

흰쥐 해마 절편에서 산소고갈에 의한 [³H]-5-hydroxytryptamine 유리변동에 미치는 포도당고갈의 영향

이 경 은

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

The Effect of Glucose Deprivation on the Oxygen Deprivation-induced Changes of [³H]-5-hydroxytryptamine Release in Rat Hippocampal Slices

Kyungeun Lee

Department of pharmacology, Ewha Womans University College of Medicine

(Received May 24, 1998)

(Accepted September 3, 1998)

ABSTRACT : During cerebral ischemia two important factors such as hypoxia and reduction of glucose can act as modulating stressor affecting the release of amine neurotransmitters including 5-hydroxytryptamine (5-HT). This study was performed to investigate the effect of glucose deprivation on the oxygen deprivation-induced changes of [³H]-5-HT release in the rat hippocampal slices. Experimental groups were divided into 4 groups for this study : normoxic/normoglycemic group, oxygen-deprived group, glucose-deprived group, and oxygen/glucose-deprived group. The hippocampus of rat brain was sliced by 400 μ m thickness with manual chopper. After 30 minutes preincubation in the normal buffer, the slices were incubated for 20 min in buffer containing [³H]-5-HT (0.1 M, 74 μ Ci) for uptake. To measure the release of [³H]-5-HT into the buffer, the incubation medium was drained off and refilled with fresh buffer every ten minutes through a sequence of 14 tubes. Oxygen deprivation by gassing with 95% N₂/5% CO₂ and/or glucose deprivation was done in the 6th and 7th tube. The radioactivities in each buffer and the tissue were counted using scintillation counter. The results were expressed as fractional release. When slices were exposed to oxygen-deprived media for 20 min, the diminution followed by the rebound release of [³H]-5-HT was observed during the post-oxygen deprived period. However, glucose deprivation or oxygen/glucose deprivation markedly increased the release of [³H]-5-HT, which was opposite to the pattern observed in oxygen-deprived group. These results suggested that oxygen deprivation itself inhibits [³H]-5-HT release in rat hippocampal slices during oxygen-deprived period, but additional glucose deprivation convert the inhibitory response to increase of [³H]-5-HT release.

Key Words : Oxygen deprivation, Glucose deprivation, 5-Hydroxytryptamine, Hippocampal slice

I. 서 론

정상적인 뇌기능이 유지되기 위해서는 적절한 혈액 공급이 필수적이다. 정상 성인은 조직에서 필요로 하는 산소 및 포도당을 충분히 공급하고 세포의 구조를 유지하기 위하여 53 ml/100 g/min의 뇌혈류량이 필요하다(Kety와 Schmidt, 1948). 만일 뇌혈류량이 15~18 ml/100 g/min으로 감소되면 신경접합부에서 신경 자극이 완전히 전달되지 못하여 특징적인 isoelectric EEG가 나타나지만(Kety와 Schmidt, 1948) 혈액 공급이 상당히 감소된 상태임에도 불구하고 세포자체의 기능은

어느 정도 유지된다. 그러나 뇌혈류량이 10 ml/100 g/min으로 감소하게 되면 전해질 평형장애를 초래하여 세포외 칼륨증가 및 세포내 칼슘증가를 일으키게 되고 세포의 신진대사 장애로 유리지방산 증가, ATP 감소 및 유산(lactic acid)함량이 증가되어 세포내 산증 및 세포 부종을 나타내게 되며 심한 경우에는 뇌세포의 괴사까지 초래되게 된다(Sieber와 Traystman, 1992).

뇌허혈에 의한 이러한 이온 및 대사장애는 결국 뇌기능 저하를 일으키고 따라서 뇌조직내 신경전달 물질 즉, norepinephrine, dopamine 및 5-hydroxytryptamine(5-HT) 등의 함량 및 대사변동을 나타내게 된다. 흰쥐 양측 총

경동맥 부분 절찰을 이용한 실험에서(박용기 등, 1992) 3시간 허혈은 전두피질(frontal cortex)의 5-HT, 선조체(corpus striatum)의 dopamine 및 전두피질, 해마(hippocampus) 및 시상(thalamus)의 norepinephrine 변환을 증가를 나타낸다고 보고하였으며 한편 흰쥐 해마 절편을 이용한 실험에서(황성희 등, 1994; 이경은 등, 1997) 20분간의 산소고갈은 [3 H]-5-HT 유리감소를 일으킨다고 하였다.

허혈성 뇌손상에 관계되는 중요 인자로 산소 및 혈중 포도당 농도를 들 수 있다. 저산소증이란 조직으로 충분한 혈액 관류량이 유지됨에도 불구하고 산소공급이 생리적 수준(95% O₂ / 5% CO₂) 이하일 때를 말하며 저혈당증이란 성인 혈당이 50 mg/dl(2.8 mmol/L) 이하, 소아 혈당이 30 mg/dl(1.7 mmol/L) 이하 일때로 정의된다(Wieloch, 1985; Simon 등, 1986; Sieber와 Traystmarn, 1992). 허혈은 산소부족과 더불어 혈당 감소도 함께 유발되는 생체 내 현상이므로 허혈성 뇌손상 기전을 연구하기 위해서는 이 두가지 요소가 모두 고려되어야 할 것으로 생각된다. 그러나 현재까지 연구된 대부분의 생체의 실험은 허혈의 두 요소 중에서 산소부족시에 초래되는 신경손상 및 그 기전에 관한 것이 대부분이었다.

따라서 이번 연구는 뇌허혈에 매우 민감한 해마조직을(Brierley와 Graham, 1984) 이용하여 산소 및/또는 포도당고갈 상태에서 나타나는 [3 H]-5-HT 유리변동 양상을 관찰하여 뇌허혈시 저산소 상태에 미치는 혈중 포도당 농도의 영향을 규명하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험군

실험동물로는 실험실 환경에 일주일 이상 적응시킨 몸무게 200 g 안팎의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 사용하였으며, 실험군은 대조군, 산소고갈군, 포도당고갈군 및 산소/포도당 동시고갈군으로 나누었다.

2. 해마절편 제작

실험동물을 단두하여 희생시키고 재빨리 뇌를 적출하여 얼음 위에서 해마 전부위를 구한 뒤 차가운 영양액(2~4°C, 95% O₂/5% CO₂)을 적신 여과지 위에 면도날이 달린 작두(Stoelting Co., Wood Dale, IL)를 중력을 이용하여 400 μ m 두께로 잘라주어 가로방향의 해마 연속 절편을 얻었다. 영양액으로는 124 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1.25 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 10 mM glucose 용액을 사용하였다.

Mg²⁺이 허혈성 흥분독성(excitotoxicity)의 작용을 방해하므로 전 실험이 진행되는 동안 영양액내에 Mg²⁺을 첨가하지 않았으며 5-HT가 대사되는 것을 방지하기 위하여 monoamine oxidase 억제제인 nialamide(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA)를 12.5 μ M 농도로 영양액 내에 첨가시켰다.

3. 산소 또는 포도당 고갈 유도 및 사용약물

해마 절편들을 영양액(95% O₂ / 5% CO₂)에 담근 뒤 37°C를 유지하면서 30분간 흔들기 수조(shaking water bath) 내에서 해마 절편이 가볍게 흔들리도록 방치하여 조직을 안정시켰다. 30분 후 0.1 μ M의 [3 H]-5-HT (74 μ Ci, Amersham International plc., Buckinghamshire, England)가 첨가된 영양액으로 갈아주고 20분간 방치하여 조직으로 [3 H]-5-HT가 흡수되도록 하였다. 20분 후 영양액을 버리고 동일한 영양액으로 씻어준 후 해마절편들을 무작위로 각각 1.5 ml의 영양액이 든 vial에 나누어 담았다. 유리되어 나온 [3 H]-5-HT가 재 흡수되는 것을 방지하기 위하여 이때부터 사용되는 영양액에는 5-HT 흡수억제제인 zimelidine(Research Biochemical Incorporated, Natick, MA, USA)을 10 μ M 농도로 첨가하였고 이후 140분간 매 10분마다 반복해서 영양액을 갈아주며 실험을 시행하였다. 산소 또는 포도당 고갈은 60분째 및 70분째에 실시하였는데 산소고갈은 95% O₂/5% CO₂(용존산소: 20 ppm 이상) 대신에 95% N₂/5% CO₂(용존산소: 3 ppm 이하)로 포화된 영양액을 사용하여 유도하였으며 포도당 고갈은 정상 영양액(10 mM 포도당)을 포도당이 함유되지 않은 영양액(0 mM)으로 대체하여 유도하였다.

4. 방사능 측정

실험종료까지 해마절편에 잔존하는 [3 H]-5-HT의 방사능과 해마절편으로부터 140분간 유리된 [3 H]-5-HT의 방사능을 모두 측정하였다. 즉, 실험이 끝난 조직은 1 ml의 조직용해제(Soluen 100, Packard Instrument Company Inc., Downers Grove, IL, USA)에 40분 노출시켜 조직을 완전히 녹인 후 100 μ l의 1 N HCl를 첨가하여 조직용해제를 중화시키고 이중 100 μ l를 취하여 5 ml의 liquid scintillation cocktail(Safe fluor S, Lumac, Netherlands)이 든 scintillation vial(Wheaton Instrument Company Inc., Downers Grove, IL, USA)에 옮겨 잘 흔들어 준 후 liquid scintillation counter(Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA, USA)로 방사능을 측정하였다. 또

한 각각의 vial에서 얻은 1.5 ml의 영양액 중 750 μ l를 취하여 역시 5 ml의 liquid scintillation cocktail을 넣어 주고 방사능을 측정하였다.

5. 통계학적 분석

주어진 10분마다 영양액으로 [³H]-5-HT가 유리되어 조직에 존재하는 [³H]-5-HT 방사능이 변동되므로 각 시간별 분획유리(fractional release)된 [³H]-5-HT 방사능 양을 구하였다.

$$\begin{aligned} \text{각 시간별 조직존재} &= \frac{\text{cpm(시간별 유리)}}{\text{cpm(시간별 조직존재)}} \times 100 \\ &= \frac{\text{cpm(시간별 유리)}}{\text{cpm(최종 조직존재) + cpm(총 시간 유리합)}} \times 100 \end{aligned}$$

cpm(시간별 유리): 각 시간동안 영양액으로 유리된 [³H]-5-HT 방사능

cpm(시간별 조직존재): 각 시간마다 조직에 존재할 것으로 추정되는 [³H]-5-HT 방사능

cpm(최종 조직 존재): 140분간의 실험 종료 후 조직에 잔존하는 [³H]-5-HT 방사능

cpm(총 시간 유리합): 각 시간동안 그리고 그 이후부터 실험 종료시까지 유리된 [³H]-5-HT 방사능의 총합
 얻은 실험자료는 평균±표준오차로 표시하였으며, 실험군간의 변화양상을 비교하기 위하여 분산분석(analysis of variance)을 이용하였고, 각 군간의 차이는 Dunnett법(P<0.05)으로 비교하였다.

III. 결 과

1. 정상 해마절편의 [³H]-5-HT 유리

정상 영양액 내에서 해마절편은 자발적으로 [³H]-5-HT를 유리하는데, 첫 10분간은 60.3±2.6%가 유리되었고 점차적으로 감소되어 140분째에는 7.9±0.7%가 유리되었다(n=10). 대부분의 실험군에서 실험시작 후 50분경부터 [³H]-5-HT 유리가 비교적 일정하게 유지된다고 생각하여(Fig. 1) 60~70분째에 20분간 산소 또는 포도당을 고갈시킨 영양액을 노출시켰으며 이후의 자료는 50분째 유리량을 기준, 즉 100%로 하여 상대적인 %로 표시하였다.

2. 산소고갈군(OD)의 [³H]-5-HT 유리변동

20분간 산소고갈 영양액 노출시, 20분째(70분)

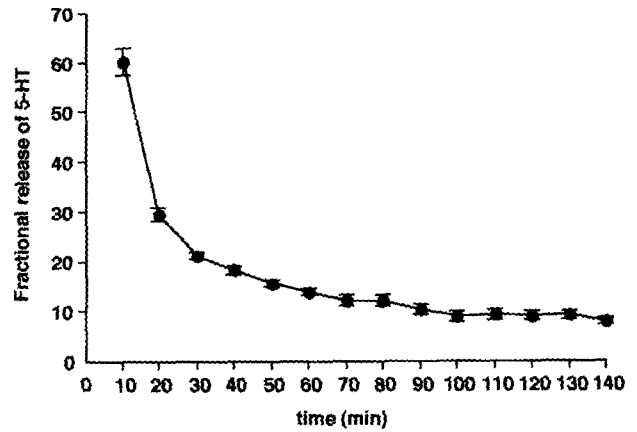


Fig. 1. Spontaneous release of ³H-5-hydroxytryptamine from the rat hippocampal slices. Each point is mean±S.E. expressed as fraction of the total amount of radioactivity present in the rat hippocampal slices.

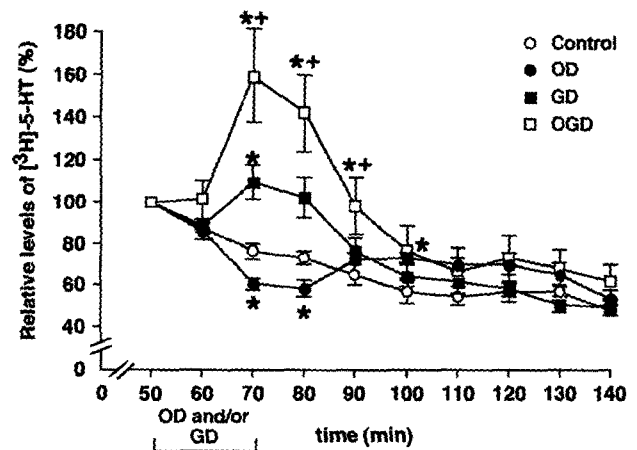


Fig. 2. Oxygen and/or glucose deprivation-induced changes of ³H-5-hydroxytryptamine release from the rat hippocampal slices. Oxygen deprivation (OD) was induced by aerating the incubation media with 95% N₂/5% CO₂ gas for 20 min. Glucose deprivation (GD) was induced by depleting glucose in the incubation medium for 20 min. Each point is mean±S.E. expressed as relative percent to the value of 0 min release. *P<0.05 compared to control, +P<0.05 compared to OD (Dunnett method for multiple comparisons was used).

는 60.7±2.5%(n=10)로 급격히 유리가 낮아져 대조군 76.2±3.6%에 비하여 20.3% 낮아졌다. 정상 영양액으로 바꾸어 준 후 대조군에 비하여 오히려 반동성으로 유리가 높아졌다(Fig. 2).

3. 포도당고갈군(GD)의 [³H]-5-HT 유리변동

20분간 포도당고갈 영양액에 노출시, 20분째(70분)에 [³H]-5-HT가 106.3±9.8%(n=10) 유리되어 대조군 76.2±3.6%에 비하여 39.5%가 높아졌다. 정상 영양액으로 바꾸어 준 후 서서히 증가폭이 둔화되어 실험끝

날 때까지 대조군과 유사한 유리 양상을 나타내었다 (Fig. 2).

4. 산소/포도당 동시고갈군(OGD)에서 [3 H]-5-HT 유리변동

20분간 산소/포도당 동시고갈 영양액에 노출시키면 첫 10분째 [3 H]-5-HT 유리가 $98.6 \pm 14.3\%$ (n=15)로 대조군 $88.0 \pm 1.5\%$ 에 비하여 높아지는 경향을 보였다. 이러한 유리증가는 더욱 심해져 20분째에는 $142.1 \pm 29.4\%$ 로 대조군 $76.2 \pm 3.6\%$ 에 비하여 현저히 유리가 높아졌고(86.5%) 정상영양액으로 바꾸어 준 80분에도 $136.5 \pm 26.5\%$ 가 유리되어 대조군 $76.4 \pm 4.0\%$ 에 비하여 유리가 78.7% 높아졌다(Fig. 2).

동시고갈군을 산소고갈군과 비교하면 산소고갈군에서는 산소고갈 동안 [3 H]-5-HT 유리가 낮아졌으나 동시고갈군에서는 오히려 크게 높아지는 양상을 나타내었고 정상 영양액으로 환원시 산소고갈군에서 반동성으로 유리가 높아진 것에 비하여 동시고갈군에서는 대조군과 차이를 나타내지 않았다. 동시고갈군과 포도당 고갈군의 [3 H]-5-HT의 유리는 그 양상이 유사하였으나 동시고갈군은 포도당 고갈군에 비하여 더욱 크게 유리가 높아졌으며 정상 영양액으로 환원한 30분 후부터는 두 군 모두 안정화되어 대조군과 유사한 유리를 나타내었다.

IV. 고 찰

5-hydroxytryptamine(5-HT)는 뇌허혈시에 유리되는 주요 신경전달물질의 하나로서 유리된 5-HT는 허혈 후 뇌손상의 예후에 깊은 관련을 가지고 있으며 특히 허혈성 조직의 부종 형성에 그 역할을 담당하고 있다(Kumami 등, 1990). 또한 흰쥐 양측 총 경동맥 부분 결찰을 이용한 실험에서(박용기 등, 1992) 5-HT가 민감하게 변동되는 것을 관찰하였으므로 이번 실험의 뇌기능변동의 표지인자로서 [3 H]-5-HT 유리를 사용하였다.

이전에 행해진 일련의 실험들(이경은 등, 1997; 황성희 등, 1994)에서와 마찬가지로 산소고갈시 [3 H]-5-HT 유리 감소가, 산소 재공급시 [3 H]-5-HT 유리의 반동성 증가를 나타내었다. 초기 저산소증에는 신경전달을 억제하여 뇌허혈에 대하여 신경보호작용을 나타내고자 하는 여러 기전이 존재한다. 뇌혈류가 25 ml/100 g/min 이하로 감소되면 ATP 합성은 정지되고 ATP 분해가 일어나 분해산물인 adenosine을 생성한다(Lipton과 Robacker, 1982; Dunwiddie와 Haas, 1985). Adenosine

은 억제성 신경전달물질로서 특히 흥분성 신경 말단에 분포하는 A₁ 수용체에 결합하여 신경흥분을 억제하고 흥분성 신경물질의 유리를 억제하여 흥분성 신경 독성에 대한 보호효과를 나타낸다(Goldberg 등, 1987; Evans 등, 1987). 또다른 보호기전으로 신경세포를 위시한 대부분의 세포에(Ashford 등, 1989) ATP-의존성 potassium통로가 존재하는데 이는 ATP 농도가 감소되는 경우에 개방되어 세포막을 과분극시키고 칼슘의 세포 내 유입을 억제시켜(Spruce 등, 1987) glutamate 및 5-HT를 비롯한 신경전달물질의 유리를 억제하여 허혈성 신경세포에 보호작용을 나타낼 수 있다(Ben-Ari 등, 1990). 따라서, 이번 실험에 나타난 산소고갈시 낮아진 [3 H]-5-HT 유리는 adenosine 또는 ATP-의존성-potassium 통로를 통하여 5-HT성 신경활성이 직접 억제되어 나타났거나 또는 이들 보호기전이 흥분성 신경전달물질을 억제하여 나타난 간접적인 결과로 해석된다.

그러나 정상 영양액으로 환원시에는 [3 H]-5-HT 유리가 반동성으로 높아졌는데 이는 adenosine의 분해산물인 xanthine 및 hypoxanthine 등이 재공급된 O₂와 작용하여 free radical을 생성함으로써 신경에 대하여 독작용을 나타내었기 때문이라고 생각된다(이경은 등, 1992). 산소결핍 후 신경접합부 활성화는 회복될 수 있으며 오히려 신경의 과다흥분이 나타날 수 있다. 흰쥐를 이용한 생체 내 실험에서 일시적인 뇌허혈 이후에 CA₁ 신경세포에서 자발적인 활성화전압 발생빈도가 증가되며(Chang 등, 1989) 해마절편을 이용한 실험에서도 산소결핍 후 CA₁ afferents를 전기자극하면 pyramidal neuron에서 epileptiform discharge가 나타난다(Schiff와 Somjen, 1985). 이러한 과다흥분은 아직 그 성격이 잘 규명되지 않았으나 pyramidal neuron의 흥분성 증가뿐 아니라(Anderson, 1960; Chang 등, 1989) 흥분성 신경전달 증가가 관여된다(Miyazaki 등, 1993). 그러나 이러한 pyramidal neuron의 흥분성 증가가 흥분성 그 자체의 증가인지 혹은 억제 감소(disinhibition) 때문인지는 분명하지 않다.

한편 Kang과 Ahn(1995)은 실험기간 전반에 걸쳐 포도당을 고갈시키면서 10분 또는 20분 동안 일시적으로 산소를 고갈시켰을 때 산소고갈동안 해마절편에서 [3 H]-5-HT 유리가 급격히 증가되었다는 보고를 하였다. 혈중 포도당은 ATP를 생성하므로 혈당이 정상적으로 공급되는 산소결핍시에는 creatine kinase에 의하여 정상 ATP의 95% 수준을 유지하며(Siesjo, 1992) adenosine을 생성할 수 있으나 혈당 부족시에는 에너지원으로 사용될 수 있는 포도당이 부족하므로 ATP의 급격한 감소와 더불어 adenosine 생성이 이루어지지 않아

홍분성 신경전달물질에 대한 adenosine의 억제성 신경 보호작용을 기대할 수 없을 것으로 생각된다. 따라서 이번 실험에서 포도당고갈 또는 산소/포도당 동시고갈 시, 산소고갈군에서 나타나던 [³H]-5-HT 유리저하 대신 오히려 급격히 [³H]-5-HT 유리가 높아진 것은 adenosine 보호작용이 나타나지 못하고 glutamate와 같은 홍분성 신경전달물질에 의한 홍분독성이 나타난 것으로 생각될 수 있다(Bosley 등, 1983; Sanberg 등, 1986; Szerb 및 O'Regan, 1987; Ikeda 등, 1989; Monyer 등, 1989; Papagapiou와 Auer, 1990; Katayama 등, 1991; Tasker 등, 1992).

참고문헌

- Andersen, P. (1960): Interhippocampal impulses. II. Apical dendritic activation of CA₁ neurons, *Acta. Physiol. Scand.*, **48**, 178-208.
- Ashford, M.L.J., Sturgess, N.L., Trout, N.J., Gardner, N.J. and Hales, C.N. (1989): Adenosine-5-triphosphate sensitive ion channels in neonatal rat cultured central neurons, *Pflugers Arch.*, **412**, 297-304.
- Ben-Ari, Y., Krnjevic, K. and Creper, V. (1990): Activators of ATP-sensitive K⁺-channels reduce anoxic depolarization in CA₃ hippocampal neurons, *Neuroscience*, **37**, 55-60.
- Bosley, T.M., Woodhams, P.L., Gordon, R.D. and Balazs, R. (1983): Effects of anoxia on the stimulated release of aminoacid neurotransmitters in the cerebellum in vitro, *J. Neurochem.*, **40**, 189-201.
- Brierley, J.B. and Graham, D.I. (1984): Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. In "Greenfield's Neuropathology", (Adams, J.H., Corsellis, J.A.N., Duchen, L.W., eds), (Edward Arnold, London), pp. 125-205.
- Chad, J.E., Stanford, I., Wheal, H., Williamson, R. and Woodhall, G. (1991): Dissociated neurons from adult rat hippocampus. In "Cellular neurobiology", (Chad, J., Wheal, H., eds), (IRL series, Oxford Press, Oxford, UK), pp. 20-23.
- Chang, H.S., Sasaki, T. and Kassell, N.F. (1989): Hippocampal unit activity after transient cerebral ischemia in rats, *Stroke*, **20**, 1051-1058.
- Choi, D.W. (1987): Ionic dependence of glutamate toxicity, *J. Neuroscienc.*, **7**, 369-379.
- Dunwiddie, T.V. and Haas, H.L. (1985): Adenosine increases synaptic facilitation in the in vitro rat hippocampus; evidence for a presynaptic site of action, *J. Physiol. Lond.*, **369**, 365-377.
- Evans, M.C. Swan, J.H. and Meldrum B.S. (1987): An adenosine analogue, 2-chloroadenosine, protects against long-term development of ischemic cell loss in the rat hippocampus, *Neuroscilett.*, **83**, 287-292.
- Goldberg, M.P., Weiss, J.H., Pham, P.C. and Choi, D.W. (1987): N-methyl-D-aspartate receptors mediate hypoxic neuronal injury in cortical culture, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **243**, 784-791.
- Ikeda, M., Nakazawa, T., Kouichi, A., Kaneko, T. and Yamatsu, K. (1989): Extracellular accumulation of glutamate in the hippocampus induced by ischemia is not a calcium dependent - in vivo and in vitro evidence, *Neurosci. Lett.*, **96**, 202-206.
- Kang, D.W. and Ahn, Y.S. (1995): Changes of 5-hydroxytryptamine release by different glucose concentration from hippocampal slices exposed to hypoxia, *Yonsei Medical Journal*, **36**, 271-277.
- Katayama, Y., Kawamata, T., Tamura, T., Hoyda, D. A., Becker, D.P. and Tsubokawa, T. (1991): Calcium-dependent glutamate release concomitant with massive potassium flux during cerebral ischemia in vivo, *Brain Res.*, **558**, 136-140.
- Kety, S.S. and Schmidt, F. (1948): The nitrous oxide method for the man; Theory, procedure and normal values, *J. Clin. Invest.*, **27**, 476-483.
- Kumami, K., Yamamoto, T., Villacara, A., Mrsulja, B.B. and Spatz, M. (1990): Ischemic cerebral edema; 5-HT receptors and the physical state of synaptosomal membranes, *Adv. Neurol.*, **52**, 47-56.
- Lipton, P. and Robacker, K. (1982): Adenosine may cause early inhibition of synaptic transmission during anoxia, *Soc. Neurosci. Abstr.*, **8**, 993.
- Miyazaki, S., Katayama, Y., Furuichi, M., Kinoshita, K., Kawamata, T. and Tsubokawa, T. (1993): Post-ischemic potentiation of Schaffer collateral/CA₁ pyramidal cell responses of the rat hippocampus in vivo: involvement of N-methyl-D-aspartate receptors, *Brain Res.*, **611**, 155-159.
- Monyer, H., Goldberg, M.P. and Choi, D.W. (1989): Glucose deprivation neuronal injury in cortical culture, *Brain Res.*, **483**, 347-353.
- Papagapiou, M.P. and Auer, R.N. (1990): Regional neuroprotective effects of the NMDA receptor antagonist MK-801 (Dizocilpine) in hypoglycemic brain damage, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10**, 270-276.
- Sanberg, M., Butcher, S.P. and Hagberg, H. (1986): Extracellular overflow of neuroactive amino acids during severe hypoglycemia: in vivo dialysis of the rat hippocampus, *J. Neurochem.*, **47**, 178-184.
- Schiff, S.J. and Somjen, G.G. (1985): Hyperexcitability

- following moderate hypoxia in hippocampal tissue slice, *Brain Res.*, **337**, 337-340.
- Siesjo, B.K. (1992): Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia, *J. Neurosurgery.*, **77**, 169-184.
- Simon, R.P., Schmidley, J.W., Meldrum, B.S., Swan, J.H. and Chapman, A.G. (1986): Excitotoxic mechanisms in hypoglycemic hippocampal injury, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **12**, 567-576.
- Sieber, F.E. and Traystman, R.J. (1992): Special issues: Glucose and the brain, *Critical Care Medicine*, **20**, 104-114.
- Spruce, A.E., Standen, N.B. and Stanfield, P.R.I. (1987): Studies of the unitary properties of adenosine-5-triphosphate regulated potassium channels of frog skeletal muscle, *J. Physiol.*, **382**, 213-236.
- Szerb, J.C. and O'Regan, P.A. (1987): Reversible shifts in the Ca^{2+} -dependent release of aspartate and glutamate from hippocampal slices with changing glucose concentration, *Synapse*, **1**, 265-272.
- Tasker, R.C., Coyle, J.T. and Vornov, J.J. (1992): The regional vulnerability to hypoglycemia-induced neurotoxicity in organotypic hippocampal culture: protection by early tetrodotoxin or delayed MK-801, *J. Neurosci.*, **12**, 4298-4308.
- Wieloch, T. (1985): Hypoglycemia-induced neuronal damage prevented by an N-methyl-D-aspartate antagonist, *Science*, **230**, 681-683.
- 박용기, 서정택, 방혜련, 김경환(1992): 실험적 뇌허혈로 인한 신경전달물질 변동 및 이에 대한 Nimodipine의 효과, 대한신경과학회지, **10**, 515-530.
- 이경은, 김경환(1992): 허혈/재관류로 인한 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 대한신경과학회지, **11**, 329-340.
- 이경은, 박월미, 배영숙(1997): 흰쥐 해마절편에서 저산소증에 의한 [3H]-5-hydroxytryptamine의 유리변동에 미치는 superoxide dismutase/catalase의 영향. *Korean J Toxicol.*, **13**, 359-365.
- 황성희, 이경은, 김동구, 방혜련, 안영수(1994): 해마절편에서 저산소증에 의한 유리변동과 NMDA 수용체와의 관련성, 대한신경과학회지, **12**, 193-205.