

GABA 수용체 영상

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실 핵의학과
이종두

GABA Receptor Imaging

Jong Doo Lee, M.D.

Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

GABA is primary an inhibitory neurotransmitter that is localized in inhibitory interneurons. GABA is released from presynaptic terminals and functions by binding to GABA receptors. There are two types of GABA receptors, GABA_A-receptor that allows chloride to pass through a ligand gated ion channel and GABA_B-receptor that uses G-proteins for signaling. The GABA_A-receptor has a GABA binding site as well as a benzodiazepine binding sites, which modulate GABA_A-receptor function. Benzodiazepine GABA_A receptor imaging can be accomplished by radiolabeling derivatives that activates benzodiazepine binding sites. There has been much research on flumazenil (FMZ) labeled with ¹¹C-FMZ, a benzodiazepine derivative that is a selective, reversible antagonist to GABA_A receptors. Recently, ¹⁸F-fluoroflumazenil (FFMZ) has been developed to overcome ¹¹C's short half-life. ¹⁸F-FFMZ shows high selective affinity and good pharmacodynamics, and is a promising PET agent with better central benzodiazepine receptor imaging capabilities. In an epileptic focus, because the GABA/benzodiazepine receptor amount is decreased, using ¹¹C-FMZ PET instead of ¹⁸F-FDG PET, restrict the foci better and may also help find lesions better than high resolution MR. GABA_A receptors are widely distributed in the cerebral cortex, and can be used as a viable neuronal marker. Therefore it can be used as a neuronal cell viability marker in cerebral ischemia. Also, GABA_A-receptors decrease in areas where neuronal plasticity develops, therefore, GABA imaging can be used to evaluate plasticity. Besides these usages, GABA receptors are related with psychological diseases, especially depression and schizophrenia as well as cerebral palsy, a motor-related disorder, so further in-depth studies are needed for these areas. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):166-171)

Key Words : GABA, GABA receptor, flumazenil, epilepsy

서 론

최근 GABA의 역할에 관한 관심이 증가하며 GABA 수용체에 관한 subtype과 기능이 밝혀짐에 따라 많은 연구 결과가 발표되고 있다. 핵의학에서는 GABA_A 수용체에 결합하는 화합물인 flumazenil (FMZ)을 이용하여 단일광자 단층촬영 뿐만 아니라 양전자 방출단층촬영으로 간질에서 진단에 이용되고 있다. 이에 GABA의 역할과 GABA 수용체에 관한 기초 지식과 핵의학 분야에서의 응용 분야를 간략히 소개하고자 한다.

GABA와 GABA 수용체

γ -Aminobutyric acid(GABA)는 억제 기능을 담당하는 신경전달물질로 알려져 있으며 주로 다른 신경세포나 축삭돌기의 근위부와 시냅스를 이루며 억제역할을 하는 사이신경세포(interneuron)에 주로 존재한다.

GABA의 전구물질은 글루탐산(glutamic acid)으로 글루탐산탈수소효소(glutamic acid decarboxylase)에 의해 GABA로 만들어 진다. 이렇게 만들어진 GABA는 시냅스전부 신경말단의 시냅스소포에 모였다가 탈분극 신호에 의해 시냅스간극으로 방출된다. 방출된 GABA는 시냅스후막의 GABA 수용체에 결합을 하거나, 다시 시냅스전부나 아교세포(astrocyte)로 GABA-전달체(GABA transporter)에 의해 재섭취되어 GABA-아미노전이효소(GABA-Transaminase)에 의해 succinic semialdehyde로 대사되어 Krebs cycle로 들어가게 된다. GABA의 작용은 억제성 신경전달 물질로 알려

- **Received:** 2007. 4. 19. • **Accepted:** 2007. 4. 23.
- Address for reprints: Jong Doo Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemum-gu, Seoul 120-753, Korea
Tel: 82-2-2228-2366, Fax: 82-2-393-3035
E-mail: jdlee@yumc.yonsei.ac.kr

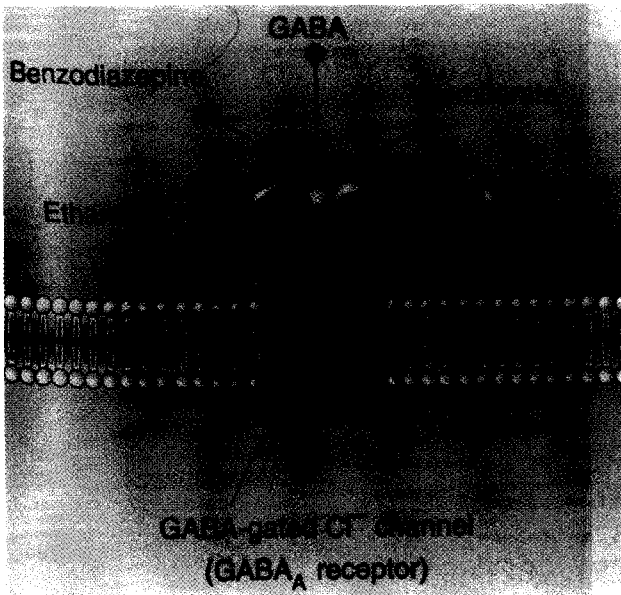


Fig 1. GABA_A 수용체와 결합하는 물질들.

져 있으나 태생기에는 뇌의 성장(maturation and proliferation)과 신경세포의 이동(migration)에 관여하게 된다.¹⁾

GABA의 작용을 매개하는 GABA 수용체에는 GABA_A 수용체와 GABA_B 수용체가 있는데, GABA_A 수용체는 리간드 이온통로(ligand gated ion channel)로써 빠른 반응을 매개하며, 대부분 postsynaptic receptor로 작용하나 GABA_B 수용체는 G-단백을 통하여 느린 반응을 매개하고^{2,3)} 이는 주

로 Glutamatergic 뉴런의 presynaptic 수용체로서 글루탐산의 배출을 억제함으로써 흥분 기능(excitatory function)을 억제하는 기능을 갖는다. 또한 GABA_C 수용체도 최근 발견되었다.

GABA_A 수용체는 다섯개의 단백 subunit으로 구성되며, GABA가 결합하면 구조의 변화를 통해 주로 염소이온을 세포내로 유입시킨다. GABA_A 수용체를 이루는 subunit으로는 α , β , γ , δ 그리고 ρ 가 밝혀졌으며, GABA_A 수용체는 적어도 한 개 이상의 α , β , γ subunit을 포함한다. GABA는 β subunit에 결합하여 이온통로를 여는 작용을 나타내는데, 벤조다이아제핀의 결합부위는 α subunit에 있어 이온통로가 열리는 횟수를 증가시켜 시냅스후막을 과분극시킴으로써 신경전달을 억제하는 역할을 한다. 또한 GABA_A 수용체는 벤조다이아제핀 이외에 알코올, barbiturate, neurosteroid 등 과도 결합한다.(Fig. 1)

현재로는 α 6종, β 3종, γ 3종, δ 1종, 그리고 2종의 ρ subunit 아형들이 존재하며,^{4,5)} 뇌 안에서 위치에 따라 다양한 조합으로 GABA_A 수용체를 구성하는데 이 때문에 같은 GABA_A 수용체라 하더라도 벤조다이아제핀 결합에 의해 다양한 작용(agonist, antagonist, inverse agonist)을 보이게 된다.

GABA가 GABA_A 수용체에 결합하면 뇌의 성장 후에는 주로 억제 기능을 담당하게 되지만 뇌 발달 기간, 특히 태생기에는 이와는 반대로 흥분(excitation)기능을 하게된다. 이

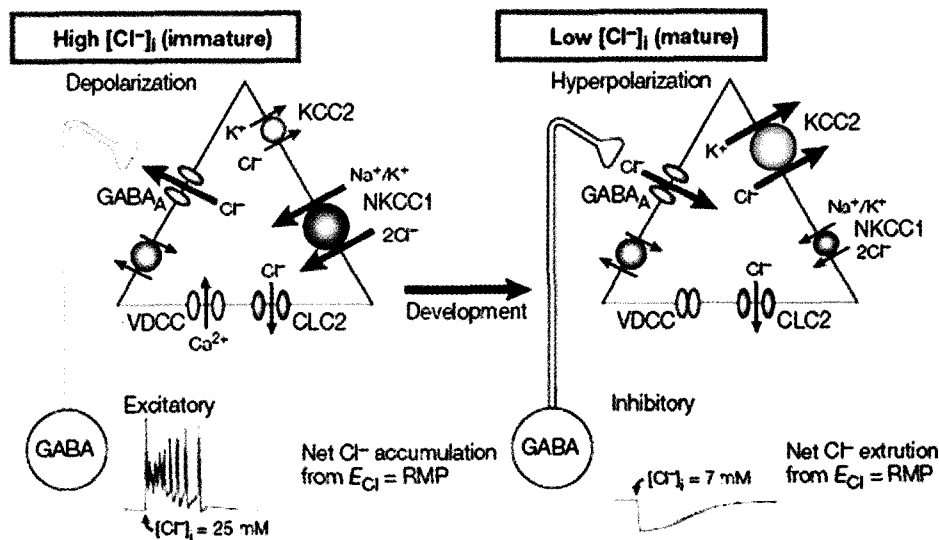


Fig 2. GABA 수용체의 뉴런 maturation에 따른 기능 변화. KCC2의 발현이 태생기에는 적기 때문에 세포 내 염소 이온 농도가 높아 염소이온을 세포 밖으로 배출하는 기능을 수행하고, 발달이 완료된 후에는 KCC2가 발현이 증가되고 기능이 원활하므로 세포 내 염소 이온을 안으로 들어오게 하는 역할을 한다. 그러므로 태생기와 발달 완료된 후의 뇌에서의 GABA 및 GABA 수용체의 역할은 반대로 나타나게 된다.

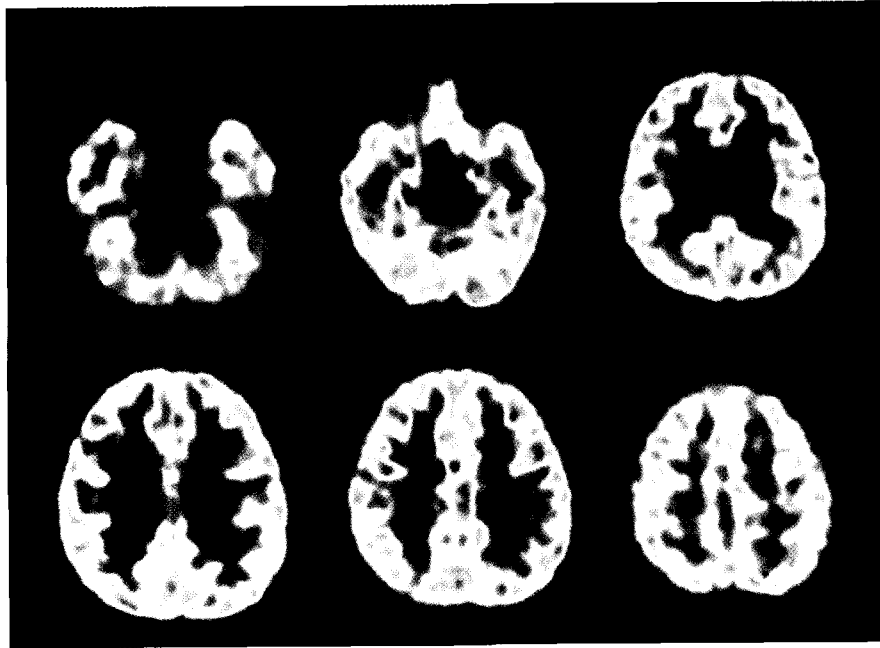


Fig 3. ¹⁸F-fluoroflumazenil로 촬영한 정상인의 GABA_A 수용체의 분포.

는 충분히 발달되지 않은 뉴런에서의 세포내 염소이온 농도가 높아 오히려 GABA가 수용체에 결합하면 세포내 염소이온을 세포 밖으로 내보내고, (Fig. 2)⁶⁾ 또한 NMDA 수용체를 막고 있는 마그네슘을 밀어내며 voltage dependent calcium channel을 통하여 칼슘 이온을 세포 내로 유입시킴으로 탈분극화를 시키게 된다.⁷⁾

GABA_A 수용체의 분포는 대개 대뇌 피질 및 소뇌에 약간의 정도 차이는 있으나 비교적 균일하게 분포하고 있으나 시상, 기저핵, 뇌간에는 낮은 분포를 보인다. (Fig. 3)

또한 수용체의 발현은 태생기에 일찍 발현하여 2세에 가장 높은 발현을 보이다가 나이가 들어감에 따라 점차 수가 감소하게 된다.⁸⁾

GABA 수용체 결합물질

GABA_A 수용체를 이루는 α subunit의 아형들 중 α_1 , α_2 , α_3 , α_5 이 구성에 포함된 GABA_A는 뇌안에 가장 많이 존재한다.⁹⁾ 이 α subunit의 아형들은 벤조디아제핀에 대한 결합부위를 갖고 있는데, 벤조디아제핀을 약간 변형시킨 flumazenil(FMZ)은 GABA_A 수용체에서 선택적이고 가역적으로 결합하는 길항제로 작용한다. 이에 ¹¹C로 표지한 ¹¹C-flumazenil(FMZ)이 가장 먼저 개발되어 GABA_A 수용체를 영상화에 이용되었으며 또한 가장 많은 연구가 이루어졌다. FMZ가 결합하는 α subunit들은 대부분의 신경세포

에 존재하므로 어떤 면에서는 ¹¹C-FMZ이 신경세포의 표지자로 이용할 수도 있겠다.

¹¹C-FMZ는 뇌안에서 대사되지 않으며, 극성대사물이 뇌혈류장벽을 통과하지 않고, 적절한 동역학을 보이며, 비특이적 결합이 비교적 적어 PET 추적자로 적합한 성질을 갖고 있다.

하지만 20분이라는 ¹¹C의 짧은 반감기 때문에 사이클로트론이 없는 병원에서는 ¹¹C-FMZ의 사용을 할 수 없었으나 최근에 FMZ의 유도체를 비교적 반감기가 긴 ¹⁸F으로 표지한 5-(2'-¹⁸F-fluoroethyl)flumazenil (FEFMZ)가 개발되었다. ¹¹C-FMZ과 비교할 때 GABA 수용체에 대한 친화도가 낮으며, 생체내 대사 및 분포동역학이 빠른 단점이 있으나, 정상인과 간질 환자를 대상으로 한 실험에서 ¹¹C-FMZ와 같은 분포를 보여주었다.^{10,11)}

그러나 ¹⁸F-FEFMZ의 경우 제조과정이 복잡하고 시간이 오래 걸리는 단점이 있어 보다 간단한 합성과정으로 얻을 수 있는 새로운 유도물질인 2'-[¹⁸F]fluoroflumazenil(FFMZ)이 개발되었는데,¹²⁾ ¹⁸F-FFMZ는 ¹⁸F-FEFMZ과 비교할 때 FMZ의 구조와 더 유사하기 때문에 GABA_A 수용체에 보다 높은 친화도를 보인다. 또한 친수성 물질로 대사되는 ¹¹C-FMZ 및 ¹⁸F-FEFMZ과 비교할 때 뇌 밖으로 확산되어 나올 수 있는 ¹⁸F-fluoroethanol로 대사되는 ¹⁸F-FFMZ는 비특이적인 뇌내축적이 적어 보다 정확한 GABA 수용체 영상을 얻을 수 있다.¹³⁾ 이러한 장점들로 ¹⁸F-FFMZ는 향후

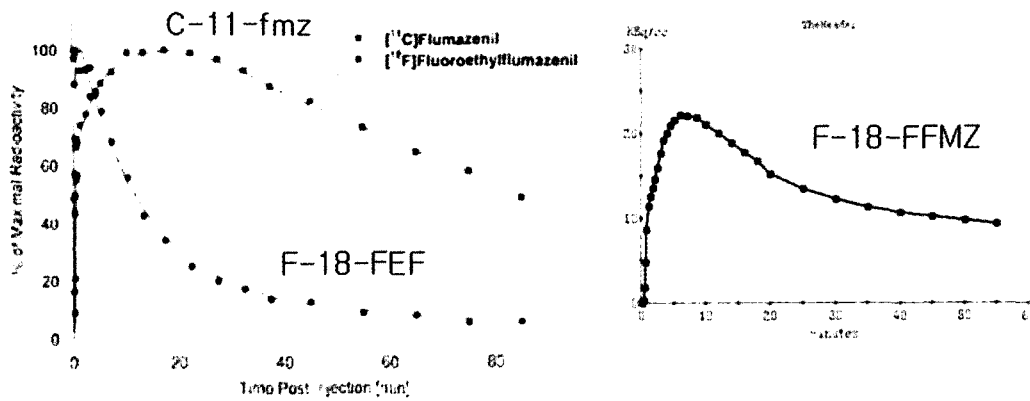


Fig 4. 각 벤조다이아제핀 동위원소 화합물들의 약물동태. ¹⁸F-FFMZ의 약물동태는 ¹¹C-FMZ와 유사하며 ¹⁸F-FEF보다 세포내 축적이 많아 장점으로 생각된다.

GABA 수용체 영상에 보다 널리 쓰일 것으로 기대되고 있다.(Fig. 4)

SPECT영상화를 위해서 ¹²³I-Imazenil(IMZ)가 개발되어 이용되었는데, 이전의 보고에서는 SPECT의 해상도의 한계 때문에 간질환자의 임상적용에 있어 다양한 결과를 보였었다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 그러나 최근에 보다 우수한 공간해상도를 지닌 SPECT 기기로 시행한 보고에서는 FDG-PET과 IMP-SPECT와 비교하여 보다 병변을 잘 찾아낼 수 있다고 하며,¹⁷⁾ 이러한 고해상도 SPECT의 보급이 벤조다이아제핀 수용체 영상에 역할을 할 것으로 기대된다.

간질과 GABA 수용체 영상

γ -Aminobutyric GABA는 신경흥분을 조절하는 억제성 작용을 하는데, GABA의 합성에 장애가 있거나 GABA 수용체에 이상 때문에 GABA가 작용하지 못하게 되면 신경 흥분과 억제의 균형이 이루어지지 않아 발작이 일어난다.

측두엽간질의 경우 해마의 치아이랑에 있는 hilar cell의 감소가 특징적인 병리소견인데, hilar cell을 구성하고 있는 신경흥분작용의 mossy cell과 억제작용을 하는 사이신경세포의 변화에 의해 암몬각의 신경세포에 증가된 흥분이 전달되어 간질이 일어나는 것으로 생각되며,¹⁸⁾ Ratzliff등은 GABA 수용체를 발현하는 사이신경세포를 선택적으로 파괴함으로써 치아이랑의 신경흥분을 유발할 수 있음을 보였다.¹⁹⁾ 그러므로 간질병소에 GABA/벤조다이아제핀 수용체의 양이 감소가 예상 되는데,^{20,21)} 이는 GABA/벤조다이아제핀 수용체에 결합하는 방사성물질을 이용하여 영상화하는 연구가 발표되었다.^{22,23)} 국소간질의 원발부위를 찾기 위해서 여러 저자들이 ¹⁸F-FDG PET과 비교한 결과를 발표하였는

데, ¹⁸F로 영상화한 당대사는 보다 넓은 부위에서 감소되는데 비해, 벤조다이아제핀 수용체 결합은 그보다 더 국소적으로 나타났다고 보고 되었다.^{22,24,25)}

수술계획을 위해 시행하는 검사는 가능한 병변을 국소화할 수 있어야 하므로 수술을 위한 목적으로는 ¹¹C-FMZ PET이 적합한 검사로 생각할 수 있다.²⁶⁾ 또한, ¹¹C-FMZ PET은 고해상도 MRI에서 찾아낼 수 없는 병변을 발견하는데도 유용할 수 있다. 그러나 최근 보고에 의하면 측두엽의 간질 병소 발견은 FDG-PET과 비하여 크게 나가지 않았다.²⁷⁾ 그 이유는 측두엽 간질의 원인에 대한 고찰이 필요하다. 측두엽 간질의 원인으로서는 세가지 가설이 있다.(Fig. 5)¹⁸⁾

- (a) Cell loss-induced sprouting hypothesis
- (b) Dormant basket cell hypothesis
- (c) Irritable mossy cell hypothesis

이 중에서 dormant basket cell hypothesis에서는 억제성 뉴런인 basket cell이 감소되어 GABA_A 수용체 감소가 예상된다. 그 이외에 Mossy cell의 흥분 발작이나 sprouting인 경우 수용체의 변화는 예측하기 어렵다. 그러므로 이러한 원인과 수용체 발현 및 수용체 영상의 결과가 달라질 수 있을 것으로 예상되며 이에 관한 연구가 필요하다.

또한 간질의 일차적 유발부위에서 전파된 이차적 간질유발부위에서도 ¹¹C-FMZ의 감소된 결합을 보일 수 있다.²⁸⁾ 원발병소를 수술적으로 제거한 경우 이차적 간질유발부위는 가역적으로 호전될 수 있으나, 간질의 이환기간이 길었던 경우 이차적 간질유발부위는 비가역적인 변화를 일으키게 되어 원발병소의 수술적 제거 이후에도 나쁜 예후를 보일 수 있게 되는데,^{29,30)} ¹¹C-FMZ PET은 이러한 이차적 간질유발부위들을 영상화하고 간질의 수술전 평가에 중요한 역할을 할 수 있겠다.³¹⁾

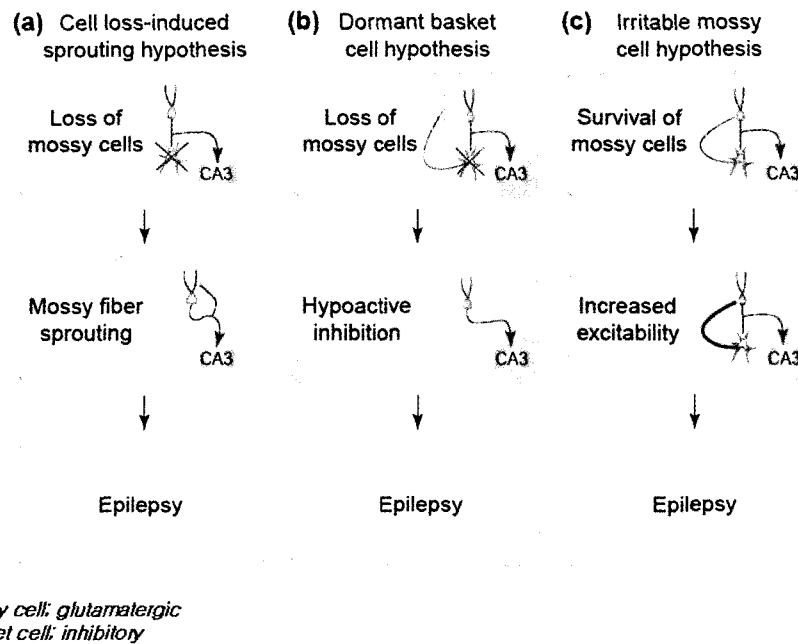


Fig 5. Temporal epilepsy원인 가설.

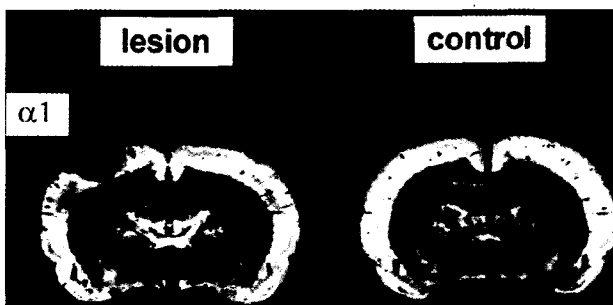


Fig 6. 국소 뇌 손상을 일으킨 후 GABA_A 수용체 변역 염색상 병변 주위에 가소성에 의하여 수용체가 감소한 양상(화살표).

짧은 동위원소의 반감기 때문에 사용에 제한이 있는 ¹¹C-FMZ 대신 반감기가 긴 ¹⁸F로 표지한 ¹⁸F-FEFMZ를 두 명의 내측두엽 간질환자에 대해 시행한 보고에서 ¹¹C-FMZ와 같은 분포를 보여주어 앞으로 간질환자의 GABA 수용체 영상이 보다 널리 보급될 것으로 기대되고 있다.¹¹⁾

뇌졸중과 GABA 수용체 영상

뇌졸중에서도 GABA 수용체 영상이 이용될 수 있다. GABA_A 수용체는 대뇌 피질에 넓게 분포하고 있으므로 허혈성 뇌손상 후에 살아 있는 뉴런을 평가하는데 사용된다. 즉, 혈류나 포도당 대사가 감소하였다더라도 뉴런이 손상되지 않았으면 GABA_A 수용체 영상에서 정상으로 나타나 뇌세포

손상 유무를 판단하는데 유용하게 사용될 수 있다.³²⁾ 허혈성 뇌손상이 일어나면 glutamate뿐만 아니라 GABA의 방출도 증가하게 되며 이차적으로 수용체는 감소하게 된다.³³⁾ 또한 뉴런의 손상 여부보다도 신경 가소성(plasticity)을 평가하는데 중요한 역할을 하게 된다. 재활 치료 후 병변 주위(perilesional) 혹은 반대 측 대뇌 부위의 가소성이 발달된 부위에 수용체가 감소하게 된다.(Fig. 6)³⁴⁾ 그러므로 뇌졸중 환자에서 가소성을 fMRI나 기타 검사로 관찰하고 수용체 영상과 같이 분석하면 좋은 연구가 될 것으로 기대된다.

이상 열거한 질환 이외에도 정신질환, 특히 우울증, 정신분열증 과 운동장애인 뇌성마비에 관하여도 관련성이 있으므로 심도 있는 연구가 필요하다.

References

- Owens DF, Kriegstein AR. Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:715-27.
- Bormann J. Electrophysiology of GABA_A and GABA_B receptor subtypes. *Trends Neurosci* 1988;11:112-6.
- Kaila K. Ionic basis of GABA_A receptor channel function in the nervous system. *Prog Neurobiol* 1994;42:489-537.
- Macdonald RL, Olsen RW. GABA_A receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:569-602.
- Mehta AK, Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:196-217.
- Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the

- nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:728-39.
7. Gaiarsa JL, Caillard O, Ben-Ari Y. Long-term plasticity at GABAergic and glycinergic synapses: mechanisms and functional significance. *Trends Neurosci* 2002;25:564-70.
 8. Chugani DC, Muzik O, Juhasz C, Janisse JJ, Ager J, Chugani HT. Postnatal maturation of human GABA_A receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol* 2001;49:618-26.
 9. Olsen RW, McCabe RT, Wamsley JK. GABA_A receptor subtypes: autoradiographic comparison of GABA, benzodiazepine, and convulsant binding sites in the rat central nervous system. *J Chem Neuroanat* 1990;3:59-76.
 10. Grunder G, Siessmeier T, Lange-Asschenfeldt C, Vernaleken I, Buchholz HG, Stoeter P, et al. [¹⁸F]Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1463-70.
 11. Leveque P, Sanabria-Bohorquez S, Bol A, De Volder A, Labar D, Van Rijckevorsel K, et al. Quantification of human brain benzodiazepine receptors using [¹⁸F]fluoroethylflumazenil: a first report in volunteers and epileptic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1630-6.
 12. Yoon YH, Jeong JM, Kim HW, Hong SH, Lee YS, Kil HS, et al. Novel one-pot one-step synthesis of 2'-[¹⁸F]fluoroflumazenil (FFMZ) for benzodiazepine receptor imaging. *Nucl Med Biol* 2003;30:521-7.
 13. Chang YS, Jeong JM, Yoon YH, Kang WJ, Lee SJ, Lee DS, et al. Biological properties of 2'-[¹⁸F]fluoroflumazenil for central benzodiazepine receptor imaging. *Nucl Med Biol* 2005;32:263-8.
 14. Jibiki I, Kubota T, Fujimoto K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K. Regional relationships between focal hypofixation images in 123I-IMP single photon emission computed tomography and epileptic EEG foci in interictal periods in patients with partial epilepsy. *Eur Neurol* 1991;31:360-5.
 15. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:26-30.
 16. Tatsu Y, Nishigaki H, Adachi I, Matsuoka T, Ashina K, Hiraishi K, et al. [A comparison among 123I-IMP SPECT, EEG and MRI in patients with temporal lobe epilepsy]. *Kaku Igaku* 1994;31:1077-84.
 17. Kaneko K, Sasaki M, Morioka T, Koga H, Abe K, Sawamoto H, et al. Pre-surgical identification of epileptogenic areas in temporal lobe epilepsy by 123I-iomazenil SPECT: a comparison with IMP SPECT and FDG PET. *Nucl Med Commun* 2006;27:893-9.
 18. Ratzliff AH, Santhakumar V, Howard A, Soltesz I. Mossy cells in epilepsy: rigor mortis or vigor mortis? *Trends Neurosci* 2002;25:140-4.
 19. Ratzliff AH, Howard AL, Santhakumar V, Osapay I, Soltesz I. Rapid deletion of mossy cells does not result in a hyperexcitable dentate gyrus: implications for epileptogenesis. *J Neurosci* 2004;24:2259-69.
 20. McDonald JW, Garofalo EA, Hood T, Sackellares JC, Gilman S, McKeever PE, et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991;29:529-41.
 21. Olsen RW, Bureau M, Houser CR, Delgado-Escueta AV, Richards JG, Mohler H. GABA/benzodiazepine receptors in human focal epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;8:383-91.
 22. Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, Gilman S, Koeppel RA, Brunberg JA, et al. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:1998-2006.
 23. Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L. In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988;2:863-6.
 24. Savic I, Ingvar M, Stone-Elander S. Comparison of [¹¹C]flumazenil and [¹⁸F]FDG as PET markers of epileptic foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:615-21.
 25. Szelies B, Weber-Luxemburger G, Pawlik G, Kessler J, Holthoff V, Mielke R, et al. MRI-guided flumazenil- and FDG-PET in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 1996;3:109-18.
 26. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Shah J, Watson C, et al. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2001;56:1650-8.
 27. Goethals I, Van de Wiele C, Boon P, Dierckx R. Is central benzodiazepine receptor imaging useful for the identification of epileptogenic foci in localization-related epilepsies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:325-8.
 28. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology* 2000;55:825-35.
 29. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 1985;42:318-35.
 30. Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol* 1989;6:227-75.
 31. Sood S, Chugani HT. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006;22:810-20.
 32. Yamauchi H, Kudoh T, Kishibe Y, Iwasaki J, Kagawa S. Selective neuronal damage and borderzone infarction in carotid artery occlusive disease: a 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2005;46:1973-9.
 33. Schwartz-Bloom RD, Sah R. gamma-Aminobutyric acid(A) neurotransmission and cerebral ischemia. *J Neurochem* 2001;77:353-71.
 34. Neumann-Haefelin T, Bosse F, Redecker C, Muller HW, Witte OW. Upregulation of GABA_A-receptor alpha1- and alpha2-subunit mRNAs following ischemic cortical lesions in rats. *Brain Res* 1999;816:234-7.