

## Naloxone이 흰쥐 뇌허혈에 미치는 영향\*

이화여자대학교 의과대학

이춘희 · 이귀용 · 김치효 · 배영숙

=Abstract=

### Effect of Naloxone on the Cerebral Ischemia of the Rats

Choon Hi Lee · Guie Yong Lee · Chi Hyo Kim · Young Sook Pae\*\*

*Department of Anesthesiology, & Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University*

Brain ischemia due to a critical reduction in cerebral blood flow is a common cause of irreversible brain damage. Ischemia is invariably accompanied by an increase in tissue lactate concentration due to anaerobic metabolism of glucose and energy failure.

Despite new insights into the pathophysiologic mechanism of cerebral ischemia, the clinical therapeutics of cerebral ischemia is usually limited to aggressive anticoagulation and supportive measures.

But, recently, new pharmacological agents including calcium channel blocking agent, perfluorocarbon, free radical scavenger and opiate antagonist are considered as possible therapeutic application for restoration of blood flow to areas of focal ischemia in both laboratory and clinical trials.

Naloxone, an opiate antagonist, has been reported to improve neurological function, spinal blood flow and somatosensory evoked potentials after spinal injury. Thus, Endogenous opioids might play a role in pathophysiology of central nervous system ischemia and that opiate antagonist might be of benefit in the treatment of experimental stroke.

But, on the other hand, there are many evidences that naloxone is not beneficial. So use of naloxone for the treatment of ischemia insult is controversial.

Therefore, The present investigation was undertaken to elucidate the effects naloxone on cerebral ischemia by measurement of the cerebral energy metabolites concentration.

Cerebral ischemia was produced in spontaneously hypertensive rat(SHR) by bilateral common carotid artery ligation. Naloxone(1mg/kg) was administered intraperitoneally 30 min after the carotid artery ligation.

The results obtained were as follows :

1) There were no differences in the concentration of APT and lactate between normotensive Sprague-Dawley rats and SHR.

\*본 연구는 1988년도 이화여자대학교 교수연구기금연구비 지원으로 이루어졌음.

2) In bilateral common carotid artery ligated SHR, the concentration of APT was considerable decreased and that lactate was slightly increased.

3) Naloxon didn't change the cerebral energy metabolism in ischemic model. These data indicated that naloxone had no beneficial effect on cerebral ischemia but for definite conclusion, more controlled experiments must be performed.

## 서 론

정상적인 뇌기능은 적절한 혈액 공급과 대사에 밀접한 관계를 가지고 있다. 뇌기능과 혈류의 상관관계에 관한 연구에 의하면 혈액 공급이 상당량 감소되어도 정상적인 뇌기능을 수행하는 데 무리가 없으나 역치(threshold) 이상으로 감소되면 뇌허혈(cerebral ischemia)을 일으켜 그 기능을 잃어버리고 세포의 파괴도 일어나게 된다(Skarphedinsson 등, 1989).

뇌허혈의 가장 흔한 원인으로는 혈관 경련(vasospasm), 혈전(thrombi), 죽상반(atheromatous plaque), 색전(emboli) 혹은 혈관 파괴에 의한 실혈(hemorrhage) 등에 의하여 뇌혈류의 장애를 일으키는 동맥경화증과 고혈압이 있다(Flynn 등 1989).

Kety 및 Schmidt에 의하면 사람의 정상적인 뇌혈류량은 53ml/100g/min이다(Kety 및 Schmidt 1948). 뇌혈류량이 15~18ml/100g/min으로 감소되면 뇌파의 감소를 일으키고(Sharbrough 등 1973; Trojaborg 및 Boysen 1973). 또한 10ml/100g/min으로 감소되면 ionic failure를 일으켜 세포의 K<sup>+</sup>의 증가, 세포내 Ca<sup>++</sup>의 증가, 유리 지방산의 증가, ATP의 감소 및 Lactic acid의 증가에 의한 세포내 산증(intracellular acidosis)과 같은 에너지 대사장애와 초기 세포독성 부종과 말기 혈관성 부종이 나타나게 된다(Harris 등 1981; Wieloch 및 Siesjo 1982; Meyer 등 1986). 이러한 뇌허혈에 의한 뇌세포 손상은 뇌의 모든 부위에서 감수성을 지니는 것이 아니라 해마(hippocampus)의 CA1, CA3 및 CA4부위의 pyramidal heuron과 선조체가 가장 손상이 심하며 척수(spinal cord)가 가장 감수성이 낮은 부위라고 한다(Brierley 등 1973).

뇌경색(cerebral infarction)의 병태 생리학적 기전에 관한 많은 연구가 이루어져 왔음에도 불구하고 임상에서는 다량의 항응고제 투여와 기타

대중 요법만이 치료에 이용되어져 왔다. 그러나 최근에 실험적으로, 임상적으로 Ca<sup>++</sup>통로 봉쇄제, 저 점도의 산소 운반물질(low-viscosity oxygen carrying agent)인 perfluorocarbon, free radical scavenger, 흥분성 amino acid 신경전달물질에 대한 길항물질 및 opioid 길항제인 naloxone 등의 여러가지 약물들이 시도되고 있다(Meyer 등 1987).

Opioid 수용체 길항제인 naloxone은 여러 shock model에서 혈류 역학적 요인(haemodynamic parameter)을 개선시키고(Holaday, 1983), 척추 손상시에 초래될 수 있는 신경학적 수행능력의 저하, 척추 혈류의 감소 및 체성감각유발전위반응(somatosensory evoked potentials)을 개선시키며(Faden 등 1981; Young 등 1981; Flamm 등 1982) 허혈에 의한 신경학적 손상도 회복시킨다(Baskin 및 Hosobuchi 1981). 따라서 내인성 opioid가 stroke 이후에 나타나는 중추 신경계 허혈에 어떠한 역할을 하며 opioid 길항제가 stroke 치료에 유용한 결과를 나타낼 수 있을 것이라고 생각할 수 있다.

그러나 opioid 길항제가 뇌허혈에 유용하다는 결과뿐 아니라 그렇지 않다는 보고(Holaday 및 D'Amato 1982; Capdeville 등 1983; Gaines 등, 1983; Hubbard 및 Sundt 1983; Levy 등, 1983; Shigeno 1983)들도 많이 있어 아직은 내인성 opioid의 생리적 기능을 잘 알지 못하는 상태이다.

따라서 이번 실험에서는 흰쥐의 양측 총 경동맥(common carotid artery) 결찰에 의해 보통쥐에 비해 대사장애를 더욱 심하게 나타내는(Fujishima 등 1975) 자연 발생적 고혈압 흰쥐(spontaneously hypertensive rat. 이하 SHR이라고 약함)를 이용하여 양측 총 경동맥을 결찰하고 naloxone을 투여하여 이때 나타나는 에너지 대사산물인 ATP 및 lactic acid의 변동양상을 관찰하여 naloxone 투여가 뇌허혈시 에너지 대사에 미치는 영향을 규명하고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 실험군

실험 동물로는 1주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 200g 내외의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)와 SHR을 사용하였고 흰쥐는 대조군만을, SHR은 대조군, 양측 총경동맥 결찰군 및 naloxone투여군으로 나누어 실험을 시행하였다. SHR은 본 실험실에서 사육한 것으로 실험 하루전 tail cuff method로 쥐의 꼬리 동맥에서 혈압을 측정하였을 때 이들 혈압은 150~170mmHg였다.

실험동물은 secobarbital(30mg/kg, ip)로 마취하고 목의 중앙을 절개한 뒤 총 경동맥을 미주신경으로부터 조심스럽게 분리한 후 결찰하였고 naloxone투여군은 양측 총경동맥 결찰 후 30분후에 1 mg/kg로 복강내 투여하였다. 대조군은 같은 방법으로 실시하되 결찰은 하지 않았다.

### 2. 뇌조직 채취

주사후 1시간째에 단두하여 희생시킨 직 후 뇌를 적출한 다음 Glowinski 및 Iversen<sup>15)</sup>의 방법에 따라 대뇌피질을 분리하여 재빨리 평량하였다.

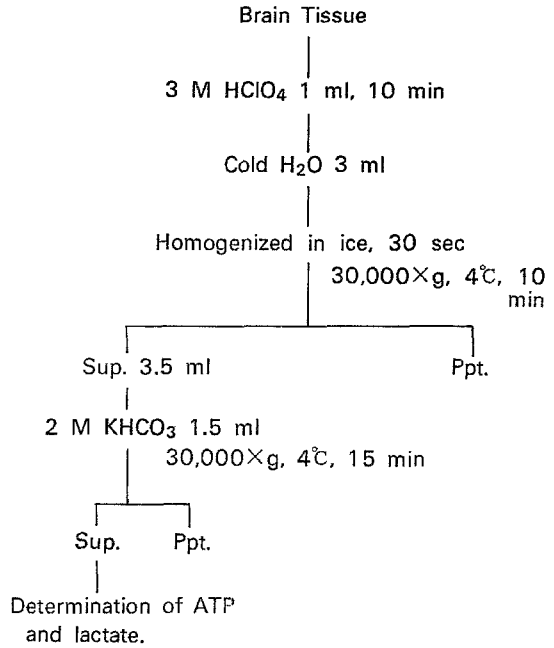
뇌사료를 1ml의 빙냉한 3M HClO<sub>4</sub> 수용액에서 10분간 고정시켜 단백질을 제거한 후 빙냉한 증류수 3ml를 가하여 homogenizer로 30초간 균질화시키고 30,000Xg, 4°C에서 10분간 원심분리하였다. 상층액 3.5ml를 취하여 2M KHCO<sub>3</sub> 1.5ml로 과잉의 HClO<sub>4</sub>를 중화시킨 후 30,000Xg, 4°C에서 15분간 원심분리하였다. 최종적으로 얻어진 상층액을 ATP 및 lactate 정량용 시료로 사용하였다(Scheme 1).

### 3. 뇌에너지 대사관련 물질의 정량

뇌에너지 대사관련 물질의 정량은 효소법(Bergmeyer, 1974)에 의하여 lactate는 NADH의 생성을 ATP는 NADPH의 생성을 지표로 2과장 분광광도계를 이용하여 340nm에서 흡광도를 측정하였다.

각 물질의 양은 흡광도의 차 값에 회석 배율을 곱하여 NAD(p)H의 분자흡광계수로 나눈 것(Mat-suoka)<sup>17)</sup>으로 그 값을 umol/g brain tissue로 표시하였다.

뇌에너지 대사관련 물질의 정량조건 및 정량법



Scheme 1. Preparation of specimen from brain tissue.

을 Scheme 2~4에 나타내었다.

### 4. 측정용 시약

Lactic dehydrogenase(from rabbit muscle, 9.4mg pr./ml). Hexokinase/Glucose-6-phosphate dehydrogenase(mixed enzymes from Bakers yeast, HK : 225U/mg pr., G-6-PDH : 85U/mg pr.)

이상의 효소시약 및 NADP 및 NAD는 Sigma Chem. Co.에서 구입하였고 Bovine serum albumin (22%, 녹십자 제약), HC104(Junsei Chem. Co.)를 사용하였다.

### 5. 실험기기

UV/Vis. Spectrophotometer(Perkin-Elmer 544) Centrifuge(Dupont sorvall RC-5B Super speed refrigerated centrifuge) Homogenizer(Edmund Buhler 7400)

### 6. 통계분석

모든 실험값은 평균±표준표차로 표시하였으며 통계학적 분석은 Student's t-test로 검정하여 p값이 0.05이하인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

Substance	Buffer solution	Enzyme	others
Lactate	Glycine-Hydrazine 0.4 M, pH 9.0	Lactic dehydrogenase 2 mg pr./ml H <sub>2</sub> O	NAD 0.027 M
ATP	Tris-HCl 0.2M pH 7.6	Hexokinase 140 U/ml H <sub>2</sub> G-6-PDH 53 U/ml H <sub>2</sub> O	MgCl <sub>2</sub> 0.15 M NADP 0.016 M Glucose 0.6 M

a) Analysis were performed with 1.5ml medium containing 0.01% bovine serum albumin under room temperature.

b) G-6-PDH represents glucose-6-phosphate dehydrogenase.

Scheme 2. Analysis condition of lactate and ATP in the brain of a rat<sup>a)b)</sup>

Pipette successively into cuvette	
	Buffer 0.43ml H <sub>2</sub> O 0.57ml NADP 0.05ml Glucose 0.05ml Brain extract 0.10ml
Mix and read extinction E <sub>1</sub>	
	Hexokinase/G-6-PDH 0.02ml
Mix and read extinction E <sub>2</sub> after about 10min.	

$$E_2 - E_1 = E_{ATP}$$

Scheme 3. Assay system of ATP

Pipette successively into cuvette	
	Blank Sample
	Buffer 1.0ml 1.0ml
	H <sub>2</sub> O 0.10ml —
	extract Brain 0.10ml
	NAD 0.10ml 0.10ml
	LDH 0.10ml 0.10ml
Mix, and allow to stand in a water bath	
at 37°C for 60min, measure extinction E	

$$(E_{\text{sample}} - E_{\text{blank}} = \Delta E_{\text{lactate}})$$

Schem 4. Assay system of Lactate

## 결 과

### 1. 정상 흰쥐와 SHR의 비교

Sprague-Dawley계 흰쥐의 대조군에서 ATP양은 0.77umol/g이었고 lactate의 양은 7.14umol/g 이었으며 SHR의 대조군에서 ATP의 양은 0.82umol/g 이었고 lactate는 8.51umol/g으로서 정상 흰쥐와 SHR간의 ATP와 lactate의 양에는 별다른 차이가 없었다.(Table 1, Fig. 1).

2. 뇌허혈이 SHR의 뇌에너지 대사에 미치는 영향

ATP는 양측 총경동맥 결찰로 인하여 0.82umol/g에서 0.42umol/g으로 48.7% 감소(P<0.01)하였으며 lactate는 8.51umol/g에서 9.54umol/g으로 12.1% 증가되었다(Table 2, Fig. 1).

3. Naloxone이 SHR의 뇌허혈에 미치는 영향  
Naloxone 투여시 ATP와 lactate의 양은 0.45 umol/g과 8.45umol/g으로서 양측 총경동맥을 결

Table 1. Comparison of cerebral energy metabolism between normotensive Sprague-Dawley rats and spontaneously hypertensive rats(SHR)

Group	No. of animals	contents : umol/g brain	
		ATP	Lactate
Sprague-Dawley	7	0.77± 0.19	7.14± 0.93
SHR	8	0.82± 0.14	8.51± 0.99

Values are means± SD.

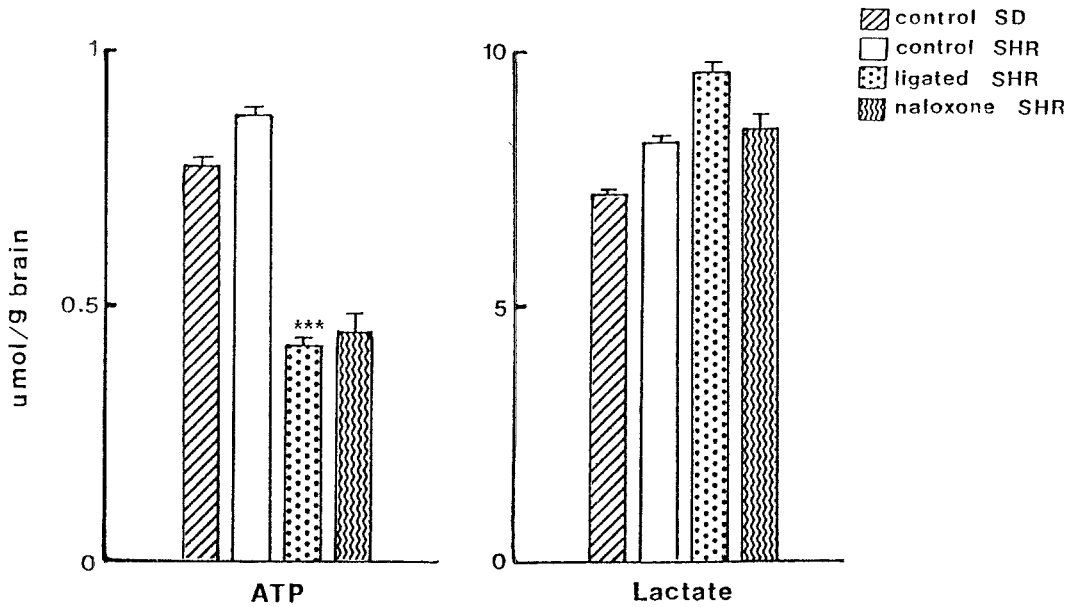


Fig. 1. Variation of cerebral energy metabolites by naloxone(i.p.) under ischemia induced by bilateral carotid artery ligation in rats.  
 \*\*\*P<0.01 : significantly different from the control values of S.H.R.

Table 2. Effects of intraperitoneal injection of naloxone on the disturbance of cerebral energy metabolism under ischemia by bilateral carotid artery ligation in SHR

Group	No. of animals	contents : umol/g brain	
		ATP	Lactate
Sham operated control	8	0.82± 0.14	8.51± 0.99
Ischemic control	7	0.42± 0.17***	9.54± 1.73
Naloxone	7	0.45± 0.35	8.41± 3.04

P<0.01 : significantly different from the sham operated control values.  
 Values are means± SD.

찰한 군에 비하여 별다른 차이를 나타내지 않았다 (Table 1, Fig. 1).

## 고 찰

급성 뇌허혈의 치료에 이용이 될 약물의 효과를 검증하기 위하여 최근에 많은 뇌허혈의 model이 제시되고 있다(Holiday 및 D'Amato 1982, Taylor등 1984; Black등 1984). 그 중에서도 양측 총경동맥을 결찰하면 비교적 일정한 정도의 뇌허혈을 유발시킬 수 있으며 수술적 조작이 비교적 간단하여 많은 수의 실험동물을 사용할 수 있으므로 통계처리에도 유용하다(Matsuyama등 1983; Mat-

sumoto등 1983, 1984). 따라서 실험에서는 뇌허혈을 일으키기 위해 양측 총경동맥을 결찰하였다.

Fujishima등<sup>24)</sup>에 의하면 양측 총경동맥을 결찰한 후 1시간 뒤에 뇌내의 lactate와 lactate/pyruvate의 비율이 정상 혈압을 가진 흰쥐에 비해 SHR에서는 상당히 증가된다고 한다(Fujishima등 1975). SHR은 동맥성 고혈압에서 동반되어 진다고 알려진 구조적, 기능적인 변화 때문에 실혈(blood loss)후에 뇌조직의 손상이 더욱 심하며 SHR의 뇌혈관은 혈관벽이 증식되어 내경이 좁아져 있다(Nordborg 및 Johansson 1980). 이것은 혈관이 최대로 확장되었을 시에 혈류에 대한 저항이 증가됨을 의미하며 또한 저혈압이나 뇌허혈에 대해

정상 혈압의 흰쥐보다 감수성이 더욱 높음을 의미한다(Wennberg등 1983 ; Skarphedinsson등 1986). 따라서 이번 실험에서는 정상 상태에서 SHR과 정상 혈압 흰쥐의 뇌에서지의 대사의 차이를 알아보려고 하였으나 별다른 차이를 나타내지 않았다. 그러나 SHR의 양측 경동맥 결찰시에 대조군에 비해 lactate는 통계학적인 의의는 없이 약간 증가하였으나 ATP는 상당히 많은 감소를 나타내었다.

뇌허혈에 의해 ATP는 급격히 감소되고 산화성 인산화(oxidative phosphorylation)가 부족되어 lactate가 축적되게 된다. ATP는 사용되기만 할 뿐 생성이 감소되어 에너지사용에 필요한 고에너지 인산결합(high-energy phosphate bond)을 가지지 못한 AMP만이 증가되게 된다. 따라서 ATP-dependent  $\text{Na}^{+} - \text{K}^{+}$  transport가 소실되어 결과적으로 세포의  $\text{K}^{+}$ 이 증가되어 세포막이 탈분극 되어 voltage-sensitive  $\text{Ca}^{++}$ 은 phospholipase A와 C를 활성화 시켜 세포막의 인지질을 분해하여 유리지방산을 생성하게 된다. 이중 특히 arachidonic acid는 cyclooxygenase와 lipoxygenase 과정을 통하여 prostaglandins, leukotriens 및 free radicals를 생성하여 세포에 장애를 일으키게 된다(Flynn등 1989 ; Meyer등 1987).

또한 glucose는  $\text{CO}_2$ 와 물로 분해되는 대신에 혐기성 대사(anaerobic metabolism)에 의해 lactate로 된다. 이때 나타나는 lactate의 증가는 뇌허혈을 일으키기 전의 혈중 glucose양과 밀접한 연관을 가지고 있는데 허혈전 혈중 glucose양이 높을수록 허혈시에 나타나는 lactate양의 증가가 더욱 심하다(Corbett등 1988). 따라서 이번 실험에서 ATP의 심한 감소에 비해 lactate의 증가가 심하지 않은 것은 아마도 실험전 24시간 실험동물을 굶겼으므로 혈중 glucose양이 낮아져서 나타난 결과라고 생각된다.

여러 실험들에서 내인성 opioid가 뇌허혈에 의한 신경학적 손상의 병태생리에 관계되며 opiate 길항제인 naloxone이 뇌허혈에 치료적 효과를 나타낼 수 있다고 하나 또 한편으로는 그렇지 않다고 하는 보고도 상당히 있다. 이번 실험에서 naloxone투여시 양측 총경동맥 결찰군에 비해 ATP나 lactate에 별다른 변화가 없었다. 뇌허혈에 대한 opiate 길

항제의 효과는 허혈의 형태가 전반적(global)인지 국소적(focal)인지, 혹은 허혈의 정도, naloxone의 용량, 투여계획 및 투여경로에 따라 치료적인 효과가 다르다고 하므로(Baskin등 1986) 앞으로 뇌허혈의 형태와 약물의 투여방법을 달리하여 더 많은 실험을 시행하여야 할 것이라고 생각된다.

## 결 론

Naloxone이 뇌허혈에 대하여 가지는 치료적 효과를 조사하기 위하여 양측 총경동맥을 결찰한 model에서 뇌에너지대사의 변동 양상을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상 혈압 흰쥐와 SHR의 ATP와 lactate사이에는 별다른 차이가 없었다.

2) SHR의 양측 총경동맥 결찰군에서는 대조군에 비해 ATP가 크게 감소되었으나 lactate는 소량만이 증가하였다.

3) Naloxone투여로 인하여 뇌에너지대사에는 별다른 영향을 미치지 않았다. 따라서 이번 실험 결과로는 naloxone투여가 뇌허혈 치료에 유용한 효과를 나타내지 못한다고 생각되어지나 뇌허혈의 model과 naloxone의 투여 방법을 달리하여 더욱 더 많은 실험이 행하여져야 할 것이라고 생각된다.

## References

- 1) Skarphedinsson JO, Sandberg M, Hagberg H, Carlsson S and Thoren P : *Relative cerebral ischemia in SHR due to hypotensive hemorrhage : Cerebral function, blood flow and extracellular levels of lactate and purine catabolites. J Cereb Blood Meta* 1989 ; 9 : 364-372
- 2) Flynn CJ, Farooqui AA and Horrocks LA : *Ischemia and hypoxia in Siegel G, Agranoff B, Albers RW and Molinoff P eds. Basic neurochemistry. New York, Raven press* 1989 : 783-795
- 3) Kety SS and Schmidt CF : *The nitrous oxide method for the man : theory, procedure and normal values. J Clin Invest* 1948 : 476-483
- 4) Sharbrough FW, Messick JM Jr and Sundt TM Jr : *Corelation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during caro-*

- tid endarterectomy. Stroke* 1973 : 674-683
- 5) Trojaborg W and Boysen G : *Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 : 34 : 61-69
  - 6) Harris RJ, Symon L, Branston NM and Bayhan M : *Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab* 1981 : 1 : 203-209
  - 7) Wieloch T and Siesjö BK : *Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids. Patho Biol(Paris)* 1982 : 30 : 269-277
  - 8) Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM Jr and Yaksh TL : *Intracellular brain pH, indicator tissue perfusion, electroencephalography and histology in severe and moderate focal cortical ischemia in the rabbit. J Cereb Blood Flow Metab* 1986 : 6 : 71-78
  - 9) Brierley JB, Meldrum BS and Brown AW : *The threshold and neuropathology of cerebral "anoxic-ischemic" cell change. Arch Neurol* 1973 : 367-37
  - 10) Meyer FB, Sundt TM, Yanagihara T and Anderson RE : *Focal cerebral ischemia ; Pathophysiologic mechanisms and rationale for future avenues of treatment. Mayo Clin Proc* 1987 : 62 : 35-55
  - 11) Holaday JW : *Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983 : 23 : 541-594
  - 12) Faden AI, Jacobs TP and Holaday JW : *Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. Science* 1981 : 211 : 493-494
  - 13) Young W, Flamm ES, Dimopoulos HB, Tomasula JJ and Decrescito V : *Effect of naloxone on post-traumatic ischemia in experimental spinal contusion. J Neurosurg* 1981 : 55 : 209-219
  - 14) Flamm ES, Young W, Demopoulos HM, Decrescito V and Tomasula JJ : *Experimental spinal cord injury ; treatment with naloxone. J Neurosurg* 1982 : 10 : 227-231
  - 15) Baskin DS and Hosobuchi Y : *Naloxone reversal of ischemic neurological deficits in man. Lancet* 1981 : II : 272-275
  - 16) Holaday JW and D'Amato RJ : *Naloxone or TRH fails to improve neurologic deficits in gerbil models of "stroke". Life Sci* 1982 : 31 : 385-392
  - 17) Capeville C, Prunear D, Plotkine M and Boulu RG : *Dose naloxone reverse the neurological defect induced by global cerebral ischemia in rats ? J Cereb Blood Flow Metab(Suppl. I)*, 1983 : 3 : S532-533
  - 18) Galinc C, Nehls DG, Crowell RM and Waggner JD : *Naloxone in the treatment of experimental stroke in awake monkeys. J Cereb Blood Flow Metab (Suppl. I)* 1983 : 3 : S576-577
  - 19) Hubbard JL and Sundt TM : *Failure of naloxone to affect focal incomplete cerebral ischemia and collateral blood flow in cats. J Neurosurg* 1983 : 59 : 237-244
  - 20) Levy DE, Pike CL, Rawlinsson and Plum F : *Naloxone fails to limit clinical or histological brain damage in gerbils with transient cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab(Suppl. I)* 1983 : 3 : S518-519
  - 21) Shigeno T, Teasdale GM, Kirrjam D, Mendelow D, Grajam DI and McCulloch J : *Effect of naloxone on cerebral glucose metabolism in normal rats and rats with focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Metab(Suppl. I)* 1983 : 1 : S528-529
  - 22) Glowinski J and Iversen LL : *Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. J Neurochem* 1966 : 13 : 655-669
  - 23) Bergmeyer HU : *Method of enzymatic analysis. I-IV. Bergmeyer HU ed. Academic press, 1974*
  - 24) Matsuoke Y : *Personal communication*
  - 25) Taylor MD, Palmer GC and Callahan III AS : *Protective action by methylprednisolone, allopurinol and indomethacin against stroke-induced damage to adenylate cyclase in gerbil cerebral cortex. Stroke* 1984 : 15 : 329-335
  - 26) Black KL, Hsu S, Radin NS and Hoff JT : *Sodium 5-(3'-pyridinyl-methyl) benzofuran-2-carboxylate (U-63557A) potentiates protective effect of Intravenous eicosapentaenoic acid on impaired CBF in ischemic gerbils. J Neurosurg* 1984 : 61 : 453-457
  - 27) Matsuyama T, Matsumoto M and Fujisawa A : *Why are infant gerbils more resistant than adults to cerebral infarction after carotid ligation ? J Cereb Blood Flow Metab* 1983 : 3 : 381-385
  - 28) Matsumoto M, Matsuyama T, Fujisawa A, Yoneda S, Kimura K and Abe H : *Hemodynamic studies in the gerbil stroke model : Age-related changes in incidence of cerebral ischemia and changes in syste-*

- mic or regional hemodynamics after bilateral common carotid artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab(Suppl. I) 1983 : 3 : S337-338*
- 29) Matsumoto M, Kimura K and Fujisawa A : *Differential effect of cerebral ischemia of monoamine content of discrete brain regions of the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus). J Neurochem 1984 : 42 : 647-651*
- 30) Fujishima M, Ogata J, Morotomi Y and Omae J : *Effects of bilateral carotid artery hypertensive and normotensive rats. Jap Heart J 1975 : 15 : 316-318*
- 31) Hordborg C and Johansson BB : *Morphometric study on cerebral vessels in spontaneously hypertensive rats. Stroke 1980 : 11 : 266-270*
- 32) Wennberg E, Hagberg H, Haljamae H and Honansson BB : *Effects of haemorrhagic hypotension on brain and liver metabolism in normotensive(WKY) and spontaneously hypertensive rate(SHR). J Hypertension 1983 : 1 : 221-226*
- 33) Skarphedinsson HD, Stage L and Thoren P : *Cerebral function during hypotensive haemorrhage in spontaneously hypertensive rats and Wistar Kyoto rats. Acta Physiol Scand 1986 : 128 : 445-452*
- 34) Corbett RJT, Laptok AR, Nunnally RL, Hassan A and Jackson J : *Intracellular PH, lactate and energy metabolism in neonatal brain during partial ischemia measured in vivo by 31P and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. J neurochem 1988 : 51 : 1505-1509*
- 35) Baskin DS, Hosobuchi Y and Grevel J : *Treatment of experimental stroke with opiate antagonists. J Neurosurg 1986 : 64 : 99-103*