



민 양 기

한림대학교 강남성심병원 신경과

Hypoxic brain damage

Yang-Ki Minn MD, PhD

Department of Neurology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University

Development of cardio-pulmonary resuscitation techniques improve survival rate after cardiac arrest. But hypoxic brain damage patients are increasing, necessarily. Our treatment target is not immediate cell death but delayed cell damage. The only methods to prevent delayed hypoxic injury is therapeutic hypothermia. Autophagy related cell death mechanism may be target of ltherapeutic hypothermia.

Key Words: Hypoxia-ischemia, Hypothermia, Autophagy, Apoptosis

일부 혐기성 세균을 제외하고는 모든 세포는 산소가 없으면 죽는다. 그러나 뇌, 뉴런은 산소를 많이 사용하는 기관/세포이고 저산소증에 매우 취약 하다. 저산소성 손상을 받은 뉴런은 수분내 죽기 시작함으로 치료를 시작 한다 하여도 이미 늦었다. 하지만 임상에서 흔히 저산소성 뇌손상을 받은 환자를 연속하여 뇌영상을 추적 해 보면 길게는 1년 넘게 뇌가 지속적으로 위축 되어가고 있음을 발견 할 수 있다. 즉 저산소증 이후에 지속적으로 뇌세포가 사멸 하고 있음을 알 수 있다. 현대의 기술로는 죽은 세포를 살릴 수는 없다. 저산소증에 뉴런이 노출 되면 설사 재관류가 일어나여 산소가 다시 공급 되더라도 죽음 프로세스 스위치가 on 되어 죽음 프로세스가 진행 된다.¹ 우리의 목표는 이 죽음 프로세스를 off 하여 죽어가는 뉴런을 보호하는 것이다. 저산소성 뇌손상의 가장 많은 비중을 차지하는 원인은 심정지이다. 심정지 이후 저산소성 뇌손상 치료에 가장 문제점은 먼저 심장을 살려야 한다는 것이다. 저산소성 뇌손상을 막기 위한 치료는 심장이 돌

아온 이후에 시행 된다. 즉 뇌를 보호하기 위한 조치는 저산소성 이벤트가 있는 후 수십분에서 수시간 후에 시작 되는 것이 일반 적이다.

뉴런이 저산소 중에 노출 되었을 때 세포가 죽는 기전은 크게 necrosis, apoptosis, autophagy 3가지로 나눌 수 있다.² 이중 necrosis는 대형 교통참사와 같은 개념으로 일단 발생 하면 손 쓸 수도 없이 진행 한다. 이들 신경손상기전은 결국 흥분성 신경전달물질에 과다 노출되고 칼슘이 세포 안으로 유입되고 세포가 사멸한다. 초반에 저산소증에 대한 신경보호 연구는 칼슘유입과 연관된 신경손상을 막기 위한 약물에 집중 되었다. 하지만 흥분성 물질은 저산소증 노출 1시간이 면 이미 최고조에 달하므로 실제 임상 환경에서는 적용 하기 어렵다.^{3,4} 수십개의 신경보호 약물 임상시험이 모두 실패 하였다.

Programmed cell death 혹은 type I death로 알려진 apoptosis도 저산소증에 노출된 뉴런에서 많은 연구가 이루어져 있지만 현실적으로는 막기가 어렵다. Apoptosis를 차단 하여 지연성 신경 손상을 막으려는 연구들이 있고 실험실적 환경에서는 어느정도 성과를 거두고 있다.⁵ 하지만 이 역시 약물을 전 처치해야 효과가 있지 실제 임상 환경 에서처럼 저산소증 노출 및 재관류 수분~수시간후 처치하였을 때 효과

Yang-Ki Minn

Department of Neurology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University 1 Shingil-Ro, Yeungdeungpo-Gu, Seoul, Korea 07441

Tel: +82-2-829-5125

E-mail: yangki2@hallym.or.kr

를 증명하지 못하였다.

현재 시점에서 유일하게 저산소성 뇌손상에서 뇌를 보호할 수 있는 방법은 저체온 요법이다.⁶ 여기서도 32°C 까지 냉각하느냐 36°C 까지 냉각 하느냐, 냉각 방법, 병원내 심정지 시 효과가 있느냐 하는 논란은 있지만 유일하게 뇌를 보호할 수 있는 방법이다. Autophagy (type II death)는 2000년대 후반에 나온 개념으로 주로 파킨슨병이나 알츠하이머, 헌팅톤병 등 신경퇴행성 질환에서 세포 사멸에 관련 된다고 알려져 있으나 저산소증에 노출된 뉴런의 지연 손상에도 관여한다고 알려져 있다.^{7,8} 최근에는 Autophagy와 연관된 지연성 뇌손상을 막으려는 연구가 시작 되고 있다. 최근 몇몇 traumatic brain injury model에서 hypothermia가 autophagy와 연관되어 신경손상을 막았다는 연구들이 발표 되고 있어 저산소성 뇌손상에서 hypothermia의 역할을 뒷받침 하고 있다.⁹

우리가 autophagy related cell death 에 주목하는 이유는 앞서서도 언급했듯이 치료를 시작 할 수 있는 시점이 이미 necrosis나 apoptosis가 상당히 진행되고 나사이기 때문이다. 상대적으로 지연된 손상기전인 autophagy related cell death를 막음으로 지연성 뇌손상을 방지 할 것으로 기대 한다. Autophagy related cell death라는 용어를 쓰는 이유는 아직 autophagy 가 세포 보호 기전인지 세포 손상기전인지 확실치 않기 때문이다.⁸ 당연히 모든 저산소성 뇌손상에 대한 치료는 가능한 일찍 시작 하여야 한다. 따라서 병원 도착 전에 저체온 요법을 시작하는 시도가 있어 왔다. 하지만 현재 까지 연구에서 병원 도착전 저체온 요법 시행이 좋은 예후를 보이는 추세는 관찰 되지만 효과를 증명한 연구는 없다.¹⁰

References

1. Malhotra R, Lin Z, Vincenz C, Brosius FC 3rd. Hypoxia induces apoptosis via two independent pathways in Jurkat cells: differential regulation by glucose. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C1596-1603
2. Xu M, Zhang H. Death and survival of neuronal and astrocytic cells in ischemic brain injury: a role of autophagy. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:1089-1099
3. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
4. Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL. Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
5. Giffard RG, Xu L, Zhao H, Carrico W, Ouyang Y, Qiao Y, Sapolsky R, Steinberg G, Hu B, Yenari MA. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury. *J Exp Biol* 2004;207:3213-3220.
6. Arrich J, Holzer M, Havel C, Müllner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 DOI:10.1002/14651858.CD004128.pub4.
7. Rami A, Kogel D. Apoptosis meets autophagy-like cell death in the ischemic penumbra: Two sides of the same coin? *Autophagy* 2008;4:422-426.
8. Rami A. Review: Autophagy in neurodegeneration: firefighter and/or incendiary? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:449-461
9. Jin Y, Lin Y, Feng JF, Jia F, Gao G, Jiang JY. Attenuation of cell death in injured cortex after post-traumatic brain injury moderate Hypothermia: Possible Involvement of autophagy pathway. *World Neurosurg* 2015;84:420-430
10. Arrich J1, Holzer M, Havel C, Warenits AM, Herkner H. Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 15. doi: 10.1002/14651858.CD010570.pub2