

국소 뇌허혈에서 NMDA 수용체 길항제가 국소 뇌포도당 대사율에 미치는 영향

서울대학교병원 핵의학과, 신경과*

김상은[†] · 홍승봉*[‡] · 윤병우* · 배상균[§] · 최창운[¶]
이동수 · 정준기 · 노재규* · 이명철 · 고창순

= Abstract =

Effect of NMDA Receptor Antagonist on Local Cerebral Glucose Metabolic Rate in Focal Cerebral Ischemia

Sang Eun Kim, M.D., Seung Bong Hong, M.D.*, Byung-Woo Yoon, M.D.*
Sang Kyun Bae, M.D., Chang Woon Choi, M.D., Dong Soo Lee, M.D.,
June-Key Chung, M.D., Jae Kyu Roh, M.D.*, Myung Chul Lee, M.D.
and Chang-Soon Koh, M.D.

Departments of Nuclear Medicine and Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

There has recently been increasing interest in the use of NMDA receptor antagonists as potential neuroprotective agents for the treatment of ischemic stroke. To evaluate the neuroprotective effect of the selective non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801 in focal cerebral ischemia, local cerebral glucose utilization (ICGU) was examined in 15 neuroanatomically discrete regions of the conscious rat brain using the 2-deoxy-D[¹⁴C] glucose quantitative autoradiographic technique 24 hr after left middle cerebral artery occlusion (MCAO). Animals received MK-801 (5 mg/kg i.v.) or saline vehicle before (20-30 min) or after (30 min) MCAO. Both pretreatment and posttreatment of MK-801 increased occluded/non-occluded ICGU ratio in 7 and 5 of the 15 regions measured, respectively (most notably in cortical structures). Following MK-801 pretreatment, there was evidence of widespread increases in ICGU not only in the non-occluded hemisphere (12 of the 15 areas studied) but also in the occluded hemisphere (13 of the 15 areas studied), while MK-801 posttreatment did not significantly increase ICGU both in the normal and occluded hemispheres. These data indicate that MK-801 has a neuroprotective effect in focal cerebral ischemia and demonstrate that MK-801 provides widespread alterations of glucose utilization in conscious animals.

Key Words : NMDA receptor, MK-801, Cerebral glucose utilization, Focal cerebral ischemia, Autoradiography

서 론

흥분성 시냅스 활동 (excitatory synaptic action)

이 논문은 1991년도 서울대학교병원 기금연구비 (04-91-016)의 지원에 의한 것임.

[†]현재 삼성의료원 핵의학과, [‡]현재 삼성의료원 신경과

[§]현재 고신대학교 의학부 핵의학과, [¶]현재 원자력병원 핵의학과

을 조절하는 글루타메이트 (glutamate)와 아스파테이트 (aspartate)와 같은 내인성 흥분성 아미노산이 과 자극되며 뉴우런의 피사를 초래할 수 있다 [신경흥분 독성 (excitotoxicity)]¹⁾. 중추신경계는 밀리몰(millimole) 수준의 글루타메이트와 아스파테이트를 지니고 있으며 이들은 대부분 세포내에 존재한다. 그러나

글루타메이트는 흥분성 시냅스의 신호전달에 광범위하게 관여하므로 신경막의 탈분극 (depolarization)이나 과방전 (excessive discharge)을 일으키는 질환이나 세포의 글루타메이트 섭취나 세포내 저장소 구조에 장애가 오는 경우에는 세포의 글루타메이트 농도가 증가하게 된다. 과도한 세포의 글루타메이트는 신경세포에 독성을 지니며¹⁻⁴⁾, 신경세포독성이 급성 또는 만성 뇌 손상과 연관될 수 있다. 예를 들어 100 μ M의 글루타메이트에 5분 정도 노출되면 배양된 피질 뉴런이 파괴되며⁴⁾, 이러한 정도의 노출은 저산소증, 뇌허혈, 저혈당증, 간질발작, 뇌외상 등에서 일어날 수 있다. 뿐만 아니라 낮은 농도에 몇 주 내지 몇 년 동안 노출될 경우에도 신경세포에 비가역적인 손상을 초래할 수 있어, 아직 그 인과관계가 확실하게 입증되어 있지는 않으나 헌팅턴병 (Huntington's disease), 감람뇌교 소뇌위축증 (olivopontocerebellar atrophy), 근위축성측삭경화증 (amyotrophic lateral sclerosis), 알츠하이머병 (Alzheimer's disease) 등의 발병기전이 글루타메이트 수용체와 연관된 뉴런 소실과 일부 관련되어 있는 것으로 추정되고 있다⁵⁻¹³⁾.

허혈성 병소에서 글루타메이트의 뇌세포외액 농도가 뚜렷하게 증가하는데, 이는 허혈상태에서 신경세포로부터 글루타메이트의 분비가 촉진되거나 이미 분비되었던 글루타메이트가 신경교 (glia)와 신경세포에 의해 적절하게 흡수되지 않기 때문이다¹⁴⁻¹⁸⁾. 이와 같이 뇌허혈 상태에서 증가된 글루타메이트는 신경세포의 피사를 유발하는 것으로 알려져 있으며¹⁹⁻²²⁾, 이러한 사실은 글루타메이트 길항제가 뇌신경세포의 허혈성 손상을 감소시킨다는 실험적 결과로 뒷받침되고 있다²⁰⁻²⁵⁾. 이러한 실험적 관찰을 근거로 최근 글루타메이트의 신경독성과 밀접하게 관련되어 있는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 길항제가 허혈성 뇌혈관질환의 치료에 접근할 수 있는 신경세포 방어 (neuroprotective) 약제로 부각되고 있으며, 이중 강력한 비경합적 NMDA 수용체 길항제인 MK-801 (dizocilpine)이 가장 유망한 약제로 평가되고 있다²⁶⁻²⁹⁾. 이 연구의 목적은 국소뇌허혈 (focal cerebral ischemia)에서 MK-801의 신경세포방어효과를 검토하는 것이었다. 이를 위하여 흰쥐의 중뇌동맥을 폐색시켜 뇌허혈 및 경색을 유발하기 전과 후에 MK-801을 투여한 후 국소뇌포도당이용률 (local

cerebral glucose utilization)의 변화를 2-deoxy-D-[¹⁴C]glucose 자가방사기록법 (autoradiography)를 이용하여 측정하고 이를 대조군과 비교하였다.

연구재료 및 방법

1. 실험동물

체중 250-300 g의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 18마리를 사용하였다. 기화기 (vaporizer)를 사용하여 3% 할로탄 (halothane)으로 마취를 유도하고, 1.5% 할로탄으로 마취를 유지하였다. 중대뇌동맥 폐색 시술 및 국소뇌포도당이용률 측정 실험 전에 각각 좌우 서혜부를 절개한 후 대뇌동맥과 대뇌정맥을 박리하고 폴리에틸렌 (polyethylene) 관을 삽입하여 평균 동맥압 및 동맥혈가스의 모니터링, 동맥혈장 방사능도와 당농도의 측정을 위한 동맥혈 채취 및 약물과 방사성추적자의 정맥주사에 이용하였다. 체온은 가열램프 (heating lamp)를 사용하여 직장 온도를 37 ± 0.5 °C로 유지하였다.

2. 중대뇌동맥의 폐색

Bederson 등³⁰⁾의 방법으로 수술현미경을 사용하여 왼쪽 중대뇌동맥을 폐색시켰다. 좌측 측두엽 및 두정엽 부위의 두피를 면도하고, 측외위로 고정시킨 후 좌측 안와와 외이공의 중간 부위에 2cm 정도로 수직절개를 하였다. 측두근을 두개골로부터 조심스럽게 박리하고 치과용 드릴을 이용하여 좌측 측두골에 직경 약 5mm의 천공을 만든 후 경막을 절개하여 중대뇌동맥을 노출하였다. 양극성 미세전기소작침으로 중대뇌동맥을 후삭교차의 근위부 부터 하대뇌정맥이 교차하는 곳까지 전기소작하여 영구히 폐색시켰다. 두개골 절제 부위를 젤폼 (gelfoam)으로 막고 측두근과 피하조직을 제 위치에 돌려 놓은 후 피부를 봉합하였다. 마취에서 회복한 후 실험동물을 건게 하였을 때 병변의 반대 방향으로 돌지 않는 경우에는 중대뇌동맥의 폐색이 완전히 이루어지지 않은 것으로 판단하고 실험대상에서 제외하였다. 동맥폐색수술의 성공률은 90% 이상이었으며 뇌경색 크기의 재현성도 90% 이상이었다.

3. 약물 투여

중대뇌동맥폐색 20-30분 전 (전처치군, n=6)과 30분 후 (후처치군, n=6)에 MK-801 5 mg/kg를 대퇴정맥을 통하여 약 5분 간에 걸쳐 투여하였다. 대조군 (n=6)에서는 MK-801 대신 같은 양의 생리식염수를 같은 방법으로 투여하였다.

4. 국소뇌포도당이용률의 측정

중대뇌동맥 폐색 24시간 후에 국소뇌포도당대사 측정을 위한 실험을 시행하였다. 모든 실험동물을 국소뇌포도당이용률 측정 실험 전 약 16시간 동안 금식시켰으며 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 할로탄 마취하에서 대퇴동맥관과 대퇴정맥관을 삽입한 후 실험동물이 움직일 수 없도록 실험동물의 몸을 석고봉대로 느슨하게 감싸 실험대에 고정시켰다. 이 때 과도한 흉부압박으로 인한 호흡곤란이 일어나지 않도록 주의하였다. 이 상태에서 실험동물이 마취에서 완전히 회복될 때까지 적어도 2시간 동안 기다린 후 실험을 시작하였다. 2-deoxy-D-[^{14}C (U)]glucose (^{14}C DG) [비방사능 (specific activity) 11.1-13.0 GBq (300-350 mCi)/mmol, New England Nuclear Corp., Boston, MA) 4.625 MBq (125 μCi)/kg를 블루스 (bolus)로 정맥주사하였다. 동맥혈당 방사능농도와 혈당 측정을 위하여 방사성추적자 투여 후 처음 45초간은 5초 간격으로, 이 후 1, 2, 3, 5, 7.5, 10분에, 이 후 5분 간격으로 45분 까지 연속적으로 각각 동맥혈 100 μl 를 채혈하였다. [^{14}C]DG 투여 후 45분에 절두한 후 두개골로부터 가능한 한 빨리 뇌를 제거한 후 제거된 뇌를 재빨리 액체질소에 담구어 동결시켰다. 동결된 뇌를 냉동건조되지 않도록 은박지로 싸고 밀폐된 플라스틱 용기에 담아 -70°C 에 조직절편을 얻을 때 까지 보관하였다. 동결된 뇌조직은 -20°C 로 유지되는 저온조 (cryostat) 내에서 1-2시간 동안 서서히 해동시킨 후 미세절편도 (microtome)를 이용하여 전두엽극으로부터 300 μm 간격으로 20 μm 두께의 관상절편 (coronal section)을 얻었다. 각각의 뇌절편을 유리 슬라이드에 올려 놓고 가열판에서 60°C 로 가열하여 건조시킨 후 필름 (Hyperfilm βmax , Amersham)에 밀착시켜 10일 동안 노출시킨 후 현상하였다. 이 때 ^{14}C 의 조직농도를 정량화하기 위하여 [^{14}C]메틸

메타크릴레이트 (methyl methacrylate) 표준스케일을 같이 노출시켰다. 디지털자가방사기록시스템 (RAS-R1000 Analysis System, Amersham)을 이용하여 방사기록사진으로부터 여러 관심뇌영역의 ^{14}C 농도를 정량화하였다. 연속채취한 동맥혈로부터 혈장을 분리하여 10 μl 의 혈장을 취하여 액체섬광계수기 (liquid scintillation counter)를 이용하여 ^{14}C 농도를 측정하였으며, 20 μl 의 혈장을 취하여 당농도를 측정하였다. 조직 ^{14}C 농도, 동맥혈당 당농도, 동맥혈장 ^{14}C 농도의 시간에 따른 변화를 Sokoloff 등³¹⁾의 유도식에 대입하여 15부위 [미상핵-피각 (caudate-putamen), 전두엽피질 (frontal cortex), 두정엽피질 (parietal cortex), 대상회전 (cingulate gyrus), 담창구 (globus pallidus), 시상 (thalamus), 뇌량 (corpus callosum), 치상회 (dentate gyrus), 편도 (amygdala), 해마 (hippocampus) CA-1, CA-2, CA-3 지역, 내비화 (entorhinal gyrus), 후두엽피질 (occipital cortex), 측두엽피질 (temporal cortex)]에서 국소뇌포도당이용률을 계산하였다.

[^{14}C]DG의 혈당과 뇌조직 사이의 운반 및 인산화 (phosphorylation)와 관련된 속도상수 (K_1 , k_2 , k_3)는 Sokoloff 등³¹⁾이 깨어있는 정상 Sprague-Dawley 흰쥐에서 구한 값을 그대로 이용하였으며, 통합상수 (lumped constant)는 Sokoloff 등³¹⁾이 Sprague-Dawley 흰쥐에서 구한 값을 이용하였다.

5. 생리적 지표의 측정

중대뇌동맥폐색 시술과 [^{14}C]DG 실험 중 평균동맥압, 직장 체온, 동맥혈당 당농도, 동맥혈 pH, pCO_2 , pO_2 를 모니터하였다. 이들 생리적 지표의 측정은 실험동물이 실험기간 동안 정상 생리적 상태에 있는지, 또는 대조군과 약물투여군 사이에 이들 지표의 차이가 있는지를 평가하기 위한 것이었다.

6. 자료 분석

정상대뇌반구와 폐색이 유발된 대뇌반구에서 각각 MK-801 전전치 및 후처치가 국소뇌포도당이용률에 미치는 영향을 평가하기 위하여 MK-801 투여 후 국소뇌포도당이용률 변동의 유의성을 분산분석과 Scheffe F-test를 이용하여 검정하였다. 허혈이 유발된 국소뇌부위에서 MK-801 전전치 및 후처치 후 국소

뇌포도당이용률의 변화로 부터 MK-801의 신경세포 방어효과를 평가하기 위하여 중대뇌동맥이 폐색된 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률과 반대쪽 정상대뇌반구 상동부위의 국소뇌포도당이용률의 비 (병변/정상 국소 뇌포도당이용률 비)를 구하였으며, 이들 값이 대조군과 MK-801 투여군 사이에 차이가 있는지를 분산분석과 Scheffe F-test를 이용하여 검정하였다.

결 과

1. 생리적 지표

중대뇌동맥폐색 시술 전과 후에 평균동맥압, 직장 체온, 동맥혈 pH, pCO₂, pO₂의 유의한 차이는 없었

다. [¹⁴C]DG 실험 중 대조군, MK-801 전처치군과 MK-801 후처치군 사이에서 평균동맥압, 직장 체온, 동맥혈당 농도, 동맥혈 pH, pCO₂, pO₂의 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

2. 대조군에서 중대뇌동맥폐색 24시간 후의 국소 뇌포도당이용률의 변화

대조군에서 중대뇌동맥폐색 24시간 후에 폐색된 대뇌반구의 전두엽피질, 두정엽피질, 담창구, 편도, 해마 CA-2 지역, CA-3 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽 피질의 국소뇌포도당이용률은 반대쪽 정상 대뇌반구 상동부위의 국소뇌포도당이용률보다 유의하게 낮았다 (Table 2). Fig. 1에 정상뇌와 중대뇌동맥폐색에 의

Table 1. Physiologic Parameters during [¹⁴C]Deoxyglucose Experiment*

Group	MABP (mmHg)	Rectal temperature (°C)	Plasma glucose (mg/dl)	pH	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)
Saline	102±5	37.2± 0.1	165±11	7.37±0.03	36.4±2.6	91.6±10.1
MK-801 pretreatment	96±4	37.1± 0.1	173±14	7.34±0.01	46.7±2.7	89.3±10.2
MK-801 posttreatment	99±3	37.1± 0.1	157± 9	7.34±0.01	44.7±6.2	96.3± 7.5

* Measured 45 min after the administration of [¹⁴C]deoxyglucose, immediately before sacrifice.

MABP: mean arterial blood pressure

Data are presented as mean±S.E.M. with statistical analysis performed between the treatment groups and the saline control group using ANOVA followed by Scheffe F-test. There were no significant differences in the parameters between the groups.

Table 2. Local Cerebral Glucose Utilization in Different Brain Structures 24 hr after Left Middle Cerebral Artery Occlusion in Saline-treated Rats

Structure	Local glucose utilization (μmol/100 g/min)	
	Normal hemisphere	Occluded hemisphere
Caudate-putamen	55.1±13.3	47.8±13.2
Frontal cortex	55.8±11.4	42.5±10.3*
Parietal cortex	54.9±11.0	32.0±14.7*
Cingulate gyrus	47.5±11.0	42.2± 9.6
Globus pallidus	30.7± 6.8	23.6± 4.9*
Thalamus	57.9± 7.5	49.7± 8.1
Corpus callosum	33.9± 7.6	29.2± 7.0
Dentate gyrus	49.0±15.5	42.3±14.6
Amygdala	35.9± 7.9	25.7± 7.3*
Hippocampus CA1	28.6± 8.6	24.0± 8.8
CA2	27.4± 7.9	15.6± 4.3*
CA3	26.1± 7.1	19.4± 4.7*
Entorhinal gyrus	43.9±10.1	23.3± 7.4*
Occipital cortex	54.6± 8.1	41.2± 8.2
Temporal cortex	59.7± 8.3	30.7± 6.6*

* p<0.05

Data are presented as mean±S.E.M.

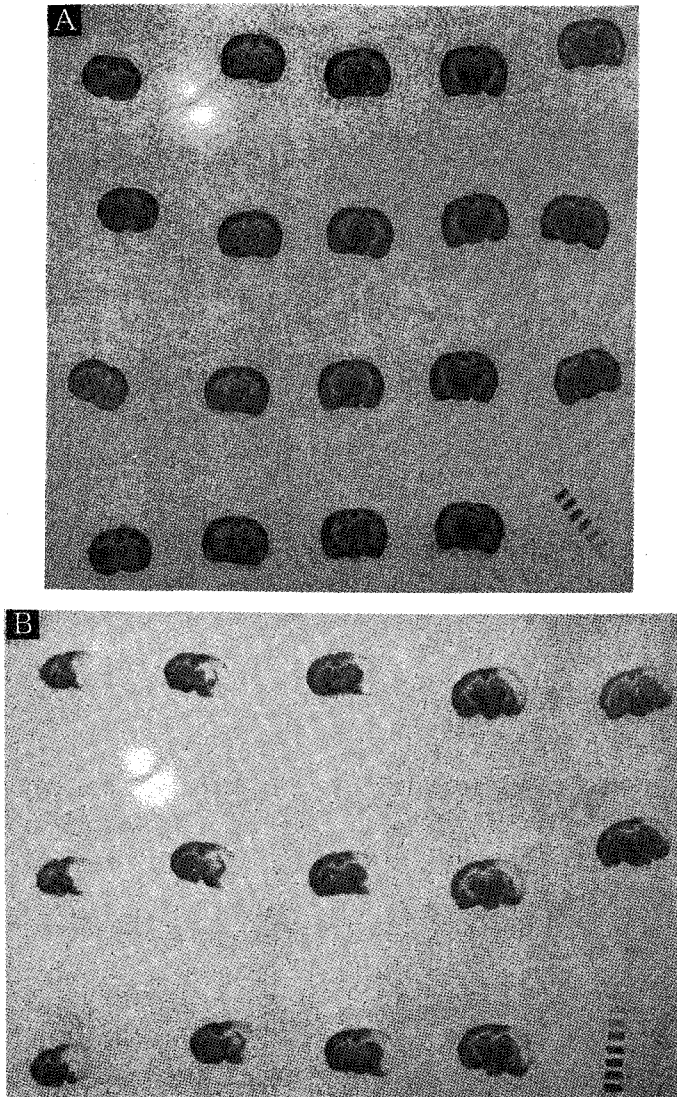


Fig. 1. (A) Autoradiograph of sections of normal conscious rat brain and of calibrated $[^{14}\text{C}]$ methyl methacrylate standards used to quantify ^{14}C concentration in tissues. (B) Autoradiograph of sections of rat brain with focal ischemia obtained 24 hr after left middle cerebral artery occlusion.

하여 국소뇌허혈이 유발된 뇌의 대표적인 자가방사기
록사진을 나타내었으며, Fig. 2에 디지털자가방사기록
시스템을 이용하여 얻은 디지털자가방사기록영상을 소
개하였다.

3. MK-801의 신경세포방어효과

MK-801 전처치군에서 전두엽피질, 두정엽피질, 편
도, 해마 CA-2 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽피질
의 병변/정상 국소뇌포도당이용률 비는 대조군의 그것
보다 유의하게 높았다 (Table 3). 한편 MK-801 후

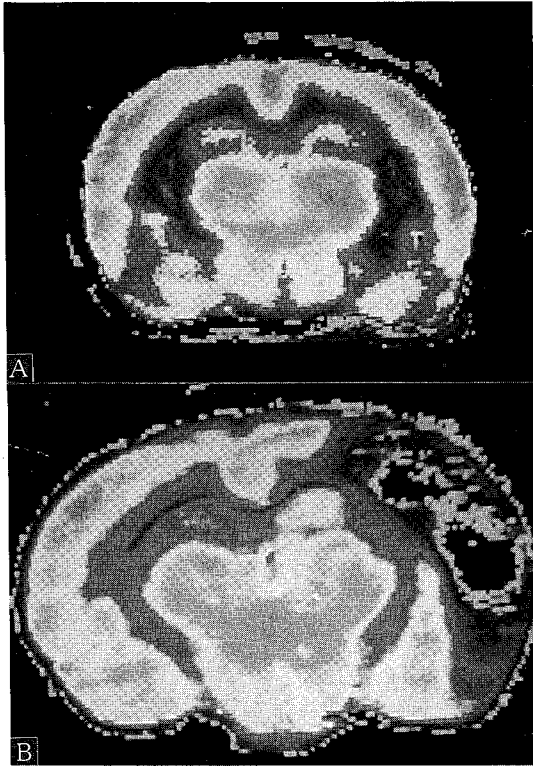


Fig. 2. (A) Digital autoradiograph of sections of normal conscious rat brain and (B) of rat brain with focal ischemia obtained 24 hr after left middle cerebral artery occlusion. While red color indicates high ICGU, blue and pink denote low ICGU.

치치군에서는 전두엽피질, 두정엽피질, 해마 CA-2 지역, 후두엽피질, 측두엽피질의 병변/정상 국소뇌포도당 이용률 비가 대조군의 그것보다 유의하게 높았다 (Table 3).

4. MK-8010이 국소뇌포도당이용률에 미치는 영향

MK-801 전치치군 정상 대뇌반구의 미상핵-피각, 전두엽피질, 두정엽피질, 대상회전, 담창구, 시상, 뇌량, 해마 CA-1, CA-2, CA-3 지역, 후두엽피질, 측두엽피질의 국소뇌포도당이용률은 대조군 정상 대뇌반구의 그것보다 유의하게 높았다. 반면 MK-801 후치치군 정상 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률은 대조군 정상 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률과 유의한 차이가 없었다 (Fig. 3A). 뿐만 아니라 폐색된 대뇌반구에서도 정

상 대뇌반구와 매우 유사한 결과를 보였다. 즉, MK-801 전치치군에서는 미상핵-피각, 전두엽피질, 두정엽피질, 대상회전, 담창구, 시상, 뇌량, 해마 CA-1, CA-2, CA-3 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽피질의 국소뇌포도당이용률이 대조군보다 유의하게 높은 반면, MK-801 후치치군에서는 대조군과 유의한 국소뇌포도당이용률의 차이를 나타내지 않았다 (Fig. 3B).

고 안

허혈성 뇌손상의 형성에 흥분성 시냅스의 과도한 활성이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 체내 미세투석 (microdialysis) 실험에서 쥐와 토끼의 전뇌허혈 (global ischemia)시 세포외액 글루타메이트와 아스파테이트의 농도가 10분 동안에 4-8배 증가하고 30분 후에는 100배 이상 증가한다고 알려져 있다^{15, 16, 18, 32}. 무산소 조건에서 시냅스 분비 증가와 재섭취 장애로 글루타메이트와 아스파테이트의 농도가 증가하는 것이 관찰되었으며^{14, 19}, 허혈 10-30분 경에 글루타메이트 농도는 배양실험에서 짧은 노출에도 신경손상을 초래하는 농도로 알려진 60-500 μ M에 도달한다는 것이 밝혀졌다⁴¹. 한편 쥐에서 일시적인 전뇌허혈 후 재관류시의 세포병리학적 변화는 신경흥분독성의 조기 변화와 매우 유사한 것으로 알려져 있다^{24, 33, 36}. 해마 CA-1 추체세포의 수입신경을 외과적 또는 화학적으로 절단하여 글루타메이트의 전달경로를 차단하면 허혈에 의한 CA-1 세포손상이 감소한다³⁷⁻⁴¹. 이러한 사실은 글루타메이트를 통한 세포사망이 허혈에 의한 뇌손상과 매우 밀접하게 연관되어 있음을 제시하는 강력한 증거라고 할 수 있다.

글루타메이트는 NMDA 수용체, 카이네이트(kainate) 수용체, 퀴스칼레이트 (quisqualate) 수용체에 작용하는데 소디움과 포타슘은 이들 세 수용체 이온통로 (ion channel) 모두에 투과성이 있으나, 칼슘에 대한 투과성은 NMDA 수용체만이 지니고 있다⁴². 칼슘의 과도한 세포내 유입은 뇌세포손상의 기전과 밀접하게 연관되어 있으며, 이러한 칼슘에 대한 투과성 때문에 NMDA 수용체가 글루타메이트를 통한 세포손상을 규명하고 또 이를 치료하는데 있어 관심의 초점이 되고 있다.

MK-801은 NMDA 수용체의 활성화에 의해 조절

Table 3. Lesion/normal Local Cerebral Glucose Utilization Ratio in Saline and MK-801 Treated Rats

Structure	Lesion/normal local glucose utilization ratio		
	Saline	MK-801 Pretreatment	MK-801 posttreatment
Caudate-putamen	0.819±0.052	0.945±0.053	0.818±0.154
Frontal cortex	0.729±0.031	0.916±0.069*	0.907±0.065*
Parietal cortex	0.429±0.182	0.903±0.128*	0.888±0.123*
Cingulate gyrus	0.923±0.057	1.042±0.037	0.972±0.024
Globus pallidus	0.774±0.068	0.716±0.046	0.822±0.175
Thalamus	0.851±0.058	0.993±0.054	0.828±0.087
Corpus callosum	0.820±0.099	1.008±0.018	1.076±0.038
Dentate gyrus	0.846±0.034	0.923±0.028	0.908±0.137
Amygdala	0.703±0.059	0.868±0.125*	0.781±0.083
Hippocampus CA1	0.792±0.063	0.864±0.077	0.880±0.042
CA2	0.577±0.068	1.038±0.130*	0.863±0.093*
CA3	0.787±0.092	0.920±0.073	0.955±0.084
Entorhinal gyrus	0.543±0.081	0.736±0.057*	0.624±0.102
Occipital cortex	0.727±0.037	0.926±0.093*	1.094±0.175*
Temporal cortex	0.514±0.099	0.986±0.110*	0.775±0.270*

* p<0.05

Data are presented as mean±S.E.M.

되는 이온통로의 펜시클리딘 (phencyclidine) 부위에 작용하여 칼슘의 유입을 막는 강력하고 선택적인 비경합적 NMDA 길항제이다. MK-801은 글루타메이트를 통한 뇌세포손상의 치료와 관련하여 가장 활발한 연구가 진행되고 있는 물질이다. 국소뇌허혈 모델에서 광범위한 용량 (0.5-10 mg/kg, 정맥 또는 복강내 주사)의 MK-801 전처치 또는 후처치는 뇌경색의 크기를 줄인다는 것이 매우 일관성있게 보고되고 있다^{27-29, 43, 44}). 국소뇌허혈모델을 이용한 저자들의 연구에서도 MK-801 전처치군과 후처치군에서 모두 대뇌피질의 병변/정상 국소뇌포도당이용률 비가 대조군에 비해 유의하게 높아 국소뇌허혈에 대한 MK-801의 신경세포방어효과를 관찰할 수 있었다. 저자들은 임상적 평가, 생리학적 또는 생화학적 파라메타 [뇌혈류, 삼인산아데노신 (adenosine triphosphate, ATP) 수준, 유발전위 (evoked potential) 등], 신경세포병리학적 평가, 또는 뇌경색 크기의 정량화 등에 의해 MK-801의 효과를 평가한 기존의 연구들과는 달리 세포수준의 신경활성을 표현하는 국소뇌대사율을 측정함으로써 허혈에 대한 MK-801의 신경세포방어효과를 생화학적으로서서서 확인하였으며 이러한 의미에서 이 연구의 의의가 적지 않다 할 수 있다. 또 주어진 조직의 구성요소들의 기능적인 변화와 그들 사이의 연관성을 동시에

평가할 수 있는 자가방사기록법을 이용하여 시간이나 기능에 따라 매우 다른 수준의 활성을 가지며 기능로 (functional pathway)에 의하여 서로 복잡하게 얽혀 있는 여러 국소뇌부위의 포도당이용률의 변화를 총체적으로 평가하였다는 점에서도 이 연구의 의의를 찾을 수 있다.

이 연구에서 매우 흥미로웠던 것은 MK-801 전처치 후 정상 대뇌반구 및 폐색 대뇌반구 국소뇌부위 대부분의 포도당이용률이 대조군에 비해 현저하게 증가한다는 것이다. 이러한 관찰은 MK-801이 뇌포도당이용률을 국소적으로 증가시킨다는 보고⁴⁴⁻⁴⁷), MK-801이 현저한 정신흥분작용을 지니고 있다는 보고^{48, 49})와 연관되어 있을 것으로 생각된다. 한편 MK-801 후처치 후에는 정상 대뇌반구와 폐색 대뇌반구에서 모두 뚜렷한 국소뇌포도당이용률의 증가를 관찰할 수 없었는데 이를 명쾌하게 설명하기는 쉽지 않다. 그러나 아마도 MK-801 후처치에 의한 국소뇌포도당이용률 상승효과가 폐색 대뇌반구에서 낮은 것은 허혈조직으로의 MK-801의 전달장애, 허혈조직 수용체 또는 허혈조직의 MK-801에 대한 포도당이용률 반응성 저하 때문과 관련지어 추측해 볼 수 있다. 또 MK-801 후처치에 의한 폐색 대뇌반구의 방어효과가 전처치에 비해 적어서 (MK-801 후처치 후 병변/정상 국소뇌포

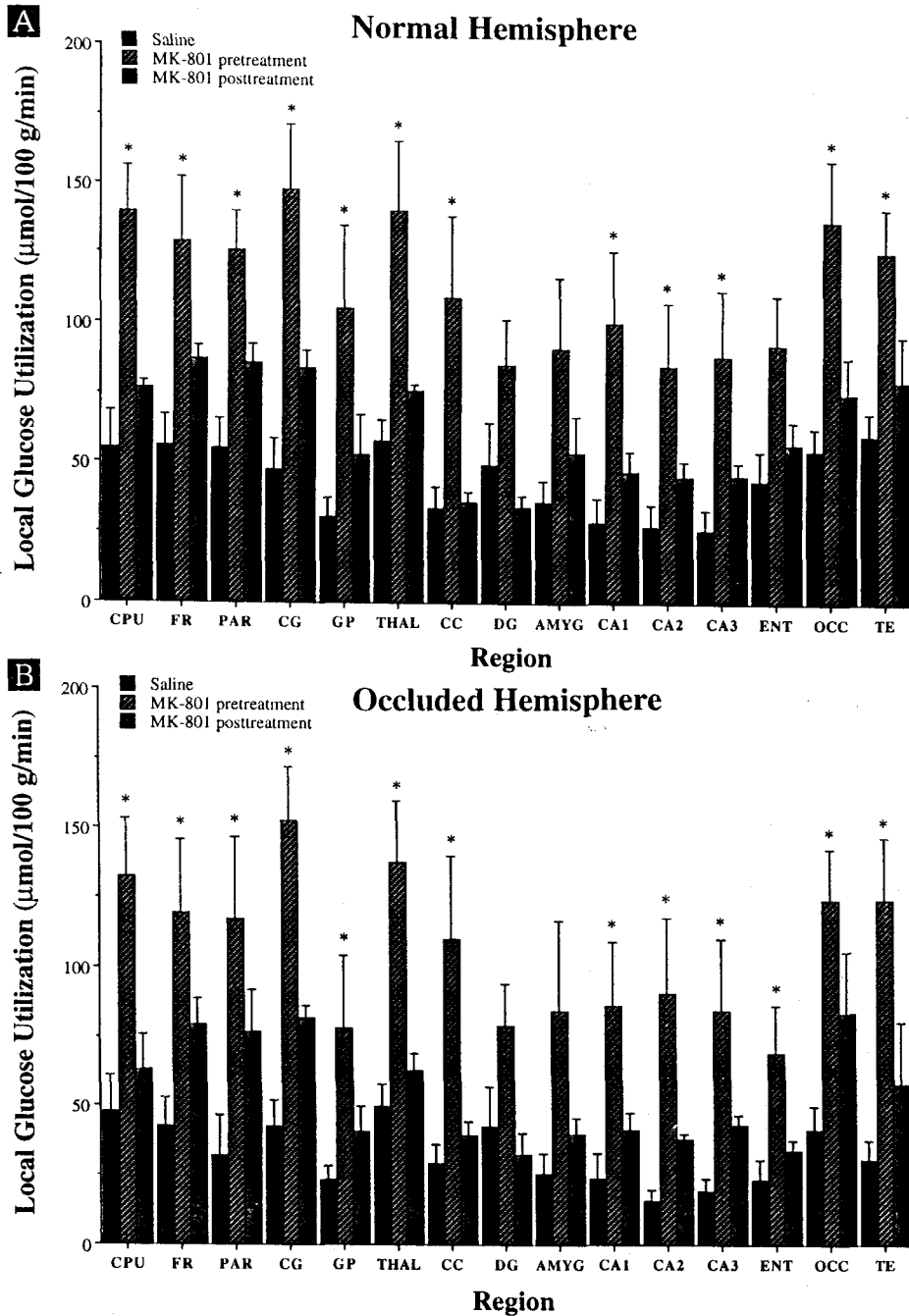


Fig. 3. Changes in local cerebral glucose utilization following MK-801 pre-and posttreatment in normal (A) and occluded hemispheres (B).

* $p < 0.05$; Data are presented as mean \pm S.E.M.; CPU=caudate-putamen; FR=frontal cortex; PAR=parietal cortex; CG=cingulate gyrus; GP=globus pallidus; THAL=thalamus; CC=corpus callosum; DG=dentate gyrus; AMYG=amygdala; CA1, CA2, CA3=hippocampus CA1, CA2, CA3 zone; ENT=entorhinal gyrus; OCC=occipital cortex; TE=temporal cortex.

도당이용률 비가 여러 국소뇌부위에서 유의하게 증가 하기는 하였으나 MK-801 후처치 후의 정상 대뇌반구 국소뇌포도당이용률의 증가정도가 전처치에 비해 매우 낮으므로 MK-801 후처치 후의 병변/정상 국소뇌포도당이용률은 MK-801 전처치에 비해 상대적으로 실제보다 높게 평가되었을 것으로 추측할 수 있다), 폐색대뇌반구의 비교적 심한 허혈로 인한 글루타메이트성으로 추정되는^{50, 51)} 대뇌반구간 피질-피질 연합섬유 (interhemispheric corticocortical association fibers)의 차단과 또는 일반적인 정상 대뇌반구 수입신경로차단 (deafferentiation)에 의해 정상 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률도 저하될 것으로 추측해 볼 수 있을 것이다. MK-801 후처치 후의 병변/정상 국소뇌포도당이용률 비의 변화와 정상 대뇌반구와 폐색 대뇌반구 국소뇌포도당이용률의 변화를 종합하여 분석할 때, MK-801 후처치의 신경세포방어효과는 적어도 MK-801 전처치에 비해 상대적으로 낮을 것으로 판단된다. 그럼에도 불구하고 MK-801 후처치가 방어효과를 보이는 것은 MK-801이 허혈이 시작된 후에 투여되도 허혈 피질에 분포하여 NMDA 수용체에 결합하기 때문일 것으로 생각되며, 이는 국소뇌허혈 후에도 NMDA 수용체의 기능적 보전이 유지됨을 제시한 보고⁵²⁾와 일맥상통한다. 한편 MK-801이 뇌혈류에 미치는 영향에 관해서는 아직 일치된 견해가 없다. NMDA에 수용체는 흰쥐, 양, 고양이의 뇌혈관에는 존재하지 않는다는 보고가 있는 한편⁵³⁻⁵⁵⁾, 그 기전은 명확하지 않으나 MK-801이 뇌혈관을 현저하게 확장시키며⁵⁶⁾ 뇌혈류를 증가시킨다는^{46, 57)} 관찰이 있었다. 또 MK-801이 현저한 뇌혈류 증강효과를 보이는 것은 하나 이것이 MK-801의 신경세포방어효과에 기여하지는 않을 것이라는 주장도 있다⁵⁸⁾. 이와 같이 MK-801이 뇌혈류에 미치는 영향에 관해서는 명확하게 정립되어 있지 않다. MK-801의 신경세포방어효과가 주로 NMDA 수용체에 대한 작용에 의한 것으로 일반적으로 받아들여지고 있기는 하지만, 여러 보고를 종합할 때 뇌혈류 증강효과도 MK-801의 신경세포방어효과에 어느 정도 기여할 것으로 생각된다. 여하튼 MK-801이 국소뇌허혈 및 국소뇌포도당이용률에 미치는 효과에 관해서는 더욱 구체적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

저자들의 연구에서 MK-801의 신경세포방어효과는

주로 대뇌피질에서 발견되었는데, 이는 NMDA 길항제가 미상핵과 같은 심부 구조물의 방어에는 뚜렷한 효과가 없음을 관찰한 대부분의 보고⁵⁹⁾와 일치한다. 이것이 NMDA 길항제가 피질의 NMDA-이온통로 복합체에 주로 작용하기 때문인지는 아직 명확하지 않다.

이 연구에서 사용한 국소뇌허혈모델에서는 매우 일관된 NMDA 길항제의 효과가 증명된 반면, 전뇌허혈 모델에서는 글루타메이트 수입신경로차단, 경합적 NMDA 길항제, 비경합적 NMDA 길항제의 효과가 뚜렷하지 않다⁶⁰⁻⁶⁶⁾. 따라서 NMDA 길항제의 신경세포방어효과는 국소뇌허혈, 저혈당증, 또는 간질발작과 같이 어느 정도의 에너지 생산이 가능하여 칼슘 이온의 세포내 격리 및 세포의 방출이 어느 정도 이루어질 수 있을 때에만 나타나며, 전뇌허혈과 같이 에너지가 고갈된 상태에서는 NMDA 길항제의 방어효과가 없을 것으로 추정되고 있다⁶⁷⁾.

요 약

국소뇌허혈에서 MK-801의 신경세포방어효과를 검토하기 위하여 흰쥐의 중뇌동맥을 폐색시켜 뇌허혈 및 경색을 유발하기 전과 후에 MK-801을 투여한 후 국소뇌포도당이용률의 변화를 2-deoxy-D-[¹⁴C]glucose 자가방사기록법을 이용하여 측정하고 이를 대조군과 비교하였다.

중뇌동맥폐색 시술 전과 후에 평균동맥압, 직장 체온, 동맥혈 pH, pCO₂, pO₂의 유의한 차이는 없었다. [¹⁴C]DG 실험 중 대조군, MK-801 전처치군과 MK-801 후처치군 사이에서 평균동맥압, 직장 체온, 동맥혈당 농도, 동맥혈 pH, pCO₂, pO₂의 유의한 차이는 없었다. 대조군에서 중뇌동맥폐색 24시간 후에 폐색된 대뇌반구의 전두엽피질, 두정엽피질, 담창구, 편도, 해마 CA-2 지역, CA-3 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽피질의 국소뇌포도당이용률은 반대쪽 정상 대뇌반구 상동부위의 국소뇌포도당이용률보다 유의하게 낮았다. MK-801 전처치군에서 전두엽피질, 두정엽피질, 편도, 해마 CA-2 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽피질의 병변/정상 국소뇌포도당이용률 비는 대조군의 그것보다 유의하게 높았다. 한편 MK-801 후처치군에서는 전두엽피질, 두정엽피질, 해마 CA-2

지역, 후두엽피질, 측두엽피질의 병변/정상 국소뇌포도당이용률 비가 대조군의 그것보다 유의하게 높았다. MK-801 전처치군 정상 대뇌반구의 미상핵-피각, 전두엽피질, 두정엽피질, 대상회전, 담창구, 시상, 뇌량, 해마 CA-1, CA-2, CA-3 지역, 후두엽피질, 측두엽피질의 국소뇌포도당이용률은 대조군 정상 대뇌반구의 그것보다 유의하게 높았다. 반면 MK-801 후처치군 정상 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률은 대조군 정상 대뇌반구의 국소뇌포도당이용률과 유의한 차이가 없었다. 뿐만 아니라 폐색된 대뇌반구에서도 정상 대뇌반구와 매우 유사한 결과를 보였다. 즉, MK-801 전처치군에서는 미상핵-피각, 전두엽피질, 두정엽피질, 대상회전, 담창구, 시상, 뇌량, 해마 CA-1, CA-2, CA-3 지역, 내비회, 후두엽피질, 측두엽피질의 국소뇌포도당이용률이 대조군보다 유의하게 높은 반면, MK-801 후처치군에서는 대조군과 유의한 국소뇌포도당이용률의 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과로 부터 국소뇌허혈에서 MK-801은 신경세포방어효과를 나타낼 것으로 생각된다. MK-801은 뇌포도당이용률을 국소적으로 증가시키며, 이는 NMDA 수용체 길항제 투여와 뇌기능 변화의 연관성을 시사하는 것이다.

REFERENCES

- 1) Olney JW: *Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus. J Neuropathol Exp Neurol, 1971;30:75-90*
- 2) Lucas DR, Newhouse JP: *The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of retina. AMA Arch Ophthalmol, 1957;58:193-201*
- 3) Olney JW: *Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. Science, 1969;164:719-721*
- 4) Choi DW: *Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. J Neurosci, 1987;7:369-379*
- 5) Beal MF, Kowall NW, Ellison DW, Mazurck MF, Swartz KJ, Martin JB: *Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. Nature, 1986;321:168-171*
- 6) Choi DW: *Non-NMDA receptor-mediated neuronal injury in Alzheimer's disease? Neurobiol Aging, 1989;10:605-606*
- 7) Coyle JT, Schwarcz R: *Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. Nature, 1976;263:244-246*
- 8) Greenamyre JT, Young AB: *Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging, 1989;10:593-602*
- 9) Koh J, Choi DW: *Cultured striatal neurons containing NADPH-diaphorase or acetylcholinesterase are selectively resistant to injury by NMDA receptor agonists. Brain Res, 1988;446:374-378*
- 10) McGeer EG, McGeer PL: *Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids. Nature, 1976;263:517-519*
- 11) Plaitakis A, Berl S, Yahr MD: *Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder. Science, 1982; 216:193-196*
- 12) Plaitakis A, Carosco JT: *Abnormal glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 1987;22:575-579*
- 13) Spencer PS, Nunn PB, Hugon J: *Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plan excitant neurotoxin. Science, 1987;237:517-522*
- 14) Bosley TM, Woodhams PL, Gordon RD, Balazs R: *Effects of anoxia on the stimulated release of amino acid neurotransmitters in the cerebellum in vitro. J Neurochem, 1983;40:189-201*
- 15) Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH22: *levation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. J Neurochem, 1984;43:1369-1374*
- 16) Hagberg H, Lehmann A, Sandberg M, Nystrom B, Jacobson I, Hamberge, A: *Ischemia-induced shift of inhibitory and excitatory amino acids from intrato extracellular compartments. J Cereb Blood Flow Metab, 1985;5:413-419*
- 17) Silverstein FS, Buchanan K, Johnston MV: *Perinatal hypoxia-ischemia disrupts striatal high-affinity [³H] glutamate uptake into synaptosomes. J Neurochem, 1986;47:1614-1619*
- 18) Hagberg H, Andersson P, Kjellmer I, Thiringer K, Thordstein M: *Extracellular overflow of glutamate, aspartate, GABA and taurine in the cortex and basal ganglia of fetal lambs during hypoxia-ischemia. Neurosci Lett, 1987;78:311-317*
- 19) Drejer J, Benveniste H, Diemer NH, Schousboe A: *Cellular origin of ischemia-induced glutamate release from brain tissue in vivo and in vitro.*

- J Neurochem*, 1985;45:145-151
- 20) Meldrum B: Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin Sci*, 1985;68:113-122
 - 21) Rothman SM, Olney JM: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neuro*, 1986;19:205-211
 - 22) Rothman SM, Olney JM: Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends in Neurosci*, 1987;10:299-302
 - 23) Rothman S: Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci*, 1984;4:1884-1891
 - 24) Simon RP, Swna JH, Griffiths T, Meldrum BS: Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. *Science*, 1984;226:850-852
 - 25) Duverger D, Benvides J, Cuddenec A, MacKenzie ET, Scatton B, Seylaz J, Verrecchia C: A glutamate antagonist reduces infarction size following focal cerebral ischemia independently of vascular and metabolic changes. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987;7(Suppl 1) S:144
 - 26) Gill R, Foster AC, Woodruff GN: Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampal neurodegeneration in the gerbil. *J Neurosci*, 1987;7:3343-3349
 - 27) Ozyurt E, Graham DI, Woodruff GN, McCulloch J: Protective effect of the glutamate antagonist, MK-801, in focal cerebral ischemia in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1988;8:138-143
 - 28) Park CK, Nehls DG, Graham DI, Teasdale GM, McCulloch J: Focal cerebral ischemia in the cat: treatment with the glutamate antagonist MK-801 after induction of ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1988;8:757-762
 - 29) Park CK, Nehls DG, Graham DI, Teasdale GM, McCulloch J: The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann Neuro*, 1988;24:543-551
 - 30) Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al.: Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*, 1986;17:472-476
 - 31) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M: The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem*, 1977;28:897-916
 - 32) Globus MYT, Bosto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD: Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and GABA studied by intracerebral microdialysis. *J Neurochem*, 1988;51:1455-1464
 - 33) Arsenio-Nunez ML, Hossmann KA, Farkas-Bargeton E: Ultrastructural and histochemical investigation of the cerebral cortex of cat during and after complete ischaemia. *Acta Neuropathol*, 1973;26:329-344
 - 34) Brown AW, Brierley JB: Anoxic-ischemic cell change in rat brain: Light microscopic and fine structural observations. *J Neurol Sci*, 1972;16:59-84
 - 35) Van Reempts J: The hypoxic brain: histological and ultrastructural aspects. *Behav Brain Res*, 1984;14:99-108
 - 36) Von Lubitz DKJ, Diemer NH: Complete cerebral ischemia in the rat: An ultrastructural and stereological analysis of the distal stratum radiatum in the hippocampal CA-1 region. *Neuropathol Appl Neurol*, 1982;8:197-215
 - 37) Wieloch T, Lindvall O, Blomquist P, Gage FH: Evidence for amelioration of ischaemic neuronal damage in the hippocampal formation by lesions of the perforant path. *Neurol Res*, 1985;7:24-26
 - 38) Johansen FF, Jorgensen MB, Diemer NH: Ischemic CA1 pyramidal cell loss is prevented by pre-ischemic colchicine destruction of dentate gyrus granule cells. *Brain Res*, 1986;377:344-347
 - 39) Jorgensen MB, Johansen FF, Diemer NH: Removal of the entorhinal cortex protects hippocampal CA-1 neurons from ischemic damage. *Acta Neuropathol*, 1987;73:189-194
 - 40) Lasner T, Crain B, Nadler JV: Entorhinal cortical lesions partially prevents hippocampal cell death after transient forebrain ischemic in the gerbil. *Soc Neurosci Abstr*, 1987;13:1498
 - 41) Onoclera H, Sato G, Kogure K: Lesions to Schaffer collaterals prevent is chemic death of CA1 pyramidal cells. *Neurosci Lett*, 1986;68:169-174
 - 42) MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL: NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 1986;321:519-522
 - 43) Kochhar A, Zivin JA, Lyden PD, Mazzarella V: Glutamate antagonist therapy rededes neurologic deficits produces by focal central nervous system

- ischemia. *Arch Neurol*, 1988;45:148-153
- 44) Kurumaji A, Nehls DG, Park CK, McCulloch J: Effects of the NMDA antagonists, MK-801 and CPP upon local cerebral glucose use. *Brain Res*, 1989;496:268-284
- 45) Roussel S, Pinard E, Seylaz J: The acute effects of MK-801 on cerebral blood flow and tissue partial pressures of oxygen and carbon dioxide in conscious and alpha-chloralose anaesthetized rats. *Neuroscience*, 1992;47:959-965
- 46) Sharkey J, Ritchie IM, Butcher SP, Kelly JS: Differential effects of competitive (CGS19755) and non-competitive (MK-801) NMDA receptor antagonists upon local cerebral blood flow and local cerebral glucose utilisation in the rat. *Brain Research*, 1994;651:27-36
- 47) Loubinoux I, Meric P, Borredon J, Correze JL, Gillet B, Beloeil JC, Tiffon B, Mispelter J, Lhoste JM, Jacques S2: Cerebral metabolic changes induced by MK-801: A 1D (phosphorus and proton) and 2D (proton) in vivo NMR spectroscopy study. *Brain Research*, 1994;643:115-124
- 48) Koek W, Woods JH, Winger GD: MK-801, a proposed noncompetitive antagonist of excitatory amino acid neurotransmission, produces phencyclidine-like behavioral effects in pigeons, rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986;245:969-974
- 49) Piercy MF, Hoffman WE, Kaczkofsky P: Functional evidence for PCP-like effects of the anti-stroke candidate, MK-801. *Psychopharmacol*, 1988;96:561-562
- 50) Peinado JM, Mora F: Glutamic acid as a putative transmitter of the interhemispheric corticocortical connections in the rat. *J Neurochem*, 1986;47:1598-1603
- 51) Stone TW: Amino acids as neurotransmitters of corticofugal neurones in the rat: A comparison of glutamate and aspartate. *Br J Pharmacol*, 1979; 67:545-551
- 52) Dewar D, Wallace MC, Kurumaji A, McCulloch J: Alterations in the N-methyl-D-aspartate receptor complex following focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989;9:709-712
- 53) Beart PM, Sheenan KA, Manalack DT: Absence of N-methyl-D-aspartate receptors on ovine cerebral microvessels. *J Cereb Metab*, 1988;8: 879-882
- 54) Hardebo Je, Wielock T, Hahrstrom J: Excitatory amino acids and cerebrovascular tone. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989;9(Suppl 1)
- 55) Nehls DG, Kurumaji A, Park CK, MacCormack AG, McCulloch J: The effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade upon the relationship between local cerebral blood flow and glucose utilisation. *Brain Res*, 1990;511:271-279
- 56) Torregrosa G, Salom Jb, Miranda FJ, Alabadi JA, Alvarez C, Alborch E: In vitro effects of the NMDA receptor antagonist, dizocilpine (MK-801) on the cerebrovascular bed of the goat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991(Suppl 1):S287
- 57) Buchan Am, Xue D, Slivka A, Zhang C, Hamilton J, Gelb A: MK-801 increases cerebral blood flow in a rat model of temporary focal cortical ischemia. *Soc Neurosci Abstr*, 1989;15:804
- 58) Park CK, Nehls DG, Teasdale GM, McCulloch J: Effect of the NMDA antagonist MK-801 on local cerebral blood flow in focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989;9: 617-622
- 59) Buchan AM: Do NMDA antagonists protect against cerebral ischemia: Are clinical trials warranted? *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990; 2:1-26
- 60) Block GA, Pulsinelli Wa: N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists: Failure to prevent ischemia-induced selective neuronal damage. In: Raichle ME, Powers WJ, eds. *Cerebrovascular diseases*. New York: Raven Press, 1987:37-42
- 61) Jensen ML, Auer RN: Intraventricular infusion of 2-amino-7-phosphonoheptanoate (APH) mitigates ischemic brain damage. *Neurol Res*, 1989;11: 37-40
- 62) Jorgensen MB, Diemer NH: Selective neuron loss after cerebral ischemia in the rat: Possible role of transmitter glutamate. *Acta Neurol Scand*, 1982;66:536-546
- 63) Fleischer J, Tateishi A, Drummond JC, et al.: Effects of MK-801 upon neurological outcome following cardiac arrest in cats. *Anesthesiol Rev*, 1988;15:102-103
- 64) Lanier WL, Perkins WJ, Karlsson BR, et al.: Effect of the excitatory amino acid antagonist MK-801 on cerebral injury following complete ischemia in primates. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989;9(Suppl 1):S744
- 65) Michenfelder JD, Lanier WL, Scheithauer BW, Perkins WJ, Shearman GT, Milde JH: Evaluation of the glutamate antagonist dizocilpine maleate (MK-801) on neurologic outcome in a canine model of complete cerebral ischemia: Correlation with hippocampal histopathology. *Brain Res*,

1989;481:228-234

66) Wieloch T, Gustafson I, Westerberg E: *Effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonist MK-801 on ischemic and hypoglycemic brain damage*. In: Liss AR, ed. *Frontiers in excitatory amino acid research*. New York: Alan R. Liss Inc., 1988;715-722

67) Wieloch T, Gustafson I, Westerberg E: *The NMDA antagonist, MK-801, is cerebro-protective in situations where some energy production prevails but not under conditions of complete energy deprivation*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989;9(Suppl 1):S6