

일산화탄소가 뇌내 신경전달물질 및 그 합성효소에 미치는 영향

윤 재 순

이화여자대학교 약학대학

(Received October 29, 1990)

Effect of Carbon Monoxide on the Monoamine Neurotransmitter and Synthetic Enzyme in Rat Brains.

Jae Soon Yun

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

Abstract—We studied the effect of carbon monoxide(CO)-induced hypoxia on monoamine neurotransmitter and their synthetic enzyme in rat brain. When the rats were acute or chronic intoxicated at CO 5000 ppm for 30 minutes or 2000 ppm for 1 week each 3 hours, dopamine content increased significantly with decreasing of its turnover in striatum and norepinephrine content was diminished in hypothalamus. 5-hydroxytryptamine content was increased significantly and its turnover was decreased both in striatum and hypothalamus. Tyrosine hydroxylase activity was reduced in striatum. These results suggest that inhibition of TH activity in CO-induced hypoxia is owing to lack of oxygen supply therefore NE content is decreased. We suggest that increasing of dopamine and 5-hydroxytryptamine are due to reduction of its turnover.

Key words □ CO intoxication, norepinephrine, dopamine, DOPAC, homovanillic acid, 5-hydroxytryptamine, hydroxyindoleacetic acid, tyrosine hydroxylase.

일산화탄소(CO)는 자동차 배기가스, 공장배출연기, 특히 우리나라의 경우는 연탄 불완전연소로 배출, 그 피해가 매우 심하여 중요한 사회의학적 문제로 대두되고 있다.

CO는 혈중 혈색소와의 친화력이 산소보다 210배나 더 크기 때문에 아주 낮은 농도의 CO를 흡입해도 헤모글로빈(Hb)은 CO로 점유되어 뇌저산소증이 됨으로 심한 중추신경성 병변을 나타내어 아주 예민하고 빠른 치명적인 손상을 입는다.^{1,2)} CO중독시 신경장애의 임상적 증상으로 치매, 우울, 판단력장애, 지각장애, 파킨슨씨병, 언어장애 등 다양한 신경계 증상이 나타나며 또 CO중독 회복수일 혹은 수주 후에 지연성 후유증이 흔히 나타나며³⁻⁸⁾ 이는 CO중독시의 저산소증에서만 나타난다고 하였다.⁵⁾ 이같은 증상에 관련한 기전은 알려져 있지 않으나 CO독성의 일차적인 표적은 중추신경장애로 신경전

달물질의 변화가 일어나 직접 혹은 간접적으로 신경장애증상의 발병에 중요한 역할을 한다는 것은 사실이다.^{9,10)}

그러나 CO중독으로 일어나는 뇌신경전달물질 특히 norepinephrine(NE)의 있을 수 있는 변화에 관하여 확실하게 알려진 것이 없다. 따라서 CO 급성 및 만성중독시킨 저산소증 흰쥐를 중독 직후와 중독 2주 후의 실험군으로 구분하여 이들 흰쥐의 선조체와 시상하부에서 신경전달물질 및 그 대사산물의 함량변화와 그 생합성효소인 tyrosine hydroxylase 활성변화를 측정하여 CO가 뇌신경전달물질에 미치는 영향을 구명하고자 하였다.

실험재료 및 방법

시약—신경전달물질 측정에는 Norepinephrine

bitartrate, 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, Dopamine hydrochlorid, Homovanillic acid, 5-Hydroxy tryptamine creatinine sulfate (complex), 5-Hydroxy indole acetic acid, 1-Octane sulfonic acid sodium salt, Dihydroxy benzylamine hydrobromide 는 Sigma Chem. Co. 에서 구입, Methanol (for preparative HPLC) 는 Merck, Germany 에서 구입, 용매제조에 쓰인 물은 Milli-Q-II grade 의 물을 사용하였다.

효소활성 측정에는 Bovine serum albumine, Catalase (2600 units/mg solid), L-Dopa, L-Tyrosine, Mercaptoethanol, Phenylethylamine, 6-MPH₄ 등은 Sigma Chem. Co. 제품을, Al₂O₃ 는 Merck Chem. Co. 제품, ¹⁴C-Tyrosine (52.0 mCi/mmol), Aquasure 는 NEN 제품을 사용하였다.

기기—일산화탄소 중독용 chamber 및 검지관과 점지기 (Gastec Co. Japan), UV/Vis spectrophotometer (Shimadzu UV-240), 초음파마쇄기 (Labsonic 1510, U.S.A), HPLC (Waters 510, U.S.A), Electrochemical detector with glassy carbon electrode (Waters 460, U.S.A), Data processor (Waters 745, U.S.A), Column 은 Novapak C₁₁ (3.9 mm × 15 cm, Waters U.S.A), Liquid scintillation counter (LS-6800, Beckman) 등을 사용하였다.

일산화탄소 중독증 모델—체중 200~250g 의 wistar 웅성 흰쥐를 사용하였으며 고형사료 (삼양유지) 와 물을 자유로이 공급하고 사육실내 온도는 23 ± 2°C 가 항상 유지되도록 하였고 명암은 12 시간씩 자동조절장치를 이용하여 조절하였다.

CO 급성중독 모델은 180l 용적의 stainless-steel chamber 에 CO : N₂ : O₂ = 1 : 79 : 20% 의 혼합가스를 2l/min 의 기속으로 10 분간 흘린 다음 CO 혼합가스와 압축공기를 1 : 1 의 비율로 계속 흘려 chamber 내의 CO 농도가 5000 ppm 이 유지되도록 하면서 동물을 30 분간 노출시켰고, 이 때 상자내 CO 농도는 수시로 측정 확인하였다.

CO 만성중독 모델은 CO 혼합가스를 1l/min 의 기속으로 10 분간 흘린 다음 CO 혼합가스와 압축공기를 1 : 2 의 비율로 계속 흘려 chamber 내의 CO 농도가 2000 ppm 이 되도록 조절하면서 동물을 하

루에 3 시간씩 1 주간 노출시켰다. 이 때 CO 농도는 2000 ppm 이 유지되도록 수시로 측정하였다.

정상대조군은 CO 혼합가스없이 압축공기만을 같은 조건으로 흘려주었다.

실험군의 구분—CO 급성중독 즉시군, 급성중독 2주지연군, 만성중독 즉시군, 만성중독 2주지연군 및 대조군으로 구분하였다. 각 군을 20 마리로 구분하고 그 중 10 마리씩을 각각 신경전달물질량 측정군과 tyrosine hydroxylase (TH) 활성 측정군으로 하였다.

급성중독군은 CO 농도 5000 ppm 의 chamber 에서 30 분 노출시켜 혈중 HbCO 포화도가 70~75% 되는 동물군이며 만성중독군은 CO 농도 2000 ppm 에서 180 분 노출시켜 HbCO 포화도가 70~75% 되는 동물군이다. 중독즉시군은 chamber 에서 중독된 동물을 꺼낸 즉시의 동물군이고 2주지연군은 중독된 동물을 chamber 에서 꺼낸 2주 후의 동물군으로 구분하였다.

일산화탄소 헤모글로빈의 측정—CO 중독용 상자에서 꺼낸 즉시 안정맥중에서 채혈하여 Tietz 등¹¹⁾ 법에 따라 HbCO 포화도를 미리 작성해놓은 표준곡선에서 구하였으며 상세한 것은 앞서 발표한 논문에서 기술하였다.¹²⁾

시료추출—CO 5000 ppm 에서 30 분간 노출시킨 급성중독 즉시와 2주 경과 후, 또한 1 일 1 회 CO 2000 ppm 에 180 분간씩 7 일간 반복노출시켜 중독시킨 만성중독 즉시와 2주 경과 후에 각각 단두 치사시켜 뇌를 적출한 다음 Glowinski 등¹³⁾ 의 방법에 따라 0~4°C 얼음판 위에서 선조체와 시상하부를 분리, 평량하고 dryice 를 이용하여 급속냉동시킨 후 -70°C 에서 냉동 보관하였다.

분리 채취한 각 뇌조직은 김 등³⁴⁾ 의 방법에 의하여 측정하였다. 즉 빙냉 100 mM perchloric acid-0.4 mM sodium metabisulfite 액 600 μl (2 μM dihydroxybenzyl amine 90 μl 포함) 을 가하여 초음파마쇄기로 조직 균등액을 만들어 1100 rpm 에서 10 분간 원심분리하였다. 상층액을 취하여 nitrocellulose 막 (pore size 0.2 μm, MF-5658) 으로 여과한 여액을 10 배로 희석하여 HPLC 를 이용한 monoamine neurotransmitter 와 그 대사산물의 분석용 시료로 사용하였다.

신경전달물질의 측정—Electrochemical detec-

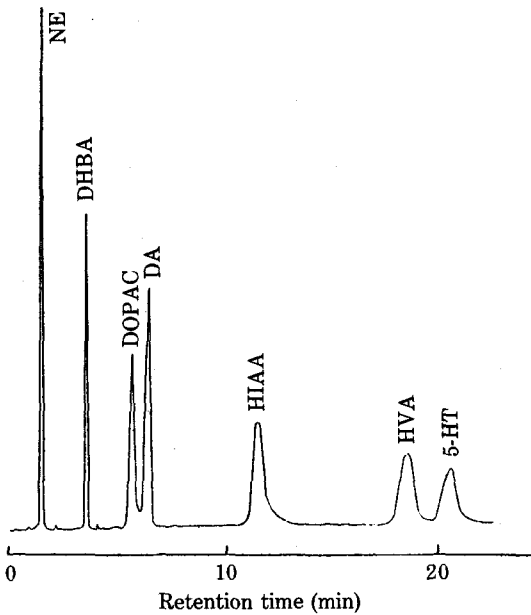


Fig. 1—High performance liquid chromatographic analysis of monoamine neurotransmitters and their metabolites.

NE, norepinephrine	2.09 ± 0.007
DHBA, dihydroxybenzyl amine	4.00 ± 0.027
DOPAC, dihydroxyphenylacetic acid	5.91 ± 0.044
DA, dopamine	6.63 ± 0.060
HIAA, hydroxyindole acetic acid	11.50 ± 0.078
HVA, homovanillic acid	18.05 ± 0.127
5-HT, 5-hydroxytryptamine	19.84 ± 0.254

tor(ECD)를 부착한 역상 HPLC system을 이용, Novapak C₁₈ column으로 5.2% methanol을 함유한 150 mM sodium phosphate-0.1 mM EDTA-0.7 mM octane sulfonic acid(pH 3.2)를 1.2 ml/min 유속으로 유출시켰고 온도는 26.5°C로 조정하였다. 모든 자료는 data processor를 이용하여 각 peak의 면적을 internal standard인 DHBA와 비교함으로써¹⁴⁾ monoamine neurotransmitter와 그 대사산물의 함량을 측정하였다 (Fig. 1).

Tyrosine hydroxylase의 측정—Glowinski 등의 방법¹³⁾에 따라 분리 채취한 선조체와 시상하부조직을 각각 균질화한 상등액을 취하여 Reis¹⁵⁾ 및 Renaud 법¹⁶⁾을 보완하여 측정하였으며 상세한 것은 앞서 발표한 논문에서 기술하였다.¹⁷⁾

통계분석—모든 실험값은 평균±표준오차로 표시하였으며 student's t-test에 의해 유의성을 검정하

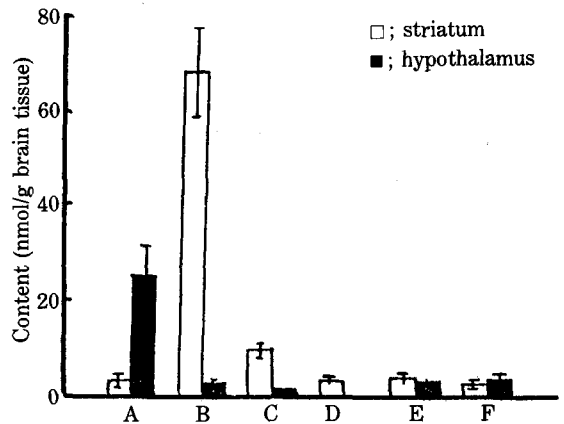


Fig. 2—The content of monoamine neurotransmitter and their metabolites in striatum and hypothalamus of rat.

Each value expressed as means ± SEM of 8 animals.

- A; norepinephrine (NE)
- B; dopamine (DA)
- C; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)
- D; homovanillic acid (HVA)
- E; 5-hydroxytryptamine (5-HT)
- F; 5-hydroxyindoleacetic acid (HIAA).

여 $p < 0.05$ 일 때 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

CO 5000 ppm에서 30분간 중독시킨 CO 급성중독군과 CO 2000 ppm에서 3시간씩 1주간 중독시킨 CO 만성중독군에 있어 중독 직후 혈중 HbCO 포화도는 70~75%이었으며 이 때 뇌조직 중 아민 신경전달물질(monoamine neurotransmitter)과 그 대사산물 및 그 합성효소의 함량은 다음과 같다.

정상 흰쥐 뇌중 아민신경전달물질의 함량—시상하부와 선조체에서 추출한 시료를 역상 HPLC system을 이용 아민신경전달물질의 함량을 측정하였을 때 선조체에는 dopamine(DA)이 조직 g당 68.54 μmol로 가장 많이 함유하고 있으며 시상하부에는 norepinephrine(NE)이 가장 많이 함유되어 있어 뇌조직 g당 25.16 μmol이었다. DA의 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC)로의 대사율은 선조체에서 14.0%, 시상하부에서는 25.6%로 시상하부에서 더 활발히 대사됨을 알 수 있는 반면 homovanillic acid(HVA)로의 대사율은 선조

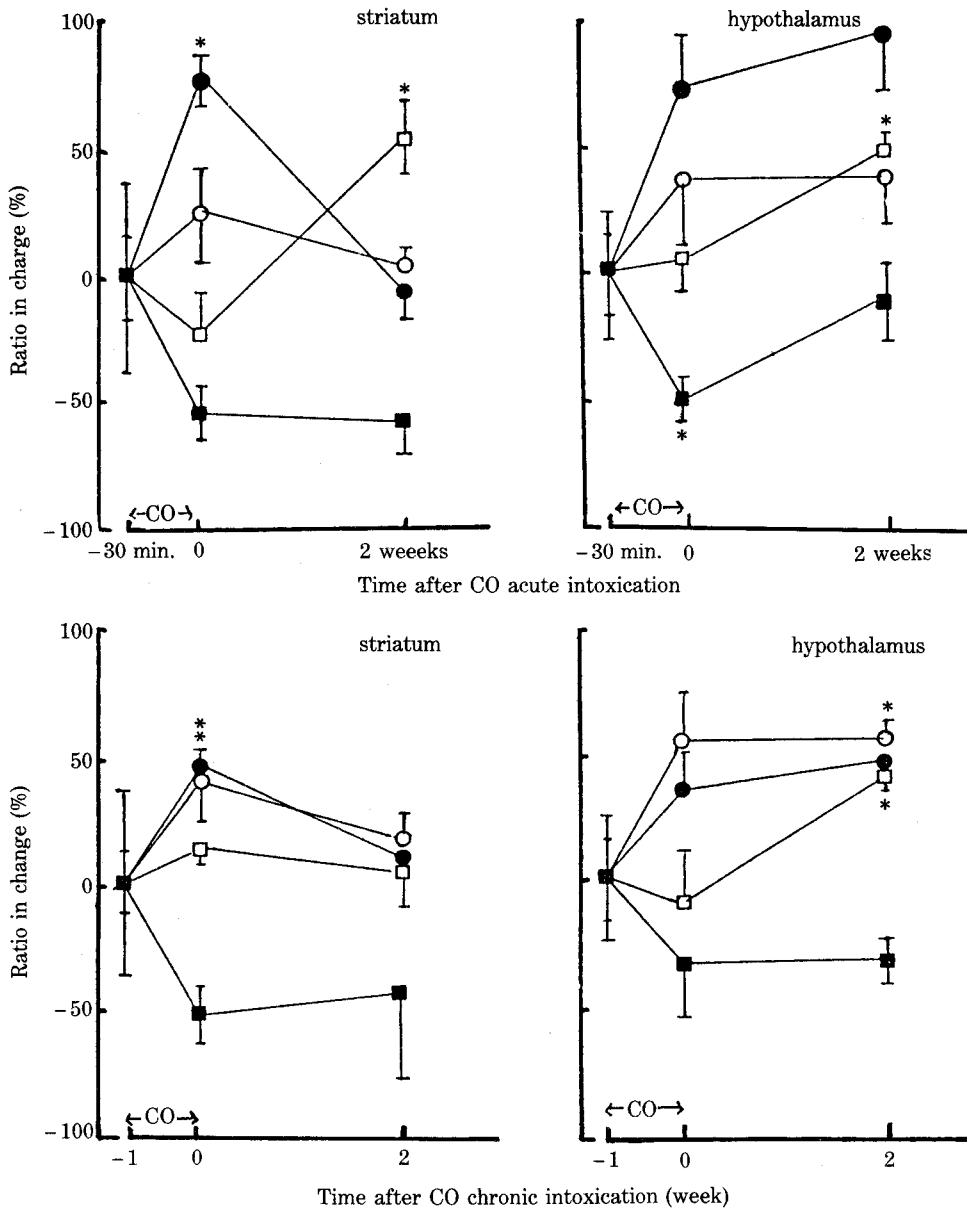


Fig. 3—The effect of carbon monoxide acute and chronic intoxication on the content of monoamine neurotransmitter and their metabolites in rat brain. Each point is expressed as percent to the change in control group. Vertical lines indicated \pm S.E.M. Significantly different from the control values, $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$ ■; NE, ●; DA, ○; DOPAC, □; 5-HT.

체에서는 4.3%이었으나 시상하부에서는 HVA 가 거의 검출되지 않아 HVA 로의 대사율은 극히 미량인 것으로 나타났다(Fig. 2).

일산화탄소 급성중독 흰쥐의 뇌중 아민신경전달물

질의 변화—CO 5000 ppm 에서 30 분간 급성중독시킨 즉시와 2주 경과 후에 단두 치사시켜 분리한 시상하부와 선조체중 아민신경전달물질을 측정할 결과는 Table I 과 같고 정상대조군에 대한 증감률은

Table I—The effect of carbon monoxide acute intoxication on the contents of monoamine neurotransmitter and their metabolites in striatum and hypothalamus of rat

	Striatum			Hypothalamus		
	Time after CO acute intoxication					
	Control (8)	0 (7)	2 weeks (7)	Control (8)	0 (7)	2 weeks (7)
NE	2.05±0.87	0.85±0.10	0.79±0.17	25.16±6.00	12.06±0.73*	21.30±3.16
DA	68.54±9.48	119.98±8.41*	62.02±6.04	2.50±0.40	4.32±1.11	4.84±1.09
DOPAC	9.63±1.31	11.82±2.31	9.87±0.60	0.64±0.11	0.87±0.23	0.88±0.16
HVA	2.96±0.43	3.00±0.50	2.72±0.27	ND	ND	ND
5HT	3.12±0.43	2.33±0.35	4.72±0.64*	2.85±0.43	3.00±0.36	4.20±0.27*
HIAA	2.44±0.51	2.70±0.13	2.62±0.16	2.90±0.43	3.00±0.59	2.81±0.23
DOPAC/DA	0.14±0.01	0.10±0.10	0.16±0.02	0.26±0.02	0.20±0.01	0.18±0.02
HIAA/5HT	0.78±0.11	1.16±0.18	0.56±0.07	1.02±0.11	1.00±0.27	0.67±0.33**

The unit of values is nmol/g wet tissue except DOPAC/DA and HIAA/5HT.

All values expressed as means±SEM of the number of animals in parentheses.

Significantly different from the control value, $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$

Table II—The effect of carbon monoxide acute intoxication on the contents of monoamine neurotransmitter and their metabolites in striatum and hypothalamus of rat

	Striatum			Hypothalamus		
	Time after CO chronic intoxication					
	Control (8)	0 (7)	2 week (7)	Control (8)	0 (6)	2 week (7)
NE	2.05±0.87	0.98±0.11	2.98±1.05	25.16±6.00	16.75±3.59	15.89±1.35
DA	68.54±9.48	100.94±4.44**	75.11±3.26	2.50±0.40	3.37±0.67	3.59±0.58
DOPAC	9.63±1.31	13.80±1.62	11.33±1.04	0.64±0.11	0.98±0.19	0.98±0.05*
HVA	2.96±0.43	3.22±0.31	3.14±0.11	ND	ND	ND
5HT	3.12±0.43	3.54±0.15	3.30±0.41	2.85±0.43	1.32±0.29**	4.32±0.37*
HIAA	2.44±0.51	2.42±0.15	2.89±0.16	2.90±0.43	1.32±0.29**	4.32±0.37*
DOPAC/DA	0.14±0.01	0.13±0.01	0.26±0.02	0.26±0.02	0.29±0.02	0.27±0.06
HIAA/5HT	0.78±0.11	0.68±0.05	0.88±0.12	1.02±0.11	0.52±0.04**	1.06±0.10*

The unit of values is nmol/g wet tissue except DOPAC/DA and HIAA/5HT.

All values expressed as means±SEM of the number of animals in parentheses.

Significantly different from the control value, $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$

Fig. 3 과 같다. 선조체의 NE 량은 중독 직후와 2주 경과한 후 정상대조군에 비하여 각각 58.5, 61.4% 감소하였으나 유의성은 없었다. DA 량은 뇌조직 g 당 119.98 nmol 로 정상치에 비하여 75.1%의 매우 유의성있는 증가를 나타냈으며 2주 경과 후에는 정상군보다 약간 저하되어 선조체조직 g 당 62.02 nmol 이었다. DOPAC 도 DA 량 변화와 같은 경향을 나타내어 중독 직후의 선조체 DOPAC 량은 22.7% 증가하였고, 2주 경과 후에는 2.4% 증가하였다. 5-HT 량은 중독 즉시는 대조군에 비하여 25.3% 감소

하였으나 2주 경과 후에는 51.2%의 유의성있는 증가를 나타냈다. 그외 DA 의 대사산물 HVA 나 5-hydroxytryptamine(5-HT)의 대사산물 hydroxy-indoleacetic acid(HIAA)는 CO 중독에 의하여 유의성있는 변화는 없었다.

시상하부에서는 CO 중독 직후와 2주 경과 후의 NE 량이 시상하부조직 g 당 각각 12.06 nmol, 21.30 nmol 로 정상대조군에 비하여 52.1, 15.3%의 감소를 나타냈다. 시상하부의 DA 량은 선조체의 DA 량보다는 월등히 적으나 중독 직후와 2주 경과 후 각

각 4.32 nmol/g, 4.84 nmol/g로 정상대조군의 시상하부 DA 량에 비하여 72.8, 93.6%의 증가를 보였으나 유의성은 없었다. DOPAC 량도 유의성은 없었으나 상승경향이었다. 5-HT은 중독 2주 경과 후 4.20 nmol/g로 47.3%의 유의성있는 증가를 나타냈다.

일산화탄소 만성중독 흰쥐의 뇌중 아민신경전달물질의 변화—CO 2000 ppm에서 3시간씩 1주간 계속 노출시켜 만성중독시킨 즉시와 2주 경과 후의 시상하부와 선조체 중 아민신경전달물질은 Table II와 같고 정상대조군에 대한 증감률은 Fig. 3과 같다.

선조체의 NE 량은 시상하부에 비하여 극히 적은 양이나 CO 만성중독 직후 뇌조직 g당 0.98 nmol로 52.1%의 감소를 나타냈으며 그 후 다시 증가함을 나타내었다. CO 만성중독 직후 DA 량은 뇌조직 g당 100.94 nmol로 정상대조군에 비하여 47.2%의 유의적인 증가를 나타내었다가 2주 경과 후에는 감소하여 정상대조군보다 약간 상승하는 것에 그쳤다. DOPAC 량도 DA 량 변화와 같은 경향으로 중독 즉시는 43.2% 증가하였다가 2주 경과 후에는 17.6% 증가하는데 그쳤다. 5-HT 량은 중독 직후 13.4% 증가하였고 HIAA 량은 2주 경과 후 18.4% 증가하였으나 모두 유의성은 없었다.

시상하부에서는 CO 만성중독시킨 직후와 2주 경과 후 NE 량이 뇌조직 g당 각각 16.75, 15.89 nmol로 정상대조군에 비하여 33.4, 36.8%의 감소를 나타내었다. DA 량은 선조체 함량보다는 월등히 적으나 중독 직후와 2주 경과 후에 뇌조직 g당 각각 3.37, 3.59 nmol로 대조군에 비하여 각각 34.8, 43.6%의 증가율을 나타내었다. DOPAC 량도 같은 경향으로 DOPAC 량도 DA 량 변화와 같은 경향으로 중독 직후와 지연군에서 모두 53.1% 증가하였다. 5-HT 량도 중독 직후에는 10.5% 감소하였으나 2주 경과 후에는 42.4% 증가하였고 그 대사산물 HIAA 량도 중독 직후에는 54.4% 감소하였으나 2주 경과 후에는 48.9%의 유의성있는 증가율을 나타냈다(Fig. 3).

한편, DA 대사속도를 나타내는 DOPAC/DA 비율은 CO 만성중독시 선조체와 시상하부 모두에서 유의성있는 변화는 없었으나 5-HT 대사율을 나타내는 HIAA/5-HT 비율은 시상하부에서 만성중독

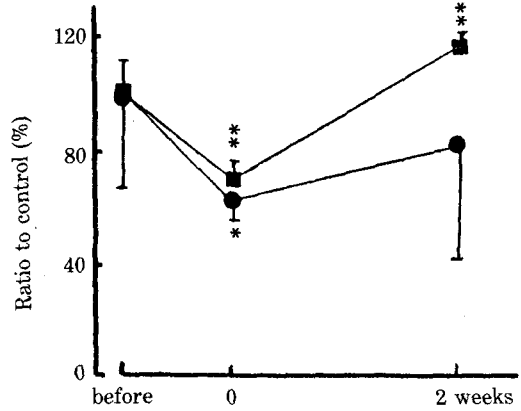


Fig. 4—The effect of carbon monoxide intoxication of the tyrosine hydroxylase activity in striatum of rat. Each point is expressed as percentage to control value. Vertical line indicated \pm S.E.M. Significantly different from control group, $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$ ■; acute intoxication, ●; chronic intoxication.

즉시와 급성중독 2주 후에는 유의성있는 감소를 나타내었다(Table I, II).

일산화탄소 급성중독 흰쥐의 뇌내 TH 활성변화—CO 5000 ppm에서 30분간 급성중독시킨 직후와 2주 후에 분리한 시상하부와 선조체에서 TH 활성을 측정하였을 때 시상하부에서 TH 활성은 중독 직후에는 29.1% 감소하였고 2주 후에는 25.8% 증가하였으나 유의성은 없었다. 선조체에서는 급성중독 직후의 TH 활성이 183.6 pmol/brain tissue/20 min으로 정상에 비하여 29.5%의 매우 유의적인 감소를 나타냈다. 중독 2주 후에는 486.5 pmol/brain tissue/20 min으로 정상보다 17.1% 증가되었고 매우 유의적이었다(Table III, Fig. 4).

일산화탄소 만성중독 흰쥐의 뇌내 TH 활성변화—CO 2000 ppm에서 3시간씩 1주간 만성중독시킨 직후와 2주 후에 분리한 시상하부에서 TH 활성은 중독 직후나 2주 경과 후나 약간의 변화가 있을 뿐 유의성은 없었다.

선조체에서는 중독 직후 TH 활성이 375.1 pmol/brain tissue/20 min으로 정상대조군의 TH 활성치 583.8 pmol/brain tissue/20 min에 비하여 35.7%의 유의적인 감소를 나타냈고 2주 경과 후에는 14.8%의 감소를 나타냈으나 유의성은 없었다(Table III, Fig. 4).

Table III—The effect of carbon monoxide intoxication on the tyrosin hydroxylase activity in brain regions of rat

Intoxication condition	Brain region	Tyrosin hydroxylase activity (pmol/brain tissue/20 min.)			
		Control		Time after CO intoxication	
		Control	0	Control	2 weeks
Acute	Hypothalamus	227.7±11.4 (4)	161.4±31.4 (4)	327.2±23.2 (3)	417.7± 38.2 (6)
	Striatum	260.6± 6.7 (4)	183.6±12.0 (4)**	415.2±16.8 (3)	486.5± 12.5 (6)**
Chronic	Hypothalamus	312.6± 8.4 (4)	302.2±33.8 (6)	315.8±25.2 (3)	339.9± 20.8 (7)
	Striatum	583.8±77.8 (4)	375.1±32.5 (6)*	305.2±57.6 (3)	260.1±106.2 (7)

Each value expressed as means±SEM of the number of animals in parentheses.

Significantly different from control values, $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$

고찰

뇌조직은 자동조절기로서 일정한 혈액공급을 통하여 뇌대사에 절대적으로 필요한 산소공급을 받아야 하므로 산소공급이 감소되면 대상효과로 뇌혈류량을 증가하여 자기조절기능으로 산소공급을 증가한다. 그러나 CO 흡입시는 Hb 과의 친화력이 산소보다 210 배 이상 더 큰 CO에 Hb이 우선 점유되어 HbCO를 형성하여 O₂ 운반이 불가능하고 HbO₂로부터의 O₂ 해리도 저체되어 뇌조직으로의 산소공급이 감소되므로 이를 대상코자 뇌척수 순환 등으로 뇌혈류량을 증가하나 O₂의 공급은 증가되지 못하고 결국 빈혈성 저산소증을 유발하여¹⁸⁾ 중추신경계 손상 및 뇌대사장애를 일으킨다.¹⁹⁾ 또한 Fe²⁺나 Cu²⁺를 함유한 효소와의 친화력도 커서 호흡효소인 mitochondrial cytochrome oxidase에 함유된 금속이온과 결합하여 세포의 호흡여제로 조직내 산화환원대사가 억제된다.^{20,21)}

CO에 노출, 중독되면 정도에 따라 차이는 있으나 신체의 모든 기관에 다양한 증상이 나타나며 혈중 HbCO 포화도 30~40%에서 심한 두통, 어지러움, 시력장애, 구토 등 중독증상이 나타나고 HbCO가 50, 60%로 상승함에 따라 맥박, 호흡수 감소, 경련, 의식장애, 혼수 등 중증 중독증상이 발현되며 70~80%에서는 호흡억제, 사망까지 이르게 되며 혈중 HbCO 포화도 72% 이상의 급성중독에서는 자동조절기능이 파괴되어 뇌혈류량도 상대적 감소현상을 나타낸다.

본 실험에서 CO 급·만성 중독시 시상하부내 NE량은 정상대조군에 비하여 모두 감소하였고 이는 2주 후까지도 지속하였다. 그러나 급성중독 직후

만 유의성이 있었고 그외는 큰 폭으로 감소하는 경향이었으나 유의성은 없었으며 이는 대조군의 시상하부 중 NE량 측정치의 표준오차가 너무 컸기 때문이라 사료되며 시상하부 중의 NE량은 개체별 차이가 크거나 검체의 분리·측정에 재검토의 필요가 있다고 본다.

CO 급·만성 중독시 DA량은 선조체에서 모두 유의적으로 증가하였으나 2주 후는 거의 정상치와 유사하였다. 시상하부에서 DA량은 증가하였으며 2주 후까지 지속되었으나 유의성은 없었다. DA량 자체는 대조군에 비하여 크게 증가하였는데도 유의성이 없는 것은 각 측정치의 표준오차가 너무 컸기 때문이라 사료된다.

CO 중독시 미묘한 신경학적 영향으로 행동 및 학습결손을 나타낸다고 보고되었으나^{22,23)} 뇌신경전달물질의 변화에 대하여는 알려진 것이 극히 부분적이며 특히 NE 함량변화에 대하여는 알려진 것이 없다. Newby 등²⁴⁾은 CO 1500 ppm에 2시간 노출시 미상핵에서는 NE 함량변화는 없었다고 보고되어 본 실험결과와는 차이를 보였다. MacMillan²⁵⁾은 1% CO, 5% O₂의 저산소증 대뇌반구에서 DA량이 증가하였다고 하였고 Newby 등²⁴⁾도 0.15% CO에 2시간 노출시 미상핵의 DA량이 증가하였다고 하였고 최²⁵⁾은 CO 2000 ppm에서 5시간 노출된 흰쥐 선조체에서 DA, DOPAC량이 증가하였으며 시상하부에서 NE량은 감소하였다고 보고하여 본 실험의 결과와 일치함을 보여주었다. 중독 2주 후의 지연효과로 최는 2주 후 NE량이 증가하였다고 하였으나 본 실험에서는 2주 후도 지속적으로 감소함을 나타내었다는 차이가 있다.

한편 CO에 의한 저산소증시와는 달리 monglia

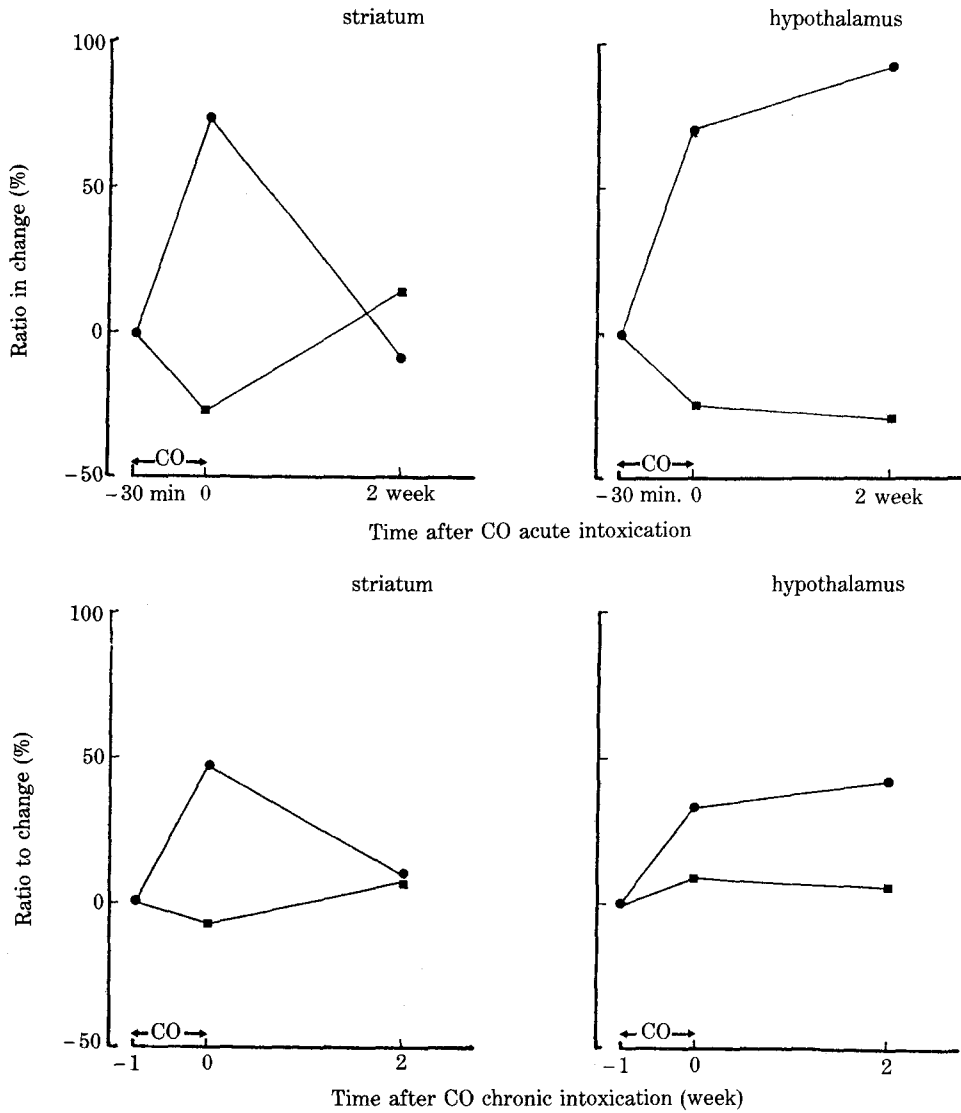


Fig. 5—Correlation between dopamine and DOPAC/DA ratio in rat brain intoxicated by carbon monoxide.

Each point is expressed as percent to the change in control group

●; dopamin, ■; DOPAC/DA ratio

gerbil의 좌측경동맥결찰한, 또는 양쪽경동맥을 결찰한 허혈성 빈혈증 모두의 대뇌반구에서 분리한 선조체에서 DA량은 감소한다고 하였다.^{26,27)} 또한 gerbil의 한쪽경동맥결찰한 대뇌피질에서 NE, DA, 5-HT량이 모두 감소하였으며 이들 NE량의 감소는 산소의존성 속도제한효소인 TH나 tryptophane hydroxylase(TryH) 억제작용 때문이라고 하였고^{28,29)} Lust³⁰⁾ 등과 Bralet³¹⁾ 등은 허혈성 빈혈상태에서는 신경전달물질이 밖으로 과다하게 분비

되기 때문이라 하였다. 이와 같이 같은 저산소증이 라도 CO중독성 저산소증에서 뇌중 DA, NE량 변화는 허혈성 저산소증시와는 상당히 차이가 있음을 알 수 있다. 흰쥐를 2시간 이상 5~6% O₂에 노출시킨 저산소증 전뇌, 선조체 및 뇌간 영역에서 NE, DA, 5-HT량이 현저한 변화가 없다고¹⁾ 한 반면에 6% 산소의 저산소증에서 DA생합성과 DA전환을 함께 억제하여 결과적으로 DA량이 증가하였다는 보고도 있다.³²⁾ DA의 대사속도를 나타내는

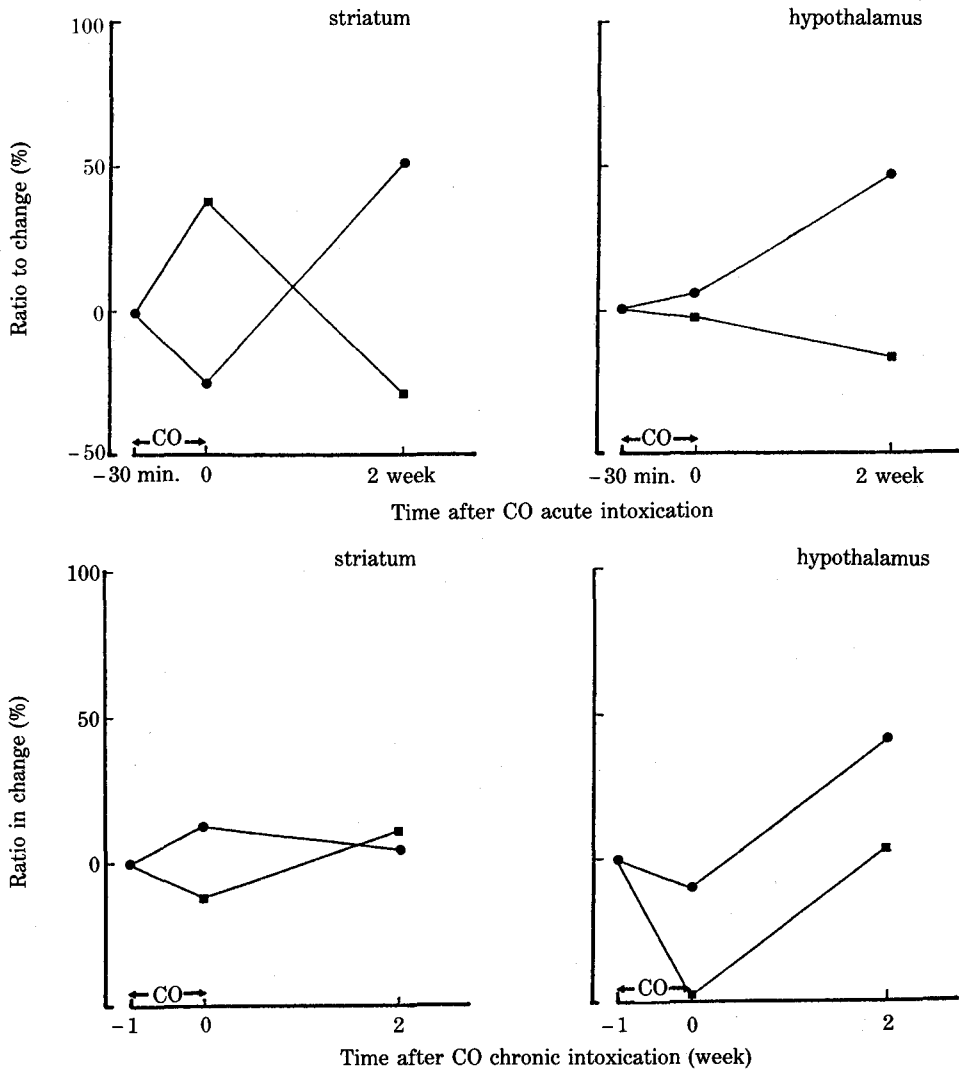


Fig. 6—Correlation between 5-HT and HIAA/5-HT ratio in the rat brain intoxicated by carbon monoxide. Each point is expressed as percent to the change in control group
●; 5-HT, ■; HIAA/5-HT ratio

DOPAC/DA ratio와 DA 량을 상호관련지어 보았을 때 DA 량이 증가하였을 때 상대적으로 DOPAC/DA ratio가 CO 중독으로 감소 즉 DA의 대사속도가 감소되었음을 알 수 있다(Fig.5). 따라서 CO 중독으로 DA 량이 증가한 것은 DA의 대사속도지연이 한 역할을 한 것이라는 것을 알 수 있다. Newby²⁴⁾도 CO에 노출한 흰쥐의 미상핵에서, 또 Brown 등³²⁾은 6% O₂의 저산소증에서 DA 전환을 감소하여 결과적으로 DA 량이 현저히 증가한다고 보고하였다.

CO 급성중독 즉시 선조체의 5-HT 량은 유의성은 없었으나 감소하였고 시상하부에서는 별 변동이 없었으나 2주 후의 지연군은 선조체, 시상하부 모두에서 유의성있게 증가하였다. 동시에 HIAA/5-HT ratio는 5-HT 증가와는 반대로 크게 감소함을 나타내어(Fig.6) 5-HT의 증가는 HIAA로의 대사가 억제된 결과라고 사료된다.

Adrenaline 효능신경말단의 TH 활성화는 NE과 DA 농도 및 전환율 사이의 관계를 실험한 결과 아주 밀접한 관계가 있다고 보고하였다.³³⁾ Davis¹⁾ 등

과 MacMillan²⁾은 5~6%의 저산소공기에 2시간 노출시킨 흰쥐의 뇌 각 영역에서 TH 활성이 감소되었으며 Udenfried 등²⁸⁾은 허혈성 저산소증에서 TH 및 Try-H 활성이 억제되어 NE, DA, 5-HT 등 monoamine 신경전달물질이 감소된다고 하였다. 이와 같이 저산소성 공기나 허혈성 저산소증에서 뇌로의 산소공급 부족으로 산소의존성 TH 나 Try-H 활성이 억제된다는 보고는 있으나 CO 중독성 저산소증에서 뇌내 TH 활성에 대한 보고는 없다. Newby 등²⁴⁾은 CO에 노출된 저산소증에서 DA turnover 감소와 DA 량 증가는 TH 활성억제 때문이라 제의하였으나 구체적으로 TH 활성을 측정할 측정치를 표시하지는 않았다.

본 실험에서 CO에 노출된 흰쥐는 뇌내 DA 량은 증가되었고 그와 상대적으로 DA 전환율은 감소하였으며 속도제한효소인 TH 활성은 감소하였다. 그 결과 NE의 생합성이 억제되어 시상하부내 NE 량이 감소되었다고 본다. TH 활성이 감소된 것은 증가된 DA 이 feedback 기전으로 속도제한인자 TH 활성을 억제하였기 때문이라 생각한다. 따라서 CO로 DA 량이 증가된 것은 합성증가에 의한 것이 아니라 DA turnover 억제로 DA 이 축적된 결과라 생각된다. 이 축적된 DA 이 TH 활성을 억제하였다고 사료된다.

결 론

CO 급·만성중독시 선조체와 시상하부에서 신경전달물질 및 그 대사산물의 함량변화와 그 생합성효소의 활성변화를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

CO 급·만성중독시 중독즉시 선조체에서 DA 량은 유의적으로 증가하였으며 그에 상응하게 DA 전환율은 감소하였다. 시상하부에서 NE 량은 급성중독즉시 유의적으로 감소하였고 급·만성 모두에서 2주 후에 5-HT은 증가하였고 5-HT 전환율은 감소하였다. TH 활성은 선조체에서 급·만성중독 직후는 모두 유의적으로 감소하였고 중독 2주 후에는 급성중독시만 증가하였다.

결론적으로 CO 중독으로 인한 저산소증에서는 O₂의 공급부족으로 TH 활성이 억제되어 NE 량은 감소되고, DA 량 증가와 5-HT 량 증가는 각각의 대

사율 감소 때문이라고 사료되며 이러한 신경전달물질의 함량변동이 신경자극전도에 평형을 잃어 CO 중독의 여러 증상을 일으킬 수 있다고 본다.

감사의 말씀

본 연구는 1989년도 학술연구조성비(일반과제) 지원에 의하여 이루어졌음에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Davis, J.N. and Carlsson, A.: The effect of hypoxia on monoamine synthesis levels and metabolism in rat brain. *J. 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 Res.*, **408**, 40 (1987).
- 3) Choi, I.S.: Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch. Neurol.*, **40**, 433 (1983).
- 4) Jefferson, J.W.: Subtle neuropsychiatric sequela of carbon monoxide intoxication, two case reports. *Am. J. Psychiat.*, **133**, 961 (1976).
- 5) Ginsberg, M.D.: Delayed neurological deterioration following hypoxia. *Adv. Neurol.*, **26**, 21 (1979).
- 6) Lee, M.S., Kim, J.S., Chung, T.S. and Suh, J.H.: Measurement of cerebral blood flow in delayed CO sequela using xenon inhalation CT scan. *Yonsei Med. J.*, **29**, 185 (1988).
- 7) Schwarz, A., Hennerici, M., Wegener, P.H.: Delayed choreathetosis following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology*, **35**, 98 (1985).
- 8) Plum, F., Posner, J.B. and Hain, R.E.: Delayed neurological deterioration after anoxia. *Arch. Intern. Med.*, **110**, 18 (1962).
- 9) Rothman, S. and Olney, J.: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.*, **19**, 105 (1986).
- 10) Rothman, S.M.: Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Sci.*, **220**, 536 (1983).
- 11) Tietz, N.W. and Fioreck, E.A.: Fundamentals of clinical chemistry. 2nd ed., edited by NW Tietz, WB Saunders Comp., p. 1105 (1982).
- 12) Yun, J.S. and Choi, S.K.: Effect of carbon monoxide intoxication on the change in contents of cerebral

- energy metabolites of rats. *Yakhak Haeji*, **33**, 149 (1989).
- 13) Glowinski, J. and Iversen, L.L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J. Neurochem.*, **13**, 655 (1966).
 - 14) Fred Baumann: Quantitative analysis, Basic liquid chromatography, copyright by Varian Aerograph, 814 (1971).
 - 15) Reis, D.J., Joh, T.H. and Ross, R.A.: Effect of reserpine on activities and amounts of tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase in catecholamine neuronal system in brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **163**, 775 (1975).
 - 16) Renaud, B., Fourniere, S., Denoroy, L., Vincent, M., Pujol, J.F. and Sassard, J.: Early increase in phenylethanolamine-N-methyltransferase activity in a new strain of spontaneously hypertensive rat. *Brain Res.*, **159**, 149 (1978).
 - 17) Yun, J.S.: The effect of centrally active antihypertensive agents on biosynthetic enzyme activity of neurotransmitter in brain. *Yakhak Haeji*, **29**, 165 (1985).
 - 18) Collier, C.R.: Oxygen affinity of human blood in the presence of CO. *J. Appl. Physiol.* **40**, 487. (1976).
 - 19) Macmillan, V.: Cerebral energy metabolism during recovery from carbon monoxide hypoxia-oligemia. *Brain Res.* **151**, 353 (1978).
 - 20) Chance, B., Erecinska, M., and Wagner, M.: Mitochondrial response to carbon monoxide toxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **174**, 193 (1970).
 - 21) Piantadosi C.A.: Carbon monoxide, oxygen transport and oxygen metabolism. *J. Hyperbaric Med.*, **2**, 27 (1987).
 - 22) Mering, W.H. and Niclntire, R.W.: Effect of carbon monoxide on responding under a progressive ratio schedule in rats. *Physiol. Behav.*, **16**, 407 (1976).
 - 23) Goldberg, H.D. and Chappell, M.N.: Behavioral measure of effect of carbon monoxide on rats. *Arch. Environ. Health*, **14**, 671 (1967).
 - 24) Newby, M.B., Roberts, R.J., Bhatnagar, R.K.: Carbon monoxide-and hypoxia-induced effects on catecholamines in the mature and developing rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**, 61 (1978).
 - 25) 최경규: 일산화탄소 중독된 흰쥐의 뇌조직 및 뇌척수액에서의 신경전달물질의 변동, 연세대 박사학위논문(1989).
 - 26) Weinberger, J., and Cohen, G.: The differential effect of ischemia on the active uptake of dopamine, γ -aminobutyric acid, and glutamate by brain synaptosomes. *J. Neurochem.*, **38**, 963 (1982).
 - 27) Matsumoto, M., Kimura, K., Fujisawa, A., Matsuyama, T., Fukunaga, R., Yoneda, S., Wada, H., Abe, H.: Differential effect of cerebral ischemia on monoamine content of discrete brain regions of the mongolian gerbil. *J. Neurochem.*, **42**, 647 (1984).
 - 28) Udenfriend S.: Tyrosine hydroxylase. *Pharmacol. Rev.*, **18**, 43 (1966).
 - 29) Lovenberg, W., Tequier, E., Sjoerdsma, A.: Tryptophan hydroxylation in mammalian system. *Adv. Pharmacol.*, **6A**, 21 (1968).
 - 30) Lust, W.D., Mrsulja, B.B., Mrsulja B.J. Passonneau, J.V., Klatzo, I.: Putative neurotransmitters and cyclic nucleotides in prolonged ischemia of the cerebral cortex. *Brain Res.*, **98**, 395 (1975).
 - 31) Bralet, J., Beley, P., Bralet, A.M., Beley, A.: Catecholamine levels and turnover during ischemia in the rat. *J. Neurol. Transm.*, **48**, 113 (1980).
 - 32) Brown, R.M., Kher, W., Carlsson, A.: Functional and biochemical aspects of catecholamine metabolism in brain under hypoxia. *Brain Res.*, **85**, 491 (1975).
 - 33) Bacopoulos, N.G. and Bhatnagar, R.K.: Correlation between tyrosine hydroxylase activity and catecholamine concentration or turnover in brain regions. *J. Neurochem.*, **29**, 639 (1977).
 - 34) 김우일, 이용성, 고재경: Haloperidol 이 stress 에 의한 흰쥐 선조체의 monoamine neurotransmitter 대사변화에 미치는 영향, 한양의대학술지, **10**, 118 (1990).