

# Mannitol의 주입 경로와 양 및 농도가 혈-뇌 장벽 손상에 미치는 효과\*

## Effects of injection route, volume and concentration of mannitol on blood-brain barrier disruption

차명훈\* · 이규홍\*\* · 이철현\*\* · 정명애\*\*\*  
손진훈\*\*\*\* · 정재준\*\* · 이배환\*†

Myeoung Hoon Cha\* · Kyu Hong Lee\*\* · Chulhyun Lee\*\* · Myung-Ae Chung\*\*\*  
Jin-Hun Sohn\*\*\*\* · Chaejoon Cheong\*\* · Bae Hwan Lee\*†

연세대학교 의과대학 생리학교실, 뇌연구소, BK의과학 사업단\*†  
Department of Physiology, Brain Research Institute, Brain Korea 21 Project for Medical Science,  
Yonsei University College of Medicine

한국기초과학지원연구원\*\*  
Korea Basic Science Institute

한국전자통신연구원\*\*\*  
Electronics and Telecommunications Research Institute

충남대학교 심리학과\*\*\*\*  
Department of Psychology, Chungnam Nat'l University

**Abstract** : Functions of human brain including sensibility and emotion may be affected by drugs mediated by the blood-brain barrier (BBB). The present study was performed to evaluate whether injection route, volume and concentration of mannitol could alter the degree of disruption of the BBB. Under urethane anesthesia, female Sprague-Dawley rats were infused with 20% mannitol into the right internal carotid artery (ICA). In the other group, intravenous injection of mannitol through the femoral vein was performed. Evans blue (EB) dye was used as a marker of BBB disruption. When mannitol was injected via the ICA, the content of EB dye in the ipsilateral hemisphere was markedly increased. However, the content of EB in the brain was not increased when mannitol was injected via the femoral vein, even though the volume or concentration of mannitol was increased. These results suggest that the BBB was disrupted only through ICA injection route and this may provide a useful strategy for transient opening of the BBB to control the functions of human brain.

\* 이 논문은 한국기초과학지원연구원 및 국제과학기술협력재단(M60602000010-06E0200-01000)의 지원에 의해 수행되었음.

† 교신저자 : 이배환(연세대학교 의과대학 생리학교실)

E-mail : bhlee@yuhs.ac

TEL : 02-2228-1711

FAX : 02-393-0203

**Keywords :** Blood-brain barrier, mannitol, Evans blue, rat

**요약 :** 감성을 비롯한 인간의 뇌 기능은 혈-뇌 장벽을 매개로 약물의 작용에 의해 직접적인 영향을 받을 수 있다. 이 연구는 mannitol의 투여경로와 양, 농도에 의한 혈-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)의 변화를 알아보려고 수행되었다. 실험동물로서 흰쥐에 20%의 mannitol을 오른 쪽 뇌경동맥(internal carotid artery, ICA)을 통하여 주입하였고, 다른 그룹에서는 femoral vein을 통하여 주입하였다. 또한 각기 다른 경로를 이용하여 Evans blue(EB) 염색 시료를 투여한 후 BBB의 변성 정도를 확인하였다. 실험결과 ICA를 통해서 mannitol이 주입된 동물은 동측(ipsilateral side)이 대측(contralateral side)에 비해 EB 염색시료에 의해 영향을 많이 받았으나, femoral vein을 통해서 주입한 경우에는 mannitol의 양과 농도를 증가시켜도 EB 염색시료에 의한 영향이 거의 나타나지 않았다. 이러한 결과는 비록 EB 염색시료의 주입이 ICA를 통해서 또는 정맥경로를 따라서 이루어지더라도, BBB의 변성은 ICA를 통해서 이루어진다고 볼 수 있으며, 이러한 결과는 BBB의 제한적인 조절작용을 통해 인간의 뇌 기능을 이해하는데 좋은 방법을 제공할 수 있다는 것을 시사한다.

**주제어 :** 혈-뇌 장벽(blood-brain barrier), 만니톨(mannitol), Evans blue, 백서

## 1. 서론

인간의 감성은 뇌의 신경전달물질의 직접적인 작용에 의해 변화하며, 그 변화에 의해 우리가 느끼는 감성의 변화가 나타난다. 선택적으로 흡수하는 다양한 약물에 의해 감성은 영향받게 되는데, 이러한 상황에서 혈-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)은 다양한 약물의 흡수에 직접적인 영향을 주게 된다. 따라서 약물의 작용을 통제하는 것은 인간의 감성과 직접적인 관계가 있으며 뇌의 혈-뇌 장벽을 통해 약물의 작용을 조절하는 것은 생리학적인 관점에서 인간의 감성 연구에 매우 중요한 부분이라 할 수 있다.

기본적으로 혈-뇌 장벽은 혈액내의 화학물질로부터 뇌를 보호하는 역할을 하는 뇌혈관의 구조로서 두개강내의 뇌압을 조절하는 중요한 역할을 수행한다고 알려져있다[3, 8, 19]. 최근의 연구들은 뇌기능 이상에 의해 발생하는 다양한 변화에 있어서 효과적인 약물의 전달을 위해, 두부외상 또는 Alzheimer 씨 병과 같이 외상에 의해 일어나지 않는 심

각한 두개강내 질환의 치료에 있어서도 두개강내 뇌압을 낮추는 일이 매우 중요하다고 보고하고 있으며, 이러한 두개강내 뇌압을 조절하기 위한 약제들에 대한 많은 연구들이 이루어지고 있다[4, 5, 7, 10, 11, 15]. 일반적으로 두개강내의 뇌압을 낮추는 데에는 고장수액(hypertonic solution)을 사용한 방법이 널리 사용되고 있으며[16, 17], 그 중에서도 mannitol과 glycerol이 가장 많이 사용된다. 이러한 고장수액 약제의 사용은 치료약물 전달을 빠르게 나타낼 수 있는 장점을 갖고 있으며 임상적으로 사용되고 있으나, 현재까지도 적절한 용량 및 주입 방법 등에 대해서는 서로 다른 의견들이 있으며, 지극히 단편적인 연구결과와 보고만이 이루어져 있다[5, 9].

사용되는 고장수액 중 mannitol 약제의 혈관내 투여는 뇌와 혈관 사이의 삼투압의 차이를 초래하고, 뇌조직으로부터 수분을 혈액내로 흡수하여 두개강내의 압력을 감소시키는 기전을 가지는 것으로 알려져 있는데[1, 18], 이러한 작용기전은 두개강내의 생리적 변화를 활용하는 것으로 두개강의 모세혈관

(capillary)을 이루는 내피세포(endothelial cell)들의 변성이 일시적으로 BBB의 기능을 억제하는 것으로 설명된다. 또한 mannitol의 주입에 의해 나타나는 뇌혈관의 변화는 일정 시간이 지나면 그 기능이 다시 회복된다고 보고되어 있다[13, 18].

Evans blue(혹은 Evan's blue, EB) 염색 시료는 내피세포의 투과성을 측정하는 목적으로 사용되는 시료로서 EB가 가진 serum albumin에 대한 매우 높은 흡착성을 가지는 특징을 이용하는데 이러한 특징은 뇌혈관에서 BBB의 투과성을 측정하는 데에 이용될 수 있다[12].

효과적인 두개강내 뇌압의 조절과 약물의 전달을 위해서는 BBB를 일시적으로 억제하는 역할이 필요하며, 이를 유도하는 다양한 방법은 뇌질환의 치료에 있어서 시급히 해결해야 할 문제중의 하나이다. 따라서 본 연구에서는 BBB의 기능을 효과적으로 억제하는 약제로 알려진 mannitol을 사용하여 그 투여 경로와 용량, 농도에 따른 BBB의 변화를 관찰하고자 하였다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1 실험동물

암컷 백서(Sprague-Dawley rat, 250~300 g) 12마리를 사용하였고, 모든 동물들은 활동에 적절한 온도(22±2 °C)를 유지시켰으며, 12시간씩 밤과 낮을 조절하여 사육하였다. 사료와 물은 자유롭게 공급되었으며 모든 실험은 연세대학교 의료원 동물실험윤리위원회의 기준에 따라 수행되었다.

### 2.2 약물주입

실험동물은 urethane(1.25 mg/kg, i.p.)으로

마취한 후 준비된 3-way catheter(PE-50)를 ECA를 통해 삽관하거나 femoral vein을 통해 삽관하고, 약물을 투여하였다. Mannitol은 20% (대한 D-만니톨주사액 K.P., 대한약품공업, 안산, 한국) 농도의 용액을 5 ml/kg로 사용하였으며 각 실험에 사용된 mannitol 주사액은 37 °C를 유지시켜 변성을 방지하였다. EB 염색시료는 식염수에 2%로 희석하여 1.5 ml/kg으로 주입하였으며, 약물은 미세주입펌프(Model 55-2226, Infusion/withdrawal pump, Harvard Apparatus, Hollistone, MA, USA)를 이용하여 200 µl/min의 속도로 주입하였다(그림 1).

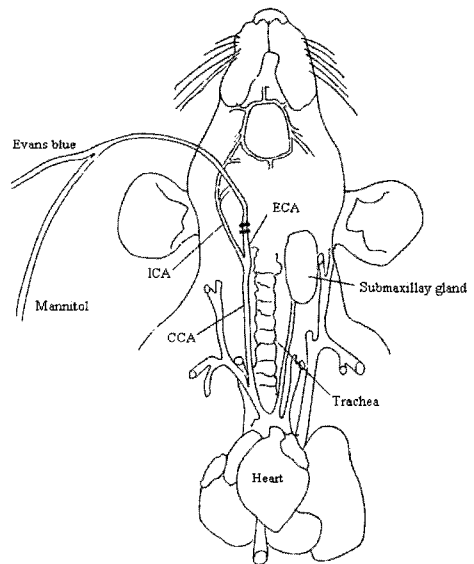


그림 1. Mannitol과 Evans blue의 주입경로. 심장에서 common carotid artery (CCA)를 따라 상행하여 분지되는 internal carotid artery (ICA)와 external carotid artery (ECA)중에서 ECA에 PE-50 tube를 삽관하여 약물이 ICA를 통해 뇌로 주입되도록 하였다.

Mannitol의 BBB에 대한 영향을 평가하기 위하여 다음의 각 조건에 따라 실험을 수행하였다. 첫 번째, 약물주입을 위해 external carotid artery(ECA)에 삽관한 후 internal carotid artery(ICA)를 통해서 mannitol과 Evans Blue(EB)를 주입하여 EB에 의한 뇌의 변화를

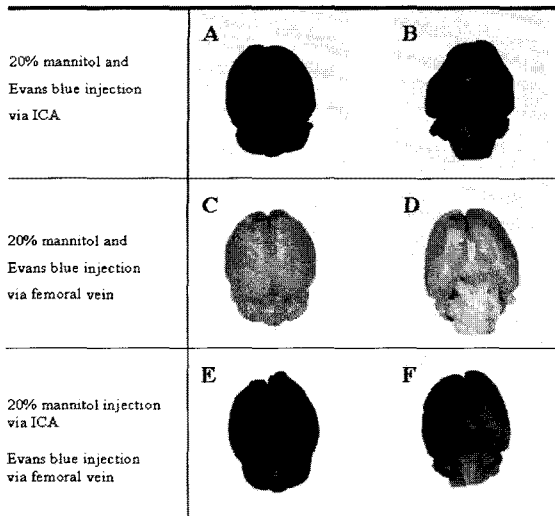


그림 2. Mannitol과 Evans blue 의 주입경로에 따른 변화. A와 B: ICA를 통해 mannitol과 Evans blue 염색시료를 주입한 후 관찰한 배측(A)과 복측(B)의 변화. C와 D: femoral vein을 통해서 mannitol과 Evans blue 염색 시료를 주입한 후 관찰한 배측(C)과 복측(D)의 변화. E와 F: ICA를 통해 mannitol을 주입하고 femoral vein을 통해 EB 염색 시료를 주입한 경우에서 나타나는 배측(E)과 복측(F)의 변화.

살펴보는 조건, 두 번째, femoral vein만을 통해서 mannitol과 EB 염색시료를 주입하여 살펴보는 조건, 세 번째로는 ICA를 통해서 mannitol을 주입하고 femoral vein을 통해 EB 염색시료를 주입하는 방법을 각각 2마리씩 수행하였다. 또한 mannitol의 투여량에 의한 변화나 농도에 의한 차이가 나타나는지 알아보기 위하여 두 번째 조건에서 주입되는 mannitol의 양을 2배와 4배로 늘리는 실험과 고농도(2 M)의 mannitol을 투여했을 때의 변화를 알아보았다.

### 2.3 조직의 관찰

실험 후에는 4 °C의 식염수를 좌심실을 통하여 주입하여 혈액을 제거한 다음 0.1 M phosphate buffered saline(PBS, pH 7.4)에 paraformaldehyde를 4%의 농도로 희석한 후 관류고정을 실시하였다. 관류고정이 끝난 후 뇌를 적출하였으며 4% paraformaldehyde 고정액에 24시간 동안 후고정한 뒤 0.1 M PBS에 sucrose를 30%의 농도로 용해한 수용액에 24시간 담가두었다. 그 후 sucrose 수용액에 침지된 뇌 조직의 외

형을 살펴본 후 단면을 절단하여 관찰하였다.

### 3. 실험결과

Mannitol과 EB 염색시료를 ICA또는 femoral vein을 통해 주입된 효과는 그림 2와 3에 제시되어있다. Mannitol과 EB 염색시료를 ICA를 통해 주입한 경우, 뇌 조직에서 EB 염색시료에 의한 변화를 관찰 할 수 있었다(그림 2의 A와 B 및 그림 3의 A). 또한 뇌 조직에서 나타나는 EB 염색시료에 의한 염색의 양상은 약물이 투여된 경로의 동측(ipsilateral side) 부위만이 염색되어 나타났으며, 대측(contralateral side)부위에서는 염색이 나타나지 않음을 관찰했다. Mannitol이 femoral vein을 통해 주입된 경우에는 뇌조직에서의 EB 염색시료에 의한 염색은 나타나지 않았다(그림2의 C와 D 및 그림 3의 B).

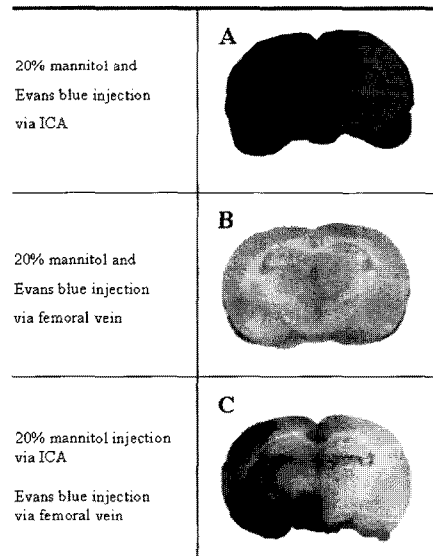


그림 3. Mannitol과 Evans blue 의 주입경로에 따른 뇌 단면의 변화. A: ICA를 통해 mannitol과 Evans blue 염색시료를 주입한 후 관찰한 단면의 변화. B: femoral vein을 통해서 mannitol과 Evans blue 염색 시료를 주입한 후 관찰한 단면의 변화. C: ICA를 통해 mannitol을 주입하고 femoral vein을 통해 EB 염색 시료를 주입한 경우에서 나타나는 단면의 변화.

표 1. 20% Mannitol injection과 EB 염색시료의 주입경로에 따른 변화

Injection Route		Volume (ml)		Staining of Brain	
Mannitol	Evans Blue	Mannitol	Evans Blue	Ipsilateral	Contralateral
ICA	ICA	1.5	0.5	○	×
ICA	Femoral vein	1.5	0.5	△	×
Femoral vein	Femoral vein	1.5	0.5	×	×
Femoral vein	Femoral vein	3.0	1.0	×	×
Femoral vein	Femoral vein	6.0	1.0	×	×

동일한 조건에서는 모든 동물에서 동일한 결과를 관찰하였음.  
 (O: 염색이 이루어진 상태, X : 염색이 되지 않은상태, △: 부분적인 염색이 이루어진 상태)

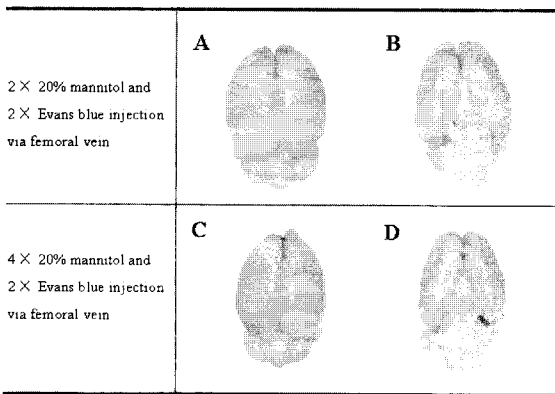


그림 4. Mannitol의 투여량에 의한 변화. Femoral vein을 통해 주입한 mannitol의 양을 각 2배와 4배로 늘린 후에 나타나는 변화를 관찰하였다. A와 B : 2배의 mannitol과 2배의 EB 염색시료를 주입한 쥐에서 배측(A)과 복측(B)의 변화. C와 D: 4배의 mannitol과 2배의 EB 염색시료를 주입한 쥐에서 배측(C)과 복측(D)의 변화.

활이 변화하여 나타나는지에 대해 알아보기 위하여 2배의 mannitol과 2배의 EB 염색시료를 주입하는 조건과 4배의 mannitol과 2배의 EB 염색시료를 주입하는 조건의 실험을 수행하였는데, 그 결과 femoral vein을 통해 주입된 mannitol의 양의 변화나 EB 염색시료의 주입량에 상관없이 EB 염색시료에 의한 뇌 조직에서의 염색효과는 나타나지 않았다(그림 4).

[표 1]은 각각의 주입경로를 달리하여 mannitol과 EB 염색시료를 주입한 결과와 2배 또는 4배로 증가된 mannitol과 EB 염색시료에 의한 뇌에서의 변화 양상을 비교하여 설명하고있다. 표에서 볼 수 있는 바와 같이 동측(ipsilateral side)이 온전히 염색된 경우는 ICA를 통하여 mannitol과

이와 달리 mannitol을 ICA를 통해 주입하고 EB 염색시료를 femoral vein을 통해 주입한 경우에는 뇌 조직에서의 염색이 나타났으며, 그 정도가 ICA를 통해 mannitol과 EB 염색시료가 주입된 경우보다 적은 중간 정도의 부분적인 변화를 관찰할 수 있었는데(그림 2의 E와 F 및 그림 3의 C), 이는 mannitol과 EB를 모두 ICA를 통해 주입한 집단과 비교해 볼 때 불완전한 염색의 결과로 나타났다. 이상의 결과는 mannitol의 투여경로에 따라 BBB의 변성이 일어났는가를 알 수 있는 주요한 근거가 될 수 있다.

다음으로 femoral vein을 통한 mannitol과 EB 염색시료의 투여량 변화에 따라 BBB의 역

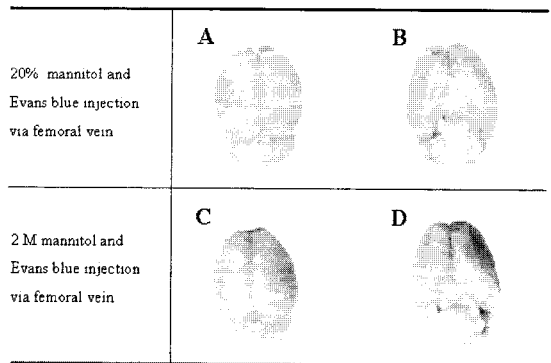


그림 5. Mannitol 농도에 의한 변화. 20%의 mannitol을 femoral vein을 통해 주입한 경우에 나타난 배측(A)및 복측(B)의 변화와 2M 농도의 mannitol을 femoral vein을 통해 주입했을때 나타난 배측(C)과 복측(D)의 변화를 비교하였다.

표 2. 2 M 농도의 Mannitol과 EB 염색시료 주입 후 나타나는 변화

Route		Volume (ml)		Staining of Brain	
Mannitol	Evans Blue	Mannitol	Evans Blue	Ipsilateral	Contralateral
Femoral vein	Femoral vein	1.5	0.5	×	×

(O: 염색이 이루어진 상태, X : 염색이 되지 않은상태, △: 부분적인 염색이 이루어진 상태)

EB 염색시료가 주입된 경우 뿐이었으며, 이를 제외한 경우에는 뇌에서의 EB 염색시료에 의한 염색이 불완전하게 나타나거나, 나타나지 않음을 관찰할 수 있었다. 또한 mannitol이 ICA나 femoral vein 중 어느 곳으로 주입되더라도 대측 (contralateral side)에서의 염색효과는 전혀 관찰할 수 없었다.

#### 4. 논의

본 실험에서는 뇌에서 약제의 효과를 직접적으로 조절하는 mannitol의 다양한 역할과 특성에 대해 연구했다. mannitol은 뇌혈관질환 및 두개강 내 뇌압조절에 이용되는 약제로서 효과가 빠르게 나타나며, 일정시간이 지나면 원상태로 BBB의 기능이 회복된다는 점에서 의학적 효용이 매우 높은 약제라 할 수 있다[3]. 본 연구에서는 다양한 투여 경로를 통한 mannitol의 주입이 BBB의 조절작용을 나타내는지에 대하여 EB 염색시료를 사용하여 관찰하였고, 그 투여량과 농도가 BBB의 조절에 영향을 나타낼 수 있는지를 알아보고자 하였다.

실험결과 ICA를 통한 mannitol과 EB 염색시료의 투여는 효과적으로 BBB의 역할을 억제하여 뇌의 내부와 피질 부위를 염색시키는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 mannitol의 투여후 뇌에 분포하는 모세혈관(capillary)을 구성하는 내피세포(endothelial cell)의 구조가 변화되었으며, 그 결과 EB 염색시료가 두개강 안쪽으로 흡수될 수 있었음을 암시한다. 그러나 femoral vein을 통해 mannitol과 EB 염색시료를 투여했을 때에는 두개강 안으로의 EB 염색시료의 침투가 나타나지 않았는데, 이는 femoral vein을 통해 투여된 mannitol은 BBB를 효과적으로 변화시키지 못했음을 나타낸다. 이러한 실험결과는 임상에서 mannitol이 일반적으로 정맥제로 사용됨에도 불구하고 백서에서의 femoral



그림 6. 2 M 농도의 mannitol 과 EB를 femoral vein을 통해 주입한 후 나타난 뇌조직의 단면의 염색여부 변화. 조직에서의 직접적인 염색을 관찰할 수는 없었으나 뇌실 둘 따라 EB 염색시료에 의해 미약하게 염색된 조직을 관찰 할 수 있다(A: bregma point, B: bregma 뒤 2 mm, C: bregma 뒤 4 mm).

한편 20% 농도의 mannitol 대신 고농도(2 M)의 mannitol을 femoral vein으로 주입하여 고농도의 mannitol 투여시 나타나는 BBB의 변화를 관찰하였다. [표 2]는 2 M 농도의 mannitol과 EB 염색시료가 femoral vein을 통하여 주입되더라도 뇌에서 나타나는 조직의 염색변화가 나타나지 않음을 보여준다. 이때 고농도로 주입된 mannitol은 뇌피질(cortex) 영역에서의 EB 염색시료에 의한 변화는 나타나지 않았으나(그림 5), 뇌실과 뇌실에 인접한 부위에서 부분적인 염색을 관찰할 수 있었다(그림 6). 이때 사용된 모든 동물에서 마찬가지로의 결과가 관찰되었다.

vein을 통한 투여 방법으로는 BBB에 영향을 나타내지 못하였음을 암시하며, 이러한 현상은 정맥으로 주입된 mannitol이 신장의 사구체를 지나 세뇨관에 의해 그 기능이 사라지기 때문에 BBB에서는 고장수액으로서의 역할을 못하는 것으로 생각된다[1, 20].

이러한 결과는 femoral vein으로 EB 염색 시료만을 주입하고 ICA를 통해 mannitol을 주입한 실험에서 나타난 뇌조직의 염색정도를 통해 증명될 수 있다. 정맥을 통해 주입된 EB 염색시료가 두개강 안쪽으로 침투한 결과는 ICA를 통한 mannitol의 주입이 femoral vein을 통해 주입된 mannitol보다 BBB를 조절하는 효과를 증진시키는 것으로 볼 수 있기 때문이다. 또한, 높은 농도(2 M)의 고장수액 mannitol을 정맥을 통해 주입한 실험에서는 두개강 안쪽 뇌실 부위에 미량의 EB 염색시료에 의한 조직의 염색이 나타났는데, 이는 신장의 세뇨관에서 미처 여과되지 못한 mannitol이 BBB에서 미약하게나마 그 기능을 한 것으로 생각할 수 있다.

Mannitol을 사용한 두개강 안으로의 직접적인 약물전달 방법은 약물의 효과를 극대화하여 얻을 수 있는 장점을 갖고 있다. 즉 약물에 의해 조절되는 감성의 변화를 관찰하는 데 있어서 보다 직접적이고 정확한 방법을 제공할 수 있다. 이러한 특징은 외상에 의해 일어나지 않는 다양한 뇌질환과 더 나아가 Alzheimer씨 병과 같은 심각한 질병의 치료방법에도 적용할 수 있으며, BBB의 방해없이 치료 약제를 빠른 시간 안에 원하는 뇌 부위에 근접시킬 수 있는 장점을 가지기 때문에 사용이 어려웠던 다양한 약제들에 대한 임상 실험을 기대할 수 있다.

예를 들어 BBB 때문에 적용되기 힘들던 약물의 효과를 관찰하는 데 있어서 직접적인 두개강 내 주입방법은, 이전에 수행되던 실험 방법에서의 부족한 부분을 극복할 수 있는 실험방법으로서 미량의 약제만으로도 행동의 변화에 영향을 미치는 양을 결정할 수 있고 보다

안전하고 정확한 실험방법으로 적용될 수 있다. 또한 뇌압의 저하를 유도하는 데에도 유용하게 사용되므로, 외과적 수술을 필요로 하는 실험에 있어서도 적용할 수 있는 방법으로 상당한 장점을 가지고 있다[2, 3, 6, 13, 14, 21].

본 실험에서는 백서에서의 mannitol의 투여 경로와 투입량, 농도에 의해 BBB의 조절 능력이 어떻게 변화하는지를 관찰하였으며, 결과적으로 ICA를 통한 mannitol의 투여만이 효과적인 BBB의 조절작용을 나타냄을 알 수 있었다. 이러한 결과들은 뇌에 작용하는 약물의 작용이 BBB의 조절을 통해 가능함을 보여주었고, 이는 다양한 연구 장면에서 두개강내 약물의 전달이 인간의 감성을 비롯한 다양한 뇌기능에 미치는 효과를 알아보는데 유용한 기초 자료가 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- [1] Alvarez, J.M., Chatwin, C., & Fahrer, C. (2001). Prophylactic intravenous mannitol and normal saline in patients with poor renal function prior to cardiac surgery: time for a multicentre trial? *Heart, Lung and Circulation*, 9(2), 74-77.
- [2] Anderson, P., Boréus, L., Gordon, E., Lagerkranser, M., Rudehill, A., Lindquist, C., & Ohman, G. (1988). Use of mannitol during neurosurgery: interpatient variability in the plasma and CSF levels. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 35(6), 643-649.
- [3] Bálint, Z., Krizbai, I.A., Wilhelm, I., Farkas, A.E., Párducz, A., Szegletes, Z., & Váró, G. (2007). Changes induced by hyperosmotic mannitol in cerebral endothelial cells: an atomic force microscopic study. *European Biophysics Journal*, 36(2), 113-120.

- [4] Battison, C., Andrews, P.J., Graham, C., & Petty, T. (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Critical Care Medicine*, 33(1), 196-202.
- [5] Biestro, A., Alberti, R., Galli, R., Cancela, M., Soca, A., & Panzardo, H. (1997). Osmotherapy for increased intracranial pressure: comparison between mannitol and glycerol. *Acta Neurochirurgica*, 139(8), 725-732.
- [6] Doolittle, N.D., Miner, M.E., Hall, W.A., Siegal, T., Jerome, E., Osztie, E., McAllister, L.D., Bubalo, J.S., Kraemer, D.F., Fortin, D., Nixon, R., & Neuwelt, E.A. (2000). Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer*, 88(3), 637-647.
- [7] Erdlenbruch, B., Kugler, W., Schinkhof, C., Neurath, H., Eibl, H., & Lakomek, M. (2005). Blood-brain barrier opening with alkylglycerols: Biodistribution of 1-O-pentylglycerol after intravenous and intracarotid administration in rats. *Journal of Drug Targeting*, 13(3), 143-150.
- [8] Farkas, A., Szatmári, E., Orbók, A., Wilhelm, I., Wejszka, K., Nagyösz, P., Hutamekalin, P., Bauer, H., Bauer, H.C., Traweger, A., & Krizbai, I.A. (2005). Hyperosmotic mannitol induces Src kinase-dependent phosphorylation of beta-catenin in cerebral endothelial cells. *Journal of Neuroscience Research*, 80(6), 855-861.
- [9] García-Sola, R., Pulido, P., & Capilla, P. (1991). The immediate and long-term effects of mannitol and glycerol. A comparative experimental study. *Acta Neurochirurgica*, 109(3-4), 114-121.
- [10] Gemma, M., Cozzi, S., Tommasino, C., Mungo, M., Calvi, M.R., & Cipriani, A. (1997). 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 9(4), 329-334.
- [11] Harutjunyan, L., Holz, C., Rieger, A., Menzel, M., Grond, S., & Soukup, J. (2005). Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients—a randomized clinical trial. *Critical Care*, 9(5), R530-540.
- [12] Hawkins, B.T., Egleton, R.D. (2006). Fluorescence imaging of blood-brain barrier disruption. *Journal of Neuroscience Methods*, 151(2), 262-267.
- [13] Joshi, S., Ornstein, E., & Bruce, J.N. (2007). Targeting the brain: rationalizing the novel methods of drug delivery to the central nervous system. *Neurocritical Care*, 6(3), 200-212.
- [14] Kaya, M., Gulturk, S., Elmas, I., Kalayci, R., Arican, N., Kocyildiz, Z.C., Kucuk, M., Yorulmaz, H., & Sivas, A. (2004). The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Life Science*, 76(2), 201-212.
- [15] Kerr, M.E., Weber, B.B., Sereika, S.M., Wilberger, J., & Marion, D.W. (2001).



- Dose response to cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain-injured adults. *Neurosurgical Focus*, 11(4), E1.
- [16] Kroll RA, & Neuwelt EA. (1998). Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Neurosurgery*, 42(5), 1083-1099.
- [17] Neuwelt, E.A., Goldman, D.L., Dahlborg, S.A., Crossen, J., Ramsey, F., Roman-Goldstein, S., Brazile, R., & Dana, B. (1991). Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *Journal of Clinical Oncology*, 9(9), 1580-1590.
- [18] Pardridge, W.M. (2002). Drug and gene delivery to brain: the vascular route. *Neuron*, 36(4), 555-558.
- [19] Quencer, R.M., & Neuwelt, E.A. (2002). Advances in the understanding of the blood-brain barrier in neuro-oncology. *American Journal of Neuroradiology*, 23(10), 1807-1810.
- [20] Reddy, V.G. (2002). Prevention of postoperative acute renal failure. *Journal of Postgraduate Medicine*, 48(1), 64-70.
- [21] Soustiel, J.F., Mahamid, E., Chistyakov, A., Shik, V., Benenson, R., & Zaaroor, M. (2006). Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury - a study of cerebral blood flow and metabolism. *Acta Neurochirurgica*, 148(8), 845-851.

원고접수 : 08/10/17

수정접수 : 08/12/05

게재확정 : 08/12/17

