

주산기 저산소-허혈 뇌손상의 세포 생화학적 기전

단국대학교 의과대학 소아과학교실

장 영 표

Cellular and Biochemical Mechanism of Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury

Young Pyo Chang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

서 론

주산기 저산소-허혈 뇌손상은 영아 또는 소아에 지능 저하, 경기, 뇌성 마비 등의 후유증을 흔히 유발한다¹⁾. 저산소 또는 허혈에 의한 뇌조직 손상의 주요 기전은 매우 복잡하여, 에너지 결핍에 의한 세포막 기능 부전, 흥분 전도 물질의 과분비, 산소 자유기의 증가에 의한 세포 손상, 세포사멸 등이 거의 동시에 또는 연속적으로 일어나면서 서로 복잡하게 연관되어 궁극적으로 세포 기능장애를 일으키거나 세포를 죽게 만든다^{2,3)}.

저산소-허혈 손상에 대한 미성숙 뇌의 손상 정도는 주로 뇌의 시기적인 발달 정도와 연관되어 있는데, 뇌세포 발육, 분화, 뇌세포 이동, 수초 발생 정도, 뇌 발달 과정에서 정상적으로 일어나는 의도된 세포 사멸(programmed cell death) 등이 뇌조직 손상에 영향을 준다³⁻¹⁰⁾. 따라서, 주산기 저산소-허혈 손상의 이해는 미성숙 뇌의 발생학적 측면과 그 분자 생화학적 이해가 우선하여야 한다.

저산소-허혈 손상의 신생 동물 모델

주산기 저산소-허혈 뇌손상을 연구하기 위한 신생 동물 모델은 다양한 동물들에서 개발되어 있으나¹¹⁻¹⁵⁾, 가장 널리 사용되는 것은 Rice와 Vannucci가 개발한 한쪽 경동맥을 영구 결찰하고 저산소에 다양한 시간 동안 노출시킨 P7-신생쥐 모델이다¹³⁾. 한쪽 경동맥 결찰 후 1.5-2.5시간 정도 8% 저산소에 노출 후 21%

대기 산소에 다시 노출시키면 경동맥이 결찰된 대뇌 반구의 대뇌 피질, 선조체, 해마 등 여러 부위에 병리학적으로 조직괴사, 세포 괴사(cell necrosis) 및 세포사멸(apoptosis) 등의 병변이 나타나게 된다^{3, 4, 15)}. 또한, 최근에는 middle cerebral artery 또는 common cerebral artery를 일시적으로 폐쇄 후 다시 재관류가 가능하도록 고안된 모델 등도 사용되고 있다^{16, 17)}.

저산소-허혈에 의한 에너지 대사 변화

뇌세포가 적절하게 기능하기 위해서는 많은 에너지가 필요한데 이는 주로 glucose의 유산소 대사에 의존한다^{5, 18)}. 정상적인 상태에서는 glucose는 aerobic glycolysis에 의해 pyruvate로 대사되며, 이 pyruvate는 citric acid cycle을 통해 더욱 대사 되어, 뇌세포 기능 유지를 위한 에너지원인 ATP를 생성하게 된다^{1, 5, 19)}. 그러나, 어떤 이유에서 태아 또는 신생아에 산소 공급이 차단된다면 에너지 생성을 위한 대사가 중단되게 되며 뇌세포 기능 유지를 위한 에너지가 급격하게 결핍되게 된다. 에너지가 결핍된 뇌세포는 세포막의 ATP-dependent Na^+/K^+ pump의 기능 부전으로 더 이상 세포막 내외의 Na^+ , K^+ , Ca^{++} 이온의 농도 차를 유지할 수 없게되며, Na^+ 과 Cl^+ 가 대량으로 세포 내로 이동하고 뒤이어, 삼투압에 의한 물의 세포 내 이동은 세포가 부종(cytotoxic cell edema)에 빠지게 되고, 결국 세포 괴사가 일어나게 된다. 또한 다량의 세포 외 calcium 이온이 세포 내로 이동하여 세포 내 calcium 이온의 축적이 일어나게 된다^{1, 2, 5, 20, 21)}.

세포 내 calcium 이온의 축적

에너지 결핍에 의한 세포막 이온 pump의 기능 부전은 농도 차에 의한 Na^+ 과 Cl^- 의 세포 외에서 세포 내로의 이동과 함께 voltage sensitive calcium channel을 통한 calcium 이온의 세포 내로 대규모 이동을 유발하게 된다^{2, 22, 23}. Calcium 이온의 세포 내 이동은 glutamate와 같은 신경전도 물질의 생성 및 분비를 증가시키는데, glutamate는 신경 세포의 수용체들인 N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor와 non-NMDA receptor를 활성화시키고, 이들 수용체와 복합체를 형성하고 있는 calcium 이온 통로(receptor-mediated calcium channel)가 열리면 이를 통한 calcium 이온의 이동이 또한 일어나게 된다. 이외에 calcium 이온의 세포 내 축적 기전으로는 세포질 내에서 에너지 결핍에 뒤이은 미토콘드리아와 endoplasmic reticulum에서 세포질로 calcium 이온의 유리 등이 있다^{2, 23-26}.

세포 내 calcium 이온의 축적은 저산소-허혈에 의한 뇌세포 손상의 가장 핵심적인 역할을 하게 된다. 세포내 calcium 이온의 증가는 phospholipase, protease, lipase, nuclease, xanthine oxidase 등의 다양한 효소들을 활성화시키는데, 이들 효소들의 활성화는 이후 세포 손상을 유발하는 다양한 생화학적 반응을 일으키게 된다^{5, 6}. 이들 중 phospholipase A2의 활성화는 세포막의 phospholipid를 분해하여 arachidonic acid를 생성하는데, 이과정에서 세포막을 파괴하여 세포막 기능에 더욱 손상을 주고, 이후 arachidonic acid의 대사 과정에서 산소 자유기를 발생하여 세포 손상에 기여하게 된다²⁷.

세포 내 calcium 이온의 증가는 핵내 calcium (intranuclear calcium)의 증가를 유발하는데 아직 그 기전은 명확하지 않으나 핵내 calcium의 증가는 유전 정보의 전사(transcription)^{5, 28}, 세포주기 조절, DNA 복제(replication) 등의 핵 기능에 영향을 주어 핵 내 DNA의 분절(DNA fragmentation), 세포 사멸(apoptosis) 등을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다^{3, 5, 6, 29}.

신경전도 물질의 과흥분

Glutamate 수용체의 지나친 흥분이 성숙 및 미성숙 뇌의 저산소-허혈 손상에 중요한 역할을 한다는 것은 매우 잘 알려져 있다. 1969년에 Onley³⁰가 외부에서 glutamate를 주어 뇌세포 사망을 유발하는데 성공하였고, 이후 신경 세포 배양과 조직 절편을 이용한 in vitro 연구와 여러 종류의 동물을 이용한 in vivo 연구들에서 미성숙 및 성숙 뇌에서 glutamate 수용체의 지나친 흥분이 뇌세포 손상을 유발한다는 결과들이 보고되어 있다^{1, 3, 5, 31, 32}. 또한 glutamate 길항제가 저산소-허혈 손상으로부터 뇌세포를 보호할 수 있다는 연구 결과들이 있다³²⁻³⁴.

Glutamate의 후시냅스 수용체로는 특정한 약리작용제에 선택적으로 반응하는 amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasole propionate(AMPA), kainate (KA), N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체가 있는데, 이들의 활성화는 세포막 양이온 이동 통로를 활성화하여 Na^+ , K^+ 과 Ca^{++} 등 양이온의 세포막 이동이 일어나게 된다(ionotropic receptor)^{24, 25, 35}. 또한, glutamate 수용체 중 metabotropic receptor는 그 자체가 양이온 이동 통로로는 작용하지 않으나 활성화되면 G-protein을 통해 세포 내 신호 전달 체계를 활성화시킨다^{31, 32, 35}(Fig. 1). G-protein의 활성화는 phospholipase C를 활성화시키고, phospholipase C는 PIP2(phosphatidylinositol-4,5 biphosphonate)를 IP3 (inositol triphosphate)와 DAC(diacyl-glycerol)로 분해하는데, IP3는 endoplasmic reticulum으로부터 세포질 내로 calcium 이온을 유리시키고, DAC는 protein kinase를 활성화 시켜 이후 여러 가지 생화학적 반응을 유발하게 된다³⁶. 즉 glutamate receptor 들은 활성화되면 세포 내 calcium 이온이 증가되고, 세포 내 calcium 증가는 protease, lipase, nuclease 등의 효소를 활성화 시켜 이후 세포를 사망에 이르게 하는 각종 생화학적 과정들이 시작되게 된다^{3-6, 37}.

지질 과산화(lipid peroxidation)와 산소 자유기(Oxygen free radical)

뇌조직에는 산화 손상에 민감한 불포화 지방산이 풍부하다^{2, 3, 29}. 특히 미성숙 뇌의 경우 상대적으로 더

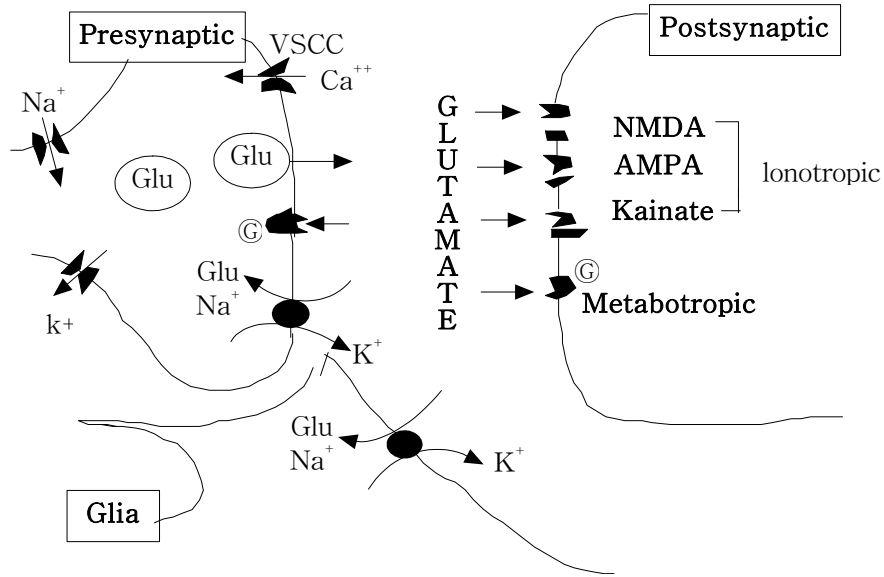


Fig. 1. Regulation of glutamate-mediated synaptic transmission. After depolarization of the presynaptic neuron vesicular glutamate is released by exocytosis into the synaptic cleft. Released glutamate activates ionotropic(NMDA, AMPA, kainate) receptors and metabotropic(G-protein coupled) receptors.

많은 불포화 지방산을 가지고 있다. 저산소-허혈 손상 시 세포 내의 calcium 이온의 증가는 phospholipase A2를 활성화시키고 이 phospholipase A2는 세포막의 불포화 지방산을 분해하여 arachidonic acid를 유리시키고 arachidonic acid는 이후 cyclooxygenase와 lipooxygenase에 의해 대사가 일어나는데, 그 과정 중에 생산되는 prostaglandin과 leukotrien 등의 대사물은 뇌혈류나 염증 반응에 영향을 주어 저산소-허혈에 의한 뇌 조직 손상에 영향을 주게 되며, 또한 세포 독성이 매우 강한 산소 자유기가 발생한다^{27, 39}. 뇌조직에 불포화 지방산이 많은 미성숙 뇌는 과산화 손상에 더욱 민감하게 되는데, 세포막 지질 성분의 손상은 결국 세포 기능 장애를 유발하게 된다.

세포 내 calcium 이온의 증가는 protease를 활성화시키고, protease는 xathine dehydrogenase를 xathine oxidase로 변화시키며, 또한 nitric oxide synthase를 활성화 시켜 산소 자유기의 발생을 증가시킨다³⁸⁻⁴⁰. 산소 자유기는 외전자 패도에 짝을 이루지 못한 전자를 가지고 있는 분자 구조로 매우 불안정하여 세포의 여러 물질들과 연쇄 반응을 일으켜 지질 과산화(lipid peroxidation), 단백질 산화(protein oxidation), 핵산 산화(nucleic acid oxidation) 등의 반응으로 세포를 죽게 만든다^{5, 6}. 정상적인 상태에서는 세포

에서 사용되는 산소의 80% 정도는 cytochrome oxidase에 의해 산소 자유기 생성 없이 완전히 물로 제거되나, 나머지 10-20% 정도는 세포질과 미토콘드리아에서 산소 환원 반응을 일으켜 superoxide anion radical을 형성한다. 이렇게 생성되는 산소 자유기는 세포의 방어 기전에 의해 제거되는데 항산화효소(antioxidant enzyme)에 의한 방어 기전으로는 catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxidase 등이 있고, 비효소 방어 기전(nonenzymatic defense)으로는 ascorbic acid, vitamine E 등이 관여한다. 일반적으로 조산아나 신생아의 경우 항산화 효소들이 성인에 비해 부족하여 산소 자유기에 의한 손상을 받기가 더 쉬운 것으로 알려져 있다⁶.

저산소-허혈 손상 시 산소 자유기는 몇 가지 기전에 의해 생성된다. NMDA receptor와 non-NMDA receptor의 활성화는 세포 내 calcium 이온을 증가시키는데, 세포 내 calcium 이온의 증가는 다음 몇 가지 기전에 의해 산소 자유기 발생을 증가시킨다⁵.

첫째, phospholipase A2 활성화와 arachidonic acid 대사 과정에서 자유기 발생.

둘째, nitric oxide synthase의 활성화에 의한 nitric oxide 생성과 뒤이은 peroxyxynitrite와 산소 자유기의 생성.

셋째, xathine oxidase에 의한 산소 자유기의 생성. 넷째, phospholipase C의 활성화에 의한 IP3 생성 증가와 뒤이은 endoplasmic reticulum에서의 세포질 내로 calcium 이온의 유리와 산소 자유기 증가.

다섯째, 산소 자유기 증가 자체가 신경전도 물질 분비를 더욱 증가시키고 glutamate 수용체를 활성화하여 더욱 산소 자유기 생성 증가.

세포 내 calcium 이온 증가 외에 다른 산소 자유기 발생 기전으로는 ubiquinone과 같은 전자 전달 구성체의 환원 반응, ferritin에서 iron의 유리 시 자유기 발생, 저산소 중 ATP의 분해로 xathine oxidase에 반응할 재료 증가와 뒤이은 산소 자유기 발생 증가 등이 있다⁵⁾.

저산소-허혈에 의한 미성숙 뇌의 손상은 불포화 지방산의 량과 산소 자유기 발생 정도 및 산소 자유기에 대한 방어 기전 정도에 의해 결정된다. 일반적으로 신생아의 미성숙 뇌는 불포화 지방산의 함유량이 높고 반면에 산소 자유기에 의한 방어 기전은 매우 감소되어 있다¹⁻⁴⁾. 또한, 출생 후 각종 질환에 이환되는 경우 고농도 산소에 노출될 기회가 많아지고 산소 자유기 발생의 위험이 높아진다. 저산소-허혈 손상 동안에도 산소 자유기는 매우 증가하나 방어 효소의 증가는 거의 일어나지 않는다. 따라서 미성숙 뇌의 경우 저산소-허혈 손상에 매우 민감하여 뇌손상의 위험이 더욱 높아지게 된다⁴⁰⁾.

Nitric oxide(NO)

NO는 세포 내 calcium 이온 증가에 반응하여 활성화되는 NO synthase(NOS)에 의해 내피 세포와 신경 세포에서 합성되는 자유기이다⁴¹⁾. NOS는 arginine, NADPH와 산소로부터 NO, citrulline과 물을 형성한다²⁾. NO는 superoxide radical과 결합하여 peroxynitrite를 만들고, peroxynitrite는 저절로 대사되어 hydroxyl radical, nitrogen dioxide와 NO²⁺를 형성한다⁴¹⁻⁴⁴⁾. NOS는 neuronal NOS(NOS 1), inducible NOS(NOS 2), endothelial NOS(NOS 3)의 3종류가 알려져 있다⁴²⁾. 신경 세포의 주요 NOS는 neuronal NOS이고 inducible NOS는 astrocyte, microglia 등에서 주로 나타나나 다른 NOS도 신경 세포에서 어느 정도 나타나는 것으로 알려져 있다. 저산소-허혈 시 세 종류의 NOS 모두가 활성화되나,

neuronal NOS와 endothelial NOS는 주로 수분 내에 활성화되고 inducible NOS는 수시간 뒤에 활성화 된다^{39, 45, 46)}. 허혈 시 endothelial NOS에 의해 생성되는 NO는 혈관 확장 효과가 있고 혈소판 응집을 방해하여 허혈 손상에 유리하게 작용하기도 하나, neuronal NOS에 의해 생성되는 NO는 일반적으로 peroxynitrite와 산소 자유기를 형성하여 신경 세포에 강력한 손상을 주는 것으로 알려져 있다³⁹⁾.

NO는 저산소-허혈 뇌손상에 중요한 역할을 한다. 또한 NOS의 비선택적 억제제인 L-nitro-L-arginine(NNLA)의 투여는 7일된 신생 흰쥐의 저산소-허혈 뇌손상 시 발생하는 뇌괴사를 주려주고, 산소 자유기의 생성을 억제한다⁴⁶⁾. 저산소-허혈에 의해 산소가 완전히 차단되면 NO는 형성될 수가 없기 때문에 일반적으로 재관류-재산산화 시기에 NO 생성은 증가된다⁴²⁾. 다른 산소 자유기도 주로 재관류-재산산화 시기에 증가되는데, 재관류 동안에 생성된 NO는 superoxide radical과 결합하여 peroxynitrite를 생성한다^{6, 39)}. 이 peroxynitrite는 in vitro 실험에서 지질 과산화를 유발하고 세포에 직접 손상을 줄 수 있는 것으로 알려져 있고, 또한 더욱 대사되어 세포에 강력한 독성이 있는 것으로 알려져 있는 hydroxyl radical과 nitrogen dioxide를 형성한다^{39, 42)}.

저산소-허혈 손상 시 NO의 역할에 대해서는 아직 상반된 의견이 존재한다. Endothelial NOS에 의한 뇌혈관 확장에 의존한 초기 뇌보호 효과와 neuronal NOS에 의한 뇌세포 손상 및 inducible NOS에 의한 지연성 뇌 독성에 사이에 뇌손상 및 뇌보호의 상대적인 기여에 관해서는 아직 논쟁 중이다. Endothelial NOS에 의해 손상 초기에 발생하는 NO는 뇌혈관을 확장 시켜 뇌보호의 효과가 있는 것으로 여겨지나 이후 neuronal NOS와 inducible NOS에 의해 생성되는 NO와 뒤이은 산소 자유기들은 뇌세포에 강력한 독성을 보여 전체적으로는 뇌손상을 유발하는 것으로 여겨지고 있다⁴⁵⁻⁴⁷⁾. 그러나 선택적 neuronal NOS 차단제인 7-nitroindazole의 투여는 오직 고농도에서만 부분적인 보호 효과가 있으며 이는 저산소-허혈 손상 직후 일시적인 neuronal NOS의 활동력 감소와 관계 있는 것으로 여겨지고 있다. 최근에는 저산소-허혈 뇌손상에서 inducible NOS가 보다 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다⁴⁵⁾. 미성숙 신생 쥐를 이용한 최근의 연구에서는 저산소-허혈 손상 시 NO의 증가가

이상성(biphasic)인 것을 보여주고 있는데, 저산소 노출 동안과 그 이후 재산소화 동안에 NO가 증가하는 두개의 peak를 보이고, 선택적 inducible NOS와 COX-2 차단제인 aminoguanidine의 투여는 NO의 지연성 증가를 없애 주고 뇌손상 정도를 주려 주는 것을 보여 주고 있다⁴⁵⁾.

NO는 그 자체는 독성이 없는 세포 신호 전달 물질이다⁴¹⁾. 그러나 superoxide radical과 같이 있으면 강력한 세포독성을 가진 peroxynitrite(ONOO-)를 형성한다³⁹⁾. 이 peroxynitrite는 강력한 신경독성을 가지는데 미토콘드리아 단백질을 억제하거나, 항산화 효소인 MnSOD의 기능을 방해하고, 미토콘드리아에서 ATP 생성을 방해하기도 한다^{5, 6, 39)}. 또한 peroxy-nitrite는 DNA strand를 파괴하는데, DNA strand의 파괴는 DNA 복구 기능을 향진시키고 여기에 관여하는 대표적인 효소인 poly ADP-ribose polymerase (PARP)의 기능이 활성화 되는데, 이 PARP의 지나친 향진은 세포 내의 급격한 에너지 결핍을 유발하고 결과적으로 세포 대사 정지와 세포의 사망을 유발하게 된다^{48, 49)}.

Iron toxicity

Iron은 저산소-허혈 손상 시 free radical을 형성하여 뇌손상에 기여한다^{6, 29)}. Ferritin은 뇌발육 동안에 microglia와 oligodendrocyte 등에 나타나는데 iron을 저장하여 iron에 의해 생성되는 자유기로부터 세포를 보호한다²⁾. 그러나 iron이 지나치게 많아지거나 저산소-허혈에서처럼 대사성 산증이 진행되면 자유 iron이 증가하여 자유기의 생성이 증가하게 된다^{2, 50)}. 또한 신생 쥐 저산소-허혈 뇌손상 모델에서 iron 제거제인 deferoxamine은 뇌손상을 주려주는데 이는 주로 산소 자유기에 의한 조직 손상을 주려주기 때문으로 생각되고 있다³⁴⁾.

Inflammatory mediators

주로 염증 반응을 매개하는 것으로 알려져 있는 사이토카인들은 정상적인 뇌발육에 영향을 줄뿐 아니라, 뇌손상에도 다양한 영향을 준다^{6, 51, 52)}. Tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-1 β , IL-6 등이 미성숙 뇌의 저산소-허혈 손상시 초기에 반응하

는 사이토카인인데 최근에는 이들은 microglia, astrocyte, 신경세포 등에서도 합성되고 분비가 가능한 것으로 생각된다. 이들 뇌손상에 영향을 줄 수 있는 사이토카인의 생물학적 반응은 여러 기전에 의한다. 즉 다른 사이토카인의 합성을 자극하거나, 생화적 반응의 매개물 즉 nitric oxide synthase 등의 합성을 촉진하기도 하고, 조직에 백혈구 침착을 유발하거나, 유착 분자(adhesion molecule)의 표현 증가, glial cell의 유전자 표현에 영향을 주기도하고, oligodendrocyte에 손상을 유발하기도 한다⁵²⁾.

미성숙 뇌의 백질 손상과 사이토카인의 증가는 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있는데, 조산아에서 양수 또는 제대혈의 TNF- α , IL-6 등의 증가와 뇌백질 손상과 밀접한 관계가 있으며, 또한 후에 뇌성 마비의 발생과도 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 즉 태아 감염에 뒤이은 태아의 염증반응은 태아의 뇌에 손상을 일으킬 수 있는데 이는 염증 반응과 관련 있는 사이토카인들에 의해 매개되는 것으로 추측하고 있다^{50, 52)}.

세포 사멸(apoptosis)

세포 사멸은 태아기의 뇌발육 동안 정상적으로 광범위하게 일어나고 있다^{3, 4, 6, 7)}. 그러나 출생 후 초기에 세포 사멸은 감소하여 성숙된 뇌의 정상적인 상태에서는 최소한으로 일어난다. 이것은 아마도 뇌발육 동안에 지나친 신경 세포의 분화-성장 과 잘못된 신경 세포간의 연결을 제거하기 위함으로 생각된다⁷⁾.

신생아의 저산소-허혈 뇌손상 후 세포 손상의 기전으로는 세포 괴사(necrosis)와 세포 사멸(apoptosis)이 같이 일어나는 것으로 여겨지고 있다^{3, 4, 10, 54)}. 특히 점점 더 많은 증거들이 뇌손상 후 지연성 뇌세포 사망(secondary neuronal death)의 주요 기전으로 세포 사멸(apoptosis)이 보다 중요하다는 것을 보여주고 있다. 이러한 현상은 미성숙 뇌의 저산소-허혈 손상시 특히 현저하게 관찰되고 있다^{3, 4)}.

Caspase는 세포의 생존과 사망을 조절하는 특별한 protease인데, 신생 흰쥐의 저산소-허혈 뇌손상 시 caspase-3 활동력이 현저하게 증가하는데 이는 특히 뇌손상 후 24시에 가장 현저하게 증가함을 보여 주고 있다^{3, 4, 6)}. 또한 NMDA-수용체 길항제인 MK-801의 투여는 뇌손상 정도를 주고, caspase 활동력을 감소

시키며, DNA 분절(fragmentation)을 감소시키는 것이 확인되었다¹⁰⁾.

Bcl-2는 자유 산소기와 저산소-허혈 손상으로부터 뇌세포를 보호해 준다. 그러나 Bax는 여러 장기에서 세포사멸을 유발한다⁹⁾. 신생 흰쥐에서도 저산소 허혈 손상과 관련하여 bcl-2와 bax, bcl-x 등의 활동력 변화가 다양하게 보고되고 있으나 이들의 표현은 뇌발육 정도와 깊은 관계가 있으며, 이들과 caspase-3의 활동력 등과의 관계는 아직 완전히 규명되지 않았다^{2, 6, 54)}. 또 다른 protease 군인 calpain는 Ca⁺⁺-induced cell injury를 매개하는 것으로 알려져 있는데 미성숙 뇌의 저산소-허혈 손상 시 그 표현이 증가됨이 관찰된다⁵⁵⁾. 또한 다른 연구들에서는 세포사멸을 유발하는 세포 표면 수용체인 Fas-receptor의 항진이 미성숙 뇌의 저산소-허혈 손상 시 thalamus, 해마 등에서 관찰됨을 보고하고 있다^{2, 6)}.

phorylation을 정지 시켜서 뇌대사를 위한 에너지 공급이 차단되게 된다. 에너지 공급이 차단된 뇌세포는 뇌세포막에서 세포 내외의 이온 농도 차를 유지시키던 ATP-dependent Na⁺-K⁺ pump의 기능이 정지되고, 세포 내외의 농도 차에 따라 Na⁺, Cl⁺, Ca⁺⁺의 대규모 세포 내로 이동이 일어난다. 세포 내로 calcium 이온의 이동은 glutamate 수용체의 활성화에 의해서도 일어난데, 세포 내 calcium 이온의 증가는 protease, lipase, nuclease 등을 활성화 시켜 세포를 사망에 이르게 하는 연속적이고 다양한 생화학적 반응을 일으키게 된다. Glutamate는 대표적인 신경 전달 물질인데 저산소-허혈 손상 시 glutamate 수용체의 지나친 흥분은 미성숙 뇌에 뇌손상을 유발하는데, NMDA 또는 non-NMDA 수용체와 복합체를 형성하고 있는 calcium 이동 통로를 활성화 시켜 세포 내 calcium 이온을 증가시키고, 그 외에 metabotropic receptor는 G-protein의 활성화 등을 통해 뇌손상을 유발하는 다양한 생화학적 반응을 매개한다. 저산소-허혈 손상 후 재산소화와 재관류가 일어나면서 뇌세포의 지연성 사망(secondary neuronal death)이 일어난데 이는 초기 손상 후 뒤이어 일어나는 다양한

요 약

주산기 뇌손상은 주로 급격한 저산소-허혈 손상에 의하는데 급격한 산소 공급의 차단은 oxidative phos-

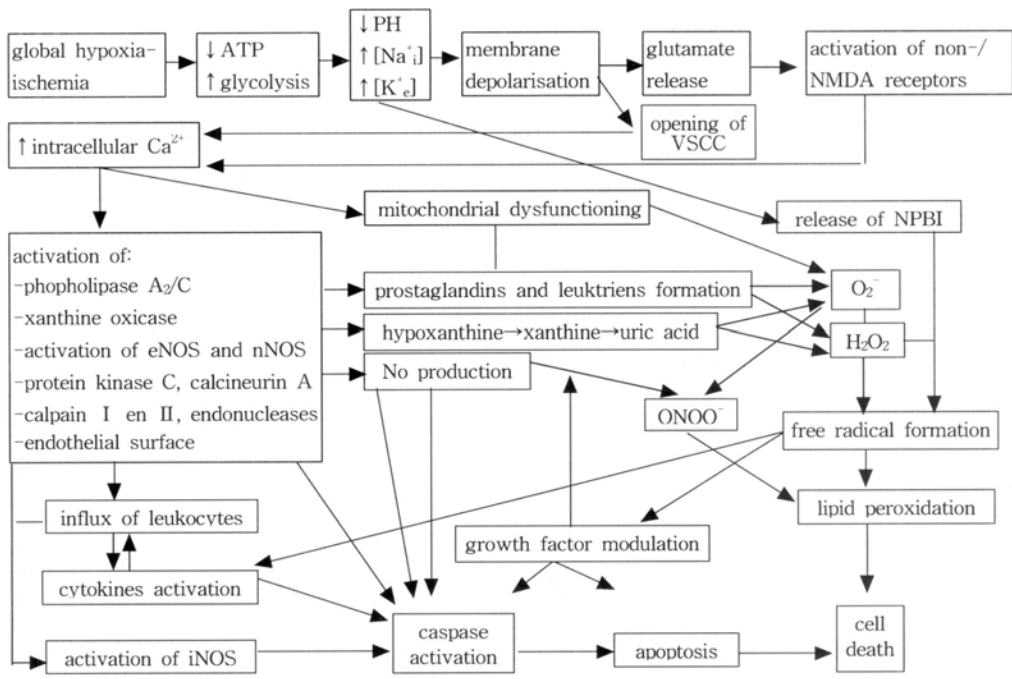


Fig. 2. Postulated biochemical pathways after hypoxic-ischemic brain injury with reperfusion/reoxygenation.

생화학적 반응에 의하는데 다량의 산소 자유기 발생, nitric oxide의 생성, 염증 반응과 사이토카인, 신경전도 물질의 과흥분 등이 관여하며, 신경 세포 사망은 세포괴사(necrosis)뿐 아니라 일부는 세포 사멸(apoptosis)로 알려진 의도된 세포 사망(programmed cell death)에 의한 것으로 생각되고 있다(Fig. 2).

참 고 문 헌

- Vannucci RC, Perlman JM. Intervention for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997;100:1004-14.
- Berger R, German Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Rev* 1999;30:107-34.
- Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol* 1999;9:93-117.
- Pulera MR, Adams LM, Liu H, Santos DG, Nishimira RN, Yang F, et al. Apoptosis in a neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. *Stroke* 1999;30:1154-6.
- Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanism of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull* 1999;48:233-8.
- Vexler ZS, Ferriero DM. Molecular and biochemical mechanism of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2001;6:99-108.
- Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Am Rev Neurosci* 1991; 13:453-501.
- Pettmann B, Henderson CE. Neuronal cell death. *Neuron* 1998;20:633-47.
- Ferrer I, Tortosa A, Condom E, Blanco R, Nacaya A, Planansa A. Increased expression of bcl-2 immunoreactivity in the developing cerebral cortex of the rat. *Neurosci Lett* 1994;179:13-6.
- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283:70-4.
- Levin S. Anoxic-ischemic encephalopathy in rats. *Am J Pathol* 1960;36:1-17.
- Roohey T, Raju TNK, Mousetogiannis AN. Animal models for the study of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy; a critical analysis. *Early Hum Dev* 1997;47:115-46.
- Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rats. *Ann Neurol* 1981;9:131-41.
- Towfighi J, Yager JY, Housman C, Vannucci RC. Neuropathology of remote hypoxic-ischemic damage in the immature rat. *Acta Neuropathol* 1991;81:578-87.
- Vannucci RC, Christensen MA, Yager JY. Nature, time-course and extent of cerebral edema in perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Neurol* 1993;9:29-34.
- Ashwal S, Cole DJ, Osborne S. A new model of neonatal stroke: reversible middle cerebral artery occlusion in the rat pup. *Pediatr Neurol* 1995;12: 191-6.
- Derugin N, Ferriero DM, Vexler ZS. Neonatal reversible cerebral ischemia: a new model. *Neurosci Res* 1998;32:349-53.
- Berger R, Jensen A, Kriegelstein J, Steigelmann JP. Cerebral energy metabolism in fetal guinea pigs during moderate maternal hypoxia at 0.75 of gestation. *J Dev Physiol* 1993;19:193-6.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1995:211-59.
- Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Na⁺, K⁺-ATPase in developing fetal guinea pig brain during normoxia and hypoxia. *Dev Brain Res* 1989;45:129-35.
- Deshpands JK, Siedjo BK, Wieloch T. Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J Cerebro Blood Flow Metab* 1987;7:89-95.
- Zamelli S, Numagami Y, McGrown JE, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor mediated calcium influx in cerebral cortical synaptosomes of the hypoxic guinea pig fetus. *Neurochem Res* 1999;24:1301-6.
- Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-718.
- Mishra OP, Fritz KI, Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7: 49-53.
- Johnston MV. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:229-34.
- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurologic disorder. *N Engl J Med* 1994;330:613-22.
- Huang HM, Gibson GE. Phosphatidylinositol metabolism during in vitro hypoxia. *J Neurochem* 1989;52:830-35.
- Karin M. Signal transduction from cell surface to nucleus in development and diseases. *FASEB J* 1992;6:2581-90.
- Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP. Mechanism of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for prevention. *J Pediatr* 1998;132:S30-S34.

- 30) Olney JW. Brain lesions, obesity and other disturbance in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 1969;164:719-21.
- 31) Schoepfer R, Monyer H, Sommer B, Wisden W, Sprengel R, Kuner T, et al. Molecular biology of glutamate receptors. *Prog Neurobiol* 1994;42:353-7.
- 32) Graham SH, Chen J, Shape FR. Limiting ischemic injury by inhibition of exciting amino acid release. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:88-97.
- 33) Ford LM, Sanberg PR, Norman AB. MK-801 prevents hippocampal neurodegeneration in neonatal hypoxic-ischemic rats. *Arch Neurol* 1989;46:1090-6.
- 34) Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Novel treatments after experimental brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:75-86.
- 35) Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:365-402.
- 36) Siesjo BK, Wieloch T. Advances in neurology: Cellular and molecular mechanism of ischemic brain damage. In: Mattson MP, Mark RJ editors. *Excitotoxicity and excitoprotection in vitro*. vol 71. Lippincott-Raven Publishers 1996:1-36.
- 37) Nicoletti F, Wroblewski JT, Novelli A, Alho H, Guidotti A, Costa E. The activation of inositol phospholipid metabolism as a single-transducing system for excitatory aminoacids in primary cultures of cerebral granular cells. *J Neurochem* 1986;6:1905-11.
- 38) Bounocore G, Serafim P, Bracci R. Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate* 2001;79:180-6.
- 39) Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP. Mechanisms of perinatal cerebral injury in fetus and newborn. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:159-16.
- 40) Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, care, or consequences? *Lancet* 1994;344:721-4.
- 41) Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers; nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neurosci* 1994;14:5147-59.
- 42) Dawson DA. Nitric oxide and fetal cerebral ischemia; multiplicity of actions and diverse outcome. *Cerebrovasc Brain Metab* 1994;64:299-324.
- 43) Hamada Y, Hayakaya T, Hattori H, Mikawa H. Inhibitors of nitric oxide synthesis reduce hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res* 1994;35:10-4.
- 44) Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite; the good, the bad and ugly. *Am J Physiol* 1996;271:c1424-37.
- 45) Tsuji M, Higuchi Y, Shiraish K, kume T, Akaike A, Hattori H. Protective effect of aminoguanidine on hypoxic-ischemic brain damage and temporal profile of brain nitric oxide in neonatal rat. *Pediatr Res* 2000;47:79-83.
- 46) Ashwal S, Cole DJ, Osborne S. L-NAME reduces infarct volume in a filament model of transient middle cerebral artery occlusion in the rat pup. *Pediatr Res* 1995;35:652-6.
- 47) Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann NY Acad Sci* 1999;890:301-11.
- 48) Ducrocq S, Benjelloun N, Plotkine M, Ben-Ari Y, Charriaut-Mariangue C. Poly(ADP-ribose) synthase inhibition reduces ischemic injury and inflammation in neonatal rat brain. *J Neurochem* 2000;74:2504-1.
- 49) Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integral view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
- 50) Aswal S, Pearce WJ. Animal model of neonatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:506-16.
- 51) Saliba E, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2001;79:224-7.
- 52) Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, Chi JG. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:406-11.
- 53) Rosenblum WI. Histopathologic clues to the pathways of neuronal death following ischemia/hypoxia. *J Neurochem* 1997;14:313-26.
- 54) Ferrer I, Pozas E, Lopez E, Ballabriga J. Bcl-2, Bax and Bcl-x expression following hypoxia-ischemia in the infant rat brain. *Acta Neuropathol(Berl)* 1997;94:583-9.
- 55) Blomgren K, Hallin U, Anderson AL, Puka-Sundvall M, Babra BA, McRae A, et al. Calpastatin is upregulated in response to hypoxia and is a suicide substrate to calpain after neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *J Biol Chem* 1999;274:14046-52.