

고빌리루빈혈증이 유도된 신생자돈에서 근적외석 발광기를 이용한 뇌 혈역학적 변화에 대한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과

황종희 · 최창원 · 장윤실 · 박원순

Near-Infrared Spectroscopy for Monitoring Cerebral Hemodynamics in Hyperbilirubinemia-induced Newborn Piglets

Jong Hee Hwang, M.D., Chang Won Choi, M.D.
Yun Sil Chang, M.D. and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Purpose : The present study examined how changes in cerebral hemodynamics in newborn piglets with bilirubin infusion can be evaluated by near infrared spectroscopy(NIRS).

Methods : Seventeen newborn piglets were randomly divided into the following three experimental groups: six in the control group(CG); seven in the bilirubin infusion group(BG), and four in the bilirubin infusion with 7-nitroindazole group(NG). To achieve the concentration of bilirubin above 20 mg/dL, we injected a bolus of 40 mg/kg of bilirubin intravenously, followed by 30 mg/kg/hr of bilirubin continuous intravenous infusion. All groups were monitored with cerebral hemodynamics using near infrared spectroscopy(NIRS) and their brain cortexes were harvested and the activities of Na⁺, K⁺-ATPase, level of conjugated dienes, ATP and phosphocreatine(PCr) were determined biochemically.

Results : No changes took place in CG. In BG and NG, base excess, pH, and MABP decreased, and lactate level in blood increased. Cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity and ATP, PCr level in BG significantly decreased and conjugated dienes increased compared to CG. These abnormalities observed in the BG were significantly improved in the NG. In continuous NIRS monitoring, [HbO₂], [HbT], and [HbD] in BG were significantly decreased compared to CG. However these abnormalities between NG and CG were not significantly different. There were no significant differences in ScO₂ between the study groups.

Conclusion : Our study suggests cerebral hemodynamic changes could be monitored by non-invasive NIRS in newborn piglets with bilirubin infusion. (**Korean J Pediatr** 2005;48:649-654)

Key Words : Jaundice, Hyperbilirubinemia, Kernicterus, Near infrared spectroscopy, Piglet

서 론

신생아기에 발생하는 심한 고빌리루빈혈증은 빌리루빈 뇌증(핵황달)을 유발하여 신경학적인 장애를 남기게 된다. 빌리루빈이 세포독성을 나타내는 기전으로는 세포막의 파괴, 에너지 대사

의 저해, 세포막 전위의 저하, 효소 기능의 변화, 단백질과 DNA 합성의 억제 및 흥분 독성 등이 관여하는 것으로 되어 있으나¹⁻³⁾ 이에 대한 정확한 기전은 밝혀지고 있지 않다. 이들의 연구를 위한 동물 모델로서는 신생자돈이 많이 이용되고 있는데, 이는 신생자돈이 실제 신생아의 임상 상황과 유사한 상태로 유지하면서 감시가 가능하고 뇌조직의 생화학적인 변화를 동시에 측정할 수 있는 장점이 있기 때문이다^{4,5)}. 실제로 본 저자들은 신생자돈을 이용하여 고빌리루빈혈증 모델을 확립한 바가 있다^{1,6)}. 일부 연구에서는 신경 세포의 손상에 있어서 nitric oxide의 합성, 특히 neuronal nitric oxide synthetase(nNOS)가 중요한 매개 역할을 한다고 하였고^{7,8)}, 본 저자들도 nNOS의 선택적 억제

본 연구는 대한소아과학회 2001년 석천 연구상 연구비의 보조로 이루어졌음.

접수 : 2004년 12월 30일, 승인 : 2005년 3월 9일
책임저자 : 장윤실, 성균관의대 삼성서울병원 소아과

Correspondence : Yun Sil Chang, M.D.
Tel : 02)3410-3528 Fax : 02)3410-0043
E-mail : yschang@smc.samsung.co.kr

제인 7-nitroindazole(NI)을 이용하여 nNOS의 작용을 억제하였을 때 신경세포 손상에 대한 방어효과가 나타나는 것을 보고하였다¹¹.

현재 신생아 황달에 의하여 발생하는 핵황달의 조기 발견과 교환 수혈 등의 좀 더 침습적인 신생아 황달 치료법 여부의 결정 지표로 청성뇌간반응(auditory brainstem response, ABR)을 사용하고 있으나 많은 경우에 검사실까지의 환아 이동이 어렵고, 응급 검사로는 시행이 어려우며 또한 환아의 상태를 지속적으로 감시할 수 없는 단점이 있어 핵황달의 조기 발견과 치료의 반응 여부의 관찰로는 제한적인 상황이다. 이처럼 빌리루빈 뇌증으로 진행의 조기 진단에 대한 비침습적인 방법의 연구는 아직 미비한 실정이다. 근적외선 발광기(near infrared spectroscopy, NIRS)는 비침습적인 검사방법으로 침상 곁에서 간단한 방법으로 지속적인 감시가 가능하다는 장점이 있다⁹⁻¹².

따라서 본 저자들은 이미 확립된 신생아들의 고빌리루빈혈증 모델을 통해 뇌의 혈액학적 변화를 비침습적인 NIRS 통해 감시가 가능한지를 알아보고자 하였고 7-NI의 뇌 손상 방어효과에 의한 뇌의 혈액학적 변화도 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

생후 3일 이내의 체중 1.0-1.6 kg의 신생아돈(요크셔 재래종, 파주, 경기도, 한국) 총 17마리를 실험에 사용하였고, 먼저 진정을 위해 ether를 흡입시킨 후 전신마취를 위해 5 mg/kg의 thiopental을 정주하고 1% lidocain으로 국소마취한 후 기관절개를 실시하였다. 이후 자돈에게 0.1 mg/kg의 pancuronium bromide를 정주하여 마비시킨 후 신생아용 압력-제한형의 인공환기기(Sechrist Infant Ventilator, IV-100B, Sechrist Industries, Anaheim, CA, U.S.A.)로 인공환기를 시켰다. 인공환기기 설정은 동맥혈 산소 분압이 80-150 mmHg, 이산화탄소 분압이 35-45 mmHg가 유지되도록 조절하였다. 대퇴동맥과 정맥에 카테터를 삽입하여 혈압을 측정하고 혈액을 채취하고, 약물과 수액을 투여하였다. 심전도, 산소포화도, 두개내압과 혈압을 신생아용 모니터링 시스템(Hewlett Packard Neonatal Monitoring System model M1276A, Hewlett Packard Co., MA, U.S.A.)을 사용하여 지속적으로 감시하였다. 실험이 진행되는 동안 자돈은 가온이 되는 servo-controlled warmer(Air-shields, Hatboro, PA, U.S.A.) 아래에 두고 직장 체온을 신생아돈의 정상체온 범위인 38.0-39.0°C 사이로 유지하였다.

2. 실험과정

외과적 처치 후 30분 정도의 안정화 시기를 가진 후, 17마리의 신생아돈을 무작위적인 방법을 통해 3개의 실험군인 정상 대조군(CG, n=6), 빌리루빈을 투여한 군(BG, n=7) 및 빌리루빈 투여 전에 NI를 투여한 군(NG, n=4)으로 나누었다. 기존에 실

험한⁷ 신생아돈의 빌리루빈 모델처럼 BG군은 신생아돈에게 40 mg/kg의 빌리루빈을 실험시작 시점에 농축괴(bolus)로 정주한 후 곧 이어 혈청 빌리루빈 농도가 20 mg/dL 이상으로 유지되도록 30 mg/kg/hr의 속도로 실험종료 시점까지 4시간 동안 지속 정주하였다. NG군은 안정화 후 50 mg/kg의 7-Nitroindazole(Tocris Cookson, Bristol, UK)을 복막투여 한 후 30분에 빌리루빈 투여를 시작하였고 2시간 후에 동량의 NI를 재 투여하였다. CG군은 빌리루빈 대신에 buffer 액을 투여하였다. 빌리루빈(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA)은 18.5 vol% 0.1 N NaOH, 44.5 vol% human albumin(5%), and 37 vol% 0.055 M Na₂HPO₄가 들어 있는 용액에 용해시켜 최종 농도와 산도를 각각 3 mg/mL와 7.4에 맞추었다. 빌리루빈 용액은 실험 직전에 암실에서 만들어 실험기간 동안 알루미늄 호일로 차광하여 사용하였으며 모든 실험군은 빌리루빈 투여를 시작한 지 1시간 후에 자유 빌리루빈이 혈류 뇌장벽을 잘 통과하도록 sulfadimethoxine 200 mg/kg(Sigma)을 투여하였다.

3. 뇌조직의 생화학적 검사

뇌조직의 생화학적 검사는 기존에 보고되었던 방법을 이용하였다^{6, 13}. 세포막은 Harix 등이 기술한 방법으로 분리하였고, Na⁺, K⁺-ATPase 활성도는 ouabain이 없이 측정된 값에서 ouabain이 있는 측정된 값의 차이로 산출하였으며 conjugated dienes는 Recknagel과 Clende법으로 측정하였다. 대뇌 피질의 glucose와 lactate 농도는 spectrophotometric enzymatic method로, ATP, PCr의 뇌중 농도는 Lamprecht 등의 방법을 이용한 coupled enzyme assay로 구하였다.

4. 뇌 산소화 정도의 감시

근적외선 발광기는 NIR 500(Hamamatsu Photonics KK, Hamamatsu City, Japan)을 이용하였다. 779.0 nm에서 907.8 nm 사이의 영역에 있는 4가지 파장으로 이루어진 자외선이 fiberoptic bundle을 통해 자돈의 두정부에 도달하도록 optode를 자돈의 두정부에 위치시켰다. 두 optode의 거리는 4 cm을 유지하도록 한 후 주위 빛의 간섭을 피하기 위해 자돈의 머리를 빛이 차단되는 테이프와 붕대로 감싸주었다. 고빌리루빈혈증의 유발 전, 유발 동안 그리고 이후를 지속적으로 감시하여 oxidized hemoglobin[HbO_2], reduced hemoglobin[Hb], total hemoglobin[HbO_2+Hb , (HbT)], deduced hemoglobin[HbO_2-Hb , (HbD)]을 측정하였고 뇌 산소화(cerebral O₂ saturation, ScO₂)는 100% $HbO_2/(HbO_2+Hb)$ 로 구하였다. 자료는 나중 분석을 위해 RS 232C port를 통해 컴퓨터 디스켓에 자동 저장되도록 하였다.

5. 통계적 분석

측정된 수치는 평균±표준오차로 나타내었고 세 군간의 평균 값 비교는 Kruskal Wallis test로 하였고 scheffe법으로 각 군간을 비교하여 보정하였다. 통계적 처리는 SPSS version 11.5

Table 1. Physiologic Data at Baseline and 4 hr of Experiment in each Group of Newborn Piglets

	CG(n=6)		BG(n=7)		NG(n=4)	
	Baseline	4 hr	Baseline	4 hr	Baseline	4 hr
PaO ₂ (mmHg)	113.3±37.2	95.5±24.2	113.6±50.1	124.9±66.0	102.4±18.5	93.0±24.4
PaCO ₂ (mmHg)	35.5±3.7	42.9±1.1	32.0±1.1	43.3±1.6	39.9±4.4	48.8±7.5
BEa(mmol/l)	3.1±2.2	2.8±0.9	1.3±1.8	-4.7±1.0*	5.4±3.9	-2.2±4.9*
pHa	7.5±0.0	7.5±0.0	7.4±0.0	7.3±0.1*	7.5±0.0	7.3±0.1*
MABP(mmHg)	71.7±6.5	71.7±6.8	74.5±10.6	53.0±2.8*	72.1±4.6	46.9±4.0*
B-glucose(mg/dL)	103.4±23.6	109.3±19.4	85.7±4.3	98.9±14.4	90.3±8.1	107.0±20.0
B-lacate(mmol/l)	0.9±0.0	1.3±0.4	1.2±0.3	3.0±0.2*	1.4±0.3	3.6±1.1*
B-Bilirubin(mg/dL)	0.4±0.1	0.4±0.0	0.5±0.1	21.4±3.8*	0.4±0.1	29.0±4.4*
C-Bilirubin(mg/dL)		0.1±0.1		0.6±0.1*		0.3±0.1*

Values are mean±SD, B: blood, C: cerebrospinal fluid, BEa: arterial base excess, MABP: mean arterial blood pressure, CG: control group, NG: bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG: bilirubin infusion group, *P<0.05 vs CG

를 사용하였고 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 생리적 변수들

실험 시작 시 기저치에서 각 군간의 생리적 변수들은 유의한 차이가 없었다. 실험 종료 시는 CG군은 기저치에 비해 유의한 변화가 없었으나 고빌리루빈혈증이 유도된 BG군과 NG군은 동맥혈의 pH, base excess 및 평균 동맥압이 CG군에 비해 유의하게 감소하였다(P<0.05). 각 군의 혈중 glucose는 실험 전 후에 차이가 없었으나 혈중 lactate는 실험 후 BG와 NG군이 CG군에 비해 유의하게 증가하였다(P<0.05). BG와 NG군은 실험 후, 혈중 및 뇌척수액의 빌리루빈 수치가 증가하였으나 두 군간에는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 뇌 조직의 생화학적 소견

BG군은 CG군에 비해, 뇌 피질의 세포막 기능을 나타내는 Na⁺, K⁺-ATPase 활성도가 유의하게 감소하였고 대뇌 세포막 지질 과산화물의 지표인 conjugated dienes는 유의하게 증가하였으며, NG군은 BG군에 비해 이러한 이상 소견이 의미 있게 감소되었다(P<0.05). 고에너지 인분자인 ATP, PCr의 대뇌 농도는 BG군에서 CG군에 비해 유의하게 감소하였으며 NG군은 BG군에 비해 이러한 감소가 유의하게 완화되었다(P<0.05). BG군은 CG군에 비해 뇌 조직내 glucose는 유의하게 감소하였고 lactate는 유의하게 증가하였으며 NG군에서는 BG군에 비해 이러한 변화가 유의하게 완화되었다(P<0.05)(Table 2).

3. NIRS 감시 소견

실험 전 기간 동안 NIRS 감시 소견을 보면 [HbO₂], [HbT] 및 [HbD]의 경우, BG군은 CG군에 비해 시간에 따라 감소하여 실험 종료 시에는 유의한 차이를 보였고(P<0.05) [Hb]는 BG군이 CG군에 비해 감소하는 소견을 보였으나 유의한 차이는 없었

Table 2. Biochemical Data at Baseline and 4 hr of Experiment in each Group of Newborn Piglets

Biochemical variables	CG(n=6)	BG(n=7)	NG(n=4)
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase activity (μMPi/mg protein/h)	50.0±1.3	46.1±2.0*	49.0±0.2
Conjugated Diense	0.9±0.1	1.1±0.1*	0.9±0.0
ATP(μM/mg)	3.6±0.4	2.0±0.7*	3.5±0.3
PCr(μM/mg)	3.5±0.4	2.1±0.7*	3.3±0.1
Glucose(mg/dL)	4.7±0.5	3.3±1.2*	4.3±1.0
Lactate(mmol/l)	2.2±1.0	10.8±5.3*	3.1±0.2 [†]
Bilirubin(nM/g)	0.4±0.3	4.0±1.2*	3.3±2.8*

Values are mean±SD, CG: control group, NG: bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG: bilirubin infusion group, *P<0.05 vs CG, [†]P<0.05 vs BG

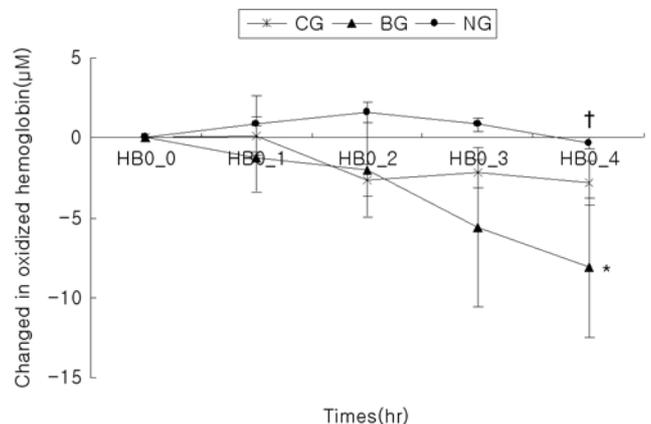


Fig. 1. Changes in oxidized hemoglobin in near infrared spectroscopic monitoring in newborn piglets during 4 hr period. CG: control group, NG: bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG: bilirubin infusion group, *P<0.05 vs CG, [†]P<0.05 vs BG.

다. NG군은 CG군과 비교하여 [HbO₂], [HbT], [HbD] 및 [Hb]는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1-4). 실험 종료 시 측정된 ScO₂는 세 군간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

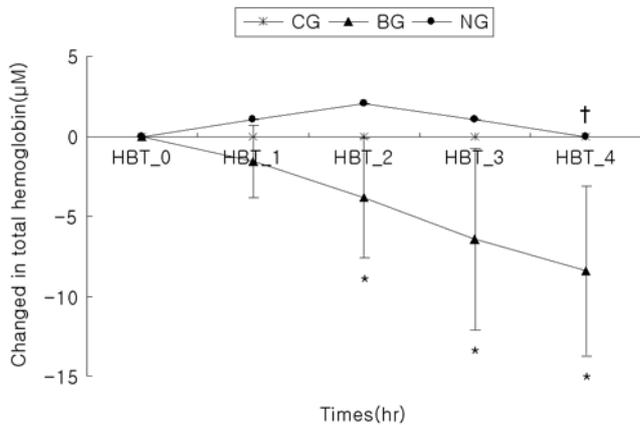


Fig. 2. Changes in total hemoglobin in near infrared spectroscopic monitoring in newborn piglets during 4 hr period. CG : control group, NG : bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG : bilirubin infusion group, * $P < 0.05$ vs CG, † $P < 0.05$ vs BG.

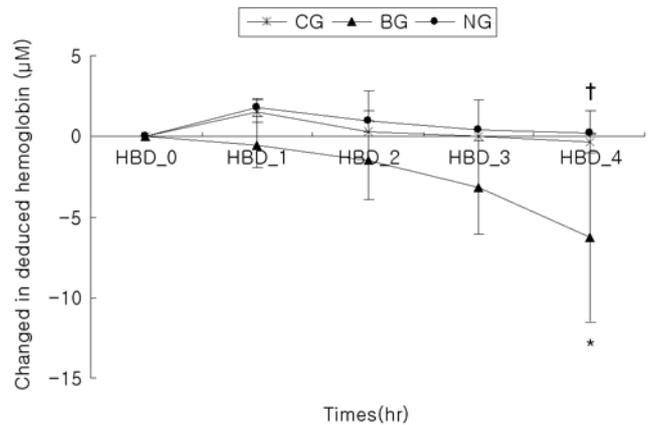


Fig. 4. Changes in deduced hemoglobin in near infrared spectroscopic monitoring in newborn piglets during 4 hr period. CG : control group, NG : bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG : bilirubin infusion group, * $P < 0.05$ vs CG, † $P < 0.05$ vs BG.

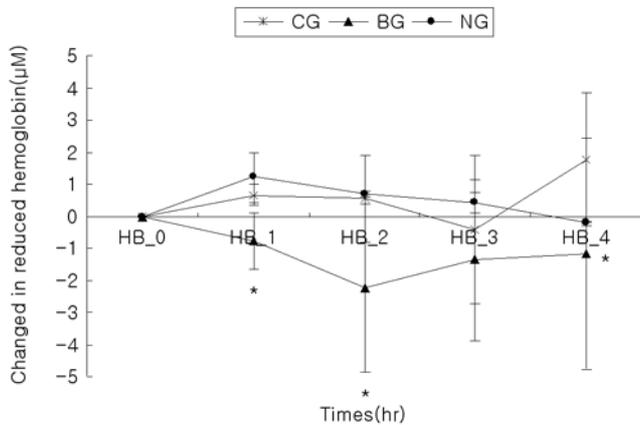


Fig. 3. Changes in reduced hemoglobin in near infrared spectroscopic monitoring in newborn piglets during 4 hr period. CG : control group, NG : bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG : bilirubin infusion group, * $P < 0.05$ vs CG, † $P < 0.05$ vs BG.

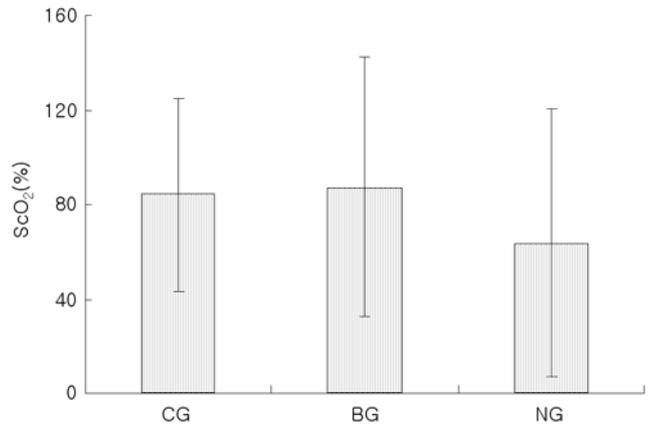


Fig. 5. Cerebral O₂ saturation as determined by near infrared spectroscopic monitoring in newborn piglets at 4 hr. CG : control group, NG : bilirubin infusion with 7-nitroindazole group, BG : bilirubin infusion group, 7.

고 찰

본 연구에서도 고빌리루빈혈증이 유발된 신생 자돈에서 뇌 피질막의 기능 및 에너지 대사의 장애가 관찰되었다^{5, 6, 14-16}. 이들의 뇌에서 측정된 ATP 및 PCr의 감소는 미토콘드리아의 기능적인 손상을 의미하며, Na⁺, K⁺-ATPase 활성도의 감소는 정상적인 Na⁺, K⁺-ATPase 활성을 유지하기 위해 필요한 에너지 대사율이 감소되었음을 의미한다. 결국 에너지 대사의 저하로 인해 Na⁺, K⁺-ATPase 활성도가 감소하고 삼투압성 세포의 부종과 신경세포의 사멸이 유발되었음을 알 수 있다¹⁶. 또한 생리학적인 검사 상 lactate의 증가는 빌리루빈 독성에 의한 미토콘드리아의 손상과 에너지 고갈에 대한 보상작용으로 혐기성 해당

작용(anaerobic glycolysis)이 증가하고 있는 것을 의미한다¹⁾.

빌리루빈에 의한 세포 독성에 있어 미토콘드리아가 중요한 역할을 하게 되는데 이런 미토콘드리아는 nitric oxide(NO) 매개성 세포독성에 대한 중요한 표적이 된다¹⁷⁾. 빌리루빈의 세포 독성에 대한 nNOS 억제제의 방어 효과에 관해서는 많은 연구가 이루어지지 않았으나 본 저자들은 이미 고빌리루빈혈증이 유도된 신생자돈에서 nNOS의 선택적 억제제인 7-NI를 사용하였을 경우 뇌 세포막과 에너지 대사의 손상을 감소시킨다고 보고한 바가 있으며¹⁾ 본 연구에서도 7-NI를 고빌리루빈혈증 유도 전과 후에 투여하였을 때 이러한 빌리루빈 뇌증에 대한 방어효과를 다시 확인할 수 있었다.

NIRS는 뇌 조직에 존재하는 oxyhemoglobin(HbO₂), deoxyhemoglobin(Hb)인 발색단(chromophore)의 농도 변화를 측정하는 기기로, 이를 통해 뇌의 혈액학적 변화와 산소화 및 세포내

에너지 대사 상태를 지속적으로 측정할 수 있는 비침습적인 장비이다^{11, 12, 18}. NIRS의 감시 동안 혈액내의 혈색소가 일정하게 유지되면 HbT의 변화는 뇌의 혈액량을, HbO₂와 HbD의 변화는 뇌 혈류량을 반영하는 것으로 되어 있다^{9, 10, 19}. 본 동물 모델에서는 실험기간 동안 체내 혈색소가 일정하게 유지되었으므로 고빌리루빈혈증이 유도된 신생자돈에서 Hb를 제외한 HbO₂, HbD, HbT의 감소는 뇌 혈액량과 뇌 혈류량이 감소하는 것으로 가정할 수 있다. 이러한 변화에 대해 정확한 기전을 설명하기는 어려우나 이에 대한 두 가지의 설명을 제기할 수 있다. 우선 첫째로, 빌리루빈이 NIRS 감시 상 경쟁적인 발색단으로 작용했을 가능성이 있다. 지금까지 고빌리루빈혈증을 감시하는 데 있어 NIRS 사용에 대한 연구는 미비한 실정에 있다. Madsen 등²¹에 의하면 간 이식이 필요했던 고빌리루빈혈증 성인의 연구에서 HbO₂와 Hb로 계산되는 뇌의 산소화(ScO₂)가 정상인은 67%로 측정되나 고빌리루빈혈증이 일어난 경우 지속적으로 감소된다고 하여 이런 산소화의 변화가 아마도 조직에 침착된 빌리버딘(biliverdin)이 경쟁적 발색단으로 작용하여 NIRS에 의한 뇌의 산소화 측정을 방해하는 것으로 추정하였다^{20, 21}. 그러나 신생자돈을 통한 본 연구에서는 고빌리루빈혈증이 유도된 경우 HbO₂는 감소하였으나 Hb는 변화가 없었고 뇌의 산소화 또한 각 군간에 차이를 보이지 않아 Madsen 등²¹의 보고와는 상반된 결과를 보였는데 이는 Lambert 등²²이 보고한 빌리루빈과 Magnetic resonance spectroscopy(MRS)의 연구에서 빌리루빈이 산소화에 영향을 주지 않는다는 연구 결과와 일치한다. 따라서 이상의 결과로 본 연구에서 빌리루빈이 NIRS 측정에 있어서 경쟁적인 발색단으로 작용했을 가능성은 배제할 수 있어 NIRS의 측정이 유용할 것으로 생각하였다. 두 번째로 가능한 설명으로는 본 실험에서 고빌리루빈혈증만 유도되었던 실험군과 7-NI가 함께 투여된 군 모두에서 동일하게 평균 동맥압이 감소하여 이것이 뇌관류압에 영향을 주었을 것이다. 고빌리루빈혈증에서는 뇌조직의 미토콘드리아 손상으로 에너지 대사가 파괴되고 lactate 증가로 인한 산증(acidosis)이 유발되면서 뇌 자가조절(cerebral autoregulation)의 장애를 초래할 수 있고 동맥 평균압의 감소에 대한 보상 작용이 소실되어 뇌 관류압(cerebral perfusion pressure)이 감소되었을 가능성이 있다. 이러한 사실은 빌리루빈 뇌세포 독성에 방어효과를 가지는 7-NI를 사용하였을 경우 생화학적인 뇌 조직의 호전된 결과와 함께 동맥 평균압이 감소했음에도 불구하고 HbT로 가늠하는 뇌혈류량과 HbO₂, HbD로 가늠하는 뇌 혈액량의 감소가 보이지 않았다는 사실로 뒷받침 될 수 있을 것이다.

결론적으로 본 연구의 고빌리루빈혈증 동물 모델에서는 비침습적인 NIRS의 감시로 뇌의 혈액학적 변화를 관찰할 수 있었으며, 실제로 임상에서 중증의 고빌리루빈혈증에 의한 뇌증의 혈액학적 변화의 감시에 NIRS가 유용할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 본 연구는 고빌리루빈혈증이 유도된 신생자돈에서 비침습적인 NIRS을 통한 뇌의 혈액학적 변화에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 : 17 마리의 신생자돈을 대상으로 정상 대조군(CG, n=6), 고빌리루빈혈증군(BG, n=7마리), 7-NI를 투여한 고빌리루빈혈증군(NG, n=4)으로 무작위 구분하였다. 고빌리루빈혈증의 유도는 40 mg/kg의 빌리루빈을 농축피로 정주한 후 곧 이어 30 mg/kg/hr로 4시간 동안 지속 정주하여 혈중 빌리루빈 농도를 20 mg/dL 이상으로 유지하였고 7-NI는 빌리루빈을 농축피로 투여한 전과 후에 50 mg/kg을 복막투여 하였다. 모든 실험군은 실험 기간 동안 뇌의 혈액학적 변화를 위해 NIRS로 감시하였고 뇌 조직을 적출하여 생화학적인 변화를 관찰하였다.

결 과 : 동맥혈의 base excss, pH, 평균 동맥압은 BG군과 NG군에서 CG군에 비해 유의하게 감소하였다. BG군에서 유의하게 뇌 조직의 Na⁺, K⁺-ATPase activity, ATP, PCr은 유의하게 감소하고 conjugated dienes는 유의하게 증가하였으나 NG군은 이런 이상조건이 유의하게 완화되었다(P<0.05). 뇌 혈액학적 검사상 [HbO₂], [HbT], 및 [HbD]는 BG군에서 CG군에 비해 유의하게 감소하였고(P<0.05) NG군은 CG군과 차이가 없었다. 실험 종료시 ScO₂는 세 군간에 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 고빌리루빈혈증이 유도된 신생자돈에서 뇌의 혈액학적 인 변화를 비침습적인 NIRS의 감시를 통해 유용하게 관찰할 수 있었다.

References

- 1) Park WS, Chang YS, Lee M. Effect of 7-nitroindazole on bilirubin-induced changes in brain cell membrane function and energy metabolism in newborn piglets. *Biol Neonate* 2002;82:61-5.
- 2) Ochoa ELM, Wennberg R, An Y, Tandon T, Takashima T, Nguyen T, et al. Interactions of bilirubin with isolated pre-synaptic nerve terminals: functional effects on the uptake and release of neurotransmitters. *Cell Mol Biol* 1993;13:69-86.
- 3) Grojean S, Lievre V, Koziel V, Vert P, Daval J. Bilirubin exerts additional toxic effects in hypoxic cultured neuron from the developing rat brain by the recruitment of glutamate neurotoxicity. *Pediatr Res* 2001;49:507-13.
- 4) Brann BS, Stonestreet BS, Oh W, Cashore WJ. The in vivo effect of bilirubin and sulfisoxazole on cerebral oxygen, glucose, and lactate metabolism in newborn piglets. *Pediatr Res* 1987;22:135-41.
- 5) Hoffman DJ, Zanelli SA, Kubin J, Mishra OP, Delivoriapadopoulos M. The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* 1996;40:804-8.

- 6) Park WS, Chang YS, Chung SH, Seo DW, Hong SH, Lee M. Effect of hypothermia on bilirubin-induced alteration in brain cell membrane function and energy metabolism in newborn piglets. *Brain Res* 2001;922:276-81.
- 7) Hogg N, Kalyanaraman B. Nitric oxide and lipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1999;1411:378-84.
- 8) Dalkara T, Yoshida T, Irikura K, Moskowitz MA. Dual role of nitric oxide in pathophysiology of focal cerebral ischemia. *Brain Pathol* 1994;4:49-57.
- 9) Park WS. Clinical application of near infrared spectroscopy. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:595-602.
- 10) Park WS, Chang YS, Lee M, Kim KS, Shin SM, Choi JH. Delayed cerebral energy failure after acute hypoxic-ischemia in newborn piglet under 48hours of continuous monitoring using near-infrared spectroscopy. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1198-1208.
- 11) Wyatt JS, Cope M, Delpy DT. Quantification of cerebral blood volume in human infants by near infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 1990;68:1086-91.
- 12) Wray SC, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EOR. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and hemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochem Biophys Acta* 1988; 933:184-92.
- 13) Chang YS, Park WS, Lee M, Kim KS, Shin SM, Choi JH. Effect of hyperglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during hypoxic-ischemia in newborn piglets. *Brain Res* 1998;798:271-80.
- 14) Astrup J, Sorensen P, Sorensen H. Oxygen and glucose consumption related to Na^+ - K^+ transport in canine brain. *Stroke* 1981;12:726-30.
- 15) Schenker S, McCandless DW, Zollman PE. Studies of cellular toxicity of unconjugated bilirubin in kernicteric brain. *J Clin Invest* 1966;45:1210-3.
- 16) Lees GJ. Inhibition of sodium-potassium-ATPase: a potentially ubiquitous mechanism contributing to central nervous system neuropathology. *Brain Res Rev* 1991;16:283-300.
- 17) Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochem Biophys Acta* 1999;1411:351-69.
- 18) Tsuji M, Dulpessis A, Taylor G, Crocker R, Volpe J. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemic during hypotension in piglets. *Pediatr Res* 1998;44:591-5.
- 19) Sienbenthal K, Bernert G, Casaer P. Near infrared spectroscopy in newborn infants. *Brain Dev* 1992;14:135-43.
- 20) Madsen PL, Skak C, Rasmussen A, Secher NH. Interference of cerebral near infrared oximetry in patients with icterus. *Anesthesia and Analgesia* 2000;90:489-95.
- 21) Madsen PL, Secher NH. Near infrared oximetry in the brain. *Progress in Neurobiology* 1999;58:541-60.
- 22) Ives NK, Bolas NM, Gardner RM. The effects of bilirubin on brain energy metabolism during hyperosmolar opening of the blood-brain barrier: an in vivo study using ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1989;26: 356-61.