

Sıçanlarda İntrahipokampal Kainik Asit ile Oluşturulan Deneysel Beyin Hasarına Karşı MK-801'in Nöroprotektif Etkisi

Oya DEMİRCİ ULUSAN (*), Nihal IŞIK (**), Davut DAMA (***), Erhan OĞLU (****)

ÖZET

Eksitator aminoasitler (EAA) santral sinir sisteminde sinapslarda iletimin yayılmasını sağlayan, birçok nörolojik hastalığın fizyopatolojisinde rol alan nörotransmitterlerdir. Kainik asit (KA), bir glutamat analogu olup güçlü nöroeksitan ve nörotoksindir. KA'in eksitasyonuna karşı en duyarlı alanın hipokampusun CA3 ve CA1 bölgeleri olduğu sanılmaktadır. Sıçanlarda KA'in neden olduğu beyin hasarına karşı bir NMDA antagonisti olan MK-801'in nöroprotektif etkisi bildirilmiştir.

KA'in intrahipokampal olarak verildiği çalışmamızda, 1. gruba KA+serum fizyolojik, 2. gruba KA+MK-801 verildi. 3. gruba cerrahi işlem yapıldıktan sonra hiçbir ilaç uygulanmadı. Sıçanlar, ilaç verilmesinden 24 saat sonra dekapite edilip, beyinleri patolojik çalışmaya ile incelendi.

Çalışmamızda, bir eksitator aminoasit antagonisti olan MK-801'in KA'in verilmesinden sonra oluşan nöron kaybını ve glial hücre proliferasyonunu azalttığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Deneysel beyin hasarı, kainik asit, MK-801

SUMMARY

Neuroprotective Effect of MK-801 on Experimental Brain Damage Model Induced By Kainic Acid in Rats

Synaptic transmission in the central nervous system is supplied by chemical agents known as neurotransmitters. Kainic acid is a strong neuroexcitatory agent in brain which increases the release of excitatory acids such as glutamate and aspartate. MK-801 is a neuroprotective agent which reduces the effect of MK-801 on brain damage induced with kainic acid.

In this study 25 rats were divided into three groups. Kainic acid was given in the hippocampus. The first group was given kainic acid+saline, the second group was given kainic acid+MK-801 (as intraperitoneal) and the third group were given any pharmacologic agent.

In the study, we concluded the MK-801 is moderately effective on brain damage induced by kainic acid in rats.

Key words: Experimental brain damage, kainic acid, MK-801

Eksitator aminoasitler (EAA), santral sinir sistemi sinapslarında iletimin yayılmasında, birçok nörolojik hastalığın fizyopatolojisinde rol alan nörotransmitterlerdir (1-9). Günümüzde birçok EAA'ten söz edilmekle birlikte birer dikarboksilik aminoasit olan glutamat ve aspartat, temel eksitator nörotransmitterler olarak kabul edilmektedir (3,6,10). Prensipte olarak santral sinir sisteminde sinaptik ileti L-glutamat üzerinden olmaktadır (6,7,10). EAA'ların postsinaptik membrandaki etkileri ve sinaptik yanıt, söz konusu aminoasitlerin postsinaptik membran yüzeyinde bulunan belli reseptörlerle etkileşimleri sonucunda gelişmektedir (4,6).

Kainik asit (KA), bir glutamat analogu olup, güçlü nöroeksitan ve nörotoksiktir (6,11-17). Eksojen bir EAA olarak, antihelmintik etkili Japon su soyunu "Digenea Simplex" ten izole edilmiştir (6,14). Radyoligand bağlanma çalışmaları ile KA reseptörlerinin hipokampus, serebral korteksin derin tabakaları, korpus striyatun, talamusun retiküler nükleusu ve serebellumun granül hücre tabakasında bulunduğu gösterilmiştir (4,6,18).

KA, postsinaptik reseptörleri aktive ederek Na⁺ iyonunun hücre içine girmesiyle nöronun depolarizasyonunu gerçekleştirir (4,8). Aynı zamanda, presinaptik yer-

leşimli glutamat ve aspartat reseptörlerini de aktive ederek EAA'lerin (muhtemelen glutamatın) salınımını sağlanmaktadır. Glutamatın salınımı ile aktive olan NMDA reseptörleri, hücre içerisine Na⁺ ve Ca⁺⁺ iyonlarının girmesini sağlayarak şiddetli depolarizasyon oluşturur (17,19). KA'in sistemik veya intraserebral olarak verildiği deneysel çalışmalarda, insanlardaki temporal lobe epilepsisine benzerlik gösteren, sonunda parsiyel veya jeneralize statusa dönüşen limbik epileptik nöbetlere ve belirgin beyin hasarına yol açtığı gösterilmiştir (12-29).

KA'in intraserebral (2.5 µg/1 µL nükleus kaudatus'a) veya sistemik verilmesinden sonra (3 mg/kg İP) en erken 4. saatte yapılan nöropatolojik incelemede, hipokampusun piramidal hücrelerinde şişme, kromotolizis, hiperbazofilik sitoplazma, nükleusta değişik oranlarda mikrovakuolizasyon, zayıf hücresel süreçle karakterize kısa, bodur hücre gövdesi olan Alzheimer Tip II hücreleri, Nissl cisimcik kaybı ve glial hücrelerde artış görülmektedir (30,31).

KA'in sıçanlara sistemik veya intraserebral olarak verilmesiyle hipokampusun CA3, CA4 ve CA1 bölgelerinde piramidal hücre kaybı olduğu halde CA2 piramidal hücreleri, dentate girusun granül hücre ve fibrilleri olay çok ciddi değilse sağlam kalmaktadır (15). KA'in hipokampusda nöronlarda hücre kaybı, gliozis ve fasya dentateinin supragranüler tabakasındaki granül hücrelerin mossy fiber'lerinin filizlendiği bildirilmiştir (32).

Sıçanlarda KA'in neden olduğu beyin hasarına karşı, MK-801'in amigdala, piriform korteks, talamus ve hipokampusun CA1 alanlarında nöroprotektif etki gösterdiği ve aynı zamanda KA'e bağlı epileptik aktiviteyi azalttığı saptanmıştır. NMDA antagonisti olan bu ajanın bu etkisi KA'in oluşturduğu beyin hasarında NMDA reseptörlerinin rolünü desteklemektedir (32).

MK-801, [(+)-5-metil-10, 11-dihidro-5H-dibenzo(a,d) siklohepten-5-imin maleat] en potent non-kompetitif NMDA antagonistidir (4,33-38). Lipofilik bir amin olan MK-801 kan-beyin bariyerini iyi geçmektedir. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar ile MK-801'in antikonvulsan etkilerinin yanında anksiyolitik, semptomimetik ve nöroprotektif etkileri de bildirilmiştir (33-38).

Wong ve ark., otoradyografik yöntemlerle, sıçanlarda MK-801'in bağlanma bölgelerini göstermiştir. MK-

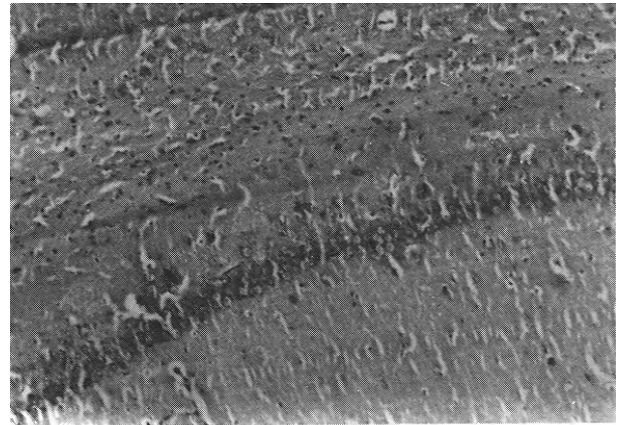
801'in en fazla yoğunlukta bağlandığı bölgeler, hipokampusun CA1 alanı, serebral korteksin derin tabakaları ve dentat girusun moleküler tabakalarıdır (34).

MATERYAL ve METOD

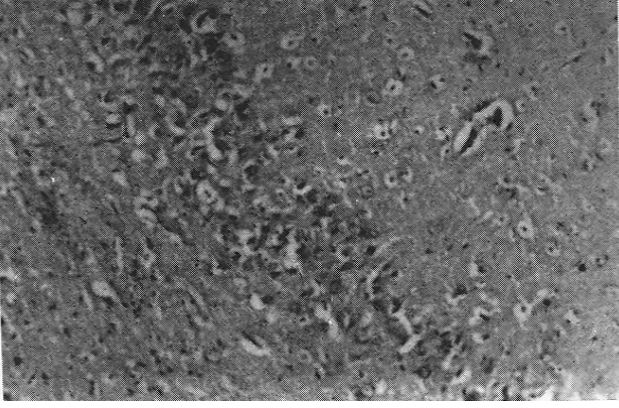
Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 300-450 g olan 25 adet Spraque-Dawley türü erişkin erkek sıçan kullanıldı. Tüm sıçanların bakımı, çalışmadan 5 gün önce merkezden alınarak sıcaklığı (18°C-24°C) ve gün ışığı (12 saat karanlık, 12 saat aydınlık) kontrollü odada, 4-6 saat kadar bir kafeste olacak şekilde, su ve yem alımları serbest bırakılarak yapıldı. Bu süre içinde sıçanlarda herhangi bir epileptik nöbet formu saptanmadı.

Cerrahi işlem : Her bir sıçanın sağ hipokampusunun CA1 bölgesine ilaç enjeksiyonu sağlayan kanül yerleştirmek amacıyla pentobarbital (PB) anestezisi altında cerrahi girişim uygulandı. PB 40 mg/kg dozunda sıçanların arka ekstremitelelerinden hizalarından periton içine yapıldı ve 20 dk kadar bekletildi. Daha sonra her bir sıçan stereotaksik alete yerleştirildi. Sıçanın kafası, kulaklarından ve çenesinden geçen vidalarla sabitleştirildi. Kafası tıraşlandıktan sonra, orta hat hizasından yapılan insizyonla periost kaldırılıp, sıçanın bregması saptandı. Bregma referans noktası alınarak Paxinos-Watson stereotaksik sıçan beyin atlasından (1986) hipokampusun CA1 bölgesinin (AP:5.8, L:5.4, V:7.6) koordinatları saptandı. Bu bölgelere dişi matkabiyle burrhole açıldı. Sağ hipokampusun CA1 bölgesine 20 no'lu paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış 10 mm uzunluğundaki kanül, alt ucu kafatası yüzeyinden 7.6 mm derinliğe girecek şekilde ve dik olarak yerleştirildi. Üstte kalan kısım ise dişi akriliği ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemlerin sonunda sıçanlar tek olarak kafeslere yerleştirilerek, anesteziden çıkmaları ve anestezik maddenin etkilerinin ortadan kalkması için 24 saat kadar bekletildi.

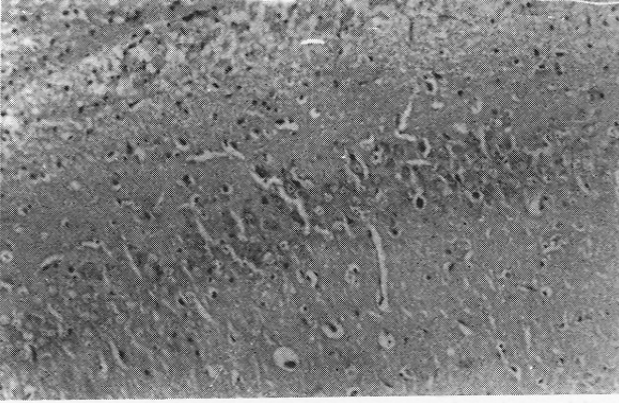
İlaçlar: Kainik Asit (Siama); 20 µl'de 2 µg olacak şekilde % 0.9'luk NaCl çözeltisi içinde çözüldü. NaOH ile pH 7.2'ye ayarlandı. İlaç sağ hipokampusun CA1 bölgesine verildi. MK-801 (Merck-Sharp-Dohme) 1 mg/kg olacak şekilde % 0.9'luk NaCl ile çözüldükten sonra 32, kainik asit uygulamasından 30 dk önce intraperitoneal uygulandı.



Resim 1. Hipokampusun CA3 bölgesinde iskemik değişikliğe uğramamış, normal nöronlar görülüyor (Sham Grubu) H.E. boyası X100.



Resim 2. Hipokampusunun CA1 bölgesindeki nöronlarda iskemik değişiklikler ve arada sağlam nöronlar görülüyor (Sham Grubu) H.E. boyası X100.



Resim 3. Hipokampusun CA1 bölgesinde MK-801 tarafından korunmuş nöronlar ve bazı nöronlarda minimal iskemik değişiklikler görülüyor H.E. boyası X100.

Çalışmaya alınan sıçanlar, kontrol (serum fizyolojik+KA), çalışma (MK-801+KA) ve sham grubuna ayrıldılar :

Kontrol grubu: Bu grupta 10 adet sıçan kullanıldı. Her bir sıçana 1 cc serum fizyolojik (SF) İ.P. uygulandı. SF uygulanmasından 30 dk sonra sağ hipokampusun CA1 bölgesine konulmuş kanüle, içinde enjekte edilecek kainik asidin bulunduğu 15 cm uzunluğunda PE 10 (polietilen) tüpü aracılığıyla 25 µl hacimli Hamilton mikroenjektöre bağlanmış 25 numaralık paslanmaz çelikten yapılmış diğer bir enjeksiyon probu takıldı. Bu yolla PE 10 tüpü içindeki kainik asit, Hamilton mikroenjektörü ile sıçan uyanırken 2 µg/20 µl dozunda sıçanın sağ hipokampusuna verildi. 24 saat sonra sıçanlar dekapite edilerek, patolojik çalışmaya alındı.

Çalışma grubu: Bu grupta 10 sıçan çalışmaya alındı. Tüm sıçanlara MK-801 1 mg/kg dozunda İP olarak uygulandı. MK-801 veriliminden 30 dk sonra sağ hipokampusu 2 µg/20 µl dozunda kainik asit verildi. Kainik asit uygulanmasından 24 saat sonra sıçanlar dekapite edilerek, nöropatolojik çalışmaya alındı.

Sham Grubu: 5 adet sıçan sadece cerrahi işlem yapıldıktan sonra hiç bir ilaç verilmeden 24 saat sonra dekapite edilerek, nöropatolojik çalışmaya alındı.

Işık Mikroskopu: Dekapitasyondan sonra, beyin kranyal kaviteden çıkartılarak, ışık mikroskobu çalışmaları için % 10'luk formaldehit fiksasyonuna alındı. Hipokampal bölgeden Hipokampal bölgeden alınan doku örnekleri alkol, formal, ksilol ve parafinden 4-8 µ kalınlığında enine kesitler alınarak, ışık mikroskobunda incelenmek üzere hematoxilen-eozin boyası ile boyandı.

SONUÇLAR

Kontrol grubu : Bu gruptaki sıçanların beyinleri KA veriliminden 24 saat sonra histopatolojik olarak incelendi. Sıçanların tümünde bilateral hipokampusun CA1, CA3 bölgelerinde ve amıgdalada, ileri derecede nöron kaybı ve glial hücre proliferasyonu gözlemlendi. Ayrıca nöronların nüvelerinde küçülme, hiperkromatik boyanma ve stoplazmalarında daralmayla birlikte koyu eozonofilik boyanma saptandı. Tüm sıçanlarda nöron kaybı, bilateral hipokampusun CA3 bölgesinde diğer bölgelere göre daha fazla idi. Sağ hipokampusun CA1 bölgesindeki nöron kaybının karşı hipokampusun CA1 bölgesine göre daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Çalışma Grubu: Bu gruptaki sıçanların tümünde beyinlerinin histopatolojik incelenmesinde, bilateral hipokampusun CA1, CA3 bölgesinde ve amıgdalada orta derecede nöron kaybı ve glial hücrelerde artışı gözlemlendi. Hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde nöron kaybı ise eşit orandaydı. Ancak sağ hipokampal CA1 bölgesinde ise nöron kaybının karşı CA1 bölgesine göre belirgin olduğu gözlemlendi.

Kontrol ve çalışma gruplarının histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında, çalışma grubunda nöron kaybının daha az olduğu gözlemlendi.

Sham Grubu: Bu grupta çalışılan 5 sıçanın tümünde kanülün takılı olduğu hipokampusun CA1 bölgesinde kanülün yaptığı travmaya bağlı olarak minimal nöron kaybı dışında birşey görülmedi.

TARTIŞMA

KA, akut ve kronik epilepsi modellerinde, hem limbik, hem de jeneralize epileptik nöbet oluşturan ve aynı zamanda beyin hasarının incelenmesinde kullanılan nörotoksik bir ajandır. KA bu etkilerini, eksitator sistemin etkisini aktive ederek göstermektedir⁽³⁻³⁹⁾. Ayrıca, KA'in sıçanların limbik yapılarının matürasyonuna göre,

oluşturduğu epileptik nöbetleri tipi, şiddeti ve beyin hasarı değişiklik göstermektedir (12,19,40). KA, immatür sıçanlarda ciddi jeneralize epileptik nöbetler oluşturmaya karşın; limbik nöbetleri ve patolojik bulguları oluşturmaya erişkin sıçanlardaki kadar belirgin değildir (12,15). Beyin hasarı modellerinde kedi, köpek, maymun, tavşan, sıçan gibi memeli hayvanlar kullanılmıştır. Ancak sıçan, ucuz olması, kolay bulunması, küçük olması nedeniyle üstünde daha kolay çalışılması ve limbik yapılarının nisbeten gelişmiş olmasından dolayı bazı araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir (3,39,41). Bu nedenlerden dolayı yaptığımız çalışmada beyin hasarı ajanı olarak KA'yi seçtik ve KA'yi erişkin sıçanlarda intraserebral olarak uyguladık.

Erişkin sıçanlarda, sistemik veya intraserebral verilen KA, hipokampusun CA3 bölgesinde belirgin olmak üzere hipokampusun CA4, CA1, lateral septum ve amigdalada beyin hasarına neden olmaktadır. Bu beyin hasarı, KA verilmesinden sonra en erken 4. saatte histopatolojik olarak tespit edilmektedir (15,30,31). Bir çok araştırmacı tarafından, sıçanlara sistemik veya intraserebral olarak verilen KA'ın hipokampusun CA3 bölgesinde belirgin nöron kaybına, glial hücre proliferasyonu ve granül hücre tabakasında "mossy fiber"ların filizlenmesine neden olduğunu göstermişlerdir (12,15,23,28,32). Bizim çalışmamızda da bu literatürlerle uyumlu olarak; kontrol grubundaki tüm sıçanlarda, özellikle bilateral hipokampusun CA3 bölgesinde ve CA1 amigdalada nöronlarda nüvede küçülme, hiperkromatik boyanma, sitoplazmada koyu eozinofilik boyanma ve daralma saptandı. Bu iskemik nöron değişiklikleri ile beraber bu bölgelerde nöron kaybı ve glial hücrelerde artış hipokampusun CA3 bölgesinde belirgin olmak üzere tesbit edildi. Ayrıca, enjeksiyon uygulanan sağ hipokampusun CA bölgesindeki hücre kaybı, karşı CA1 bölgesine göre fazlaydı. Bunun nedeni, KA'ın bu bölgeye lokal olarak uygulanmasının dışında buraya yerleştirilmiş olan kanülün yaptığı travmaya da bağlandı. Çalışmamızda kontrol grubundaki tüm sıçanlarda, hipokampusun CA3 bölgesindeki belirgin nöron kaybının, KA reseptörlerinin en fazla bu bölgede bulunmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Cronin ve Dudek (42), sıçanlarda KA'ın sistemik (14 mg/kg İP) verilmesinden sonra 4. haftada beynin histopatolojik incelenmesinde, fasya dentatenin supragranüler tabakasındaki "mossy fiber"ların filizlendiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda ise "mossy fiber"ların filizlendiğini gösteremedik. Bu uyumsuzluk, bizim çalışmamızda beynin histopatolojik incelemesini, KA'yi uygulama-

dıktan 24 saat sonra yapmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Sıçanlarda sistemik olarak verilen KA ile oluşturulmuş beyin hasarına karşı MK-801'in 1 mg/kg dozunda (KA veriliminden 30-60 dk. önce) amigdalada, hipokampusun CA1 bölgesinde, priform kortekste, talamusda koruyucu etkisi gösterilmiştir. Ancak, hipokampusun CA3 bölgesinde ve lateral septumda ise bu etki gösterilememiştir. Foster ve ark. (43); MK-801'in çok yüksek dozlarının (10 mg/kg) bile hipokampusun CA3 ve CA4 bölgesinde KA'ın oluşturduğu beyin hasarına karşı koruyucu etkisinin olmadığını saptamışlardır. Bizde çalışmamıza; KA'ın neden olduğu beyin hasarının, MK-801 tarafından kısmen korunduğunu gözledik. Bu koruma, hipokampusun CA1, CA3 bölgelerini ve amigdalayı kapsıyordu. Çalışmamızda, özel boya kullanmayıp nöronları saymadığımızdan dolayı hipokampusun CA1 ve CA3 bölgeleri arasında ise, belirgin fark saptayamadık.

Sıçanlarda KA'ın sistemik olarak (10-12 mg/kg) verilmesiyle % 100 oranında status epileptikus ve % 71 oranında mortalite gözlenmiştir. Kulkarni ve ark. (44); 5 µg ICV KA verdikleri sıçanlarda % 67, 10 µg ICV verilen sıçanlarda ise % 100 mortalite saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubumuzdaki sıçanlarda % 93.3 oranında status epileptikus ve % 26.6 oranında mortalite gözlendi. Çalışmamızda status epileptikus ve mortalite oranlarının daha düşük olmasının nedeni, KA'yi 2 µg dozunda vermemize bağlı olabilir. Kulkarni ve ark. (44); KA verdikleri sıçanlarda MK-801'in mortaliteyi % 100 iken, % 43'e düşürdüğünü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da MK-801, sıçanların yaşam sürelerini uzatırken mortaliteyi önledi.

MK-801'in yan etkileri, dissosiyatif anestezi bir ilaç olan fensiklidinin oluşturduğu kliniğe benzerlik göstermektedir. MK-801, kemirgenlerde sallanma, koklama, düşme, baş hareketleri gibi stereotipik hareketlere ve ataksiye neden olabilir (37,45,46). Deneysel çalışmalarda, MK-801'in yan etkilerinin ortaya çıkması için 1 mg/kg yeterli doz olarak bildirilmiştir (45). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MK-801 verilen sıçanlarda, yaklaşık 15-20 dk sonra başlayan ataksi, yerde sürünme, baş sallama ve koklama hareketleri gibi stereotipik hareketler dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda intrahipokampal KA verilen sıçanlarda KA'ın neden olduğu beyin hasarını, MK-801'in tam olarak önlemediğini, fakat orta derecede etkili

olduğunu söyleyebiliriz. Ancak, bu konuda MK-801'in etkisini araştıran daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Meldrum BS:** Excitatory amino acid transmitters in epilepsy. *Epilepsia* 32(Suppl 2):2-3, 1991.
- Sherwin A, Robitaille Y, Quesney F, Olivier A, Villemure J:** Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology* 38:920-923, 1988.
- Engel J:** Seizures and Epilepsy. Philadelphia, Contemporary Neurology Series 70-100, 1989.
- Collingridge GL, Lester RA:** Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacological Rev* 40:143-210, 1989.
- Lodge D, Collingridge G:** The pharmacology of excitatory amino acids.
- Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW:** The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29:365-402, 1989.
- Wroblewski JT, Danysz W:** Modulation of glutamate receptors: Molecular mechanisms and functional implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29:441-74, 1989.
- Mayer ML, Miller RJ:** Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca^{2+} in mammalian neurons. *Trends in Pharmacological Sciences (special report)*, 36-42, 1991.
- Young AB, Fagg GE:** Excitatory amino acid receptors in the brain: Membrane binding and receptor autoradiographic approaches. *Trends in pharmacological Sciences (special report)* 18-24, 1991.
- Watkins JC, Krosgaard-Larsen P, Honore T:** Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences* 4-12, 1991.
- Boyko WJ, Galabru CK, McGeer EG, McGeer PL:** Thalamic injections kainic acid produce myocardial necrosis. *Life Sciences* 25:87-98, 1979.
- Stafstrom CE, Thompson JL, Holmes GL:** Kainic acid seizures in the developing brain: status epilepticus and spontaneous recurrent seizures. *Developmental Brain Research* 65:227-236, 1992.
- Hirsch E, Snead OC, Gomez I, Baram TZ, Vergnes M:** Section of the corpus callosum in kainic acid induced seizures in rats: behavioral, electroencephalographic and neuropathological study. *Epilepsy Res* 11:173-182, 1992.
- Holmes GL, Thompson JL, Marchi T, Feldman DS:** behavioral effects of kainic acid administration on the immature brain. *Epilepsia* 29(6):721-730, 1988.
- Sperber EF, Stanton PK, Haas K, Ackermann RF, Moshe SL:** Developmental differences in the neurobiology of epileptic brain damage. *Molec Neurobiol Epilepsy (Epilepsy Res Suppl)* 9:67-81, 1992.
- Fuller TA, Olney JW:** Effects of morphine or naloxone on kainic acid neurotoxicity. *Life Sciences* 24:1793-1798, 1979.
- Chronopoulos A, Stafstrom C, Thurber S, Hyde P, Mikati M, Holmes GL:** Neuroprotective effect of felbamate after kainic acid-induced status epilepticus. *Epilepsia* 34(2):359-366, 1993.
- Nieto-Sampedro M, Shelton D, Cotman CW:** Specific binding of kainic acid to purified subcellular fractions from rat brain. *Neurochemical Res* 5(6):591-604, 1980.
- Holmes GL:** Do seizures cause brain damage? *Epilepsia* 32(Suppl 5):14-28, 1991.
- Virgili M, Migani P, Contestabile A, Barnabei O:** Protection from kainic acid neuropathological syndrome by NMDA receptor antagonist: Effect of MK-801 and CGP 39551 on neurotransmitter and glial markers. *Neuropharmacology* 31(5):469-474, 1992.
- Cornish SM, Wheal HV:** Long-term loss of paired pulse inhibition in the kainic acid-lesioned hippocampus of the rat. *Neuroscience* 28(3):563-571, 1989.
- Fisher RS, Alger BE:** Electrophysiological mechanisms of kainic acid-induced epileptiform activity in the rat hippocampal slice. *J Neuroscience* 4(5):1312-1323, 1984.
- Di Chiara G, Morelli M, Porceddu ML, Mulas M, Del Fiocco M:** Effect of glutamic acid decarboxylase of rat substantia nigra. *Brain Res* 189:193-208, 1980.
- Fonnum F, Walaas I:** The effect of intrahippocampal kainic acid injections and surgical lesions on neurotransmitters in hippocampus and septum. *J Neurochemistry* 31:1173-1181, 1978.
- Stastny F, Rothe F, Schmidt W, Wolf G, Keilhoff G, Lisy V:** Changes in the activity of γ -glutamyl transpeptidase induced by kainic acid and surgical lesions of the hippocampal formation in young rats. *Brain Res* 462:56-61, 1988.
- Sloviter RS, Damiano BP:** On the relationship between kainic acid-induced epileptiform activity and hippocampal neuronal damage. *Neuropharmacology* 20:1003-1011, 1981.
- Mason ST, Fibeger HC:** On the specificity of kainic acid. *Science* 204:1339-1341, 1979.
- Nadler JV, Perry BW, Cotman CW:** Selective reinnervation of hippocampal area CA1 and the fascia dentata after destruction of CA3-CA4 afferents with kainic acid. *Brain Res* 182:1-9, 1980.
- Albin RL, Greenamyre T:** Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 42:733-738, 1992.
- Meibach RC, Brown L, Brooks FH:** Histofluorescence of kainic acid-induced striatal lesions. *Brain Res* 148:219-223, 1978.
- De Feo MR, Mecarelli O, Palladini G, Ricci GF:** Long-term effects of early status epilepticus on the acquisition of conditioned avoidance behavior in rats. *Epilepsia* 27(5):476-482, 1986.
- Clifford DB, Olney JW, Benz AM, Fuller TA, Zorunski CF:** Ketamine, phencyclidine, and MK-801 protect against kainic acid-induced seizures-related brain damage. *Epilepsia* 31(4):382-390, 1990.
- Sparenborg S, Brennecke LH, Jaax NK, Braitman DJ:** Dizocilpine (MK-801) arrests status epilepticus and prevents brain damage induced by soman. *Neuropharmacology* 31:357-368, 1992.
- Wong EHF, Kemp JA, Priestley T, Knight AR, Woodruff GN, Iversen LL:** The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. *Proc Natl Acad Sci* 83:7104-7108, 1986.
- Genovese RF, Lu, X-CM:** Effects of MK-801 stereoisomers on schedule-controlled behavior in rat. *Psychopharmacology* 105:477-80, 1991.
- Woodruff GN, Foster RG, Kemp JA, Wong EHF, Iversen LL:** The interaction between MK-801 and receptors for N-methyl-D-aspartate: Functional Consequences. *Neuropharmacology* 26(7B):903-909, 1987.
- Willetts J, Balster RL, Leander JD:** The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonist. *Trends in Pharmacological Sciences (special report)*, 62-66, 1991.
- Willetts J, Balster RL, Leander JD:** The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences* 11:423-428, 1990.
- Nayel M, Awad IA, Larkins M, Lüders H:** Experimental limbic epilepsy: models, pathophysiological concepts, and clinical relevance. *Cleve Clin J Med* 58(6):521-530, 1991.
- Stafstrom CE, Chronopoulos A, Thurber S, Thompson JL, Holmes GL:** Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. *Epilepsia* 34(3):420-432, 1993.
- Lothman EW:** Basic mechanisms of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 5:216-223, 1992.
- Cronin J, Dudek FE:** Chronic seizures and collateral sprouting of dentate mossy fibers after kainic acid treatment in rats. *Brain Res* 474:181-184, 1988.
- Foster AC, Gill R, Woodruff GN:** Neuroprotective effects of MK-801 in vivo: Selectivity and evidence for delayed degeneration mediated by NMDA receptor activation. *J neuroscience* 8(12):4745-4754, 1988.
- Kulkarni SK, Mehta AK, Ticku MK:** Comparison of anticonvulsant effect of ethanol against NMDA, Kainic Acid and Picrotoxin-induced convulsions in rats. *Life Sciences* 46:481-487, 1989.
- Koek W, Woods JH, Winger GD:** MK-801, a proposed noncompetitive antagonist of excitatory amino acid neurotransmission, produces PCP-like behavioral effects in pigeons, rats and rhesus monkeys. *J Pharma Exp Therap* 245(3):969-974, 1988.
- Manallack DT, Lodge D, Beart PM:** Subchronic administration of MK-801 in the rat decreases cortical binding of (3H)D-AP5, suggesting down-regulation of the cortical N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 30(1):87-94, 1989.