

주산기 뇌손상의 신경병리적 기전

울산과학대학 물리치료과

송주영

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김진상

Neuropathological Mechanisms of Perinatal Brain Injury

Song, Ju-Young

Department of Physical Therapy, Ulsan College

Kim, Jin-Sang

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation science, Daegu University

<Abstracts>

This review describes the neuropathological mechanisms that are implicated in perinatal brain injury. Perinatal brain injury is the most important cause of morbidity and mortality to infants, often leading to spastic motor deficits, mental retardation, seizures, and learning impairments. The immature brain injury is usually caused by cerebral hypoxia-ischemia, hemorrhage, or infection. The important form of perinatal brain injury is the hypoxic-ischemic injury and the cerebral hemorrhage. The pathology of hypoxic-ischemic injury include delayed energy failure by mitochondrial dysfunction, neuronal excitotoxicity and vulnerability of white matter in developing brain. The immature brain has the fragile vascular bed of germinal matrix and can not effectively centralize their circulation. Therefore, the cerebral hemorrhage process is considered to be involved in the periventricular leukomalacia.

I. 서론

주산기 뇌손상은 주산기 동안에 발생하는 사건에 의해 태어나 신생아 뇌의 해부학적 통합성에 기질적 장애가 발생한 것을 의미한다(Dammann과 Leviton, 1997), 세계보건기구에 의하면 출생시 체중 1000gm 이상을 기준으로 체중이 유용치 못한 경우, 재태 기간 28주 이상을 기준으로 주산기 사망을 정의하고 있다(WHO, 1979). 우리나라의 주산기 사망률은 1959년에서 1983년 사이에 발표된 보고서에 의하면 19.3%에서 63.8%로 다양하게 나타난다(김홍일 등, 1985). 독일의 경우, 매년 1000명의 아동이 주산기에 저산소성-허혈성 뇌손상을 경험

하며, 이들 중 상당수의 아이들이 뇌성마비가 된다(Volpe, 1995). 이와 같이 주산기 뇌손상은 태어나 신생아의 장애 및 사망에 있어서 주된 요인이 되고 있다.

뇌의 발달은 일련의 단계로 고려될 수 있는데 이러한 과정은 유전적 정보와 비유전적인 요인들이 상호 작용하는 후성적(epigenetic)인 것이며 사전에 이미 결정되어 있는 것이 아니다(Brown 등, 1997). 미성숙한 뇌는 태아 및 출생 후 발달하는 동안 뇌 구조의 조직화에 있어서 두드러진 변화를 경험한다. 수초화 과정이 점진적으로 부가되어 성숙한 뇌는 미성숙한 뇌에 비해서 백질을 많이 함유하게 된다. 반면에 발달과정에 있는 뇌는 아세포성 기질(germinal matrix)과 같이 성숙한 개체에는 없는 구조들과 세포들을 함유하고 있다(Johnston, 1995). 이와 같이 태어나 신생아 시기와 같이 발달 과정에 있는 뇌는 여러 가지 측면에서 성숙한 신경계와는 다른 양상을 보인다.

주산기에 대한 정의를 살펴보면, 는 출생 전 7일에서 출생 후 7일(Gustavson 등, 1977), 분만이 시작되는 시점에서 출생 후 첫 일주일간(Fryers, 1990), 임신 28주 이후부터 생후 28일까지(McCoy 등, 1995), 출생 직전·출생 동안·출생 직후(Rubin, 1992) 등으로 정의되고 있다. 이 시기의 뇌는 수초 형성, 세포사, 연접발생, 수지상돌기 형성, 성숙한 신경원 경로의 성립이 아직 완성되지 않은 상태로 가소성이 풍부한 상태이다.

최근의 임상적 연구들에 의하면 주산기 뇌손상은 일반적으로 뇌허혈, 뇌출혈, 그리고 자궁내 감염이 상행함으로써 발생한다(Perlman, 1996 ; Wu와 Colford, 2000).

이상에서 본 연구는 주산기 뇌손상 이후 생존한 대부분의 아동이 장기적인 뇌성 질환을 보이며, 그로 인해 물리치료가 요구된다는 측면에서 주산기 뇌손상과 관련된 최근의 자료들을 바탕으로 신경병리적 기전을 고찰해보고자 한다.

II. 주산기 저산소성-허혈성 손상

허혈과 복합된 저산소증은 산부인과 및 신생아 관리가 향상되었음에도 불구하고 유아와 어린이의 경우 비교적 일반적인 신경학적 원인이다(Johnston, 1997). 신생아의 저산소성-허혈성 뇌병증은 출생시 혹은 출생전 짧은 시간 질식으로 고통 받은 신생아 1000명 중 약 2~4명을 제외하고는 임상적 증후를 초기에 인식할 수 있으며 질식을 경험한 유아 중 약 15~20%는 신생아 시기 동안 사망하였고 생존자 중 25%는 영구적인 신경학적 결함을 나타낸다고 보고된다(Volpe, 1987). 또한 주산기 사망의 주된 원인을 분석한 김홍일 등(1985)의 연구에서도 저산소증이 54.8%로 가장 높은 비중을 차지하였으며, 이러한 저산소증은 만삭분만에 있어서도 62.5%로 가장 주된 사망 원인이었다.

1. 에너지 부전

뇌의 정상적인 기능은 적절한 산소와 글루코스의 공급에 달려있다. 대뇌에 산소 공급이 감소하게 되면 수분 이내에 신경원의 에너지 대사가 파괴된다. Na^+-K^+ 펌프가 작동을 중지하고 에너지가 고갈된 세포로 Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- 이온이 유입된다(Berger 등, 1991). 칼슘의 과부하로 인해 지질분해효소(lipase), 단백효소(proteases), 핵내효소(endonucleases)가 활성화되어 세포 골격이 파괴된다(Siesjo 등, 1992).

대뇌 조직은 허혈성 손상 이후 에너지 대사를 매우 빠르게 회복시킬 수 있는 능력이 있다

(Berger, 1996). 그러나 몇 시간 후에 다시 에너지 상태가 감소하면서 조직 손상과 세포 부종이 초래된다. 여기에는 산소유리기(oxygen radicals), 산화질소(nitric oxide), 염증성 반응, 흥분성 아미노산인 글루타메이트 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.

저산소성-허혈성으로 인한 신경 변성은 미토콘드리아의 장애가 어느 정도인지에 따라 결정된다. 미토콘드리아의 장애는 이차적 에너지 부전과 세포사멸을 활성화시키는 것뿐만 아니라 뇌세포의 손상을 지연시키는 기전에 중추적인 역할을 한다. Puka-Sundvall 등(2000)은 대뇌 저산소성-허혈성 손상 이후 미토콘드리아의 호흡률이 즉각적으로 감소되고, 손상 후 약 8시간 경에 단지 부분적으로만 회복되었다고 보고하였다. 미토콘드리아 호흡율의 감소와 관련된 뇌손상 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 칼슘 농도의 상승이 괴사와 세포사멸의 중요한 원인으로 보여진다.

손상 이후 미토콘드리아의 호흡은 즉각적으로 두드러지게 감소하므로(Gilland 등, 1998; Rosenberg 등, 1989), 미토콘드리아 호흡을 향상시키는 치료가 곧 이차적 에너지 부전과 뇌 손상의 진행을 예방하는 것으로 보인다(Gilland와 Hagberg, 1996; Gilland 등, 1998; Hagberg 등, 1994). 또한 동물과 인간 신생아의 경우, 이상성 패턴(biphasic pattern)의 에너지 부전을 보이는데, 에너지 부전의 일차적 단계는 손상이 일어나는 동안 발생하며 재관류 이후 에너지 회복이 부분적으로 일어나게 된다. 24시간까지의 잠재적 기간이 지난 이후에 적절한 대뇌 관류와 산소 보충에도 불구하고 이차적 단계의 에너지 부전으로 진행된다. 잠재적 단계에 있는 동안은 세포손상 과정이 지연되어 나타나므로 이 시기는 임상적 중재가 요구되는 중요한 시기라 할 수 있다(Plessis와 Volpe, 2002).

2. 세포흥분독성

연접 종말에 위치하는 일부 신경전달물질과 그 수용기들은 연접이 증식함에 따라 그들의 조직화를 극적으로 변화시킨다. 이것은 손상이 발생하는 단계에 따라 취약성도 변화하는 것과 관련된다. 흥분독성으로 언급되는 신경원의 과도한 흥분은 연접막에 있는 이온채널을 통한 이온의 흐름을 자극할 수 있고 이로 인해 신경원을 파괴시킬 수 있다(Choi와 Rothman, 1990).

저산소성-허혈성 손상 이후 흥분성 아미노산 방출과 이온 항상성의 변화가 신경원의 괴사 및 세포사멸을 초래한다. 신경독성 과정에 있어 중요한 사건은 글루타메이트 수용기 중에서, 특히 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용기를 과자극하는 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트의 과도한 유리로 발생한다(McDonald와 Johnston, 1990; Ikonomidou 등, 1989; Lipton과 Rosenberg, 1994; Johnston 등, 2001). 뇌의 연접 중 60~70% 정도가 일차적 신경전달물질로서 dicarboxylic acidic amino acid인 글루타메이트를 이용한다(Fonnum, 1984).

연접전 종말에서 글루타메이트가 유리된 후 그 수용기와 결합하게 되면, 글루타메이트 수용기 통로를 따라 칼슘이 신경원내로 유입되며 자유유리기인 산화질소(nitric oxide)를 생성하는 독성 과정이 발생하게 된다. 칼슘은 실질적으로 신경원을 분해시킬 수 있는 세포내 효소의 cascade를 활성화시키는 가장 즉각적인 독성 화학물질인 것으로 보인다(McDonald와 Johnston, 1990).

뇌의 발달 연령에 따라서 글루타메이트 수용기의 하위 유형 분포와 이온채널의 운동성과 효소 활동이 다르며, 자유유리기를 중화시키는 것과 같은 보호적 기전이 달라서 손상의 결과에 크게 영향을 미치게 된다(Johnston, 1995). 미성숙한 뇌에서 NMDA 중재에 의한 손상

은 특히 저산소성-허혈성 손상에서 중요하다. 이것은 이 시기에 NMDA 수용기-채널 복합체의 기능이 상당히 풍부하기 때문이다(Bortolotto 등, 1994; Burgard와 Hablitz, 1993; Monyer 등, 1993). 또한 피질성 NMDA 수용기는 성숙한 개체 보다 초기 출생시에 더 높다. 글루타메이트 수용기의 자극에 의해 활성화되는 세포내 칼슘 농도의 조절과 관련되는 phosphoinositide 가수분해 역시 신생 대뇌피질에서 약 10배 정도 더 높다(Chen 등, 1988). McDonald와 Johnston(1990)은 NMDA를 주입하였을 때, 생후 7일된 쥐가 성숙한 쥐에 비해 약 60배 정도 더 취약할 수 있다고 보고하였다(그림 1).

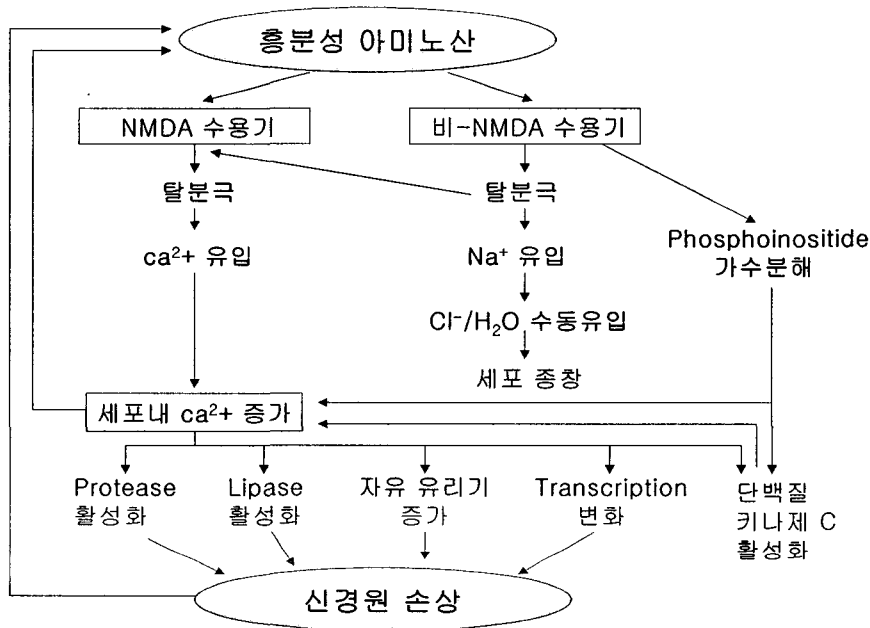


그림 1. NMDA 수용기와 비-NMDA 수용기의 과자극에 의한 흥분독성 신경원 손상 (Haddad와 Lister의 Tissue oxygen deprivation. New York: Marcel Dekker, 1995 수정)

3. 미성숙 백질의 선택적 취약성

초음파 영상 이후로 유아의 대뇌 합병증에 관한 정밀 검사에 가장 중요한 방법으로 이용되고 있는 자기공명영상을 임상 연구에 적용함으로써 발달하고 있는 뇌에 있어 나이에 따른 선택적 취약성에 관한 패턴이 제시되어 왔다.

Leviton과 Paneth(1990)에 의하면, 인간의 경우 재태 28주에서 32주 사이가 수초발생의 중요한 시기이므로 백질의 손상 위험성이 높다고 하였다. 뇌실 주위에 있는 발달과정의 백질은 특히 재태 32주경에 취약하며 이 시기에 백질 손상은 뇌성마비 유형 중 경직성 양하지마비 형태의 원인이 된다(Volpe, 1989). 반면에 재태 세 번째 삼개월 후기 혹은 생후 짧은 기간에 발생한 손상은 미성숙 기저핵과 운동피질에 문제를 일으키기 쉽다(Barkovich, 1992). 이러한 취약성은 신경원 상호간의 연결의 발달 정도와 관련되며, 신경전달물질의 과도한 유

리와 수용기 과자극을 초래해서 흥분독성 과정을 유발하는 흥분성 아미노산 수용기와 관련된다.

미성숙 백질의 선택적 취약성은 미성숙된 회돌기교세포의 민감도가 저산소성-허혈성 손상이나 그 밖의 상해가 일어나는 동안 높은 농도로 유리되는 글루타메이트에 의해 유도된 자유유리기에 민감하게 반응하기 때문이다(Oka 등, 1993).

저산소성-허혈성 손상이 발생할 때 대부분의 미성숙 회돌기교세포는 사이토카인 손상에 취약한 것으로 보인다(Barewald와 Popko, 1998). 항염증성(pro-inflammation) 사이토카인인 TNF- α 와 IL-1 β 는 글루타메이트 전달자 기능을 손상시켜 글루타메이트에 의해 중계되는 산화성 스트레스를 야기하는 반면에, 항-염증성(anti-inflammation) 사이토카인인 IL-4와 IL-10은 항염증성 사이토카인의 형성을 간접적으로 감소시켜서 이러한 영향을 억제하는 것으로 알려져 있다(Liao와 Chen, 2001).

미성숙 회돌기교세포의 경우, 손상 받은 이후 24시간 내에 뇌실하 영역과 인접한 백질에서 수초유전자 생성물인 수초기본단백질(myelin basic protein)과 프로테올리피드 단백질(proteolipid protein)이 감소되며, 손상 후 3시간 내에 이 영역에서 회돌기교세포의 선구물질(progenitors)이 매우 빠르고 광범위하게 세포사멸적 변성을 보였다(Skoff 등, 2001). 이는 보다 성숙한 개체의 경우, 수초를 형성하는 회돌기교세포가 보존되어 있었다는 점과 대조적이다.

최근의 실험적 연구들에 의하면 저산소성-허혈성으로 인한 뇌손상에 있어서, 특히 조산 아동의 경우, 백질연화증과 뇌성마비가 염증과 매우 관련성이 크다는 보고가 있었다. 염증성 사이토카인이 직접 대뇌의 세포독성에 관여하며, 회돌기교세포의 선구물질들이 분화하는 것을 억제하고(Cammer와 Zhang, 1999), 회돌기교세포의 세포사멸을 자극하고(Selmaj 등, 1998), 낭포성 수초 변성을 야기하는(Probert 등, 1995; Taupin 등, 1997) 것으로 밝혀졌다.

III. 출혈성 뇌손상

뇌실주위 출혈 혹은 뇌내 출혈은 미성숙 뇌의 전형적인 병변이다(Volpe, 1995). 이러한 신생아의 출혈성 뇌손상과 관련해서는 발달시기에 따른 순환계의 병리를 이해할 필요가 있다.

발달 과정에 있는 미성숙한 뇌는 기저핵과 아세포성 기질에 혈관 공급이 풍부하다. 아세포성 기질의 혈관층은 발달 과정을 거치면서 서서히 사라져 성숙한 태아에서는 존재하지 않는다(Hambleton과 Wigglesworth, 1976). 얇은 대뇌피질은 뇌실주위 백질내 분수계 영역(watershed area)을 가진 연수막 혈관(leptomeningeal vessels)으로 부터 나온 수많은 작은 관통성 가지에 의해 혈액공급을 받는다. 이와 반대로 재태 34주 이후의 뇌는 성숙한 개체의 대뇌 혈관 분포의 양상과 유사하다. 이러한 이유로 인해 미성숙한 뇌에 혈액 공급이 감소하게 되면 뇌실주위 백질내 분수계 영역의 손상으로 인해 뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)이 초래된다. 뇌실주위 출혈성 뇌사에 관한 미세 연구에 의하면 이러한 병은 주로 출혈성 경색에 의한다(Volpe, 1997).

미성숙한 뇌는 교감신경계가 아직 완전히 발달하지 못한 상태이기 때문에 뇌에 효과적으로 순환을 집중화시키는 능력이 제한되어 있어 매우 취약하다(Jensen 등, 2003). 따라서 산소결핍이 발생하게 되면 뇌로의 산소 운반이 성숙한 뇌 보다 훨씬 심각하게 감소한다. 또한 미성숙한 뇌는 대뇌의 자동조절 기전이 불완전한 상태이므로 대뇌 손상으로 인해 이차적으로

로 대뇌 혈류가 증가하게 되고, 이로 인해 아세포성 기질에 있는 약한 혈관들이 파열되면서 출혈을 야기하게 된다.

만기 신생아의 경우는 아세포성 기질이 비교적 드물게 존재하기 때문에 뇌내 출혈이 일반적이지 않으며, 저산소성-허혈성 뇌손상으로 인해 피질 괴사가 나타나 낭성 공간으로 대체된다. 따라서 만기 신생아의 경우 다낭성 뇌연화증(multicystic encephalomalacia)이 초래될 수 있다(Forsberg와 Hirschfeld, 1992).

IV. 요약

신생아의 정상적인 발달을 저해하고 조기 사망의 주된 원인이 되고 있는 주산기 뇌손상에 관한 신경병리적 기전을 살펴보고자 하였다. 발달하고 있는 과정에서의 주산기 뇌손상은 주로 저산소성-허혈성 뇌손상과 출혈성 뇌손상에 의한 경우가 많다.

저산소성-허혈성 뇌손상과 관련하여 에너지 부전, 세포홍분독성, 미성숙 백질의 선택적 취약성을 고려해 볼 수 있다. 첫째, 세포호흡에 관여하는 미토콘드리아의 손상과 관련하여 즉각적인 병리와 함께 지연된 양상의 손상을 보인다. 미토콘드리아의 호흡률이 감소하고 칼슘이온의 농도가 상승하여 세포 괴사 및 세포사멸 과정이 진행된다. 둘째, 흥분성 아미노산과 관련하여 미성숙한 뇌에는 NMDA 수용기-채널 복합체의 기능이 매우 풍부하고, phosphoinositide 가수분해가 높아서 흥분독성에 상당히 취약하다. 세 번째, 수초 형성에 중요한 역할을 하는 희돌기교세포가 주산기 뇌손상 특히, 저산소성-허혈성 손상에 취약하다. 희돌기교세포는 글루타메이트에 의한 자유유리기과 사이토카인 손상에 취약하다.

뇌출혈과 관련하여, 미성숙한 뇌는 뇌실 주위에 혈관층이 풍부하나 매우 약한 상태로 재관류 혹은 혈류의 증가로 인해 쉽게 파열된다. 특히 32주 이내인 경우 이러한 손상으로 인해 뇌실주위 백질연화증이 초래된다.

<참고문헌>

- 김홍일, 전은숙, 제구화, 김현찬 : 주산기사망 원인의 임상적 분석, 대한산모학회, 12(12), 1641-1651, 1985.
- Barewald KD, Popko B : Developing and mature oligodendrocytes respond differently to the immune cytokine interferon-gamma, J Neurosci res, 52, 230-239, 1998.
- Barkovich AJ : MR and CT evaluation of profound neonatal and infantile asphyxia, Journal of Neuroradiology, 13, 959-972, 1992.
- Berger R, Jensen A, Kriegelstein J, et al : Effects of acute asphyxia in brain energy metabolism in fetal guinea pigs near term, J Dev Physiol, 16, 9-11, 1991.
- Berger R, Djuricic B, Jensen A, Hossmann KA, et al : Ontogenetic differences in energy metabolism and inhibition of protein synthesis in hippocampal slices during in vitro ischemia and 24h of recovery, Dev Brain Res, 91, 281-291, 1996.
- Bortolotto ZA, Bashir ZI, & Davis CH : A molecular switch activated by metabotropic glutamate receptors regulates induction of long term potentiation, Nature, 368, 740-743,

- 1994.
- Brown JK, Omar T, O'Regan M : Brain development and the development of tone and movement. In *Neurophysiology and neuropsychology of motor development* : Mac Keith Press, 1997.
- Burgard EC, Hablitz JJ : Developmental changes in NMDA and non-NMDA receptor mediated synaptic potentials in rat neocortex, *Journal of neurophysiology*, 69, 230-240, 1993.
- Cammer W, Zhang H : Maturation of oligodendrocytes is more sensitive to TNF alpha than is survival of precursors and immature oligodendrocytes, *J Neuroimmunol*, 97, 37-42, 1999.
- Chen CK, Silverstein FS, Fisher SK, Statman D, Johnston MV : Perinatal hypoxic-ischemic brain injury enhances quisqualic acid-stimulated phosphoinositide turnover, *J neurochem*, 51, 353-359, 1988.
- Choi DW, Rothman SW : The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death, *Annu Rev Neurosci*, 13, 171-182, 1990.
- Dammann O & Leviton, A : The role of perinatal brain damage in developmental disabilities: an epidemiologic perspective. *Mental Retardation and developmental Disabilities, Research Review*, 3, 13-21, 1997.
- Fonnum F : Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain, *J Neurochem*, 42, 1-11, 1984.
- Forssberg H, Hirschfeld H : Morphology of brain impairment in preterm and term infants, *Med Sci*, 36, 57-64, 1992.
- Fryers T : Pre and perinatal factors in the etiology of mental retardation. In M. Kiely (Ed.), *Reproductive and perinatal epidemiology*, Boca Raton. CRC Press, 171-204, 1990.
- Gilland E, Hagberg H : NMDA receptor-dependent increase of cerebral glucose utilization after hypoxic-ischemia in the immature rat. *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism*, 16, 1005-1013, 1996.
- Gilland E, Puka-Sundvall M, Hillered L, & Hagberg H : Mitochondrial function and energy metabolism after hypoxic-ischemia in the immature rat brain: involvement of NMDA-receptors. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism*, 18, 297-304, 1998.
- Gustavson KH, Hagberg B, & Hagberg G : Severe mental retardation in a Swedish country, Etiologic and pathogenetic aspects of children born. *Neuropediatrics*, 8, 293-304, 1977.
- Haddad, Lister : *Tissue oxygen deprivation*. New York: Marcel Dekker, 1995.
- Hagberg H, Gilland E, Diemer NH, Andine P : Hypoxic-ischemia in the neonatal rat brain: histopathology after post-treatment with NMDA and non-NMDA receptor antagonists, *Journal Neonate*, 66, 206-213, 1994.
- Hambleton G, Wigglesworth JS : Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant, *Arch Dis Child*, 51, 651-659, 1976.
- Ikonomidou C, Mosinger JL, & Shahid Salles K : Sensitivity of the developing rat brain to hypobaric/ischemic damage parallels sensitivity to NMDA neurotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 9, 2809-2828, 1989.
- Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, et al. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: A qualitative magnetic resonance image study

- J Pediatr 143, 171-179, 2003.
- Jensen A, Garnier Y, Middelani J, et al : Perinatal brain damage—from pathophysiology to prevention, *Obstetrics & Gynecology*, 2003.
- Johnston MV, Trescher WH, Taylor GA : Hypoxic-ischemic central nervous system disorders in infants and children, *Advanced pediatrics*, 42, 1-45, 1995.
- Johnston MV : Hypoxic and ischemic disorders of infants and children. Lecture for 38th Meeting of Japanese Society of Child Neurology, Tokyo, Japan, July 1996, 1997, *Brain and Development*, 19(4), 235-239, 1997.
- Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W : Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatric Research*, 49(6), 735-741, 2001.
- Leviton A, Paneth N : White matter damage in preterm newborns—an epidemiologic perspective, *early hum Dev*, 24, 1-22, 1990.
- Liao SL, & Chen CJ : Differential effects of cytokines and redox potential on glutamate uptake in rat cortical glial cultures. *Neurosci Lett*, 299, 113-116, 2001.
- McCoy KD, Arceneaux JM, Dean, RS. congenital mental retardation. In E. S. Batchelor & R. S. Dean(Eds), *Pediatric neuropsychology*, Boston Allyn and Bacon, 325-345, 1995.
- McDonald JW, & Johnston MV : Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Resiew*, 15, 41-70, 1990.
- Monyer h, Burnashev N, Laurie DJ : Development and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors, *Neuron*, 12, 5629-5640, 1993.
- Oka A., Belliveau MJ, Rosenberg PA., Volpe JJ. : Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *Journal of Neuroscience*, 13, 1441-1453, 1993.
- Perlman JM, Risser R, Broyles RS : Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: Associated risk factors, *Pediatrics*, 97, 822-877, 1996.
- Plessis AJ, Volpe JJ. (2002). Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Current Opinion in Neurology*, 15, 151-157.
- Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al : Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha, *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 11294-11298, 1995.
- Puka-Sundervall, M., Gajkowska, B., Cholewinski, m., Blomgren, K., Lazarewicz, J. W., & Hagberg, H. (2000). Subcellular distribution of calcium and ultrastructural changes after cerebral hypoxia-ischemia in immature rats. *Developmental Brain Research*, 125, 3-41.
- Rosenberg AA, Parks JK, Murdaugh E & Paker WD. Mitochondrial function after asphyxia in newborn lambs. *Stroke*, 20, 674-679, 1989.
- Rubin, II. (1992). Perinatal stresses: In *Developmental-behavioral pediatrics*. Philadelphia: WB saunders, 244-253.
- Selmaj, K., Walczak, A., Mycko, M., et al. (1998). Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis with a TNF binding protein (TNFbp) correlates with down-regulation of VCAM-1/VLA-4. *Eur J Immunol*, 28, 2035-2044.
- Siesjo BK, Katsura K, pahlma가 K, Smith ML : The multiple causes of ischemic brain

- damage: a speculative synthesis. In: Krieglstein J, Oberpichler-Schwenk H, Pharmacology of cerebral ischemia, Medpharm Scientific Publishers, 511-525, 1992.
- Skoff, R. P., Bessert, D. A., Barks, J. D., et al. (2001). Hypoxic-ischemic injury results in acute disruption of myelin gene expression and death of oligodendroglial precursors in neonatal mice. *Int Dev Neurosci*, 19, 197-208.
- Taupin V, Renno T, Bourbonniere L et al : Increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis, chronic macrophage/microglial reactivity, and demyelination in transgenic mice producing tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system, *Eur J Immunol*, 27, 905-913, 1997.
- Volpe, J. J. (1987). *Neurology of the Newborn* : W. B. Saunders.
- Volpe, J. J. (1989). Current concepts of brain injury in the premature infant. *American Journal of Roentgenology*, 153, 472-477.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia:WB Saunders, 1995.
- Volpe JJ : Brain injury in the premature infant-from pathogenesis to prevention, *Brain Dev*, 19, 519-534, 1997.
- World Health Organization manual of international statistical classification of disease. Vol 1, WHO, Genve, 1979.
- Wu YW, Colford JM : Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis, *JAMA*, 284, 1417-1427, 2000.