

O. Kempfski · M. Proescholdt · Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie,  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

# Effekte von Ketamin bei globaler zerebraler Ischämie

## Zusammenfassung

Dieser Überblick konzentriert sich auf die Wirksamkeit von Ketamin und, spezieller, von S-(+)-Ketamin als Neuroprotektivum bei globaler zerebraler Ischämie. Indizien aus der Literatur, die für oder gegen einen neuroprotektiven oder gar therapeutischen Einsatz von Ketamin bei globaler zerebraler Ischämie sprechen, werden kritisch analysiert. Leider sind zitierbare Arbeiten zum Thema immer noch in zu geringer Zahl verfügbar, um ein ausgewogenes Urteil zu ermöglichen. Zusätzlich werden Ergebnisse einer eigenen Studie referiert, bei der S-(+)-Ketamin 15 min nach Einleitung der Reperfusion verabreicht wurde. Leider ist die Zahl relevanter Veröffentlichungen zum Thema immer noch begrenzt. Die Ergebnisse sind vor allem wegen der geringen Anzahl nicht eindeutig: Nur bei höherer Dosierung von Ketamin scheint es regelmäßig zu protektiven oder therapeutischen Effekten zu kommen, speziell bei zerebraler Ischämie von mehr als 10 min Dauer. In der eigenen Untersuchung fand sich nur bei 90 mg/kg S-(+)-Ketamin i.p. eine Protektion kortikaler Neurone 6 Tage nach einer 15minütigen Ischämie. Bei 30 oder 60 mg/kg blieb dieser Effekt aus.

## Schlüsselwörter

Ketamin · S-(+)-Ketamin · NMDA-Antagonisten · Glutamat · Ischämie, globale zerebrale · Neuroprotektion

**F**reisetzung und Interaktion von Glutamat mit spezifischen Rezeptoren wird zunehmend für den Ischämie-assoziierten Zelltod verantwortlich gemacht. Die Aminosäure Glutamat dient im ZNS als exzitatorischer Transmitter und wirkt bei längerdauernder Interaktion mit spezifischen Rezeptoren auf Neuronen neurotoxisch und verursacht Schwellungen von Nerven- und Gliazellen [2, 26, 30]. Diese Janus-köpfige Natur der Glutaminsäure hat zur Prägung des Begriffs „Exzitotoxin“ geführt. Mindestens fünf Rezeptoren für Glutamat sind derzeit bekannt [26]: Die am besten untersuchten sind die an Ionenkanäle gekoppelten NMDA, AMPA bzw. Kainat-Rezeptoren. In der Retina und im Gyrus dentatus wurde ferner ein Rezeptor beschrieben, der eine von den drei bisher erwähnten differierende Affinität für 1-Amino-4-Phosphonobutyrat besitzt, und der präsynaptisch die Freisetzung von Glutamat zu regulieren scheint [26]. Der fünfte Rezeptor wird als „metabotrop“ bezeichnet, da er nicht an einen Ionenkanal gekoppelt ist, sondern bei Aktivierung mit der Hydrolyse von Phosphoinositiden reagiert. Bindet ein Ligand an den Kainat- oder den AMPA-Rezeptor, bedingt dies den Einstrom von  $\text{Na}^+$ -Ionen. Der NMDA-Rezeptor-assoziierte Ionenkanal andererseits wird für  $\text{Na}^+$ - und für  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen permeabel, wenn das Neuron gleichzeitig depolarisiert ist [6]. Erst dann löst sich ein  $\text{Mg}^{++}$ -Block des Ionenkanals. Damit ist der dem NMDA-Rezeptor assoziierte Ionenkanal einerseits Rezeptorabhängig, andererseits aber auch vom Membranpotential beeinflusst, d.h. spannungsmoduliert. Un-

ter physiologischen Bedingungen ist diese besondere Eigenschaft des NMDA-Rezeptor/Ionenkanal-Komplexes Voraussetzung für das Phänomen „Langzeitpotenzierung“ und damit vermutlich für die Gedächtnisbildung.

## Mechanismen der zerebralen Schädigung durch Glutamat

Erste Hinweise auf eine toxische Wirkung der Aminosäure ergaben sich aus Versuchen von Van Harveld und Fikova [35], die iontophoretisch Glutamat in den zerebralen Cortex von Ratten injizierten und beobachteten, daß es zunächst zur Schwellung von Gliazellen und Dendriten kam. Nach 2–3 Tagen waren die Neurone im Injektionsgebiet untergegangen, eine Glianarbe hatte sich gebildet. Olney interessierte sich für die Effekte einer peripheren Glutamatapplikation bei neugeborenen Säugtieren. Er beobachtete bei diesen Tieren Nervenzelluntergänge im Hypothalamus, in einem Areal, das in den ersten Tagen nach der Geburt noch nicht durch die Blut-Hirnschranke geschützt ist. Er konnte nachweisen, daß peripher zugeführtes Glutamat in den Extrazellulärraum des Hypothalamus diffundieren kann und dort die Zerstörung von Nervenzellen bewirkt [26]. Der exzitotoxische Effekt wurde inzwischen vielfach bestätigt. Durch Verwendung von NMDA, Kainat oder Quisqualat, den spezifischen Glutamatagoni-

---

Univ.-Prof. Dr. O. Kempfski  
Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie,  
Johannes Gutenberg-Universität  
Langenbeckstraße 1, D-55101 Mainz

O.S. Kempfski and M. Proescholdt

## Effects of ketamine in a model of global cerebral ischaemia

### Abstract

This review focuses on the significance of S-(+)-ketamine as a neuroprotective agent. Evidence in the literature supporting or contradicting a neuroprotective or even therapeutic role of ketamine in global cerebral ischaemia is critically reviewed, and data from an ongoing study in a rat global cerebral ischaemia model (15 min ischaemia with S(+)-ketamine administered 15 min after reperfusion) are reported. The number of experimental studies available so far limited, however, and therefore results cannot be considered conclusive at the present time. Only at higher ketamine dosages was protection found reliably, especially in models of complete forebrain ischaemia lasting over 10 min. In our own study, only after 90 mg/kg S(+)-ketamine was there significantly better preservation of cortical neurons than without treatment; 30 and 60 mg/kg did not produce this effect.

### Key words

Ketamine · S-(+)-Ketamine · NMDA-antagonists · Glutamate · Ischaemia, global cerebral · Neuroprotection · Review

## Ketamin

sten, ist es möglich Nervenzellen, welche die jeweiligen Rezeptoren tragen, gezielt zu vernichten. Zwei Mechanismen scheinen dabei wirksam zu werden. Zum einen führt die protrahierte Stimulation des Einstroms von  $\text{Na}^+$ -Ionen aus Gründen der Elektroneutralität und osmotisch bedingt zur gleichzeitigen zellulären Aufnahme von  $\text{Cl}^-$  und Wasser – und damit zur osmotischen Dendritenschwellung. Dieser Vorgang kann letztlich bis zur osmotischen Lyse gehen – die Zelle platzt. Zum anderen wird im Falle des NMDA-Rezeptors von einer  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen Toxizität gesprochen. Die Öffnung von Ionenkanälen für  $\text{Ca}^{++}$  ist ein entscheidender Schritt für die Einleitung zytotoxischer Mechanismen [17, 20, 26, 28]. Zahlreiche Enzyme werden durch  $\text{Ca}^{++}$  aktiviert, so die Proteinkinase C, die Phospholipasen A und C sowie Proteasen, z.B. Calpain [2]. Dadurch kommt es zur Freisetzung freier Fettsäuren und zur Radikalbildung. Nachdem dieser Prozess langsam vonstatten geht, spricht man auch vom verzögerten Zelltod.

Auch die protrahierte Erregung von AMPA- oder Kainat-Rezeptoren führt zum Nervenzelluntergang. Dies läßt sich durch zwei Mechanismen erklären: a) durch den Einstrom von  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen kommt es zur osmotischen Schwellung von Dendriten, bis hin zur osmotischen Lyse; b)  $\text{Na}^+$ -Einstrom führt zur Depolarisation und damit zur Öffnung spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle, zum  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom und damit verbundenen Mechanismen der Zellschädigung. Tatsächlich korreliert der selektive Nervenzelluntergang nach kurzzeitiger reversibler Ischämie besser mit der Verteilung von AMPA- als mit der von NMDA-Rezeptoren, und AMPA-Antagonisten verhindern den Nervenzelltod mindestens ebenso effizient wenn nicht besser als NMDA-Antagonisten [7].

Parallel zur neuronalen Schädigung kommt es zur Schwellung von Gliazellen. Wie eigene Untersuchungen mit kultivierten Gliazellen zeigen, ist die Gliaschwellung die Folge endogener protektiver Mechanismen, die unter physiologischen Bedingungen dafür sorgen, daß der Extrazellulärraum des Gehirns frei von Glutamat bleibt. Astrozyten akkumulieren die Aminosäure. Diese Glutamataufnahme ist energieabhängig und geht einher mit der Aufnah-

me von 3  $\text{Na}^+$ -Ionen. Massive Glutamataufnahme führt daher zur Gliaschwellung [30]. Auch die Gliazellen werden somit osmotisch belastet, es kommt zur Zunahme des Zellvolumens. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann die Schwellung von Gliazellen und Dendriten als „zytotoxisches Ödem“ zur intrakraniellen Raumforderung werden.

### NMDA-Antagonisten und die Therapie des postischämischen Nervenzelltodes

Klinisch einsetzbare, bluthirnschrankengängige und neuroprotektiv wirksame Substanzen schienen gefunden, als es gelang, den NMDA-Rezeptor/Ionenkanal-Komplex *nicht-kompetitiv* zu hemmen [1, 18]. Dies ist möglich, da der dem NMDA-Rezeptor assoziierte Ionenkanal eine Bindungsstelle für Phencyclidin (PCP) aufweist. Wird diese Bindungsstelle besetzt, ist der Ionenkanal blockiert,  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen können nicht in die Zelle strömen. Phencyclidin ist in der Drogenszene als 'angel dust' bekannt. Mit der Droge strukturverwandte Stoffe ermöglichen es tatsächlich, den Ionenkanal und damit, wie in vitro und in vivo nachgewiesen, den selektiven Nervenzelluntergang zu blockieren. Die dabei relevanten Mechanismen wurden bereits früher zusammenfassend dargestellt [12]. Der bekannteste Vertreter dieser Klasse von NMDA-Antagonisten ist die experimentell einsetzbare Substanz Dizocilpine oder Mk-801. Inzwischen ist gesichert, daß Ketamin sowie die Hustenmittel Dextrorphan und Dextromethorphan die PCP-Bindungsstelle im Ionenkanal besetzen können, und damit als bereits zugelassene NMDA-Antagonisten für den therapeutischen Einsatz grundsätzlich in Frage kommen. Allerdings ist trotz der bisher referierten Indizien nach wie vor umstritten, ob die Verwendung von NMDA-Antagonisten zur Protektion oder auch zur Therapie sinnvoll ist. Ebenso herrscht Unklarheit darüber, ob ausschließlich fokale oder auch globale Ischämien zu den potentiellen Einsatzbereichen zählen.

### Ketamin als NMDA-Antagonist

Ähnlich wie Mk-801 bindet Ketamin an die PCP-Bindungsstelle im NMDA-assoziierten Ionenkanal. Auch für die durch Ketamin induzierte Anästhesie läßt sich

eine Interaktion mit dem NMDA-Rezeptor nachweisen [9, 18]. Verantwortlich für die Wirkung am PCP-Rezeptor ist der S-(+)-Anteil des handelsüblichen Razemats [27], erklärt durch die dreibis viermal stärkere Bindung von S-(+)-Ketamin im Vergleich zu R-(-)-Ketamin [18]. Ähnlich wie für andere NMDA-Antagonisten wurde in vitro ein protektiver Effekt von Ketamin bei anoxisch inkubierten Hippokampusneuronen nachgewiesen [29]. Allerdings verfügt Ketamin in vitro nur über 10% der Potenz von Mk-801 [3, 23].

### Ketamin bei globaler Ischämie?

Nach anfänglicher Euphorie, bedingt durch Berichte über eine nahezu vollständige Protektion des Hippokampus bei Vorbehandlung mit Ketamin und nachfolgender globaler Ischämie am Gerbil-Modell [19, 20] folgte eine Phase negativer Befunde. Die These, daß der Mk-801-Effekt auf eine Reduktion der Körpertemperatur zurückzuführen sei [5], ließ Zweifel an der Indikation 'globale Ischämie' für NMDA-Antagonisten aufkommen. Diese negative Haltung ist, folgt man neueren Arbeiten [8, 34] allerdings keineswegs grundsätzlich gerechtfertigt. Gegen die nicht-kompetitiven NMDA-Antagonisten sprach auch der Befund, daß Derivate des Phencyclidins wie Mk-801 oder Ketamin selbst neurotoxisch wirken können [24, 25]. Weiter kompliziert wurde die Sachlage durch Detailuntersuchungen der neuroprotektiven Wirkung von Ketamin, die ergaben, daß Ketamin bei sehr kurzen Ischämiezeiten (6 min) offenbar sogar eine Verstärkung des ischämischen Nervenzellschadens begünstigt und erst bei längeren Ischämiezeiten die protektive Wirkung zum Tragen kommt [4]. Schließlich gibt es durchaus überzeugende Berichte über eine fehlende Wirkung von Ketamin bei globaler Ischämie [4, 10]: die Untersuchungen erfolgten am Modell der bilateralen Karotisokklusion mit hämorrhagischer Hypotension bei der Ratte, die verwendeten Dosen lagen im Bereich von 10–20 mg/kg. Eine Wirkung blieb sowohl bei präischämischer Gabe aus [4, 10], wie bei zusätzlicher therapeutischer, postischämischer Applikation [10]. Einen positiven Effekt hingegen fanden Church et al. bei kombinierter prä- und postischämischer Ketaminapplikation [3]. Ebenso beobachteten

Meldrum et al. [21] am selben Modell (10 min Ischämie) und niedrigen prä- und postischämischen Ketamindosen (3,5 mg/kg) ein verbessertes Überleben hippocampaler Neurone. 1988 untersuchten Natale et al. [22] am Hund die Wirkung von Ketamin auf Kreislauf und Neurologie nach 10 min kardialen Kreislaufstillstand gefolgt von einer Reanimation. Ketamin in niedriger Dosierung 0,7–1,5 mg/kg wurde postischämisch gegeben. Mit dieser Behandlung fand sich neben einer verbesserten Hämodynamik auch ein deutlich günstigeres neurologisches Outcome nach 12 h [22]. Die erfolgreiche Neuroprotektion bei Vorbehandlung mit Ketamin im Gerbilmodell [19, 20] wurde bereits erwähnt. Indizien für eine Wirksamkeit von Ketamin unter pathophysiologischen Bedingungen ergeben sich auch aus den Arbeiten von Shapira et al. [31–33], die an Schädel-Hirntraumamodelle einen deutlichen therapeutischen Effekt bei hohen Ketamindosen (180 mg/kg) nachweisen konnten. Ebenso läßt sich der toxische Effekt von NMDA [14, 16, 23] oder Quinolinat [11, 14] durch Ketamin inhibieren, ein Hinweis auf den Wirkungsmechanismus. Ketamin vermag auch die NMDA-vermittelte Letalität von Mäusen dosisabhängig zu hemmen [13]. Für eine ca. 50% Protektion war eine Ketamindosierung von 10–20 mg/kg nötig. In diesem Zusammenhang wichtig sind Ergebnisse von Lees [15], der beobachtete, daß Anästhesie mit Halothan den protektiven Effekt von Ketamin nach direkter Injektion von Ibotensäure, einem NMDA-Agonisten, in den Hippocampus verhindert. Nachdem Therapieversuche oft in Halothannarkose

durchgeführt werden, sollte diese Beobachtung bei der Bewertung negativer Befunde Beachtung finden.

Die Literaturübersicht ergibt somit ein heterogenes Bild, dessen Überzeugungskraft noch Wünsche offen läßt, vor allem wegen der unterschiedlichen experimentellen Modelle, Dosierungen von Ketamin bzw. Mk-801, Therapiezeiten, Applikationsformen etc. Es wird allerdings deutlich, daß therapeutische Erfolge eher bei hoher Ketamindosierung erzielt wurden. Daher wurden in einer eigenen Untersuchung mit dem nunmehr verfügbaren S-(+)-Ketamin Dosierungen von 30, 60 und 90 mg/kg auf ihre Wirksamkeit in einem globalen Ischämiemodell geprüft (Proescholdt u. Kempfski, in Vorbereitung), das mit dem von der Mehrzahl der Untersucher verwendeten vergleichbar ist: nach beidseitiger Carotisligatur wurden Wistar-Ratten, deren untere Körperhälfte in einer Unterdruckkammer plaziert war (–10 bis –15 cm H<sub>2</sub>O), durch venöses Pooling einer kontrollierten Blutdrucksenkung mit 42 mm Hg für 15 min unterzogen. Die Ischämietiefe wurde on-line durch Laser-Dopplermessungen monitiert. Dieses Vorgehen vermeidet die Gabe von Ganglienblockern oder eine Hämorrhagie mit massiver Heparinapplikation. Die Kopftemperatur wurde konstant gehalten. Zur Anästhesie wurde Chloralhydrat bei Spontanatmung verwendet. Nach 15 min Reperfusion wurde Ketamin intraperitoneal verabreicht. Gemessen wurden Veränderungen der regionalen kortikalen Durchblutung, der Sauerstoffsättigung in der kortikalen Mikrozirkulation, der postischämischen Neurologie sowie nach 6 Tagen die Neuronendichte in

Tabelle 1  
Zahl intakter Neurone im parietalen Kortex von Ratten nach einer 15minütigen Ischämie

S-(+)-Ketamin	0 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg	90 mg/kg
Neuronendichte (1/µm <sup>2</sup> )	1,15±0,07	1,47±0,14	1,55±0,10	1,64±0,11*
n	6	6	6	5
Normalverteilung	+	+	+	+

(Mittelwert±SEM). Die Tiere wurden 15 min nach Einleitung der Reperfusion mit unterschiedlichen intraperitonealen Dosierungen S-(+)-Ketamin behandelt und 6 Tage nach dem ischämischen Ereignis mit 4% Paraformaldehyd perfusionsfixiert. Sodann wurde die neuronale Dichte im parietalen Kortex mit bildanalytischer Methodik quantitativ bestimmt

\* p<0,05 vs. 0 mg/kg

Hippokampus und parietalem Kortex. Überraschend zeigte sich bereits als akutes Ergebnis eine deutlich bessere Sauerstoffsättigung im Kortex – gemessen mit dem Erlanger Mikrolichtleiterphotometer – während der ersten postischämischen Stunde. Der Blutfluß unterschied sich dabei nicht signifikant von der unbehandelten Gruppe. Während in der unbehandelten Gruppe 4 von 10 Tieren während der 6 postischämischen Beobachtungstage verstarben, überlebten alle mit 90 mg/kg therapierten Tiere. Bei der Dauer der Ischämie (15 min) ist nicht weiter verwunderlich, daß eine statistisch signifikante Protektion der ischämiesensiblen Hippocampusareale CA<sub>1</sub>-CA<sub>4</sub> nicht nachweisbar war. Im Kortex hingegen fand sich eine dosisabhängige Verbesserung des neuronalen Überlebens (Tabelle 1). Bei 90 mg/kg S-(+)-Ketamin war die Neurosenzahle statistisch signifikant besser als in der unbehandelten Gruppe.

Eine kritische Würdigung der publizierten sowie eigener Daten ergibt somit ein uneinheitliches Bild: Ketamin ist ein schwacher NMDA-Antagonist und somit sind hohe Dosierungen nötig, um einen protektiven Effekt zu erzielen. Einzelne Berichte über eine schädigende Eigenwirkung harren einer Überprüfung. Die gleichzeitige Verwendung von Halothan sollte vermieden werden. Die eigene Studie legt nahe, daß bereits die einmalige, früh-postischämische, hochdosierte Gabe von S-(+)-Ketamin ausreicht, um das Outcome positiv zu beeinflussen. Die Verwendung von S-(+)-Ketamin kann dabei durch die spezifische Wirkung am NMDA-Rezeptor-Ionenkanal dazu beitragen, die nötige Ketamin-Gesamtdosis deutlich zu reduzieren und damit unspezifische Nebenwirkungen gering zu halten. Somit überwiegen derzeit die Argumente, die für den Einsatz von S-(+)-Ketamin bei globaler zerebraler Ischämie sprechen. Zukünftige Untersuchungen sollten klären, ob der erzielte protektive Effekt durch eine protrahierte Zufuhr von S-(+)-Ketamin während der Reperfusionphase verstärkt werden kann.

## Literatur

- Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D (1983) **The dissociative anesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate.** Br J Pharmacol 79:565–575
- Choi DW, Hartley DM (1993) **Calcium and glutamate-induced cortical neuronal death.** In: Waxman S (ed) Molecular and cellular approaches to the treatment of neurological disease. Raven Press, New York, pp 23–34
- Church J, Zeman S, Lodge D (1988) **The neuroprotective action of ketamine and MK-801 after transient cerebral ischemia in rats.** Anesthesiology 69:702–709
- Church J, Zeman S (1991) **Ketamine promotes hippocampal CA1 pyramidal neuron loss after a short-duration ischemic insult in rats.** Neurosci Lett 123:65–68
- Corbett D, Evans S, Thomas C, Wang D, Jonas RA (1990) **MK-801 reduced cerebral ischemic injury by inducing hypothermia.** Brain Res 514:300–304
- Costa E (1989) **Allosteric modulatory centers of transmitter amino acid receptors.** Neuro-psychopharmacol 2:167–174
- Diemer NH, Christensen T, Frank L, Balchen T, Valente E, Berg M, Bruhn T, Johansen FF, Jorgensen MB (1993) **Cerebral ischemia and the AMPA receptor.** In: Kempfski O (ed) Glutamate – transmitter and toxin. Zuckschwerdt, München Bern Wien, pp 95–105
- Dietrich WD, Lin B, Globus MYT, Green EJ, Ginsberg MD, Busto R (1995) **Effect of delayed MK-801 (dizocilpine) treatment with or without immediate hypothermia on chronic neuronal survival after global forebrain ischemia in rats.** J Cereb Blood Flow Metab 15:960–968
- Irifune M, Shimizu T, Nomoto M, Fukuda T (1992) **Ketamine-induced anesthesia involves the N-methyl-D-aspartate receptor-channel complex in mice.** Brain Res 596:1–9
- Jensen ML, Auer RN (1988) **Ketamine fails to protect against ischaemic neuronal necrosis in the rat.** Br J Anaesth 61:206–210
- Keilhoff G, Wolf G, Stastny F (1991) **Effects of MK-801, ketamine and alaptide on quinolinate models in the maturing hippocampus.** Neuroscience 42:379–385
- Kempfski O (1994) **Neuroprotektion.** Anaesthesist [Suppl 2] 43:525–533
- Leander JD, Lawson RR, Ornstein PL, Zimmerman DM (1988) **N-methyl-D-aspartic acid-induced lethality in mice: selective antagonism by phencyclidine-like drugs.** Brain Res 448:115–120
- Lees GJ (1987) **Effects of ketamine on the in vivo toxicity of quinolinate and N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus.** Neurosci Lett 78:180–186
- Lees GJ (1989) **Halothane anaesthesia reverses the neuroprotective effect of ketamine against ibotenic acid toxicity in the rat hippocampus.** Brain Res 502:280–286
- Lees GJ (1995) **Influence of ketamine on the neuronal death caused by NMDA in the rat hippocampus.** Neuropharmacology 34:411–417
- Lei SZ, Zhang D, Abele AE, Lipton SA (1992) **Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracellular Ca<sup>2+</sup> prevents neurotoxicity.** Brain Res 508:196–202
- Lodge D, Anis NA, Burton NR (1982) **Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurons by amino-acids and acetylcholine.** Neurosci Lett 29:281–286
- Marcoux FW, Goodrich JE, Dominick MA (1988) **Ketamine prevents ischemic neuronal injury.** Brain Res 452:329–335
- Marcoux FW, Pobert AW, Weber ML, Boxer PA (1993) **Glutamate mediated excitotoxicity and experimental stroke.** In: Kempfski O (ed) Glutamate – transmitter and toxin. Zuckschwerdt, München Bern Wien, pp 76–85
- Meldrum BS, Evans MC, Swan JH, Simon RP (1987) **Protection against hypoxic/ischaemic damage with excitatory amino acid antagonists.** Med Biol 65:153–157
- Natale JE, Schott RJ, D'Alecy LG (1988) **Ketamine reduces neurological deficit following 10 min of cardiac arrest and resuscitation in canines.** In: Domino EF, Kamenka JM (ed) Sigma and phencyclidine-like compounds as molecular probes in biology. NPP books, Ann Arbor, pp 717–726
- Olney JW, Price MT, Fuller TA, Labruyere J, Samson L, Carpenter M, Mahan K (1986) **The antiexcitotoxic effects of certain anesthetics, analgesics and sedative-hypnotics.** Neurosci Lett 68:29–34
- Olney JW, Labruyere J, Price MT (1989) **Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs.** Science 244:1360–1362
- Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA (1991) **NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and preventions.** Science 254:1515–1518
- Olney JW (1993) **Excitatory transmitter neurotoxicity: an overview.** In: Kempfski O (ed) Glutamate – transmitter and toxin. Zuckschwerdt, München Bern Wien, pp 3–11
- Oye I, Hustveit O, Maurset A, Ratti Mobert E, Paulsen O, Skoglund LA (1991) **The chiral forms of ketamine as probes for NMDA receptor functions in human.** In: Kameyama T, Nabeshima T, Domino EF (eds) NMDA receptor related agents; biochemistry, pharmacology and behavior. NPP Books, Ann Arbor, pp 381–390
- Randall RD, Thayer SA (1992) **Glutamate-induced calcium transient triggers delayed calcium overload and neurotoxicity in rat hippocampal neurons.** J Neurosci 12:1882–1895
- Rothman SM, Thurston JH, Hauhart RE, Clark GD, Solomon JS (1987) **Ketamine protects hippocampal neurons from anoxia in vitro.** Neuroscience 21:673–678
- Schneider GH, Baethmann A, Kempfski O (1992) **Mechanisms of glial swelling by glutamate.** Can J Physiol Pharmacol 70:5334–5343
- Shapira Y, Artru AA, Lam AM (1992) **Ketamine decreases cerebral infarct volume and improves neurological following experimental head trauma in rats.** J Neurosurg Anesthesiol 4:231–240
- Shapira A, Lam AM, Artru AA, Eng C, Soltow L (1993) **Ketamine alters calcium and magnesium in brain tissue following experimental head trauma in rats.** J Cereb Blood Flow Metab 13:962–968
- Shapira Y, Lam AM, Eng CCF, Laohaprasit V, Michel M (1994) **Therapeutic time window and dose response of the beneficial effects of ketamine in experimental head injury.** Stroke 25:1637–1643
- Swan JH, Meldrum B (1990) **Protection by NMDA antagonists against selective cell loss following transient ischemia.** J Cereb Blood Flow Metab 10:343–351
- Van Harrevelde A, Fikfova E (1971) **Light- and electronmicroscopic changes in central nervous tissue after electrophoretic of glutamate.** Exp Molec Path 15:61–81