

## 저산소-허혈 손상이 신생 흰쥐의 뇌 선조체(Striatum) Monoamine 대사에 미치는 영향

단국대학교 의과대학 소아과학교실, 약리학교실\*

지윤희 · 김형건\* · 박우성 · 장영표

### Effect of Hypoxia-Ischemia on Striatal Monoamine Metabolism in Neonatal Rat Brains

Youn Hee Jee, M.D., Hyung Gun Kim, M.D.\*, Woo Sung Park, M.D.  
and Young Pyo Chang, M.D.

*Department of Pediatrics, Pharmacology\*, Collage of Medicine,  
Dankook University, Cheonan, Korea*

**Purpose :** We intended to evaluate the effect of hypoxia-ischemia on extracellular striatal monoamine metabolism in neonatal rat brains by in vivo microdialysis.

**Methods :** The right common carotid arteries of five or six-day old rats were surgically ligated, and the probes for microdialysis were inserted into the right striatum with stereotaxic instrument. After stabilization for two hours, artificial cerebrospinal fluid was infused via the probe for microdialysis and samples were collected during hypoxia-ischemia and recovery periods at 20 minute intervals. The concentrations of DA(dopamine), DOPAC(3,4-di-hydroxyphenyl acetic acid), HVA(homovanillic acid), NE(norepinephrine), and 5-HIAA(5-hydroxy indole-acetic acid) were measured by HPLC(high performance liquid chromatography) and the changes were analysed.

**Results :** The striatal levels of dopamine metabolites such as DOPAC and HVA, were significantly decreased during hypoxia-ischemia, and increased to their basal level during reoxygenation( $P<0.05$ ). Dopamine mostly increased during hypoxia but statistically not significant( $P>0.05$ ). DOPAC showed the most remarkable decrease( $23.0\pm 4.2\%$ ,  $P<0.05$ ), during hypoxia-ischemia and increase to the basal levels during reoxygenation( $120.8\pm 54.9\%$ ,  $P<0.05$ ), and HVA showed the same pattern of changes as those of DOPAC during hypoxia-ischemia( $35.3\pm 7.6\%$  of basal level,  $P<0.05$ ) and reoxygenation( $105.8\pm 32.3\%$ ). However, the level of NE did not show significant changes during hypoxia-ischemia and reoxygenation. The levels of 5-HIAA decreased( $74.9\pm 3.1\%$ ) and increased( $118.1\pm 7.8\%$ ) during hypoxia-ischemia and reoxygenation, respectively( $P<0.005$ ).

**Conclusion :** Hypoxia-ischemia had a significant influence on the metabolism of striatal monoamine in neonatal rat brains. These findings suggest that monoamine, especially dopamine, and its metabolites could have a significant role in the pathogenesis of hypoxic-ischemic injury of neonatal rat brains. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:789-794)

**Key Words :** Hypoxia-Ischemia, Striatum, Monoamine, Newborn

### 서    론

미성숙한 뇌는 저산소와 무산소 상태에서 상대적으로 덜 손상

이 연구는 2001년도 단국대학교의료원 생명과학 연구소 연구비 지원으로 연구되었음.

접수 : 2003년 3월 21일, 승인 : 2003년 5월 10일

책임저자 : 장영표, 단국대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 041)550-3937 Fax : 041)553-5785

E-mail : ychang@dku.edu

받는 것으로 알려져 있다. 허혈상태가 동반되지 않는 일시적인 저산소와 무산소 상태는 성인쥐와 신생쥐 모두에게 분명한 신경학적인 변화를 일으키지는 않는다<sup>1,2)</sup>. 그러나 출생 초기에 중등도의 저산소 상태에 노출되면 신경학적인 손상을 일으키지는 않으나 선택적으로 시냅스의 기능이 파괴된다는 것이 증명되었<sup>3)</sup>며, 또한 발달단계에 저산소에 노출되면 영구적인 시냅스 기능의 변화가 온다고 알려졌다<sup>4)</sup>. 이런 손상은 흥분성 아미노산들과 함께 도파민이 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데<sup>5)</sup>, 아직 도파민의 뇌손상 기전은 완전히 밝혀지지 않는<sup>2)</sup>나 2

가지의 가능성을 생각할 수 있다. 첫째, 카테콜라민 신경전달 물질들은 산화촉진제로써의 특성이 있는데 도파민이 자동산화(autoxidation)의 과정을 거치며 발생한 산소자유기가 신경세포에 직접 독성을 나타내는 것이고<sup>6,7)</sup>, 둘째는 저산소-허혈시 도파민이 신경세포 수용체와 결합하여 뇌세포 사멸에 작용하는데, 이는 도파민 수용체 길항제를 투여했을 때 신경세포 보호의 효과가 있다는 것으로 증명되었다<sup>8)</sup>. 그러나 신생 흰쥐의 미성숙 뇌에서 monoamine과 그 대사물질의 변화에 관한 연구는 일시적인 저산소 또는 무산소와 관련하여 이루어졌으며, 허혈을 동반하는 비교적 심한 뇌손상과 관련한 연구는 매우 드물다.

선조체는 흑선조체(nigrostriatal) 도파민성 수출신경과 피질 선조체(cortico-striatal) 글루타민성 수입신경을 받으며 저산소-허혈 손상 시 세포사멸이 일어나는 대뇌기저핵의 주요 부분으로 저산소-허혈 시 도파민의 변화가 두드러진 곳이다<sup>9)</sup>.

이에 본 연구에서는 생후 5-6일 된 신생흰쥐를 저산소-허혈 상태에 노출시키고 in vivo microdialysis를 이용하여 뇌선조체에서 세포외액의 monoamine을 추출하여 보다 직접적인 방법으로 그 변화를 분석하고자 하였고, 저산소-허혈 상태에서 미성숙 뇌에 대한 도파민과 그 대사물질의 변화를 관찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 실험 동물의 수술방법

생후 5일 또는 6일 된 Sprague-Dawley 신생 흰쥐 10마리를 에테르마취 시킨 후 목의 정중선에서 수직으로 피부를 절개하여 우측 경동맥을 노출하여 4번 실로 영구결찰을 시행하고 피부를 봉합하였다. 이 과정은 8분 이내에 시행함을 원칙으로 하였다.

### 2. Microdialysis Probe 삽입

마취시킨 상태에서 stereotaxic instrument(KOPF)에 쥐를 고정 시킨 후 두피를 절개하고 bregma로부터 앞으로 0.5 mm, 오른쪽으로 2.5 mm, 수직 아래로 4 mm를 정하여 표기한 후 드릴로 두개골을 제거하였다. Stereotaxic instrument에 고정시킨 CMA/12 microdialysis(Solna, Sweden) probe를 뚫어 놓은 두개골을 통해 2 mm 깊이로 뇌내선조체로 삽입하였다. 아크릴을 발라 probe를 두개골에 고정시킨 후 마취에서 회복되면 어미에게 돌려보내 2시간의 안정기를 가졌다.

### 3. 저산소 폭로와 뇌선조체 세포외액 채취

Microdialysis를 위한 probe 삽입 후 2시간이 지난 후에 37 °C의 항온 수조에 부분적으로 잠긴 500 mL의 밀폐된 chamber 내에서 probe의 유입구(inlet)를 가는 플라스틱 관으로 연결하고 이를 CMA/100 microinfusion pump에 연결하였으며 일정한 속도(1.5 μL/min)로 인공뇌척수액(조성: 147 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 1.3 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.9 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4)을 주입하고, probe의 유출구(outlet)를 긴 플라스틱관으로 microcollector에

연결하여 20분 간격으로 2차레 기저치 세포 외 체액을 수집하였다.

Chamber를 밀폐시킨 후, 2시간 동안 8% 산소와 92% 질소로 혼합된 기체에 노출시켜 저산소-허혈 손상을 주고, 2시간 동안 대기에서 회복(재산소화) 시키며 20분 간격으로 세포외액을 수집하였다. 수집한 체액을 영하 70 °C에 보관하고, HPLC 방법으로 분석하였다. 먼저 DA(dopamine), DOPAC(3,4-di-hydroxyphenyl acetic acid), HVA(homovanillic acid), NE(nor-epinephrine), 5-HIAA(5-hydroxy indole-acetic acid)의 기준 그래프를 그린 후(Fig. 1) 이것을 기준으로 수집한 샘플을 분석하였다. Monoamine 대사물질의 변화는 각각의 기저치를 100%로 정하고 이에 대한 상대적인 변화를 백분율(%)로 표시하였다. NE은 0.5 pmol의 농도로, DA, DOPAC, HVA, 5-HIAA은 2 pmol의 농도로 기준 그래프를 그리고(Fig. 1A), 기저치의 DA, DOPAC, HVA, NE, 5-HIAA(Fig. 1B), 저산소 상태에서의 각 대사물질의 변화(Fig. 1C)를 기저치 그래프와 비교하여 관찰하였다. 또한 재산소화 동안의 농도를 기저치와 비교하여 증가한 부분을 회복률(%)로 표시하였다. 실험이 끝난 쥐는 희생시켜 뇌를 적출하고 단면을 잘라 선조체에 삽입된 probe의 위치를 확인하였다.

## 4. 통계 분석

결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 실험결과의 유의성은 ANOVA(SPSS version 10.0)로 검정하였으며 통계학적 유의 수준은 P<0.05로 하였다.

## 결 과

### 1. Dopamine의 변화

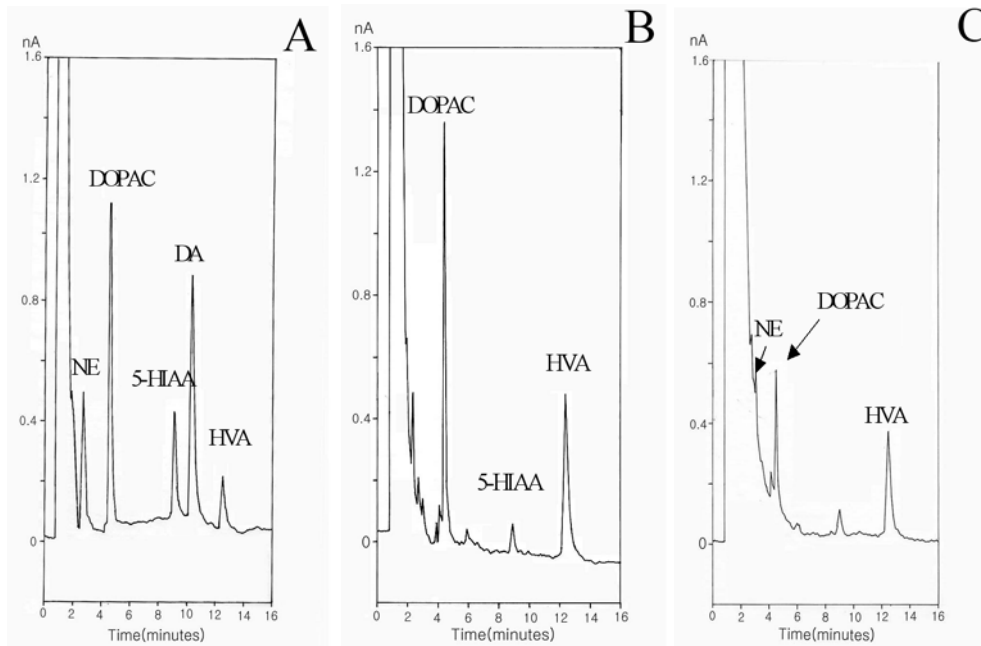
도파민은 저산소-허혈 초기 기저치의 519.6±827.5%까지 급격히 증가하는 경향을 보였고, 이후 감소하여 재산소화 동안 기저치로 돌아왔으나 이러한 변화는 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 2, P>0.05).

### 2. DOPAC의 변화

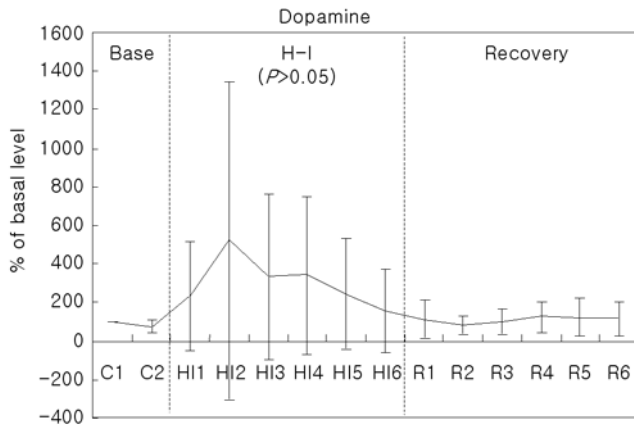
DOPAC은 저산소-허혈기에 점차 감소하여 기저치의 23.0±4.2%까지 떨어졌으며 저산소 상태가 지속될수록 계속 떨어지는 양상을 보였고, 재산소화 동안 점차 증가하여 1시간 이내에 기저치의 120.8±54.9%까지 회복하였는데 이는 통계적으로 유의하였다(Fig. 3, P<0.05).

### 3. HVA의 변화

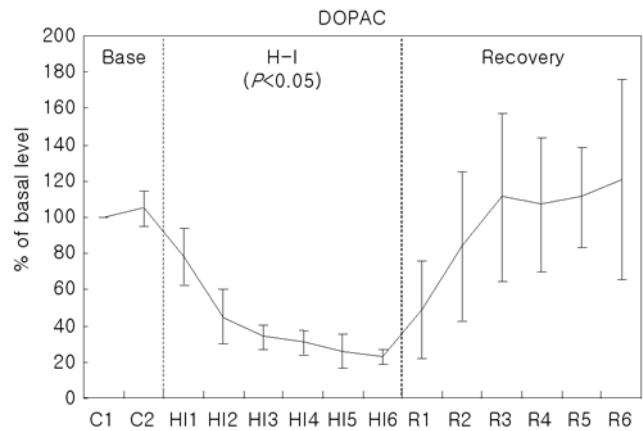
HVA는 DOPAC과 같은 변화를 보였으며 DOPAC 보다는 덜 현저하였으나 저산소-허혈기 동안 기저치의 35.3±7.6%까지 감소하였다. 역시 저산소가 진행되는 동안 계속 감소를 보였고 재산소화기에 105.8±32.3%까지 회복되었으며, 이러한 변화는



**Fig. 1.** HPLC chromatograms of monoamines and its metabolites in neonatal rat brain striatum. (A) Authentic standard 0.5 pmol of NE and 2 pmol of dopamine, DOPAC, HVA, 5-HIAA (B) Basal striatal extra-cellular concentration of monoamines and metabolites (C) Changes of monoamines and metabolites in hypoxic-ischemic brain damage.



**Fig. 2.** Changes of striatal extracellular dopamine in 5 to 6 day-old rat brain during exposure to ischemia/hypoxia and reoxygenation; (C) means control and (HI) means hypoxia-ischemia. Samples were collected at 20 minute intervals.



**Fig. 3.** Changes of striatal extracellular DOPAC in 5 to 6 day-old rat brain during exposure to ischemia/hypoxia and reoxygenation; (C) means control and (HI) means hypoxia-ischemia. Samples were collected at 20 minute intervals.

통계적으로 유의하였다(Fig. 4,  $P < 0.05$ ).

#### 4. NE의 변화

Norepinephrine은 저산소-허혈기, 회복기 동안에 통계적으로 유의한 변화는 보이지 않았으나 저산소기에 완전히 상승하였고 재산소화 동안에도 특별한 변화는 없었다(Fig. 5,  $P > 0.05$ ).

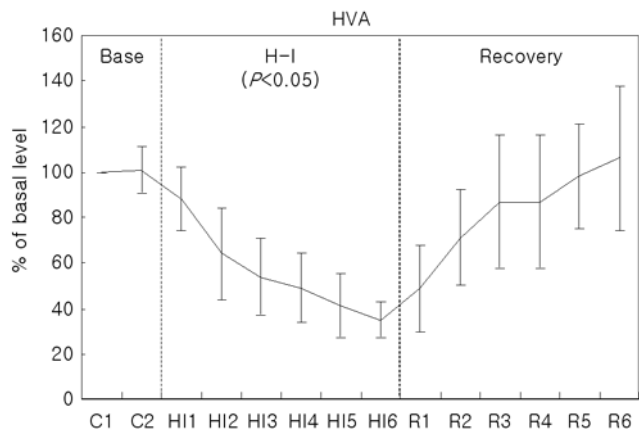
#### 5. 5-HIAA의 변화

5-HIAA는 저산소-허혈기에 점차 감소하였다(74.9±3.1%),

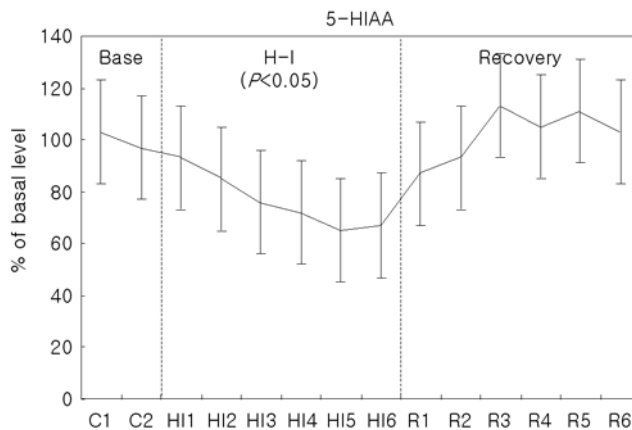
회복기에 정상화되었다(118.1±7.8%). 그 변화는 DOPAC과 HVA에 비해 두드러지는 않았으나 통계적으로 유의하였고(Fig. 6,  $P < 0.05$ ), 저산소가 진행되는 동안 계속 감소되는 양상은 동일하였다. 그러나, 실험 전과정에서 serotonin은 검출되지 않았다.

### 고 찰

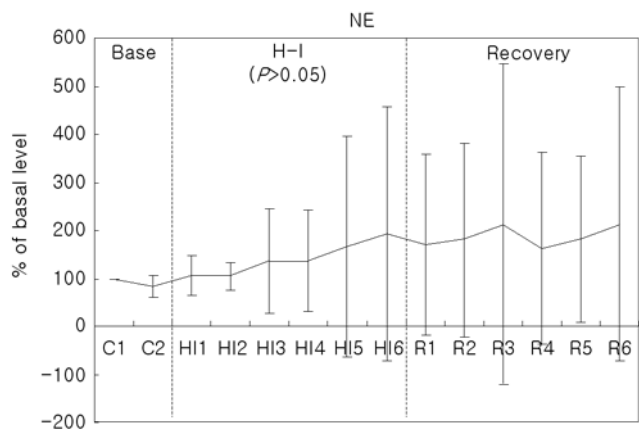
흥분성 아미노산과 함께 dopamine은 저산소 상태에서 신경독



**Fig. 4.** Changes of striatal extracellular HVA in 5 to 6 day-old rat brain during exposure to ischemia/hypoxia and reoxygenation; (C) means control and (HI) means hypoxia-ischemia. Samples were collected at 20 minute intervals.



**Fig. 6.** Changes of striatal extracellular 5-HIAA in 5 to 6 day-old rat brain during exposure to ischemia/hypoxia and reoxygenation; (C) means control and (HI) means hypoxia-ischemia. Samples were collected at 20 minute intervals.



**Fig. 5.** Changes of striatal extracellular NE in 5 to 6 day-old rat brain during exposure to ischemia/hypoxia and reoxygenation; (C) means control and (HI) means hypoxia-ischemia. Samples were collected at 20 minute intervals.

성을 나타내는 신경전달물질이다. 특히 dopamine은 catechol 구조를 가지고 있는데, 이는 자동산화하여 dopamine성 신경독성물질인 6-hydroxydopamine을 생성하게 되고<sup>10)</sup> superoxide, hydroxy radicals, hydrogen peroxide 같은 reactive oxygen species(ROS)와 quinone을 생성하게 된다. ROS는 세포의 지질, 단백질, DNA를 손상시키게 되고 quinone은 cyteine에 결합하여 단백질합성을 방해하여 세포사멸(apoptosis)을 유도함으로써 독성을 나타낸다. 세포사멸이 일어난 세포는 공통적으로 크로마틴의 응축, DNA의 분절화, 세포의 위축과 불규칙한 모양 등의 특성을 나타내게 된다<sup>11, 12)</sup>. 또한 저산소 허혈 상태에서 도파민 D<sub>1</sub> 수용체가 자극되면 수용체가 가진 adenylate cyclase가 활성화되고 이 효소의 생성물질인 cAMP가 단계적으로 ATP를 계속 소비하게 되면서 세포퇴화를 일으키게 된다<sup>13)</sup>.

또한 dopamine은 glutamate 같은 흥분성 아미노산의 세포외 방출을 유도하고 이는 N-methyl-D-aspartate(NMDA)와

AMPA( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isox-azol propionate) 수용체를 활성화시키며 Na<sup>+</sup>과 Ca<sup>2+</sup>의 유입을 일으키게 되어 세포 독성을 나타내게 된다<sup>14)</sup>.

Dopamine은 신경세포질 내의 저장소포(vesicle)속에 농축되어 있다가 활성화전위가 발생하면 칼슘이 유입되고 소포의 융합과 세포외유출(exocytosis) 과정을 거쳐 신경세포 외로 분비된다. 분비된 dopamine은 수용체에 결합하여 작용을 일으키거나, 신경말단의 이송체(transporter)에 의하여 재흡수된 후 두 가지의 경로를 거쳐 대사되는데, MAO(monoamine oxidase)에 의하여 DOPAC으로 대사된 후 COMT(catechol-O-methyl transferase)에 의해 HVA로 대사되는 경로와 COMT에 의하여 3-methoxy-tyramine으로 대사된 후 MAO에 의하여 HVA로 대사되는 경로가 있다.

MAO는 신경세포 내·외에 모두 존재하지만 COMT는 신경세포 외에만 존재하므로 HVA는 신경세포 외액에만 존재하게 된다. 또한 5-HIAA는 serotonin 대사과정의 주요 산물이며, 이 과정은 MAO에 의하여 매개된다.

본 실험에서 미성숙 뇌를 저산소-허혈 상태에 노출시켰을 때 선조체의 세포외액에서 DOPAC, HVA, 5-HIAA의 유의한 변화가 일어났다. 저산소에 노출되는 동안 DOPAC, HVA, 5-HIAA의 농도가 감소하여 저산소 상태가 지속되는 동안 계속 감소하는 양상을 보였는데, 저산소-허혈기에 이런 dopamine 대사물질의 농도가 감소한다는 것은 ① monoamine과 그 대사물질들의 대사 및 생성에 변화가 있었거나 ② 이들의 제거에 변화가 있다는 것을 반영한다. 우선 monoamine의 분해효소인 MAO와 COMT의 활성이 억제되어 DOPAC과 HVA의 농도가 감소하는 것으로 설명할 수 있는데, 실험에서 검출되지 않은 serotonin도 MAO에 의해서 5-HIAA로 분해되기 때문에 5-HIAA의 농도도 DOPAC, HVA와 같이 감소한다. 그러나 COMT는 저산소에서 그 활성이 저하되지 않으므로<sup>15)</sup>, 산소의존성 효소인 MAO가

DOPAC, HVA, 5-HIAA의 감소에 주된 역할을 하는 것으로 판단된다.

5-HIAA의 변화가 DOPAC이나 HVA의 변화보다 덜 현저한 것은 serotonin이 dopamine보다 재흡수(reuptake)가 더 충분하기 때문이라고 추측된다<sup>16)</sup>.

둘째로 dopamine 대사물질들의 제거가 증가한다는 가능성에 대하여 저산소-허혈 동안은 뇌혈류가 감소하며 또한 DOPAC, HVA, 5-HIAA는 같은 이송체에 의해 이동하고 제거된다<sup>15)</sup>. 따라서 저산소-허혈 동안 monoamine 대사물질의 제거가 증가하여 세포 외액에서 이들이 감소한다고 보기는 어렵다<sup>17, 18)</sup>.

결국 저산소-허혈 상태에서 dopamine 대사물질들의 농도가 감소하는 것은 MAO의 억제에 의한 것으로 추측할 수 있는데, 저산소 상태가 지속될수록 MAO에 의한 대사물질들의 농도가 감소하다가 회복기 동안 대사물질들의 농도가 기저치로 회복되는 것은 MAO의 억제가 더 이상 일어나지 않는다는 것이며 MAO가 산소 의존성 효소라는 것을 확인하는 결과이며 재산소화 동안 MAO의 활성이 정상화된다고 추측할 수 있게 한다.

본 실험에서 dopamine은 통계적으로 의미있게 증가하지는 않았으나 많은 다른 연구들에서 뇌가 저산소-허혈에 노출되었을 때 급격한 dopamine 농도의 상승을 보고하였는데, Silverstein 등<sup>19)</sup>의 [<sup>3</sup>H]Dopamine 표지자를 사용한 연구에서 7일된 쥐를 2시간 동안 8%의 저산소에 노출시켰을 때 쥐의 선조체 시냅토솜(synatosome)에서 [<sup>3</sup>H]Dopamine의 흡수가 억제되어 있는 것을 관찰한 후 저산소 상태에서 dopamine의 재흡수가 감소하여 세포외액의 농도가 증가하는 것으로 설명하였다. Petit 등<sup>20)</sup>은 [<sup>3</sup>H]Dopamine과 [<sup>3</sup>H]Norepinephrine을 이용하여 뇌경색이 일어나는 동안 시냅토솜에서 두 물질이 새어나와(leakage) 세포외 dopamine 농도가 상승하는 것을 관찰하였다. Globus 등<sup>21)</sup>도 뇌의 일시적 허혈을 일으킨 실험에서 뇌혈관장벽의 변화가 없는 것으로 세포외 도파민 농도의 변화가 세포내 dopamine의 누수현상(leakage) 때문이라고 설명하였다. 그러나 아직 저산소화 동안 도파민의 농도가 상승하는 기전에 대하여 확립된 설명은 없다. 본 실험에서 dopamine의 상승은 통계적으로 유의하지 않았으나, 이는 dopamine의 변화의 폭이 큰 것과 실험 개체 수의 부족으로 인한 결과라 판단된다. 그러나 이전의 비교적 일시적인 저산소 또는 무산소에 노출하여 일시적인 뇌 전달 장애만을 일으킨다는 다른 동물 실험들과는 달리 심한 구조적인 뇌손상을 일으킨 본 실험에서도 dopamine이 뇌손상에 어떤 역할을 수행할 것으로 추측되었다.

Globus 등<sup>15)</sup>의 연구에서는 뇌 온도의 작은 변화에도 신경전달물질의 방출이 영향을 받는다고 보고하였는데, 실험 중 투입되는 인공 뇌척수액으로 인한 뇌온도의 하강의 영향을 완전히 배제할 수는 없고, 또한 probe의 삽입 자체가 뇌혈류와 해마의 당대사를 방해한다는 연구가 있어<sup>22)</sup>, probe를 삽입한 후 안정기를 최대 2시간으로 하였다. 또한 DOPAC, HVA는 dopamine 대사의 중요한 지표지만 수집한 투석액(인공뇌척수액)내에서 대사되

었을 가능성을 제시하는 연구도 있다<sup>22)</sup>.

본 연구에서는 이전에 있었던 일시적인 저산소 또는 무산소에 노출시킨 동물 실험과는 달리 허혈을 유도한 미성숙 뇌를 저산소에 노출시켜 심한 구조적뇌손상을 일으킨 후 선조체에서 dopamine과 dopamine의 대사물질들의 변화를 관찰하였는데, dopamine의 상승과 dopamine 대사물질들의 농도가 의미있게 감소를 보였는데, 이는 MAO의 억제에 의한 것으로 여겨지며, 이러한 결과는 미성숙 흰쥐의 선조체에서 dopamine과 그 대사물질들이 저산소-허혈 뇌손상 시 어떤 역할을 수행한다는 가능성을 제시한다고 할 수 있다.

**요 약**

**목 적 :** 신생 흰쥐의 뇌에 저산소-허혈을 유발하여 선조체 monoamine과 그 대사물질들의 변화를 관찰하여, 저산소-허혈 손상 시 dopamine과 monoamine의 역할을 관찰하고자 하였다.

**방 법 :** 생후 5-6일 된 신생 흰쥐의 우측 총경동맥을 결찰 후 우측 선조체에 microdialysis probe를 삽입하였다. 2시간 동안의 안정기를 거친 후, probe를 통해 기저치를 수집하고, 바로 8% 산소에 2시간 동안 노출시키고, 2시간 동안 회복시키며 20분 간격으로 수집한 샘플을 HPLC를 통해 분석하였다.

**결 과 :**

- 1) Dopamine은 저산소-허혈기에 급격히 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $P>0.05$ ).
- 2) DOPAC은 저산소-허혈 동안 기저치의  $23.0 \pm 4.2\%$ 까지 감소하였다가, 재산소화 동안에 기저치의  $120.8 \pm 54.9\%$ 까지 증가하였다( $P<0.05$ ).
- 3) HVA는 DOPAC과 같은 변화를 보였으나 덜 현저하였고, 저산소-허혈 동안 기저치의  $35.3 \pm 7.6\%$ 까지 감소하였다가 재산소화 동안에  $105.8 \pm 32.3\%$ 까지 회복되었다( $P<0.05$ ).
- 4) NE은 저산소-허혈 노출과 재산소화 동안 유의한 변화를 보이지 않았다( $P>0.05$ ).
- 5) 5-HIAA는 저산소-허혈 동안 서서히 감소하였다가 재산소화 동안 증가하였고, 그 변화는 통계적으로 유의하였다( $P<0.05$ ).
- 6) 실험 중 serotonin은 검출되지 않았다.

**결 론 :** 저산소-허혈은 미성숙 신생 흰쥐의 뇌 선조체의 monoamine 대사에 영향을 끼쳤으며, 이 결과는 monoamine, 특히 dopamine과 그 대사물질들이 신생 흰쥐 뇌의 저산소-허혈 손상의 기전에 중요한 역할을 할 수 있다는 가능성을 제시한다.

**참 고 문 헌**

- 1) Hicks SP, Cavanaugh MC, O'Brien ED. Effect of anoxia on the developing cerebral cortex in the rat. Am J Pathol 1962;40:615-35.
- 2) Hender T, Lundborg P. Regional changes in monoamine synthesis in the developing rat brain during hypoxia. Acta

- Physiol Scand 1979;106:139-43.
- 3) Wako N, Akira I, Goro T. Effect of anoxia on striatal monoamine metabolism in immature rat brain compared with that of hypoxia: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1996;740:316-22.
  - 4) Ihle W, Gross J, Molter R. Effect on chronic postnatal hypoxia on dopamine uptake by synaptosomes from striatum of adult rats. *Biomed Biochem Acta* 1985;44:433-39.
  - 5) Busto R, Harik SI, Yoshida S, Scheinberg P, Ginsberg MD. Cerebral norepinephrine depletion enhances recovery after brain ischemia. *Ann Neurol* 1995;18:329-36.
  - 6) Hoyt KR, Reynolds IJ, Hastings TG. Mechanism of dopamine-induced cell death in cultured rat forebrain neurons: interactions with and differences from glutamate-induced cell death. *Exp Neurol* 1997;143:269-81.
  - 7) McLaughlin BA, Nelson D, Erecinska, Chesselet MF. Toxicity of dopamine to striatal neurons in vitro and potentiation of cell death by a mitochondrial inhibitor. *J Neurochem* 1998;70:2406-15.
  - 8) Hashimoto NT, Matsumoto H, Mabe T. Dopamine has inhibitory and accelerating effects on ischemia-induced neuronal damage in the rat striatum. *Brain Res Bull* 1994;33: 281-8.
  - 9) Myers RE. Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:246-76.
  - 10) Slivka A, Cohen G. Hydroxyl radicals attack on dopamine. *J Biol Chem* 1985;260:15466-72.
  - 11) Graham D. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol* 1978;14:633-43.
  - 12) Akinori H, Youngquan L, Hiroyuki U, James M, George SR. Intra-striatal injection of dopamine results in DNA damage and apoptosis in rats. *Neuroreport* 1998;9:2569-72.
  - 13) John A, Francis F. Effects of hypoxia-ischemia brain damage on dopaminergic markers in the neonatal rat: a regional autoradiographic analysis. *J Child Neurol* 1992;7: 199-207.
  - 14) Albin RL, Makowiec RL, Hollingsworth ZR, Dure LS, Penny JB, Young AB. Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 1992;46:35-48.
  - 15) Faiman MD, Myers MB, Schowen RL. Postmortem degradation kinetics of brain norepinephrine. *Biochem Pharmacol* 1973;22:2171-81.
  - 16) Kevin G, Daniel S, Michael VJ, Terry ER, Jill BB, Faye SS. Transient hypoxia alters striatal catecholamine metabolism in immature brain: an in vivo microdialysis study. *J Neurol* 1990;605-11.
  - 17) Silverstein FS, Buchanan K, Johnston MV. Pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury in a perinatal rodent model. *Neurosci Lett* 1984;49:271-7.
  - 18) Vannucci RC, Lyons DT, Vasta F. Regional cerebral blood flow during hypoxia-ischemia in immature rats. *Stroke* 1988;19:245-50.
  - 19) Silverstein FS, Buchanan K, Johnston MV. Perinatal hypoxia-ischemia disrupts striatal high affinity [<sup>3</sup>H]glutamate uptake into synaptosomes. *J Neurochem* 1986;47:1614-9.
  - 20) Petit CK, Pulsinelli WA, Jacobson G, Plum F. Edema and vascular permeability in cerebral ischemia: comparison between ischemia neuronal damage and infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982;41:423-42.
  - 21) Globus MYT, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and  $\gamma$ -aminobutyric acid studies by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1988; 51:1455-64.
  - 22) Sharp T, Zetterstrom T, Ungerstedt U. An in vivo study of dopamine release and metabolism in rat brain regions using intracerebral dialysis. *J Neurochem* 1986;47:113-22.