

## 뇌허혈시 과혈당이 뇌에너지 대사에 미치는 영향\*

이화대학교 의과대학 신경외과학교실  
김 성 학 · 신 규 만

= Abstract =

### Influence of Hyperglycemia on Energy Metabolism in Ischemic Brain

Sung Hak Kim · Kyu Man Shin

*Department of Neurosurgery, College of Medicine, Ewha Womans University*

**Objective** : The purpose of this study is to investigate the effects of preischemic hyperglycemia on the alterations of adenosine triphosphate and lactate concentrations in the acute focal ischemic brain of the cats.

**Methods** : Acute focal cerebral ischemia in cats was induced by occlusion of the left middle cerebral artery through the postorbital technique.

The experimental animals were divided into 3 groups : sham control, occlusion and recirculation groups.

Each group was divided into 2 subgroups : normoglycemic and hyperglycemic groups

**Results** : The experimental results are obtained as follows ;

1) In normoglycemic subgroups of occlusion and recirculation groups, amount of adenosine triphosphate in ischemic brain decreased significantly to 3.0% and 13.0% of the sham control, respectively( $p < 0.001$ ).

In hyperglycemic subgroups of occlusion and recirculation groups, amount of adenosine triphosphate decreased a little more than that in normoglycemic subgroups ; even so there was no statistic signficancy( $p > 0.1$ ).

2) In normoglycemic subgroups of occlusion and recirculation groups, amount of lactate in ischemic brain increased significantly to 175.7% and 187.9% of the sham control, respectively( $p < 0.001$ ).

In hyperglycemic subgroups of occlusion and recirculation groups, amount of lactate increased more than that in normoglycemic subgroups with statistic signficancy( $0.001 < p < 0.01$ ).

**Conclusion** : These results suggest that hyperglycemia before ischemia serves to elevate glucose transport into brain tissue and thereby, to promote profound tissue acidosis through anaerobic glycolysis caused by a failure of adenosine triphosphate synthesis during the ischemic period.

**KEY WORDS** : Acute focal cerebral ischemia · ATP · Lactate · Hyperglycemia.

---

\*본 논문은 1991년도 이화여자대학교 교수연구기금의 지원으로 이루어졌음.

## 서론

허혈성 뇌손상의 정확한 기전은 아직도 확실히 밝혀져 있지 않지만 세가지 중요한 인자 즉, 세포내  $Ca^{++}$  농도의 증가, 산증 그리고 유리기의 생성이 관여한다고 알려져 있다<sup>1,2)</sup>. 또한 이러한 뇌손상의 일차적 기전은 뇌에너지 대사장애에 기인한다고 사료된다.

뇌허혈전 과혈당 상태는 일과성 뇌허혈을 더욱 악화시킨다고 보고가 있으며 그 기전은 허혈전 과혈당이 뇌허혈 후 뇌관류장애를 초래하고 뇌조직의 ATP 및 Phosphocreatine치의 회복을 지연시키므로서 뇌에너지 대사장애를 더욱 악화시키고, 뇌조직내 유산을 축적시켜 산증을 유발시키므로서 뇌조직의 손상을 가속화 시킨다고 한다<sup>3)</sup>. 이에 저자들은 과혈당을 유도한 고양이의 중대뇌동맥을 급격히 폐쇄시켜 급성 국소 뇌허혈상태를 유발시킨 실험모형에서 국소허혈부의 조직을 채취하여 ATP 함량 및 Lactate함량의 변화를 비교연구함으로써 과혈당증이 뇌허혈 진행에 어떠한 영향을 미치는가를 간접적으로 규명하여 임상치료에 도움이 되고자 본 연구를 계획하였다.

## 연구 재료 및 방법

체중 3.0~4.0Kg의 건강하고 성숙한 잠종고양이 36마리를 암수구별없이 실험동물로 사용하였다. Ketamine hydrochloride 15mg/kg근주로 전신마취시킨 실험동물을 실험대위에 고정시킨후 인공호흡기로 기관절개부를 통해 분당 20회씩 호흡을 유지시켰으며 필요에 따라 Ketamine hydrochloride 5mg/kg씩을 추가 근주하였다. 그리고 대뇌동맥에 polyethylene도관을 삽입하여 동맥혈내의 산소 및 이산화탄소 분압측정 및 필요한 약제를 주사투입할 수 있는 주입경로로 이용하였다. 체온은 가열 패드를 사용하여 항문내 온도를 36.8~37.2℃로 유지시켰다.

수술은 Berkelbach와 Tulleken이 고안한 후안와접근법에 의하여 수술현미경하에서 시행하였다. 좌측 안각의 후방 안와돌기상의 피부를 절개한후 상하의 후안와돌기들과 관골공의 상부 절반을 제거하여 안와내용물의 측방부를 완전 노출시킨후 안와를 부드럽게 견축하여 안와열과 시신경공에 골막하로 접근하였다 시신경공의 측상부를 진기천공기를 이용하여 약 6mm 크기로 절제후 경막을

절개해 중대뇌동맥을 노출시키고 중대뇌동맥기시부를  $5 \times 1.75\text{mm}$  크기의 Heifetz협자로 혈류를 차단시켰다.

실험군은 3군으로 나누었으며 시신경공 부위의 골절제술만 시행한 것을 수술 대조군 즉 I군으로 하였고, 4시간 동안 중대뇌동맥을 폐쇄한 군을 II군, 4시간 폐쇄후 2시간 동안 재관류한 군을 III군으로 분류하였다. 또한 각군에서 과혈당을 유도하지 않은 아군들(Ia, IIa and IIIa)과 과혈당을 유도한 아군들(Ib, IIb, and IIIb)로 세분하였다.

과혈당 유도는 중대뇌동맥 1시간전에 50% Dextrose solution 2gm/kg을 한시간에 걸쳐 정주하였다(Table 1, Fig. 1).

뇌조직 표본 절취를 위한 두피박리 직전 정맥에서 채취한 혈액으로 분광광도법을 이용하여 혈당치를 측정했으며 이때 혈당치 400mg/dl이상인것만 과혈당아군으로 선택하였다.

각실험군에 따라 실험동물의 두피를 완전박리하고 두개골 절제술을 시행한후 중대뇌동맥 혈액공급영역인 전두-두정부의 대뇌피질을 약 1gm절취하여 즉시 액체 질소가 차있는 초자 마쇄기속에 넣어 급속 냉각시킨후 마쇄하여 분말로 만들었다. 뇌조직의 에너지 대사의 변화를 관찰하

Table 1. Group of experimental animals according to occlusion and recirculation

Group	No. of assay	Remarks
Ia	6	No MCA occlusion
Ib	6	Preischemic hyperglycemia+Ia
IIa	6	4hr-MCA occlusion only
IIb	6	Preischemic hyperglycemia+IIa
IIIa	6	4hr-MCA occlusion+ 2hr-Recirculation
IIIb	6	Preischemic hyperglycemia+IIIa

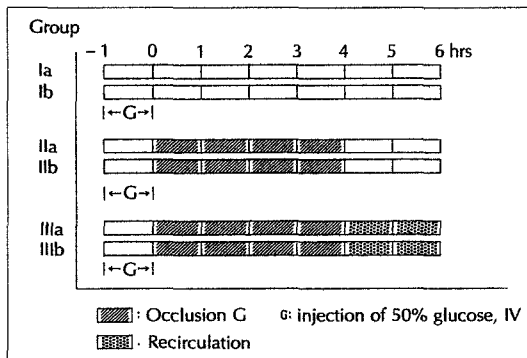


Fig. 1. Group of experimental animals according of occlusion and recirculation.

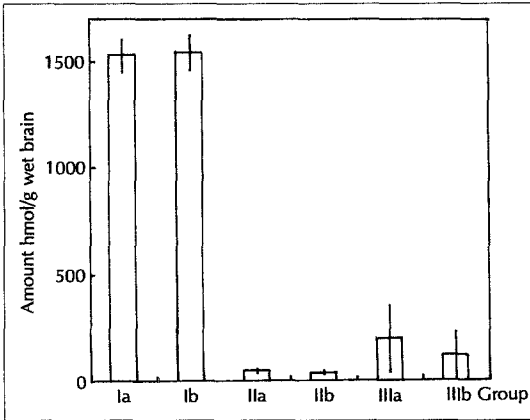
**Table 2.** ATP level in the ischemic brain of cat

Group	Amount(nmol/g wet brain)
Ia	1529.8 ± 78.9
Ib	1540.2 ± 84.7°
IIa	45.6 ± 8.2*
IIb	34.4 ± 13.8°
IIIa	198.5 ± 167.4*
IIIb	122.7 ± 113.9°

Different from Ia(sham) Different from individual normoglycemia group

\*p < 0.001

° : p > 0.1

**Fig. 2.** ATP in the ischemic brain of cat.**Table 3.** Lactate level in the ischemic brain of cat

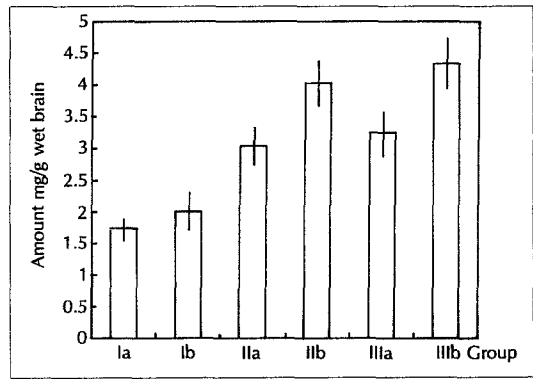
Group	Amount(mg/g wet brain)
Ia	1.73 ± 0.19
Ib	2.01 ± 0.29°
IIa	3.04 ± 0.31*
IIb	4.02 ± 0.37°°
IIIa	3.25 ± 0.34*
IIIb	4.33 ± 0.41°°

Different from Ia(sham) Different from individual normoglycemia group

\*p < 0.001

° : 0.05 < p < 0.1

°° : 0.001 < p < 0.01

**Fig. 3.** Lactate in the ischemic brain of cat.

기 위하여 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)를 이용하여 에너지 대사산물인 ATP함량을 측정하였으며 뇌의 습조직 1gm당 함유하고 있는 ATP함량의 단위는 nmole수치로 표시하였다. 또한 조직 균등액에 NAD<sup>+</sup>(Nicotinamide Adenine Dinucleotide)와 LDH(Lactate Dehydrogenase)를 첨가하여 NADH(Reduced form of Nicotinamide Adenine Dinucleotide)를 만들어 이 NADH의 흡광도를 분광측정기 340nm에서 측정함으로써 유산염함량을 측정하였다. 유산염의 함량은 뇌의 습조직 1gm이 함유하고 있는 화합물의 mg 수치로 표시하였다.

## 연구결과 및 성적

### 1. ATP함량의 변화

ATP함량의 변화에 대한 성적은 제2표, 제2도에서와 같다. 대조군인 Ia군의 ATP함량은 1529.8 ± 78.9nmol/g wet brain 이었다. 그리고 IIa군 및 IIIa군에서는 각각

45.6 ± 8.2 및 198.5 ± 167.4로서 Ia군의 ATP함량의 약 3.0% 및 13.0%에 해당되며 Ia군에 비하면 매우의 있는 감소(p < 0.001)소견을 나타내었다. 과혈당을 유도했던 Ib군, IIb군 및 IIIb군에서는 각각 1540.2 ± 84.7, 34.4 ± 13.8 및 122.7 ± 113.9로서 IIb군 및 IIIb군은 Ib군의 2.2% 및 8.0%에 각각 해당되는 현저한 감소소견을 보여주었다. 그러나 IIa군 및 IIIa군에 비하면 감소소견은 보이고 있으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

### 2. 유산염 함량의 변화

유산염 함량의 변화에 대한 성적은 제3표, 제3도에서와 같다. 대조군인 Ia군의 유산염 함량은 1.73 ± 0.19mg/g wet brain 이었다. 그리고 IIa군 및 IIIa군에서는 각각 3.04 ± 0.31 및 3.25 ± 0.34로서 Ia군의 유산염함량의 약 175.7% 및 187.9%에 해당되며 Ia군에 비하면 매우 의의 있는 증가(p < 0.001)소견을 나타냈다. 과혈당을 유도했던 Ib군, IIb군 및 IIIb군에서는 각각 2.01 ± 0.29, 4.02 ± 0.37 및 4.33 ± 0.41로서 IIb군 및 IIIb군은 Ib군의

200.0% 및 215.4%에 각각 해당되는 현저한 증가소견을 보여주었다. 또한 IIa군 및 IIIa군에 비하여 유의있는 증가( $0.001 < p < 0.01$ )소견을 보여주었다.

## 고 안

1960년대 Lowry<sup>4)</sup>가 흡수분광계를 이용한 뇌에너지 대사물의 분석술을 보고한 이래 현재까지 뇌허혈에 대한 생화학적 연구가 뇌에너지대사연구에 많은 초점을 맞춰왔다<sup>5-7)</sup>.

급격한 혈류감소에 의하여 뇌허혈이 발생되면 뇌세포내 산소결핍으로 인하여 사립체내의 산화적 인산화 작용이 정지되고 ATP합성이 저하된다. ATP가 급격히 감소되면  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase의 합성이 저하되어 이온펌프의 부전이 초래된다<sup>8-10)</sup>. 이로 인해 정상적인 이온운반이 불가능하게 되어 뇌세포내  $\text{K}^+$ 은 즉시 세포밖으로 유출되며 세포외강의  $\text{Na}^+$ 과 수분이 세포내로 유입되어 세포내 부종을 초래한다<sup>8,9)</sup> 이때 세포내  $\text{Ca}^{++}$  농도도 증가하여 사립체 및 세포손상이 유발된다 세포내  $\text{Ca}^{++}$ 의 증가는 phospholipase  $\text{A}_2$ 를 활성화시켜 세포막인지질로부터 arachidonic acid같은 유리지방산을 생성하게 된다<sup>11,12)</sup>. 유리지방산의 증가는 자가산화 또는 효소성 지질과산화 작용을 발생시켜 여러종류의 eicosanoid들을 합성하며 이들은 뇌혈관의 투과성과 혈소판응집 및 백혈구 주화성에 영향을 미쳐 더욱 세포손상을 가중시킨다. 뇌허혈로 인한 사립체내 ATP의 고갈을 보상하기 위하여 phosphocreatine 상태로 저장된 고에너지가 사용되며 phosphofructokinase의 활성이 증가되어 당분해작용이 촉진되고 뇌에 norepinephrine이 증가하므로서 adenylate cyclase가 활성화되어 ATP로부터 cyclic AMP를 생성하며 이것은 당원분해작용을 촉진한다. 이러한 대상적뇌대사작용으로 인하여 사립체내에 저장되었던 산소는 더욱 소모되어 혐기성 당분해 작용이 발생되고<sup>13-15)</sup> 이로 인하여 유산염이 축적되어 세포내  $\text{H}^+$ 농도가 증가되므로서 유산산증을 이르게 된다. 조직내 유산산증이 발생되면 점점 세포손상은 진행되어 비가역적 세포손상을 초래하게 된다. 이상과 같이 뇌에너지 대사장애는 뇌허혈로 인한 뇌 손상의 일차적 기전이라고 사료되고 유산염의 축적에 의한 유산산증은 이를 더욱 악화시킨다고 생각되며 과혈당은 이러한 유산산증을 더욱 심화시키므로서 뇌허혈 진행에 악영향을 미친다고 사료되어 저자들은 과혈당을 유

도한 고양이의 중대뇌동맥을 폐쇄시켜 급성국소뇌허혈상태를 유발시킨 실험모형에서 뇌에너지 화합물인 ATP함량의 변화와 유산염함량의 변화를 폐쇄군 및 재판류군에서 비교관찰하였다.

Tanaka<sup>16)17)</sup>는 고양이를 이용한 중대뇌동맥 폐쇄 및 재판류의 실험모형에서 뇌혈류와 뇌대사간의 상호관계에 대한 연구를 하였으며 재판류시 뇌혈류의 충분한 회복에도 불구하고 지속적인 혐기성 당분해작용에 의하여 뇌조직의 손상을 초래한다고 보고하였다. 또한 Kleihues<sup>18)</sup>와 Mrsulja<sup>19)</sup>등도 뇌허혈실험모형에서 폐쇄 및 재판류시의 ATP함량 변화에 대한 연구 보고를 하였다. 본 실험에서도 Kleihues 및 Mrsulja등의 결과와 유사하게 폐쇄군 및 재판류군의 ATP함량은 수술대조군의 각각 3.0% 및 13.0%로 현저히 감소하여 통계학적으로 매우 유의 있는 소견을 보였다. 폐쇄군 및 재판류군의 유산염 함량은 수술대조군의 각각 175.7% 및 187.9%로서 현저한 증가소견을 보였으며 재판류군에서 폐쇄군보다 더욱 증가된것은 재판류로 인하여 증가된 포도당의 혐기성 당분해 작용에 의한 것으로 사료된다.

일반적으로 일시적 뇌허혈후 적당한 재판류에서의 재판류가 이루어질때 사립체의 기능은 신속히 회복되고 뇌대사에너지 상태도 보상된다. 그러나 뇌허혈전 과혈당은 이러한 재판류에 의한 회복을 방해하며 이차적인 사립체대사의 악화를 신속히 초래한다<sup>3)20-24)</sup>.

최근 과혈당이 일시적 뇌허혈의 회복경과를 악화시키는 요소중 중요한 비중을 차지한다고 알려져 왔다. Myers와 Yamaguchi<sup>25)</sup>는 뇌허혈전 과혈당을 유도한 실험동물에서 좀 더 심한 신경학적 장애와 신경병리이상 소견을 보였고 보고했으며 그뒤 여러 학자들에 의하여 비슷한 결과의 보고가 뒤따랐다.<sup>3)20)22)26-34)</sup> 이들은 뇌허혈전 과혈당이 허혈후 뇌관류, 뇌세포의 ATP 및 Phosphocreatine함량의 회복에 손상을 주며 뇌조직내 더 많은 유산의 축적을 유도하여 신경학적 증상 및 신경병리학적 변화를 가속시킨다고 보고했다.

Prado<sup>35)</sup>등은 실험적국소뇌허혈 연구에서 과혈당은 신피질에서의 뇌허혈을 더욱 악화시켜 뇌경색부위가 더욱 확장된다고 했으며 그 이유는 측부순환에 의한 혐기성 당분해작용으로 유산염이 증가되어 뇌허혈주변부에 산증이 발생하므로 더욱 뇌허혈을 악화시키기 때문이라고 했다. 반면 말단 동맥관류를 보이는 선조체 부위에서의 뇌경색 부위의 크기는 혈당치에 의하여 영향을 받지 않는다고 하

였다.

Ginsberg<sup>2)</sup>는 뇌허혈전 과혈당을 유도한 실험동물에서 뇌허혈직후에는 불균질한 뇌혈류변화를 보여, 심한 저관류현상을 보이는 뇌피질주위로 증가된 뇌혈류변화를 관찰할 수 있었다. 이러한 현상은 시간이 경과함에 따라 점차적으로 좀더 광범위하고 더욱 심한 저관류현상을 나타냈다고 보고하였다. 이 실험에서 뇌혈류가 증가된 부위에서는 ATP와 phosphocreatine의 유의한 회복과 증등도의 증가된 유산염을 관찰할 수 있었으나 뇌혈류가 감소된 부위에서는 지속적인 에너지 대사산물의 고갈과 더불어 유산염의 심한 증가소견을 보였다. 또한 재관류에도 불구하고 ATP와 Phosphocreatine의 재합성은 일어나지 않았다. 본실험에서도 과혈당을 유도한 폐쇄군과 재관류군에서 각군의 정상혈당군과 비교시 ATP 함량이 약간 감소되었으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다. 이러한 현상은 뇌혈류가 폐쇄된 부위의 지속적인 에너지 대사산물의 고갈에 따른 것으로 사료된다. 또한 폐쇄군과 재관류군에서 과혈당아군들은 각군의 정상혈당아군들에 비해 유산염 함량이 좀더 증가되어 통계학적으로 유의 있는 소견을 보였다. 이것은 과혈당에 의해 혐기성 당분해작용이 더욱 활발하게 일어나 유산염의 생성을 좀더 촉진시킨 결과라고 사료된다.

조직의 산증은 뇌세포부종을 유발하고 유해한 산소유리기를 생성시켜 지질과산화작용을 초래함으로써 결과적으로 세포막을 파괴한다<sup>30)</sup>. 그러므로 뇌허혈의 급성기동안에 과혈당을 잘 조절함으로써 2차적으로 발생하는 유산산증을 감소시켜 뇌허혈후 뇌조직의 손상을 어느정도 개선 또는 방지 시켜줄 수 있을 것이다.

향후 뇌허혈이 비가역적 뇌손상을 초래하는 뇌혈류임계치 규명을 위한 뇌혈류 측정, 허혈성 뇌부종이 회복될 수 있는 뇌에너지 함량의 최소치 측정, 뇌허혈시 포도당 함량과 PH와의 관계 cytochrome oxidase 활성도 변화와 지질과산화물의 함량 변화 및 전자현미경적 병리소견 등에 대한 더 체계적인 연구를 함으로서 본 실험결과와의 상관관계를 규명하여야겠다.

## 결 론

저자들은 고양이의 중대뇌동맥을 폐쇄시킨 실험모형을 이용하여 급성 국소뇌허혈상태를 유발시켰다. 실험군은 3군으로 나누었으며 시신경공부위의 골절제술만 시행한

수술대조군(I군), 4시간동안 중대뇌동맥을 폐쇄한 폐쇄군(II군), 4시간 폐쇄후 2시간동안 재관류시킨 재관류군(III군)으로 분류했으며 각군을 과혈당을 유도하지 않은 정상혈당아군들(Ia, IIa 그리고 IIIa)과 과혈당을 유도한 과혈당아군들(Ib, IIb, 그리고 IIIb)로 세분하였다. 그리고 수술대조군과 폐쇄군 및 재관류군간의 adenosine triphosphate함량 및 유산염함량의 변화를 비교하였으며 각군의 정상혈당아군과 과혈당아군간에도 비교 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 폐쇄군과 재관류군의 ATP함량은 수술대조군의 각각 3.0% 및 13.0%로서 뇌혈류폐쇄에 따라 그 함량이 현저히 감소하였으며 재관류에도 크게 회복되지 않았다. 폐쇄군과 재관류군에서의 과혈당아군들은 각군의 정상혈당아군들에 비해 ATP함량이 약간 감소되었으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다.

2) 폐쇄군과 재관류군의 유산염함량은 수술대조군의 각각 175.7% 및 187.9%로서 뇌혈류폐쇄에 따라 그 함량이 현저히 증가되었으며 재관류시 더욱 증가하여 매우 유의 있는 소견( $p < 0.001$ )을 나타냈다. 폐쇄군과 재관류군에서의 과혈당아군들은 각군의 정상혈당아군들에 비해 유산염함량이 좀더 증가되어 통계학적으로 유의 있는 소견( $0.001 < p < 0.01$ )을 보여주었다.

이상의 결과들은 과혈당을 유도한 고양이의 중대뇌동맥 폐쇄후 비가역적인 뇌손상을 방지하기 위해서는 유산산증을 더욱 가속시키는 과혈당을 적절히 조절하는것이 꼭 필요하다고 사료되며 당뇨병환자에서 발병된 허혈성 뇌졸중의 치료에 도움이 되리라 생각된다.

## References

- 1) Siesjo BK : *Mechanisms of ischemic brain damage. Crit Care Med* 1988 ; 16 : 954-963
- 2) Siesjo BK : *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia I. Pathophysiology J Neurosurg* 1992 ; 77 : 169-184
- 3) Ginsberg MD, Frank AW, Budd WW : *Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. Stroke* 1980 ; 11 : 347-354
- 4) Lowry OH, Passonneau JV, Hasselberger FX, et al : *Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. J Biol Chem*

- 1964 : 239 : 18-30
- 5) Siesjo BK : *Brain energy metabolism*. John Wiley, New York 1978
  - 6) Siesjo BK : *Cell damage in the brain : a speculative synthesis*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981 : 1 : 155-185
  - 7) Kogure K, Scheinberg P, Kishikawa H, et al : *Adrenergic control of cerebral blood flow and energy metabolism in the rat*. *Stroke* 1979 : 10 : 179-184
  - 8) Bremer AW, West CR, Yamada K : *Alteration in the distribution of water, sodium, potassium and chloride in brain during the evolution of ischemic cerebral edema*. *Neurosurgery* 1978 : 3 : 187-195
  - 9) Cohadon F, Rigoulet M, Averet N : *Alterations of membrane-bound enzymes in vasogenic edema*. In : Go G, Beathmann A(eds) : *Recent progress in the study and therapy of brain edema*. Plenum, New York London, 1982 : 233-231
  - 10) Ito U, Go KG, Walker JT, et al : *Experimental cerebral ischemia. II Behavior of blood-brain barrier*. *Acta Neuropathol(Berl)* 1976 : 34 : 106
  - 11) Moskowitz MA, Puszkin S, Schook W : *Characterization of brain synaptic vesicle phospholipase A, activity and its modulation by calmodulin prostaglandin E, prostaglandin E<sub>2</sub>, cyclic AMP, and ATP*. *J Neurochem* 1983 : 41 : 1576-1586
  - 12) Edgar AD, Strosznajder J, Horrocks LA : *Activation of ethanolamine phospholipase A in brain during ischemia*. *J Neurochem* 1982 : 39 : 1111-1116
  - 13) Ito U, Suganuma Y, Suzuki K, et al : *Effect of steroids on ischemic brain edema. analysis of cytotoxic and vasogenic edema occurring during ischemia and after restoration of blood flow*. *Stroke* 1980 : 11 : 166-167
  - 14) Schuier FJ, Hossmann KA : *Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema*. *Stroke* 1980 : 11 : 593-601
  - 15) Siesjo BK : *Ischemia* In : Siesjo BK(ed) : *Brain energy metabolism*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1979 : 453-526
  - 16) Tanaka K, Greenberg JH, Gonatas NK, et al : *Regional flow-metabolism couple following middle cerebral artery occlusion in cats*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985 : 5 : 241-252
  - 17) Tanaka K, Welsh FA, Greenberg JH, et al : *Regional alterations in glucose consumption and metabolite levels during postischemic recovery in cat brain*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985 : 5 : 502-511
  - 18) Keihues P, Kobayashi K and Hossmann KA : *Purine Nucleotide Metabolism in the cat brain after one hour of complete ischemia*. *J Neurochemistry* 1974 : 23 : 417-425
  - 19) Mrsulja BB, Lust WD, Mrsulja BJ, Passonneau JV and Klatzo I : *Post-Ischemic changes in certain metabolites following prolonged ischemia in the gerbil cerebral cortex*. *J Neurochemistry* 1976 : 26 : 1099-1103
  - 20) Rehnrona S, Rosen I, Siesjo BK : *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage : I Biochemistry and neurophysiology*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981 : 1 : 297-311
  - 21) Hillered L, Siesjo BK, Arfors KE : *Mitochondrial response to transient forebrain ischemia and recirculation in the rat*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984 : 4 : 438-446
  - 22) Welsh FA, Ginsberg MD, Rieder W, Budd WW : *Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat II : Regional metabolite levels*. *Stroke* 1980 : 11 : 355-365
  - 23) Hossmann KA : *Treatment of experimental cerebral ischemia*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982 : 2 : 275-297
  - 24) Hossmann KA : *Post-ischemic resuscitation of the brain : selective vulnerability versus global resistance* In : *Progress in brain research Vol 63*(Kogure K, Hossmann KA, Siesjo BK, Welsh FA, eds), Amsterdam, Elsevier, 1985, pp3-17
  - 25) Myers RE, Yamaguchi S : *Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys*. *Arch Neurol* 1977 : 34 : 65-74
  - 26) Kalimo H, Rehnrona S, Sadoshima B, Olsson Y, Siesjo BK : *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage : 2 Histopathology*. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981 : 1 : 313-327
  - 27) Brint S, Kraig R, Kiessling M, et al : *Hyperglycemia augments infarct size in focal experimental brain ischemia(abstract)*. *Ann Neurol* 1985 : 18 : 127
  - 28) De Courten-Myers G, Myers RE, Schoolfield L : *Effect of serum glucose concentration at and following middle cerebral artery occlusion on infarct size in the cats(abstract)*. *Neurology* 37(suppl 1)

- 1987 : 130
- 29) Gardner M, Smith ML, Kagstrom E, Shohami E, Siesjo BK : *Influence of blood glucose concentration on brain lactate accumulation during severe hypoxia and subsequent recovery of brain energy metabolism. J Cerebral Blood Flow Metab* 1982 : 2 : 429-438
- 30) Myers RE : *A unitary theory of causation of anoxic and hypoxic brain pathology in Fahn S, Davis J, Rowland L (eds) : Advance in Neurology, New York Raven Press, Publishers, 1979 : 26 : 195-213*
- 31) Nedergaard M, Diemer N : *Focal ischemia of the rat brain, with special reference to the influence of the plasma glucose concentration. Acta neuropathol (Berl)* 1987 : 73 : 131-137
- 32) Nedergaard M : *Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. Brain Res* 1987 : 408-79
- 33) Prado R, Ginsberg MD, Alonso DF, Dietrich WD, Busto R, Watson BD : *Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories : Result in the thrombotic stroke models (abstract). Neurology* 1987 : 37(suppl 1) : 30
- 34) Siemkowicz E, Hansen AJ : *Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo-, normo- and hyperglycemic rats. Acta Neurol Scand* 1978 : 58 : 1-8
- 35) Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, et al : *Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. J Cereb Blood Flow Metab* 1988 : 8 : 186-192
- 36) Flamm ES, Demopoulos HB, Seligman ML, Poser RG, Rensohoff J : *Free radicals in cerebral ischemia. Stroke* 1978 : 9 : 445-447