechanics of lipid peroxide formation in animal tissue. Biochemical Journal* 1966; 99:667-676
-