

SEREBRAL METABOLİZMA

Kağan Tun* ❖ Gökalp Silav* ❖ Hasan Çağlar Uğur* ❖ Ağahan Ünlü**

ÖZET

Bu derlemede, serebral metabolizma ve global serebral kan akımının saptanması ile ilgili formüller ve metotlar, serebral metabolizmanın ana kavramları, glukoz, oksijen, aminoasitler ve keton cisimlerinin serebral metabolizmaları ile ilgili bilgiler toplanmış ve ana hatları ile ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Serebral metabolizma, serebral kan akımı.

SUMMARY

This study summarises and provides basic descriptions of data on methods and formulae related to cerebral metabolism and global cerebral blood flow, including cerebral metabolism of glucose, oxygen, amino acids, and ketone bodies.

Key words: Cerebral metabolism, cerebral blood flow.

SEREBRAL METABOLİZMA ÖLÇÜM METOTLARI

Serebral metabolizma ve global serebral kan akımının saptanması ile ilgili ilk prosedürler, 1990'lı yılların başlarında tanımlanmıştır. 1920'li yıllarda, juguler bulb kan örneklerinin alınabilmesi ile juguler ven ve arteriyel kan arasındaki oksijen farkının hesaplanması yoluyla serebral kan akımı miktarının ölçümü için ilk büyük adım atılmıştır (1). Bu yaklaşım serebral kan akımında CO₂'in dominant rolünün ve serebral kan akımının fizyolojisinin anlaşılmasında bilimsel bir temel olmuştur. Kety ve Schmidt 1945 yılında, serebral kan akımının kantitatif olarak ölçümü için, Fick prensibinin temel olarak alındığı modern serebral kan akımı ve oksijen'in serebral metabolizmasının ölçümünü açıkladılar. Bu çalışmada, lipit çözünürlüğü yüksek, inert bir gaz olan nitroz oksit kullanıldı. Fick prensibine göre, doku tarafından tutulan gazın miktarı, her zaman diliminde dokuya arteriyel kan akımı ile giren miktardan venöz kan ile ayrılan miktarının çıkarılması ile elde edilir. Buna da arteriovenöz differans (AVD) denmektedir. %10'luk nitroz oksit ventila-

tör yoluyla inhale edilir, eşzamanlı olarak arteriyel ve internal juguler ven kan örnekleri alınır ve bu değerler zamana karşı tabloya dökülür (1). Global kan akımının ölçülebilmesi için nitroz oksit kullanımında uyulması gereken kurallar:

-Çalışma periyodu sırasında, kan akımı sabit olmalı ve kullanılan madde tarafından etkilenmemeli.

-Venöz kan, serebral venöz kanın bir örneği olan superior internal juguler venden alınmalı, ekstraserebral venöz kan ile kontamine olmamalı.

-Inert gazın serebral venöz kanda dengeli olarak dağılmasına sağlayacak kadar uzun, ölçüm periyoduna devam edilmeli.

-Beyinde anlamlı arterio-venöz şant olmamalı.

Nitroz oksit'in arteriovenöz differansı ile serebral kan akımı ilk olarak hesaplanır (CBF), daha sonra, oksijen'in serebral metabolik oranı (CMRO₂) ile glukoz (CMRG) ve laktat'ın (CMRL) serebral metabolik oranları, bu maddelerin AVD'si kullanılarak hesaplanabilir (2).

*Araştırma Görevlisi, A.Ü.T.F. Nöroşirürji A.B.D.

**Op. Dr., A.Ü.T.F. Nöroşirürji A.B.D.

Serebral metabolik parametrelerin hesaplanması için formüller:

metodlarıdır. Bu metodların avantajı, multipl, kantitatif ve simultane bölgesel ölçümler yapılabilir.

CaO_2 (ml/dl): $1.34 \times Hgb \times SaO_2 + 0.0031 \times paO_2$	$AVDO_2 \times \%100$
$CjvO_2$ (ml/dl): $1.34 \times Hgb \times SjvO_2 + 0.0031 \times pjvO_2$	$AI (\%) : \frac{AVDO_2}{6 \times AVDG}$
$AVDO_2$ (ml/dl): $CaO_2 - CjvO_2$	$AVDL \times \%100$
$CMRO_2$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVDO_2 \times CBF(ml/100gr/dk)}{100}$	$ANI(\%) : \frac{2 \times AVDG - AVDL}{AVDO_2}$
$AVDG$ (ml/dl): $ArtGluc - JVGluc$	$LOI : \frac{AVDO_2}{AVDL \times CBF(ml/100gr/dk)}$
$CMRG$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVDG \times CBF(ml/100gr/dk)}{100}$	
$AVDL$ (ml/dl) : $ArtLact - JVLact$	
$CMRL$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVDL \times CBF(ml/100gr/dk)}{100}$	

CBF: serebral kan akımı, **CaO₂:** arteryel oksijen içeriği, **CjvO₂:** juguler venöz oksijen içeriği, **SaO₂:** arteryel oksijen saturasyonu, **SjvO₂:** juguler venöz oksijen saturasyonu, **Hgb:** Hemoglobün, **PaO₂:** arteryel pO₂, **PjvO₂:** juguler venöz pO₂, **AVDO₂:** arteryel-venöz oksijen farkı, **CMRO₂:** oksijenin serebral metabolik oranı, **O₂ER:** oksijen atılım oranı, **ArtGluc:** arteryel glukoz konsantrasyonu, **JVGluc:** juguler venöz glukoz konsantrasyonu, **AVDG:** arteriovenöz glukoz farkı, **CMRG:** glukozun serebral metabolik oranı, **ArtLact:** arteryel laktat konsantrasyonu, **JVLact:** juguler venöz laktat konsantrasyonu, **AVDL:** arteriovenöz laktat farkı, **CMRL:** laktatın serebral metabolik oranı, **AI:** aerobik indeks, **ANI:** Anaerobik indeks, **LOI:** Laktat - oksijen indeksi.

Serebral kan akımı ve metabolizma ölçümleri için deneysel ve insanlarda uygulanabilen teknikler mevcuttur. Serebral kan akımını problemler kullanılarak tek noktadan ölçme metodları, Termal temizlenme, Hidrojen temizlenme, Helium temizlenme, ve Laser-Doppler flowmetridir. Bunlar içinde en gelişmiş olan laser doppler flowmetrinin avantajı, beyin penetrasyonu yapmaksızın devamlı olarak monitörizasyon sağlayabilmesi, dezavantajı ise kafatasının açılma gerekliliğidir, simultane bölgesel ölçümler yapılamaz, süperfişiyel beyin alanlarında iyi sonuç verir. Birçok beyin bölgesinden serebral kan akımını simultane ölçüm yapan teknikler; Autoradiography, Microspheres, Intrakarotid Xenon-133 ün eksternal tespit

bilmesidir, dezavantajı ise ancak deneysel kullanılabilmesi, devamlı ölçümlerin yapılamamasıdır. Serebral kan akımının global olarak ölçüm metodu, Kety ve Schmidt arteryel iç akım / venöz dış akım metodudur. Kety-Schmidt tekniğinde global serebral kan akımı ve çeşitli moleküllerin (oksijen, glukoz, laktat vb.) metabolik oranları, multipl ve kantitatif olarak ölçülebilir. Ana dezavantajı ise, bölgesel ölçümlerin yapılamaması, serebral ve ekstraserebral venler arasında çok sayıda anastomozların olması nedeniyle serebral venöz kan örneklemede zorlukların olmasıdır (3).

Daha çok insanlarda da uygulanabilen, yeni metodlar ise Positron Emission Tomography (PET),

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Magnetic Resonance Imaging (fMRI)'dir. PET ve SPECT'de radyofarmasötik maddeler kullanılır. PET çalışmalarında pozitron yayan isotoplar kullanılır. PET tetkikinde, isotoplar intravenöz yada inhalasyon şeklinde verilir ve sonuçlar 2 veya 3 boyutlu tomografi ile haritalandırılır, tipik olarak kullanılan isotoplar oksijen-15, karbon-11, nitrojen 13, florin-18'dir. fMRI'da ise gadolinyum yada diğer paramagnetik kontrast maddeler kullanılarak aynı ölçümler yapılabilir. SPECT'te ise "single photon radsyonu" yayan radyofarmasötikler kullanılır. Bunlara örnekler ise xenon-133, iodine-123, tecnesyum -99m' dir. Bu teknikler ile serebral metabolizma, kan akımı ve volümü, oksijen kullanımının serebral metabolik oranı, nörotransmitter sentezi ölçülebilir.

SEREBRAL METABOLİZMANIN ANA KAVRAMLARI

Serebral metabolizmada, hücresel bütünlüğün sürdürülmesi ve elektrofizyolojik sinyallerin üretilmesi için enerjinin gerekli olduğu bilinmektedir. Nöronal fonksiyonlar için gerekli enerji, yüksek enerjili molekül olan ATP'den gelir. ATP'nin büyük bir kısmı glukoz'un oksidatif metabolizması yoluyla üretilir. Beyin, total vücut ağırlığının yaklaşık %2'si olmasına rağmen, total vücut oksijen tüketiminin %20' sini kullanır. CMRO₂ (oksijenin serebral metabolizma oranı) yaklaşık dakikada 50 ml O₂ yada 3.4 ml/100gr/dk.'dir. Oksijen gereksinimi sürekli ve oksijen depolanamaz, bu yüzden anlamlı bir hipoksi durumu meydana geldiğinde, birkaç dakika içerisinde koma ile sonuçlanır. Metabolik mekanizmaların devamı için, glukoz gereklidir. Beyin 77 mg/dk yada 5.5 mg/100gr/dk glukoz kullanır ki buda glukozun serebral metabolizma oranıdır (CMRG), buda total vücut glukoz tüketiminin %25'dir (4). Beyin'in kullandığı enerjinin %55'i, sinir aksiyon potansiyelleri ve sinaptik transmisyon'dan meydana gelen nöronal fonksiyonlar için kullanılır. Nöronların ihtiyacı olan yüksek enerji, glikolizis, sitrik asit siklusu ve solunum zinciri yoluyla sağlanan ATP tarafından kar-

şılır. Serebral metabolizma oranı gri cevherde beyaz cevhere oranla daha fazladır. Nöronal aktivite artışı ile bölgesel serebral metabolizma artar, buda serebral kan akımını artırır (CBF). Membran pompasının fonksiyonlarından biriside, intrasellüler H⁺ hücre dışına atmaktır. Metabolizma artışında hızlıca H⁺ salınır. Hidrojen iyonu, ekstrasellüler alana ulaşınca, lokal etkisi ile kapillerler de ve küçük arteriyollerde vasodilatasyona sebep olur ve bununla birlikte bölgesel kan akımı (CBF) artar. Serebral metabolizma ile CBF arasında çok sıkı bir ilişki mevcuttur (5).

Glukoz ve Laktat

Glukoz, beyin için ana enerji substratıdır. Nöronlara geçiş, kan beyin bariyerinden primer transport yolu ve kolaylaştırılmış transport mekanizması ile olur. %4 basit diffüzyon ile giriş vardır. Glikozun piruvat'a yıkılımı, Embden - Meyerhof yoluyla olan glikolizis ile olur. Yeterli oksijen varlığında, piruvat'tan Asetil CoA oluşur ve buda Krebs (sitrik asit) siklusuna girer ve H⁺ iyonları üretir. Ana H⁺ yakalayıcıları NAD ve elektron transport sitokrom oksidaz zinciridir. Elektron transport zincirinde sonuçta yüksek enerjili bileşik ATP oluşur.



Her bir molekül glukoz için, aerobik glikolitik yol ile 38 mol ATP meydana gelir, bu olay tamamen hücre içindeki sağlıklı mitokondrilerin bulunmasına bağlıdır. Normal beyin'in metabolik ihtiyacının %90'ı glukoz'un aerobik metabolizması ile sağlanır (4).

Yeterli oksijen yokluğunda, NAD eksikliğinden dolayı glikolizis durur. Bununla birlikte, piruvat, H⁺ iyonlarını yakalar ve Laktat'a dönüşür. Laktat'tan da anaerobik glikolizis ile her 1 mol glukoz'dan 2 ATP kazanılır. Anaerobik glikolizis'in ürünü azdır ve fazla glikoz kullanması gerekir. Sonuç olarak hipoksizde glikoz tüketimi artmıştır. Anaerobik glikolizis'te oluşan laktik asit birikimi ile laktik asidozis oluşur, buda nöronlar üzerinde direkt toksik etkilere neden olabilir. Beyin tarafından laktat'ın alımı yada atılımına bağlı olarak, laktat'ın serebral metabolik oranı (CMRL) pozitif yada negatif değerlerde olabilir. Normalde

çok az laktat üretimi vardır ve ortalama CMRL - 0.02mmol/gr/dk'dır. Glukozun tüm beyinde, aerobik ve anaerobik metabolizmasının relatif ölçümleri için bir çok formül tarif edilmiştir. Aerobik index (AI) , glukoz'un aerobik yolla metabolizmasının yüzdesini ölçer, anaerobik index (ANI) ise, glukoz'un anaerobik yolla laktat üretimine olan metabolizma yüzdesini gösterir. Laktat-oksijen index'i (LOI), beyinde laktat üretiminin oksijen tüketimine oranını gösterir. Normal değerinden daha negatif bir CMRL (< -0.06 mmol/gr/dk), artmış ANI ve 0.08 'den daha yüksek olan LOI' i , artmış olan anaerobik metabolizmayı işaret ederler (6).

Kafa travması sonrasında oluşan metabolik değişiklikler, glukoz'un aerobik metabolizmasında azalma, anaerobik metabolizmasında artma ve sonuçta laktik asit üretimine neden olur. Travma sonrasında, serebral laktat üretimi artışına bağlı olarak BOS'ta asidoz saptanır ve bu asidoz, travmanın şiddeti ile orantılıdır. CMRL ve BOS'taki laktat artışı travmanın ilk birkaç gününde gözlenir ve hastanın düzelmesi ile düşüğe geçer. Genel durumu kötüye giden ve kaybedilen hastalarda BOS'daki laktat düzeyleri çok yüksek düzeylere ulaşır.

Oksijen

Normal sağlıklı bir yetişkin beyin'inde CMRO₂ (oksijenin serebral metabolik oranı) ortalama 3.4 ml/100gr/dk (1.5 mmol/gr/dk)'dır, nörolojik bir sekel olmadan bu değer 3.9 ml ile 1.8 ml/100gr/dk arasında değişebilir. Kafa travması ve barbitürat koması gibi durumlarda, CMRO₂ tipik olarak azalır ve ortalama değer 0.9 mmol/gr/dk dir. CMRO₂'de 0.6 mmol/gr/dk altında bir azalma olursa, normal hücre fonksiyonlarının yürütülmesinde bir yetersizlik oluşur, sonuç olarak nöron membranının da iyon gradientinde bozulma, fonksiyonel aktivite kaybı ve nöronal ölüm meydana gelir (7). Arteriel oksijen içeriği ortalama, 19.6 ml/dl 'dir, oysa ki internal juguler venöz oksijen içeriği 12.9 ml / dl' dir. Bu oksijen'in beyin tarafından ekstrakte edildiğini gösterir.

Ortalama arteriovenöz oksijen farkı (AVDO₂)

6.7 ml/dl 'dir, bu değerler 4.5 ile 8.5 ml/dl arasında değişebilir. Serebral venöz kan'ın saturasyonu, arteriel kan'dan ortalama %31.7 daha düşüktür (2,8). Oksijen ekstraksiyon oranı (O₂ER) , AVDO₂ 'nin arteriyel oksijen içeriği oranına eşittir ve ortalama değeri normalde %35'dir (8).

Kafa travmalı hastalarda, global ve bölgesel CMRO₂ tipik olarak 0.6 ile 1.2 mmol/gr/dk düzeylerine düşer. Düşmenin derecesi koma'nın şiddeti ile orantılıdır, kafa travmasına eşlik eden kanama ve sistemik hipotansiyon CMRO₂'yi daha da düşürebilir. Obrist ve arkadaşları (9), Glasgow koma skalası 8'in altında olan hastalarda CMRO₂'de %50 civarında düşme tespit etmişlerdir. Hastaların %45'inde CMRO₂ ile orantılı olarak CBF'te düşmüştür ancak hastaların büyük bir kısmında CMRO₂ ile CBF arasında bir korelasyon yoktu, tek artan değer AVDO₂'idi. Bu çalışmada, AVDO₂'de değişiklik olmaksızın, CBF ve CMRO₂'deki paralel azalmanın, serebral metabolik gereksinimlerde azalma yada oksidatif metabolizma kapasitesinde azalmadan oluşabileceğini, mutlaka iskemiye göstermeyeceğini işaret etmiştir.

CMRO₂'nin supresyon derecesi ile klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Jaggi ve ark. 6 aylık Glasgow koma skoru takibi ile CMRO₂ arasında anlamlı bir birliktelik bulmuşlardır (10). Şiddetli nörolojik hasarı olan, vejetatif durumda veya kaybedilen hastalarda CMRO₂ 1.5 ml/dl'den daha az olarak tespit edilmiş, bilinçsiz hastaların düzelmesi ile CMRO₂'de yükselmeler kaydedilmiştir. AVDO₂ 'si 5.0 ml/dl daha yüksek olan hastaların nörolojik durumlarının daha iyi olduğu tespit edilmiş, fakat CBF ile bir korelasyonun olmadığı görülmüştür. CMRO₂'nin daha azalması ile nörolojik durum kötüleşir, fakat CBF bu durumda azalmış, normal yada artmış olabilir.

CBF'in 15-17 ml/100gr/dk olduğu dönemde, nöronal elektriksel aktivitede reversibl yetersizlik oluşur, buda EEG'de düzleşme ve kortikal uyarılmış potansiyellerin kaybı ile gösterir. CBF'de 10 ml/100gr/dk altına inerse, artmış ekstrasellüler K⁺ ile sonuçlanan membran yetersizliği oluşur, bu membran yetersizliği zaman içerisinde hücre yapılarında hasara yol açar.

Keton Cisimcikleri

Keton cisimcikleri, beyinin total enerji gereksiniminin %1'inden azını karşılar, keton cisimlerinden yararlanma serum konsantrasyon düzeyine bağlıdır. Keton cisimcikleri kan-beyin bariyerini geçtikten sonra korteks'te çok çabuk metabolize olur, oysa ki talamus ve kaudat nukleus gibi yapılar keton cisimlerini daha yavaş kullanırlar. Diabet ve açlık durumlarında , keton cisimcikleri oksidasyonu olur ve asetil CoA oluşur ve beyinin gerekli enerji açığı buradan sağlanır (11). Bu durumda asetoasetat ve beta- hidroksibütirat'ın AVD'si artar, glukoz metabolizması azalır. Haselbach ve ark. 3 günlük açlık sonrasında yetişkinlerde, CMRG'nin %25 azaldığı, beta – hidroksibütirat metabolizmasının ise 0.012' den 0.015

mm/gr/dk yükseldiği gözlemlenmiştir (12). Birçok araştırmacının bu gibi durumlarda keton cisimlerine kan -beyin bariyerinde permabilite artışı olduğunu ileri sürmelerine rağmen, bazı araştırmacılarda hiçbir permabilite değişikliği göstermemişlerdir (11,12).

Aminoasitler

Aminoasitlerin (nörotransmitterler ve proteinlerde dahil) kan-beyin bariyerinden geçişleri, taşıyıcı aracılı transport mekanizmaları ile olur. Aminoasitlerin çok az bir kısmı kan-beyin bariyerinden pasif transport ile taşınır (13,14,15). Aminoasitlerin transportu için beyinde iki mekanizma rekabet eder (16,17). İlki L-sistem 'dir. Bu sistem nötral , dallı ve aromatik aminoasitlerin , kandan serebral endotel hücrelerine , sodyumdan bağımsız olarak ve hızlı geçişini sağlar. Diğeri ise A- sistem'dir, bu sistemde endotelin luminal yüzeylerinde lokalizedir, küçük, polar, lineer amino asitleri kan-beyin bariyerinden taşır (13,16). Alanin, serine, sistein, glutamat, aspartat, lizin, arginin, taurin içinde daha az önemli transport mekanizmaları bulunmaktadır. Serum aminoasit konsantrasyonundaki küçük değişiklikler, beyindeki konsantrasyonunda da küçük oynamalara sebep olur oysa aminoasit tüketimindeki belirgin değişiklikler , beyinde aminoasit dengesinde fevkalade bozulmalara yol açar (15,18).

Aminoasitler kan-beyin bariyerinden küçük

porsiyonlar halinde geçer ve metabolize olur. Ortalama beyinde protein sentezi 0.5mmol/gr/dk iken gri cevherde bu değer 0.4929 mmol/gr/dk ve beyaz cevherde 0.4177 mmol/gr/dk 'dır (18). Beyaz cevher, aminoasitleri gri cevhere oranla daha fazla ekstrakte eder.

Kafa travması sonrasında, aminoasitlerin serebral akımları, direkt olarak arteriyel konsantrasyonlarına bağlıdır. Heiss ve ark, (19) hasarlı bölgede aminoasit konsantrasyonunun azaldığını ileri sürmüşlerdir, Yoshima ve ark. (20) ise, aminoasitlerin transportunun yeterli olduğunu, fakat aminoasitlerden protein sentezinde yetersizlik olduğu sonucuna varmışlardır. Bir çok çalışma major iskemik alanın etrafındaki alanda, aminoasitlerin normal yada artmış uptake'ini göstermiştir (19,20). Kafa travması için hayvan ve insan çalışmalarında eksitator aminoasitler olan aspartat, glutamat, alfa-aminobütirik asit'in konsantrasyonlarında anlamlı artışlar olduğu gözlenmiştir (21,22). Alanin, glutamat, serin'de ılımlı bir artış olmakla birlikte, esansiyel aminoasit olan fenilalanin, valin, lösin, izolösin'nin konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir (22,23).

Eksitator aminoasitler'in salınımının inhibisyonu, kafa travmalı hastalarda bazı koruyucu önlemlere sahiptir. Postsinaptik NMDA reseptörlerinden glutamat salınımı yoluyla, kalsiyum kanalları açılır ve sodyum'un hücre içine akımı tetiklenir. Glutamat'ın devamlı yüksekliği, sodyum ve kalsiyum'un devamlı hücre içine akımına ,buda nöronal hasara yol açar. NMDA antagonistleri yoluyla glutamat salınımının inhibisyonu, glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri kesin olarak azaltır ve iskemik hasarıda azalttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (24,25).

SONUÇ

Bu derlemenin amacı, serebral metabolizmanın ana kavramlarının değerlendirilmesi ve özellikle serebral kan akımı ve diğer önemli metabolitlerin metabolizmalarını hesaplamada kullanılan formüllerin tekrar gözden geçirilmesidir. Bu kavramların nöroşirürji yoğun bakımlarında, kafa travmalı hastaların takibinde ve tedavisinde fayda sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Neurosurgery Clinics of North America Vol 5 / No:4 October, 1994 pp:633-647
2. Kety S, Schmidt C: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 27: 476, 1948.
3. Cerebrovascular Diseases K.M.H.Welch, Lois R.Caplan, Donald J. Reis, Bo K. Siesjö, Bryce Weir. 1997 By Academic Press ,USA pp 21-42.
4. Patient care in Neurosurgery. N.M.Oyesiku, A.L. Amacher, 1990,pp 65-70.
5. Siesjö B.K. Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurg* 62: 883, 1984.
6. Robertson C, Grossman R, Goodman C, et.al: The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J Neurosurg* 67: 361, 1987.
7. Austrup J: Energy-requiring cell function in the ischemic brain. *J Neurosurg* 56: 482, 1982.
8. Gibbs E, Lennox W, Nims L et.al. : Arterial and cerebral venous blood: Arterial-venous difference in man. *J Biol Chem* 144: 325, 1942.
9. Obrist W, Langfitt T, Jaggi J et.al: Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury: Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 61: 241, 1984.
10. Jaggi J, Obrist W, Gennarelli T et.al: Relationship of early cerebral blood flow and metabolism to outcome in acute head injury. *J Neurosurg* 72: 176, 1990.
11. Hawkins R, Mans A, Davis D: Regional ketone body utilization by rat brain in starvation and diabetes. *Am J Physiol* 250: E169, 1986.
12. Hasselbach S, Knudsen G, Jacobsen J et.al. Brain metabolism during short term starvation in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 125, 1994.
13. Grammas P, Kwaiser T, Caspers M. : Regulation of amino acid uptake into cerebral microvessels. *Neuropharmacology* 31: 409, 1992.
14. Mc Gale E, Tye I, Stainer C et.al: Studies of the interrelationship between cerebrospinal fluid and plasma amino acids concentrations in normal individuals. *J Neurochem* 29: 291, 1977.
15. Smith Q, Momma S, Aoyagi M et.al. Kinetics in neutral amino acids transport across the blood brain barrier. *J Neurochem* 49: 1651, 1987.
16. Christensen H: Developments of amino acids transport illustrated for the blood-brain barrier. *Biochem Pharmacol* 28: 1989, 1979.
17. Momma S, Aoyagi M, Rapoport S et.al : Phenylalanine transport across the blood-brain barrier as studied with the in-situ brain perfusion technique. *J Neurochem* 48: 1291, 1987.
18. Hawkins R, Huang S, Barrio J et.al: Estimation of local cerebral protein synthesis rate with L-(1-¹⁴C) leucine and PET: Method, model and result in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 9: 446, 1989.
19. Hiess W, Herholz K, Jacobs A et.al: Increased amino acids uptake in acute reversible focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: S564, 1993.
20. Yoshidake T, Hayakawa T, Kato A et.al : Autoradiographic study of regional protein synthesis in focal cerebral ischemia with TCA wash and image subtraction techniques. *J Cereb. Blood Flow Metab.* 7: 387, 1987.
21. Hegstad E, Haugstad T, Hauglie-Hanson E et.al: Amino acid release from human cortex during simulated ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 13: S 756, 1993.
22. Shimada N, Graf R, Rosner G et.al: Differences in ischemia-induced accumulation of amino acids in the cat cortex. *Stroke* 21: 1445, 1990.
23. Robertson C, Clifton G, Grossman R et.al: Alteration in cerebral availability of metabolic substrates after severe head injury. *J Trauma* 28: 1523, 1998.
24. Graham S, Chen J, Sharp F et.al: Limiting ischemic injury by inhibition of excitatory amino acid release. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 88, 1993.
25. Inglis F, Kuroda Y, Bullock R : Glucose hypermetabolism after acute subdural hematoma is ameliorated by a competitive NMDA antagonist. *J Neurotrauma* 9: 75, 1992.