뇌허혈전후 과혈당증이 가토 해면구내의 Glutamate, Glycine, Aspartate 농도에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 마취과학교실

최 규 택

= Abstract =

Effect of Hyperglycemia on Glutamate, Glycine and Aspartate Concentrations during Peri-ischemic Periods in the Rabbit Hippocampus

Kyu Taek Choi, M.D.

Department of Anesthesiology, Keimyung University School of Medicine

Hyperglycemia has repeatedly been shown to exacerbate the neurologic injury produced by episodes of global cerebral ischemia. Under hypoxic conditions, glucose may be metabolized to glutamate, a known neurotoxin which has been implicated as a mediator of ischemic neuronal cell death. This study examined the effect of pre-existing hyperglycemia on the extracellular concentrations of glutamate and glycine in the rabbit hippocampus using in vivo microdialysis during brief episodes of transient global ischemia. Sixteen rabbits were anesthetized with halothane and mechanically ventilated with oxygen. Microdialysis probes were stereotactically inserted into the dorsal hippocampus. Animals were randomized to receive an intravenous infusion of either saline or dextrose. The dextrose infusion rate was adjusted to produce a blood glucose level of approximately 400 mg/dl. Global cerebral ischemia (7.5 min duration) was then produced by the combination of neck tourniquet inflation and the induction of systemic hypotension. Dialysate was collected throughout the peri-ischemic period and analyzed by liquid chromatography for glutamate, aspartate and glycine concentrations.

There were no significant differences in physiologic variables among the groups with the exception of the intended increase in blood glucose concentrations in the dextrose-treated animals. Glutamate and glycine concentrations in the dialysate were similar between the three groups during the baseline period. Administration of dextrose had no effect on these levels. As anticipated, glutamate and glycine concentrations increased several fold during each of the ischemic periods when compared to baseline. However, hippocampal glutamate concentrations were lower in the dextrose treated groups during the peri-ischemic period ($p=0.02$). Glycine concentrations were higher during the reperfusion period in the dextrose-treated animals when compared with saline controls ($p=0.03$). Aspartate concentrations increased during the peri-ischemic period in the hyperglycemic group. However, there was not statistically significant.

---

*이 논문은 1993년도 학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

The results of this study suggest that hyperglycemia does not exert its detrimental effects by the enhanced release or production of glutamate. It may be that with this short duration of ischemia, pre-existing hyperglycemia is able to provide additional substrate for metabolism and cellular homeostasis thereby attenuating the synaptic release of glutamate. The increased concentration of extracellular glycine which was observed in the dextrose-treated animals may contribute to the neurologic injury which occurs during episodes of global ischemia.

Key Words : Glucose, Cerebral ischemia, Glutamate, Hippocampus, Microdialysis

서 론

뇌세포는 대사율이 매우 높고 혈류가 중지되면 쉽게 손상을 받는다. 비록 몇분간 뇌허혈이 발생하여도 신경세포는 죽을 수 있다. 범발성 뇌허혈상태 전후의 과혈당은 신경학적 손상을 증가시킨다고 알려져 있다. 그러나 그 기전은 아직 불명확하다. 포도당은 당분해과정이나 hexosemonophosphate 경로를 통하여 glutamate로 대사되는 것으로 알려져 있다. 사실 뇌에서 포도당의 9.5% 정도가 이 과정을 통하여 대사된다고 한다¹⁾.

신경전달물질인 glutamate는 그 농도가 충분히 높아지면 신경에 강력한 독작용을 나타낸다. Glutamate가 대량 방출되면 여러가지의 절후 NMDA 수용체 (postsynaptic N-methyl-D-aspartate receptor)나 non-NMDA 수용체에 작용하여 수분과 칼슘이온을 세포내로 유입되도록 하여 급성으로 신경을 용해 (neuronal lysis)시키거나 서서히 신경세포가 죽게한다. 이때 glycine은 NMDA 수용체에서 glutamate의 작용을 증가시킨다고 한다^{2,3)}.

포도당이 glutamate로 대사되는 과정은 잘 알려져 있기 때문에 이 연구는 In vivo에서 미세투석법을 이용하여 허혈전후의 세포외액의 glutamate를 측정함으로써 과혈당이 glutamate, glycine의 농도에 어떻게 영향을 미치는 가를 조사하였다. 과혈당 상태의 실험동물에서 glutamate, glycine이 많이 증가된다면 포도당이 뇌허혈에 나쁜 영향을 미치는 기전의 일부를 설명할수 있을 것이다.

재료 및 방법

16마리의 토끼(체중 2.68 ± 0.27 kg)를 투명한 프라스틱 통속에 넣은 후 5% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취하였다. 내경 3.5 mm 철선 강화 튜브를 이용하여 기관내 삽관한 후 기계환기 시켰다. 1% 할로탄과 산소를 흡입시켜 마취를 유지하고 PaCO_2 는 35~45 mmHg가 되도록 환기를 조절하였다. 체온은 보온담요와 백열등을 이용하여 38℃로 유지하였다. 0.25% bupivacaine을 피하주사한 후 피부절개를 한 후 PE 90 카테타를 대퇴동맥에 거치하여 동맥압과 pH, PaCO_2 , PaO_2 , 포도당, 혈액소치를 측정하는데 사용하였다. 대퇴정맥에도 카테타를 삽입하여 허혈기간동안 약제의 투여로 사용하였다. 귀정맥에 카테타를 삽입하여 생리식염수를 주입하는데 사용하였다. 실험동물은 모두 생리식염수 40 ml/kg를 1시간 동안 지속 주입하여 체내 수분을 증가시켰다. 이후 유지수액은 4 ml/kg/hr 속도로 주입하였다.

토끼의 머리를 입체정위대(stereotactic frame)에 고정 한 후 공기 구형대(폭 6 cm, zimmer, USA)를 목 주위에 느슨하게 감았다. 미세투석용 탐침(MA-10, Carnegie Medicin, Sweden)을 해면구에 삽입하기 위하여 두개를 노출시킨후 후방 해면구 상부에 burr hole<전정(bregma)에서 후방 4 cm, 측방 4 cm 되는 점>을 만들었다. 그리고 탐침을 수직으로 6 mm 깊이로 삽입하여 해면구 내에 위치하도록 하였다.

EEG를 기록하기 위하여 양 측두의 두피속에 바늘전극을 거치하였다. 동맥압, 심박수, pH, PCO_2 , PO_2 , 포도당, 혈액소치, 혈당, 식도체온, 뇌파를 감시하였다. 미세투석용 카테타의 회복율은 10^{-2} M 포도당 용액을 사용하여 뇌속에 삽입하기 전과 실험이 끝난 후 측정하였다. 투석액으로 인공뇌척수액 (147 mM NaCl, 2~3 mM CaCl_2 0.9 mM MgCl_2 , 4.0

mM KCl)을 사용하여 2 ml/min 속도로 관류하였다. 투석물을 수집하기 전에 최소한 1시간 이상 카테타를 관류시켰다.

수술조작이 끝난 후 실험동물은 2군으로 임의로 나누었다. 제 1군은(파혈당군 n=8) 50% 포도당 액을 2 g/kg 10분간 투여하였고(주입 용량 4 ml/kg) 이후 10~20 ml/h 속도로 지속 점적하여 혈당이 400 mg/dl 정도로 유지되도록 하였다. 2 군은 생리식염수를 동량 투여하였으며 이후 10 ml/h로 지속 주입하여 대조군(n=8)으로 하였다.

범발성 뇌허혈은 저혈압을 유도하고 경부에 구혈대의 압력을 20 PSI로 올려서 발생시키고 EEG가 30 초내에 등전위가 되는 것을 보고 확인하였다. 유도저혈압의 목표는 평균동맥압이 50 mmHg 이하가 되도록 하였으며 기도에 호기말 양압을 적용하고 trimethaphan을 정주하여 낮게 유지하였다. 허혈 기간이 끝나면 팽창된 구혈대를 풀고 phenylephrine을 주입하여 평균 동맥압을 75 mmHg 이상이 되도록 하였다.

실험이 끝난 후 미세투석용 탐침을 제거하여 회복을 다시 In vitro로 측정하였다. 탐침이 제 위치에 있었는가를 확인하기 위하여 5 ml의 Evans blue (2%)를 정주하였고 실험동물을 안락사시킨 후 뇌를 적출하여 관상 절개하여 검사하였다.

투석물질은 다음과 같이 수집하였다. 뇌 속에 탐침을 삽입 후 1시간부터 수집을 시작하였다. 2번의 기초샘플(수집기간 각각 20분)을 수집한 후 포도당 액이나 생리 식염수를 주입하여 2개의 군으로 나눈 후 뇌허혈 유도전에 4번(수집기간 각각 20분) 수집하였으며 허혈 중 2번, 초기 재관류시기에 2번(수집기간 각각 5분), 재관류 말기에 2번(수집기간 각각 20분) 채취하였다(Fig 1). 모든 시료는 얼음위에서 수집하여 -25℃로 얼려서 보관한 후 고성능 액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography: HPLC)로 정량하였다. HPLC에 의해 측정된 각 아미노산은 미세투석용 카테타의 In vitro 회복율을 이용하여 보정하였고 각 수집 기간에 해당하는 평균 농도와 표준 오차로 표시하였다. HPLC에 의해 측정된 각 아미노산의 수치를 결과분석용으로 가능한가를 결정하는데 첫 샘플의 glutamate 농도를 참

조하였고 투석용 탐침에 의한 뇌손상을 의미하는 정도로 glutamate가 고농도일 경우(대체로 30 M 이상) 그 카테타 전체의 데이터는 결과 분석에서 제외하였다. 유의성은 2단 분산분석(시간에 대한 군 별 차이)을 하여 검정하였다. 각 군에서 시간에 대한 변화는 t-test를 이용하여 검정하였다. 수치는 모두 평균±표준오차로 기록하였다.

결 과

실험군 간에 실험기간동안 동맥압, 심박수, pH, PCO₂, PO₂, 체온, 혈액소치에 유의한 차이가 없었다(Table). 의도한 대로 혈당치는 파혈당군은 105±8 mg/dl에서 393±9 mg/dl로 증가하였다. 실험기간 동안 파혈당군의 혈당치는 373±9 mg/dl에서 458±2 mg/dl 범위로 유지되었다(Fig 2). 미세투석용카테타의 In vitro 평균 회복율은 25.6±0.6% 이었다.

뇌허혈을 유도하기전 세포외액의 glutamate, glycine 농도는 안정되어 있었다(t=-95에서 t=-20까지). 양 군 모두 허혈에 의해 glutamate glycine 농도가 허혈 전에 비해 유의하게 증가하였다. 허혈시작 10분에 최고치에 도달하였고 이후 감소하였다. 허혈 초기(t=5-20)의 glutamate 농도는 파혈당군이 유의하게 낮았다(2단 분산분석, p=0.02; Fig 3). 같은 방법으로 glycine을 분석한 결과 허혈 초기는 파혈당군과 대조군 사이에 차이가 없었으나 재관류 시기(t=20, 40)에 파혈당군의 glycine 농도가 유의하게 증가되어 있었다(p=0.03; Fig 4). 결과분석에 사용 가능하였던 aspartate 데이터는 각 군당 4조이었으며 이것은 glutamate, glycine 각 8조에 비해 매우 적어 통계처리에 어려움이 있었다. Aspartate는 허혈에 의해 증가하였으나 대조군은 유의하게(t=-45 vs t=10; p=0.03) 증가한 반면 파혈당군은 유의성이 없었다(t=45 vs t=10; p=0.24). 허혈 초기와 재관류시기의 aspartate 농도는 양군에서 차이가 없었다(t=5, 10, 15; p=0.28; t=20, 40; p=0.38, Fig 5).

고 찰

뇌허혈이 발생하면 일련의 생화학적 반응에 의해

Table. Summary of Physiologic Data(Mean±S.E.)

Variable	Groups	
	Normoglycemia (n=8)	Hyperglycemia (n=8)
PH		
Initial	7.35±0.02	7.33±0.02
Post-glucose	7.35±0.03	7.29±0.02
10 min after ischemia	7.28±0.03	7.30±0.04
75 min after ischemia	7.28±0.04	7.27±0.02
PaCO ₂ (mmHg)		
Initial	39.2±1.5	39.2±1.1
Post-glucose	37.9±1.8	42.9±1.0
10 min after ischemia	40.4±2.4	40.8±2.8
75 min after Ischemia	40.5±2.6	41.2±2.0
PaO ₂ (mmHg)		
Initial	340±57	42.3±36
Post-glucose	426±20	470±11
10 min after ischemia	431±38	470±28
75 min after Ischemia	440±45	466±17
Mean Arterial Pressure(mm Hg)		
Initial	71±3	79±4
Post-glucose	70±3	79±3
10 min after ischemia	88±9	92±8
75 min after Ischemia	78±9	74±4
Heart Rate(beats/min)		
Initial	230±11	24.8±6
Post-glucose	255±7	262±4
10 min after ischemia	229±7	232±5
75 min after Ischemia	220±5	236±9
Esophageal Temperature(°C)		
Initial	38.5±0.3	38.5±0.2
Post-glucose	38.5±0.2	38.6±0.1
10 min after ischemia	38.4±0.1	38.4±0.2
75 min after Ischemia	38.5±0.1	38.4±0.1
Hematocrit(%)		
Post-glucose	28±1	26±1

Fig. 1. Time course of experiment showing ischemic period and dialysate collection.

Fig. 4. Aspartate concentrations for the two groups over the course of the study. Arrow indicates onset of ischemia. Aspartate concentrations in the control group were increased for the peri-ischemic period $t=5-20$.

Fig. 3. Glutamate concentrations for the two groups over the course of the study. Arrow indicates onset of ischemia. Glutamate concentrations were significantly less in the hyperglycemic group for the peri-ischemic period $t=5-20$.

Fig. 5. Glycine concentrations for the two groups over the course of the study. Arrow indicates onset of ischemia. Glycine concentrations were significantly greater in the hyperglycemic animals for the reperfusion period $t=20-40$.

신경손상이 일어난다. 저산소증이나 허혈상태의 초기에는 세포내 고에너지 인산화합물이 고갈된다. 에너지 생산실패에 의한 초기의 결과는 세포막의 기능 부전이며 이로 인하여 Glutamate glycine 등 신경 전달물질이 연접전막에서 유리된다^{4,5,6,7}. glutamate의 농도가 과다해지면 신경에 독으로 작용하며^{4,8} 급성과 지연성반응에 의하여 신경을 죽게 만든다. 급성 반응으로는 연접후 NMDA 수용체에 작용하여 그 수용체에 의해 활성화되는 통로를 열어 Na^+ , Ca^{++} 과 물이 대량 유입된다⁹. Glutamate로 처리한 신경을 전자현미경으로 보았을때 흥분성 아미노산(excitatory amino acid) 수용체를 가지고 있는 신경의 dendrosome 부분에 세포의 중창이 특히 심하게 나타난다고 한다⁸. 지연성 신경손상은 glutamate에 의해 Ca^{++} 유입이 이차적으로 일어나서 생기고¹⁰ 세포내 Ca^{++} 의 과잉축적으로 인하여 lipase, protease, endonuclease를 활성화시켜 세포가 파괴된다⁵.

과혈당상태하에서는 범발성 뇌허혈에 의한 신경학적 손상이 더 커진다. 다양한 종류의 동물에서 이러한 나쁜 영향이 증명되었다^{11,12,13,14}. 비록 중등도의 혈당의 증가도 신경학적 결과를 악화시키고¹⁵ 심정지후 소생된 동물에게 5% 포도당액을 투여하여도 사망율, 유병율을 증가시킨다고 한다^{11,16}. 일과성 척수허혈을 만들기 전에 포도당을 투여하면 신경학적 손상이 증가된다고 보고되었다¹⁷.

이와같이 범발성 뇌허혈 모델에서는 과혈당이 신경학적 손상을 증가시킨다고 할려졌으나 국소 뇌허혈 모델에서는 그 결과가 다양하다. 국소허혈 모델에서 뇌경색의 크기가 증가¹⁸, 감소한다고¹⁹ 보고되어 있다. 과혈당이 신경학적 손상을 악화시킨다는 원인은 혐기성 대사로 진행할때 포도당이 많은 상태에서 유산도 많이 생기기 때문이라고 하였다¹⁴. 비록 유산이 포도당 투여 동물에서 많이 축적된다고 하나^{20,21} 유산 증가에 의한 pH의 감소 자체만으로 유산이 신경손상을 일으키는 전달물질이라고 보기는 어렵다.

최근 산증이 신경을 보호한다는 보고가 있다²². In vitro 연구에서 pH를 6.0으로 낮춘 배양에서 뉴런이 저산소증에 견딜 수 있는 시간이 길어진다고 하였다²³. H^+ 이온이 양이온 유입에 의한 NMDA 수

용체의 활동을 완화시킨다. 그 기전은 NMDA 통로에 gating을 변화시키기 때문이라고 하였다²⁴.

만약 산증이 신경보호 역할을 한다면 포도당이 손상을 증가시키는 기전은 무엇인가? 포도당은 glutamate의 전구물질이다. Glutamate는 뇌에서 당분해과정이나 hexosemonophosphate shunt를 통하여 생성된다¹. 이 기전은 In vivo²⁵, In vitro^{26,27}에서 증명이 되었다. 따라서 저자는 뇌허혈시 과혈당 상태가 hexosemonophosphate shunt를 통하여 glutamate 생성이 증가하는가를 보기 위하여 방법론에서 설명한 범발성 뇌허혈 유도법을 사용하였다. 같은 방법을 사용하여 허혈시 여러종류의 신경전달물질의 세포외액의 농도를 측정한 논문들이 많이 있다^{28,29}. 이번 실험에서 과혈당이 glutamate 생성을 증가시킬 것이라는 처음의 가설과는 반대로 허혈과 재관류 초기에 glutamate 농도의 증가가 억제됨을 관찰하였다. 이러한 예기하지 못한 결과는 과혈당군에서 에너지 대사물질(포도당)이 많아서 허혈기간 동안 신경이 에너지 생성을 계속 해 주도록 하였을 것으로 추측되었다. 더우기 hexosemonophosphate shunt는 허혈 기간 동안 정상치의 30% 이하로 떨어진다고 한다³⁰. 다른 한편으로 생각을 해 보면 허혈기간이 충분하지 못하여(뇌허혈이 충분히 억제되지 못하여) 과혈당군에서 glutamate가 기대하였던 대로 증가하지 않았는지 모른다. 만약 이 실험이 뇌허혈을 불충분하게 중지시켰다면 실험 모델은 국소 허혈모델과 비슷하게 되는데 국소모델에서는 과혈당이 뇌경색의 크기를 적게 한다는 보고가 있다³¹. 즉 과혈당이 penumbral zone에서 spread depression의 빈도를 감소시키는 것과 관련이 있다고 하였다. 국소허혈시 그러한 부위의 DC전위의 변화로 인하여 세포외액은 K^+ , 세포내에는 Ca^{++} , 그리고 신경전달물질의 유리가 증가되는데 과혈당은 허혈에 의한 이러한 반응을 감소시킨다고 하였다. 본 연구에서 또 다른 흥미 있는 결과는 과혈당군에서 재관류시기에 glycine의 농도가 대조군에 비해 더 높았다는 것이다. Glycine은 NMDA 수용체에서 glutamate의 작용을 촉진하기 때문에^{23,32,33} 이것이 과혈당이 신경학적 손상을 증가시키는 요인으로 설명될 수 있다.

요 약

범발성 뇌허혈시 과혈당 상태는 신경학적 손상을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그 원인으로 흥분성 아미노산이 관여하는 가를 알아보기 위하여 실험을 하였다. In vivo 범발성 뇌허혈 모델을 사용하였으며 해면구내 뇌세포외액의 glutamate, glycine, aspartate의 농도는 미세투석법을 이용하여 측정하고 결과 과혈당은 허혈에 의해 glutamate가 증가되는 것을 억제하였다. 그러나 glycine은 재관류기간 동안에 증가되어 있었으며 이것이 과혈당의 신경학적 손상을 증가시키는 원인의 일부를 설명한다고 사료되었다.

참 고 문 헌

- Gaitonde MK, Jones J, Evans G. *Metabolism of glucose into glutamate via the hexose mono-phosphate shunt and its inhibition by 6-aminonicotinamide in rat brain in vivo.* Proc R Soc Lond(Biol) 1987; 231: 71-90.
- Kleckner n, Dingledine R. *Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in Xenopus oocytes.* Science 1988; 241: 835-837.
- Larson AA, Beitz AJ. *Glycine potentiates strychnine-induced convulsions: Role of NMDA receptors.* J Neurosci 1988; 8: 3822-3826.
- Benveniste H, Jorgensen MB, Sandberg M, et al. *Ischemic damage in hippocampal CA1 is dependent on glutamate release and intact innervation from CA3.* J Cereb Blood Flow Metab 1989; 9: 629-639.
- Siejo B. *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia Part I: Pathophysiology.* J Neurosurgery 1992; 77: 169-184.
- Siejo B. *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia part II: Mechanism of damage and treatment.* J Neurosurgery 1992; 77: 337-354.
- Zivin JA, Choi DW. *Stroke Therapy.* Sci Am 1991; 265:56-63.
- Rothman SM, Olney JW. *Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage.* Ann Neurol 1986; 19: 105-111.
- Choi DW. *Calcium-mediated neurotoxicity: Relationship to specific channel types and role in ischemic damage.* TINS 1988; 11: 465-469.
- Rothman SM, Thurston JH, Hauhart RE. *Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids in vitro.* Neurosci 1987; 22: 471-480.
- D'Alecy LG, Lundy EF, Barton KJ, et al. *Dextrose containing intravenous fluid impairs outcome and increases death after eight minutes of cardiac arrest and resuscitation in dogs.* Surgery 1986; 100: 505-511.
- Lundy EF, Kuhn JE, Kwon JM, et al. *Infusion of five percent dextrose increases mortality and morbidity following six minutes of cardiac arrest in resuscitated dogs.* J Crit Care 1987; 2: 4-14.
- Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, et al. *Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: A neuropathologic study in the rat.* Neurology 1982; 32: 1239-1246.
- Welsh FA, Ginsberg MD, Rieder W, et al. *Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat.* Stroke 1980; 11: 355-363.
- Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, et al. *The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: Examination of a model.* Anesthesiology 1987; 66: 39-48.
- Nakakimura K, Fleischer JE, Drummond JC, et al. *Glucose administration before cardiac arrest worsens neurologic outcome in cats.* Anesthesiology 1990; 72: 1005-1011.
- Drummond J, Moore S. *The influence of dextrose administration on neurologic outcome after temporary spinal cord ischemia in the rabbit.* Anesthesiology 1989; 70: 64-70.

18. De Courten-Meyers G, Myers RE, Schoolfield L. *Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. Stroke* 1988; 19: 623-630.
19. Nedergaard M. *Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. Brain Res* 1987; 408: 79-85.
20. Hoffman WE, Braucher E, Pelligrino DA, et al. *Brain lactate and neurologic outcome following incomplete ischemia in fasted, nonasted, and glucose-loaded rats. Anesthesiology* 1990; 72: 1045-1050.
21. Rehncrona S, Rosen I, Siesjo BK. *Brain lactic acidosis and ischemic cell damage: 1. biochemistry and neurophysiology. J Cereb Blood Flow and Metab* 1981; 1: 297-311.
22. Choi DW, Monyer H, Giffard RG, et al. *Acute brain injury, NMDA receptors, and hydrogen ions: observations in cortical cell cultures. Adv Exp Med Biol* 1990; 268: 501-504.
23. Giffard R, Monyer H, Christine C, et al. *Acidosis reduces NMDA receptor activation, glutamate neurotoxicity, and oxygen-glucose deprivation neuronal injury in cortical cultures. Brain Res* 1990; 506: 339-342.
24. Tang CM, Morad M. *Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H⁺. Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 6445-6449.
25. Gaitonde MM, Evans JJM. *The rate of utilization of glucose via hexosemonohosphate shunt in brain. J Neurochemistry* 1983; 41: 1253-1260.
26. Appel S. *Hexose monophosphate in synapsis. J Neurochemistry* 1970; 17: 1619-1626.
27. Kimura H, Nakakawa K. *Activation of hexose-monophosphate pathway in brain by electrical stimulation in vitro. J Neurochemistry* 1974; 23: 79-84.
28. Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, et al. *Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations. Stroke* 1991; 22: 666-673.
29. Baker AJ, Zornow MH, Scheller MS, et al. *Changes in extracellular concentrations of glutamate, aspartate, glycine, dopamine, serotonin, and dopamine metabolites after transient global ischemia in the rabbit brain. J Neurochem* 1991; 57: 1370-1379.
30. Domanska-Janik K. *Hexose monophosphate pathway in normal and hypoxic rat brain. Resuscitation* 1988; 16: 79-90.
31. Nedergaard M JA. *Infarct rim: Effect of hyperglycemia on direct current potential and (14C) 2-deoxyglucose phosphorylation. J cere Blood Flow and Metab* 1986; 6: 607-615.
32. Forsythe ID, Westbrook GL, Mayer ML. *Modulation of excitatory synaptic transmission by glycine and zinc in cultures of mouse hippocampal neurons. J Neurosci* 1988; 8: 3733-3741.
33. Foster AC, Kemp JA. *Glycine maintains excitement. Nature* 1989; 338: 377-378.