

흰쥐에서의 一酸化炭素 中毒이 腦에너지 代謝 關聯物質 含量變化에 미치는 영향

윤재순·최신규

이화여자대학교 약학대학

(Received April 7, 1989)

Effect of Carbon Monoxide Intoxication on the Change in Contents of Cerebral Energy Metabolites of Rats

Jae Soon Yun and Shin Kyu Choi

College of Pharmacy, Ewha Women's University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—To predict the influence of carbon monoxide poisoning on cerebral energy metabolism, rats were exposed to 5000 ppm environment for 30 minutes. Carboxyhemoglobin (HbCO) saturation rate in this condition was 72% equally in male and female rats. Cerebral cortex in the rats showed lower level of ATP, glucose, creatine phosphate and higher level of lactate, pyruvate by anaerobic glycolysis. As for the levels of ATP, creatine phosphate and glucose, the cerebral cortex contents of them were larger in female rats of estrus than in male rats, whereas there was no difference between sexes in the levels of pyruvate and lactate. According to time passage from CO intoxication, the mode of changes in cerebral energy metabolite contents was similar in both sexes.

Keywords □ Carbon monoxide intoxication, cerebral-ATP, creatine phosphate Glucose, lactate, pyruvate, cerebral Energy metabolites

뇌조직은 자동조절기로서 일정한 혈액공급을 받아 동맥혈로부터 산소와 에너지원으로 glucose의 공급이 필수적으로 요구되는 특성때문에 뇌가 저산소증이 되면 신경세포의 기능유지에 이용되는 에너지 산생 부족으로 심한 병변을 나타내며 이는 산소 부족과 glucose 대사 장애에 기인한다고 하였다.^{1,2)}

Macmillan 등,³⁻⁵⁾ Duffy⁶⁾ 등 및 김 등⁷⁾은 저산소증 및 허혈성 흰쥐의 뇌조직에서 에너지대사 관련 물질인 ATP, creatine phosphate(CP), glucose, pyruvate 및 lactate 함량을 측정하여 뇌 에너지대사 장애가 일어나고 있음을 암시하였다.

빈번히 중독을 일으키고 또 후유증으로 문제가 되는 일산화탄소(CO)는 혈색소와의 친화력이 산소보다 210배 높아 CO가 흡입되면 쉽게 일산화탄소헤모글로빈(HbCO)을 형성하며 Hb-O₂도 산소해리가 저해되어 조직으로의 산소공급 부족으로 뇌저산소증이 유발되며 mitochondria cytochrome oxidase 저해로 조직내 산화·환원대사도 억제된다.⁸⁻¹⁰⁾

혈중 HbCO 포화도 72% 이상의 급성중독에서는 자동조절기능이 파괴되어 뇌혈류량의 상대적 감소현상을 나타내기 때문에 CO 급성중독으로 저산소증을 유발시킨 후 CO가 혈액에서 완전히 배출되는 시간까지의 대뇌피질내 ATP, CP, glucose, lactate 및 pyruvate 함량 변화를 측정하여 CO 중독이 에너지대사에 미치는 영향을 관찰하였고 또 이러한 일련의 실험을 발정기의 자성흰쥐와 웅성흰쥐에 시행함으로써 성별에 따른 뇌 에너지대사의 변화를 관찰하였다.

실험방법

시약 및 기기—Lactate dehydrogenase(from rabbit muscle, 9.4 mg pr./ml), Hexokinase/Glucose-6-Phosphate dehydrogenase(mixed enzymes from Bakers yeasts, HK : 225u/mg pr., G-6-P DH : 85u/mg pr.), Creatine

phosphokinase(from rabbit muscle, 125u/mg pr.) 및 NAD, NADP, ATP, Glucose는 Sigma Chem., Co.에서 구입하였고 Bovine serum albumin(22%)은 녹십자 제약에서 HClO₄는 Hayashi Pure Chem., In.에서 구입하였다.

일산화탄소(CO) 중독용 Chamber, CO 검지관과 검지기(Gastec. Co. Japan) 및 UV Spectrophotometer(Shimadzu UV-240)를 사용하였다.

실험동물-체중 250-300g의 Wistar계 자성 및 웅성흰쥐를 사용하였고 자성은 실험 당일에 Allen-Doisy test로 발정기에 있는 것이 확인된 것만을 택하였으며, 실험 전까지 고형사료(삼양유지)와 물을 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다.

일산화탄소 중독증 모델-일산화탄소(CO) 중독은 180l 용적의 stainless-steel chamber에 CO 1%, N₂ 79%, O₂ 20%의 혼합 gas를 2l/min의 유속으로 30분 흘려주었으며 이 때 chamber 내 CO 농도는 5000 ppm으로 유지되었다.

정상대조군은 CO gas 대신 압축공기를 같은 조건으로 흘려주었다.

대뇌피질 시료추출-저산소중군은 5000 ppm CO로 30분간 노출시킨 중독 쥐시와 25, 60, 180분 경과 후에 각각 단두치사시켜 즉각 dry ice에 넣어 10분간 방치한 후 뇌를 꺼내서 0.9% 생리식염액으로 세척, 0-4°C에서 대뇌피질을 분리하여 평량하였다. 분리한 대뇌피질 조직을 1ml의 빙냉한 3M HClO₄ 용액으로 10분간 고정시켜 단백질을 제거한 후 빙냉한 증류수 3ml를 가하여 homogenizer로 30초간 균질화시키고 30,000×g, 4°C에서 10분간 원심분리하였다. 상층액 3.5ml를 취하여 2M KHCO₃ 1.5ml로 과잉의 HClO₄를 중화시킨 후 30,000×g, 4°C에서 15분간 원심분리하여 얻어진 상층액을 ATP, creatine phosphate, glucose, pyruvate 및 lactate 정량용 시료로 사용하였다.

일산화탄소 헤모글로빈 양 측정-산소헤모글로빈(HbO₂)과 일산화탄소헤모글로빈(HbCO)을 함유하는 혈액의 알칼리 회색액은 가시영역에서 double band로 비슷한 흡수극대를 나타내나 Na₂S₂O₄ 처치시 HbO₂는 탈산소 헤모글로빈으로 변화하는 반면 HbCO는 이 시약에 영향을 받지 않으므로 541nm와 555nm에서 나타나는 HbO₂와 HbCO 각각의 흡수극대율을 측정함으로써 HbCO량을 표준곡

선에서 구하였다. 표준곡선은 흰쥐의 안총정맥에서 채혈한 heparin 처리 혈액을 Conard법¹¹⁾에 따라 *in vitro*로 순수한 CO로 15분 포화시키는 한편 순수한 O₂로 15분 포화시켜 각각 100%와 0%의 HbCO를 만들어 표준곡선의 양끝 점을 구하였으며 다시 100% HbCO 시료를 N₂ gas로 5분간 처치, 물리적으로 녹아 있는 CO를 제거하여 이미 만들어진 표준곡선에서 정확한 CO량을 얻었다. 또 질소 처치 시료와 산소처치 시료를 각각 8:2 및 5:5로 혼합하므로써 표준곡선의 중간점을 구하였다(Fig. 1).

뇌 에너지대사 관련물질의 정량-표준효소법에 의하여 ATP,¹²⁾ creatine phosphate¹³⁾ 및 glucose¹⁴⁾는 NADPH의 생성을, lactate¹⁵⁾ 및 pyruvate¹⁶⁾는 NADH의 생성을 지표로 UV spectrophotometer를 사용하여 340nm에서 흡광도를 측정하였다.

각 물질의 양은 흡광도 차의 값에 회색배율을 곱하여 NAD(P)H의 분자흡광계수(6.22)로 나눈 것으로 그 값을 μmol/g 뇌조직으로 표시하였다. ATP, creatine phosphate, glucose 및 lactate의 정량법은 기 발표한 논문에서 기술하였고⁷⁾ pyruvate는 다음과 같이 정량하였다. Buffer 용액(imidazole 0.1M, pH 7.4)에 뇌시료 100 μl, 0.0025 M NADH 20 μl를 가하여 흡광도를 측정했

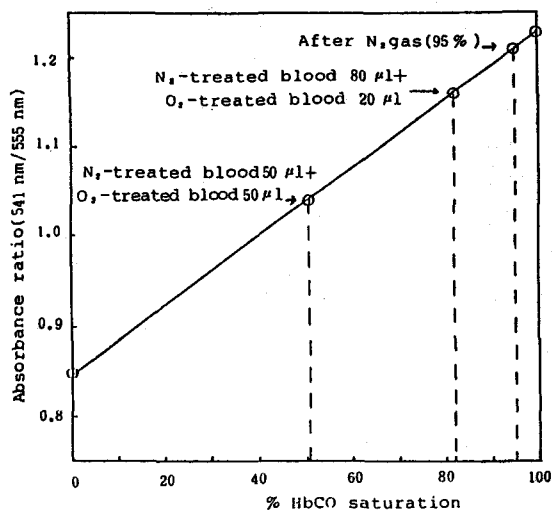


Fig. 1—Standard curve for the conversion of the 541/555 nm absorbance ratio to percent carboxyhemoglobin saturation.

다. 대조액은 뇌시료 대신 H₂O 100 μ l 를 가하여 동일한 조건으로 흡광도를 측정하고 그 차를 pyruvate 의 흡광도로 하였다.

통계분석—모든 실험값은 평균±표준오차로 표시하였으며 Student's t-test 방법으로 유의성을 검정하여 p<0.01일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

일산화탄소 중독 및 회복기의 HbCO 량 변화—성숙 정상흰쥐의 혈액을 채취하여 *in vitro* 로 순수한 일산화탄소(CO)와 산소(O₂)를 포화시켜 표준곡선을 작성하였으며 이것으로부터 혈액중 일산화탄소헤모글로빈(HbCO)량을 구하였다.

발정기의 자성흰쥐와 웅성흰쥐는 5000 ppm CO chamber 에서 30분간 노출 중독시켰고 그 후 chamber 에서 꺼낸 즉시의 HbCO 량과 자연호흡에 의한 회복기의 HbCO 량을 측정하였을 때 중독 즉시의 HbCO 농도는 72%로 자웅이 동일하였으나 시간이 경과함에 따라 HbCO 저하 정도에 차이를 나타내어 자성흰쥐는 75분 경과시 HbCO 포화도가 5%로 거의 정상으로 회복하였으나 웅성흰쥐는 75분 경과시 HbCO 포화도가 16%였으며 180분 경과시에 거의 정상으로 회복되어 자성흰쥐의 혈중 HbCO 감소율이 웅성흰쥐보다 더 컸다(Fig. 2).

CO 에 의한 중독발현은 혈중 HbCO 포화도가 10% 이상이 되었을 때 가벼운 두통이 나타나기 시작하여 20% 이상에서 심박동 이상, 30% 이상에서 현기증, 토기, 구토 등 중독증상이 나타나는 것을 고려할 때 중독증상이 나타나지 않는 혈중 HbCO

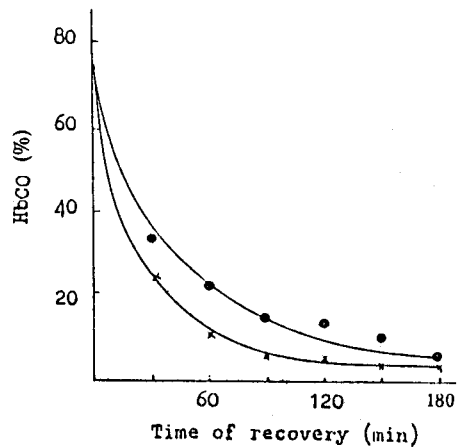


Fig. 2—Carboxyhemoglobin percent during the recovery time in the male (●) and female (x) rats exposed to 5000 PPM CO for 30 min.

포화도 10%로 회복할 때까지의 소요시간이 자성흰쥐에서는 75분, 웅성흰쥐에서는 165분이 소요되어 자성보다 웅성흰쥐에서 더 CO 중독은 오래 지속되며 해독이 지연되었다고 생각된다.

일산화탄소 중독 웅성흰쥐의 회복기 뇌 에너지대사 변화—5000 ppm CO 로 30분간 노출시킨 즉시와 25, 60, 180분 경과시의 대뇌피질내의 에너지대사 물질의 함량변화를 측정하였을 때 그 결과는 Table I 과 같다.

정상뇌 중에서 ATP, creatine phosphate(CP) 및 glucose 량은 일산화탄소 30분 중독으로 각각 52.2, 45.4, 63.5% 감소하였으며 pyruvate, lactate 량은 각각 57.8, 130%의 현저한 증가를 나타냈다.

중독 후 25분 경과시 뇌 에너지대사 물질은 일시

Table I—The content of energy metabolites in cerebral cortex of male rats after CO intoxication

Group	Time after intoxication (min)	No. of animal	Contents: μ mol/g brain tissue (mean \pm S.E.)				
			APT	Creatine phosphate	Glucose	Lactate	Pyruvate
Sham operated control	—	4	2.84 \pm 0.12	3.66 \pm 0.12	0.41 \pm 0.013	9.51 \pm 0.14	0.095 \pm 0.007
CO intoxication	0	4	1.36 \pm 0.034*	2.00 \pm 0.022*	0.15 \pm 0.022*	21.88 \pm 0.36*	0.15 \pm 0.006*
	25	4	1.57 \pm 0.029#	2.29 \pm 0.06#	0.40 \pm 0.012#	14.51 \pm 0.39#	0.097 \pm 0.006#
	60	4	1.25 \pm 0.0041	1.80 \pm 0.026	0.36 \pm 0.012#	10.15 \pm 0.022#	0.099 \pm 0.006#
	180	4	1.82 \pm 0.030#	2.37 \pm 0.035#	0.31 \pm 0.007#	10.92 \pm 0.37#	0.091 \pm 0.012#

*: Significantly different from the Sham operated control values, p<0.01

#: Significantly different from the group immediate after intoxication, p<0.01

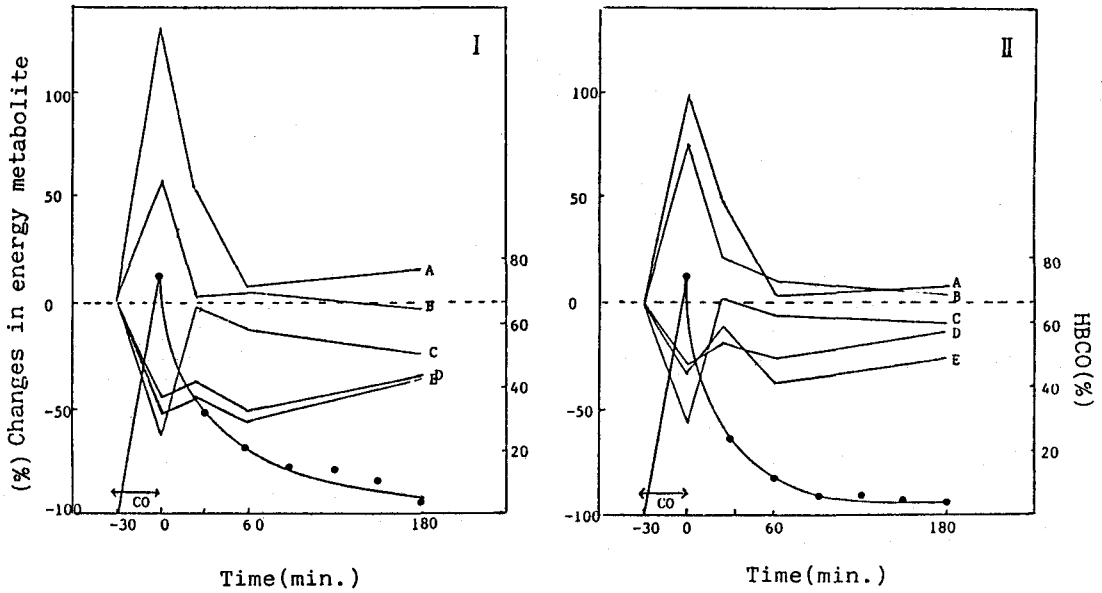


Fig. 3—The change of cerebral energy metabolites in the male (I) and female (II) rats exposed to 5000 PPM CO with passage of time.

Each line represent as rate of change for the sham operated control values.

Each circle represent as percent of HbCO in blood.

A: lactate, B: pyruvate, C: glucose, D: creatine phosphate E: ATP

적인 개선이 있었으나 그 정도가 달랐다. 즉 glucose와 pyruvate 량은 정상치와 유사할 정도로 회복되는 반면 ATP, CP 및 lactate는 중독 즉시 보다는 회복되었으나 정상치와는 큰 차이가 있었다. 중독 후 60분 경과시 ATP, CP 량이 CO 중독 즉시와 유사하였으며 pyruvate와 glucose 량은 25분 경과 후보다 약간 감소하였으나 회복의 경향을 유지하였고 lactate 량은 현저하게 개선되었다. 그러나 lactate를 제외한 모든 에너지대사물은 25분 경과시 보다 60분 경과시가 오히려 더 정상치와 차이가 있었다.

CO 중독 후 180분 경과시 lactate와 pyruvate 량은 중독 즉시에 비하여 크게 개선되어 거의 정상치로 회복되었다. ATP와 CP는 60분 경과시 보다 현저히 증가하였으나 CO 중독 이전의 정상치에는 못미쳤다. CO 중독 흰쥐의 혈중 HbCO 포화도는 180분이면 호흡을 통하여 완전히 해리, 배출되어 혈중 HbCO 량은 정상으로 회복되었는 데도 불구하고 에너지대사 관련물질인 CP, ATP 및 glucose 량은 정상으로 회복하지 못하였다.

일산화탄소 중독 자성흰쥐에서의 에너지대사량— 5,000 ppm CO로 30분간 중독시킨 중독 즉시와 5, 25, 60, 180분 경과시의 대뇌피질내의 에너지대사 관련물질의 함량변화를 측정하여 그 결과를 Table II에 나타내었다. CO 중독뇌중 ATP, CP 및 glucose 량은 각각 정상시의 34.4, 35.5, 56.9% 감소되었으며 pyruvate, lactate 량은 각각 75.8%, 103.5%의 현저한 증가를 나타냈다.

중독 후 60분 경과시 ATP, CP 량은 중독 25분 경과시 보다 오히려 악화되어 중독 즉시의 저산소증 뇌의 함량과 유사하여 개선되지 않았음을 알 수 있다. 180분 경과시는 정상치로 완전히 회복되지는 않았으나 많은 개선효과가 있었다. Glucose 량은 중독 후 60분 경과시는 25분 경과시 보다는 약간 악화되었으나 저산소증뇌와는 현저한 차이를 나타냈으며 180분 경과시까지 계속 그 값을 유지하였다.

CO 중독 흰쥐의 뇌중 lactate, pyruvate 량은 정상흰쥐의 각각 2.3, 1.5배로 증가하였으나 점차 감소되어 60분 경과 후는 1.06 및 1.04배로 감소되어 거의 정상치로 회복되었으며 60분 경과시까지 그

Table II—The content of energy metabolites in cerebral cortex of female rats after CO intoxication

Group	Time after intoxication (min)	No. of animal	Contents: $\mu\text{mol/g}$ brain tissue (mean \pm S.E.)				
			ATP	Creatine phosphate	Glucose	Lactate	Pyruvate
Sham operated control	—	4	3.90 \pm 0.08	5.5 \pm 0.12	0.51 \pm 0.015	10.14 \pm 0.20	0.091 \pm 0.0032
CO intoxication	0	4	2.56 \pm 0.030*	3.55 \pm 0.07*	0.22 \pm 0.012*	20.64 \pm 0.21*	0.16 \pm 0.012*
	5	4	3.05 \pm 0.045#	3.93 \pm 0.07#	0.27 \pm 0.015	19.86 \pm 0.18	0.12 \pm 0.012
	25	4	3.47 \pm 0.040#	5.01 \pm 0.05#	0.52 \pm 0.010#	15.13 \pm 0.50#	0.11 \pm 0.012
	60	4	2.41 \pm 0.060	4.08 \pm 0.16	0.48 \pm 0.012#	10.40 \pm 0.24#	0.10 \pm 0.006#
	180	4	2.89 \pm 0.10	4.73 \pm 0.11#	0.46 \pm 0.013#	10.85 \pm 0.26#	0.094 \pm 0.012#

*: Significantly different from the sham operated control values, $p < 0.01$

#: Significantly different from the group immediate after intoxication, $p < 0.01$

값을 유지하였다. 정상흰쥐는 CO 5000 ppm chamber에서 30분 노출시킨 흰쥐 혈중 HbCO 포화도가 72%가 된 후 신선한 공기에 재노출시킨 25분 후는 27%로 저하되었고 이 때 혈중 에너지대사 관련물질인 glucose량은 거의 정상치에 가깝게 회복되었으며 ATP와 CP량도 상당히 개선되었다.

HbCO 포화도는 중독 후 60분 이상 경과시에는 CO가 거의 완전하게 해리, 배출되었으나 ATP와 CP량의 감소는 개선되지 못하였으며 lactate, pyruvate 및 glucose량은 60분 경과 이후는 거의 정상치에 가깝게 개선되었다. 즉 CO가 배출되어 혈중 HbCO는 없어도 ATP와 CP는 정상으로 회복되는 속도가 매우 늦다는 것을 알 수 있다.

고찰 및 결론

뇌가 CO 중독시 나타나는 병변을 여러가지 생체 기능조절인자를 측정하므로써 점차 규명하고자 하고 있다. 즉 catecholamine(CA) 등 생체아민의 합성, 대사 및 방출과 재흡수에 미치는 CO 중독성 저산소증의 영향,^{1,2)} 해당과정, 구연산회로의 중간산물 및 에너지 인산화물의 변화^{3-6,17)} 또 저산소증 유발시의 뇌혈류량의 변화 등을 측정하므로써¹⁸⁻²⁰⁾ 여러 인자들간의 관계를 종합하여 CO 중독 후에 발생하는 여러 후유증의²¹⁻²³⁾ 병인을 감지하려는 노력이 진행되고 있다. CO 중독 후유증이 나타난 쥐는 뇌 중 dopamine(DA) 도입은 감소하고 방출은 증가하여 synapse 후막에 지속적 탈분극을 일으켜 세포 손상을 나타낸다는 보고가 있다.²⁴⁾ 뇌에서는 혈액내

의 다른 모든 에너지원은 뇌혈관관문을 통과할 수 없고 혈액내 glucose만이 에너지원으로 이동되므로 동맥혈에서 O₂와 에너지원으로 glucose를 공급받아 해당계, 구연산회로 및 전자전달계를 거쳐 ATP 등의 고에너지 인산화물 중간체형으로 에너지를 얻어 신경 전달물질의 합성과 신경 기능유지의 연료로 이용한다.²⁵⁾ 또 CA 합성효소인 tyrosine 및 tryptophanhydroxylase 활성화에 분자 O₂를 필요로 한다.¹⁾

CO 중독으로 O₂ 공급이 부족하면 저산소증 상태에서 glucose의 뇌내 흡수가 50% 이하로 감소되고 혐기성해당계의 이상항진이 일어나 lactate 축적과 에너지 산생계의 장애가 일어나 뇌기능유지에 필요한 주요 에너지원인 ATP의 심각한 결핍이 일어나 뇌세포로 Ca²⁺이 고농도로 유입하여 뇌세포의 탈분극 초래, 신경전달물질의 불균형 방출, 지방 분해작용으로 유리지방산이 축적하고 acidosis가 초래하여 에너지 산생계장애와 서로 연관하여 뇌세포의 손상을 조장시켜 뇌부종을 유발하고 결과적으로 뇌세포 괴사로 진전되어 지각장애, 행동장애, 정서장애 등 CO 중독에 의한 후유증이 일어난다고 생각된다.

본 실험에서 CO 중독 즉시와 회복기의 대뇌피질 내 에너지대사 물질을 측정할 결과 ATP, CP, glucose량이 정상치 보다 감소하는 반면 pyruvate와 lactate량은 증가하여 뇌에너지 대사가 혐기적으로 진행됨을 알 수 있었으며 이는 glucose를 제외한 에너지대사물에서 Macmillan,⁹⁾ Lewis 등⁷⁾의 보고와 일치하였다. Macmillan 등은 CO 중독에서 glucose량이 증가한다고 보고하였고 또 CO

농도를 변화시켜가며 뇌혈류량을 측정하였을 때 CO의 저농도에서 고농도로 갈수록 O₂ 공급이 부족한데 대한 보상작용으로 뇌혈류량이 증가하였으나 HbCO 포화도 73%에서는 그 보상조절기능이 파괴되어 뇌혈류량의 상대적 감소를 나타낸다고 하였다. 따라서 glucose량은 뇌혈류 증가와 함께 증가하다가 자가조절작용이 파괴되는 CO 농도에서는 상대적 감소현상이 나타난다는 것을 알 수 있다. 본 실험에서는 Macmillan의 보고와는 달리 CO 포화도 72%로 급성중독시킨 시점에서 glucose량을 측정하였으므로 CO 중독 chamber에서 꺼냈을 때는 이미 혈류의 자가조절작용이 파괴된 후로 상대적으로 혈류량이 감소된 때문에 glucose량이 감소되었다고 생각된다. 또 O₂ 공급이 부족한 저산소증뇌에서 glucose의 흡수가 50% 이하로 감소된다는 Inokuchi²⁶⁾의 보고도 이를 뒷받침 해준 결과라 생각된다.

Lactate가 상대적으로 증가한 것은 동맥혈로부터 O₂의 공급이 부족하면 glucose가 lactate산생으로 진행되는 혐기적해당반응이 높아져 glucose는 감소하고 lactate는 증가하였으며 고에너지 인산화물 ATP의 산생은 저해되었다고 본다.

CO 중독 후 25분 경과시에는 뇌에너지 대사물의 일시적인 증가를 볼 수 있었으며 이는 CO로 인한 조직의 부종²⁷⁾이 혈관을 압축할 뿐 아니라 심장기능의 저하로 나타나는 심부정맥,²⁸⁾ 저혈압 등과 같은 순환계 요인이 혈압중추에 의해 감지되므로써 나타난 반사작용으로 뇌혈류량이 일시적으로 증가하여 glucose 흡수량이 증가한 때문이라고 시료된다.

혈중 HbCO 농도는 중독 즉시에는 암수에서 동일하였고 회복기 시간이 경과함에 따라 HbCO 저하 정도에 차이를 나타내어 자성회귀의 HbCO 감소율이 웅성회귀보다 더 컸으나 뇌에너지대사 회복률이 더 크지는 않았으며 단지 일부의 에너지 대사물 즉 ATP, CP, glucose량이 자성회귀에서 더 크게 회복된 것으로 나타났는데 이것이 발정기에 많이 분비되는 estrogen에 의한 것인지 혹은 다른 생리인자에 의한 2차적인 현상인지는 더 규명되어야 할 여지가 있다고 사료된다.

이상의 고찰에서 본 실험은 다음과 같은 결론을 얻었다.

5000 ppm CO로 30분간 중독시 뇌는 불충분한 산소공급으로 인해 에너지대사를 혐기적으로 진행시켜 ATP, CP, glucose량의 현저한 감소 및 혐기성 대사물인 pyruvate와 lactate의 현저한 증가 후 25, 60분 및 HbCO가 완전히 소실된 180분 경과시에 대사물의 이상은 중독 즉시에 비하여 호전되었으나 대사물의 종류에 따라 다르게 나타났으며 pyruvate를 제외한 다른 대사물은 180분까지 완전 회복하지 못하였다.

혈중 HbCO 포화도는 5000 ppm CO로 30분간 노출시킨 발정기의 자성회귀 및 웅성회귀에서 중독 즉시는 동일하였으나 회복기의 HbCO 감소율은 성차가 있어서 자성회귀의 감소 정도가 더 컸으며 이는 조직으로 산소가 신속하게 공급되어 뇌대사 회복률이 자성회귀에서 더 클 수 있다는 가능성을 제시하였으나 lactate, pyruvate 대사 개선율에는 성차가 없었고 ATP, CP, glucose 대사 개선율은 자성회귀에서 웅성회귀보다 더 크게 나타났으나 유의성은 없었다.

감사의 말씀

본 연구는 1988년도 이화연구기금 연구비지원에 의하여 이루어졌음에 감사드립니다.

문헌

- 1) Davis, J.N. and Carlsson, A.: The effect of hypoxia on monoamine synthesis levels and metabolism in rat brain. *J. of Neurochem* 21, 783 (1973).
- 2) Macmillan, V.: A comparison of the effects of carbon monoxide intoxication and low-oxygen gas mixtures on cerebral biogenic amine metabolism. *Brain Research* 408, 40 (1987).
- 3) Macmillan, V.: The effect of acute carbon monoxide intoxication on the cerebral metabolism of the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 53, 354 (1975).
- 4) Macmillan, V., Salford, L.G., Siesjo, B.K.: Metabolic state and blood flow in rat cerebral cortex, cerebellum and brainstem in hypoxic hypoxia. *Acta physiol. Scand.* 92, 103 (1974).
- 5) Macmillan, V.: Cerebral energy metabolism during

- recovery from carbon monoxide hypoxia-oligemia *Brain Research* **151**, 353 (1978).
- 6) Duffy, T.E., Nelson, S.R., Lowry, O.H.: Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. *J. of Neurochem.* **19**, 959 (1972).
 - 7) 김은미, 김영진, 신정희, 윤재순: 실험적 뇌허혈 및 저산소증에 대한 Flunarizine의 약효, 약학회지 **32**, 343(1988).
 - 8) Chance, B., Erecinska, M. and Wagner, M.: Mitochondrial response to carbon monoxide toxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **174**, 193 (1970).
 - 9) Schmitt, F.O. and Scott, M.G.: The effect of carbon monoxide on tissue respiration. *Am. J. Physiol.* **107**, 85 (1934).
 - 10) 신영우: 일산화탄소 폭로가 뇌의 미상핵에 미치는 영향에 관한 전자현미경적 연구, 경희대학교 학위논문(1983).
 - 11) Conard, F.W.: Inorganic syntheses, Vol. 2, Mcgraw-Hill, New York, p. 81 (1946).
 - 12) Bergmyer, H.U. et al.: Methods of enzymatic analysis IV 2nd edition Academic Press p. 2101 (1974).
 - 13) Bergmyer, H.U. et al.: Methods of enzymatic analysis IV 2nd edition Academic Press p. 1777 (1974).
 - 14) Bergmyer, H.U. et al.: Methods of enzymatic analysis III. 2nd edition Academic Press p. 1196 (1974).
 - 15) Bergmyer, H.U. et al.: Methods of enzymatic analysis III. 2nd edition Academic Press p. 1464 (1974).
 - 16) Bergmyer, H.U. et al.: Methods of enzymatic analysis III. 2nd edition Academic Press p. 1446 (1974).
 - 17) Borgstrom, L., Norberg, K., Siesjo, B.K.: Glucose consumption in rat cerebral cortex in normoxia, hypoxia, hypercapnia. *Acta Physiol Scand.* **96**, 569 (1975).
 - 18) Lewis, L.D., Ponten, U. and Siesjo, B.K.: Homeostatic regulation of brain energy metabolism in hypoxia. *Acta Physiol. Scand.* **88**, 284 (1973).
 - 19) Macmillan, V.: Regional cerebral blood flow of the rat in acute carbon monoxide intoxication. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **53**, 644 (1975).
 - 20) Lee, M.S., Kim, J.S., Chung, T.S., Suh, J.H.: Measurements of cerebral blood flow in delayed carbon monoxide sequelae using Xenon inhalation CT scan. *Yonsei Medical Journal* **29**, 185 (1988).
 - 21) Choi, I.S.: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch. Neurol.* **40**, 433 (1983).
 - 22) Courville, C.B.: The process of demyelination in the central nervous system. IV. Demyelination as a delayed residual of carbon monoxide asphyxia. *J. Nerv. Ment. Dis.* **125**, 534 (1957).
 - 23) 최일생: 일산화탄소 중독: 임상소견 및 후유증, 최신의학, **26**, 18(1983).
 - 24) Chai, K.J., Bae, S.K.: Effect of carbon monoxide-induced hypoxia on synaptosomal uptake and release of dopamine in rat striatum. *Yonsei Med. J.* **29**, 129 (1988).
 - 25) Siesjo, B.K. and Plum, F.: *Acta Anesth. Scand. Suppl.* XLV. 81 (1971).
 - 26) Inokuchi, Tomio, Hirano, T. etc.: Effect of MCI-2016 on cerebral glucose metabolism. *Folic Pharmacol. Japan* **86**, 425 (1985).
 - 27) Brucher, J.M.: Neuropathological problems posed by carbon monoxide poisoning and anoxia. *Pr. Br. Res.* **24**, 75 (1967).
 - 28) Weir, F.W., Fabiaco, V.L.: Re-evaluation of the role of carbon monoxide in production or aggregation of cardiovascular disease processes. *J. of Occup. Med.* **24**, 519 (1982).