

Métabolisme et circulation cérébrale : modifications liées à l'agression cérébrale

A. Ter Minassian

Introduction

L'encéphale ne représente que 2 % de la masse corporelle mais sa consommation en O_2 ($CMRO_2$: 5 mL/min/100 g) et en glucose (CMR_{glu} : 31 μ mol/min/100 g) est considérable et représente respectivement 20 % et 25 % de la consommation totale de l'organisme au repos. Le débit sanguin cérébral (DSC) est élevé en conséquence : 20 % du débit cardiaque au repos (1).

Ce métabolisme énergétique exceptionnel est bien évidemment lié à l'incessante activité de communication intercellulaire cérébrale. Il n'est donc guère possible de traiter du problème du métabolisme énergétique cérébral sans aborder, au moins de façon succincte, celui de la transduction du signal dans le tissu cérébral.

De plus, le DSC étant étroitement corrélé à la CMR_{glu} , la compréhension des phénomènes hémodynamiques cérébraux accompagnant l'agression cérébrale passe par celle de la physiopathologie du métabolisme énergétique (2).

Nous centrerons cet exposé sur les deux grandes pathologies aiguës cérébrales rencontrées en réanimation : l'ischémie cérébrale et le traumatisme crânien. Ces deux pathologies sont fréquentes et, nous le verrons, bien que leurs étiologies soient différentes, elles comportent de nombreuses similitudes physiopathologiques.

Propriétés biomécaniques et hémodynamique intracrânienne

Propriétés biomécaniques

Au sein de la cavité ostéoméningée rigide aux capacités de compensation volumique réduites, toute pathologie hypertensive intracrânienne quelle qu'en soit

la cause, processus expansif, hématome intracérébral, hydrocéphalie, traumatisme crânien, hémorragie méningée grave (associant de façon variable troubles de l'hydraulique du liquide céphalorachidien [LCR], effet de masse intracrânien et vasospasme), peut s'accompagner d'une réduction du DSC et d'un œdème intracellulaire ischémique. Ce gonflement cellulaire va contribuer à l'augmentation supplémentaire de la PIC en un cycle d'auto-aggravation aboutissant à la diminution critique de la pression de perfusion cérébrale (PPC) qui est la différence entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la pression intracrânienne (PIC).

$$PPC = PAM - PIC$$

De leur côté, les agressions cérébrales secondaires qu'elles soient d'origine systémique (hypotension, hypoxie, hypo- ou hypercapnie, fièvre, anémie excessive...) ou cérébrale (comitialité, amplification pathologique de la PIC secondaire à la vasodilatation en autorégulation) viennent se surajouter à ce cycle et contribuent à précipiter l'évolution ischémique.

L'hypoxie et l'hypotension en situation d'agression cérébrale sont des déterminants majeurs des processus œdémateux. Ainsi, on sait que le traumatisme mécanique par exemple est en soi insuffisant à générer un œdème cérébral significatif. Tous les modèles expérimentaux cherchant à reproduire l'hypertension intracrânienne (HTIC) posttraumatique humaine associent un épisode d'hypotension et d'hypoxie à la lésion mécanique pour générer un œdème cérébral significatif susceptible d'augmenter la PIC (3).

La tolérance volumique de la cavité cranioméningée peut être estimée par un index en coordonnée semi-logarithmique, appelé index pression-volume (PVI)

$$PVI = \Delta V / \text{Log}(P_p/P_0)$$

où ΔV est le volume additionné au LCR, P_0 est la PIC à l'état de base, P_p est la PIC après addition du volume précité. Cet index indique le volume qu'il faudrait ajouter au contenu intracrânien pour multiplier par un facteur 10 la PIC. La normale de cet index est de l'ordre de 25 mL. Cela signifie en pratique que l'adjonction brutale d'un volume de 25 mL augmente la PIC de 10 mmHg (valeur physiologique de la PIC) à 100 mmHg, c'est-à-dire au niveau de la PAM. La PPC devenant nulle, on voit que l'adjonction d'un faible volume suffit à provoquer un arrêt circulatoire cérébral. Cette faible tolérance volumique de la cavité craniospinale explique notamment l'ictus de l'hémorragie méningée. La doctrine, dite de Monroe-Kelly, prévoit que au sein de la cavité craniospinale, toute augmentation de volume de l'une des trois composantes du contenu intracrânien provoque le déplacement hors de la boîte crânienne d'un volume égal d'un autre compartiment. En pratique, en dehors des phénomènes d'engagement du tissu cérébral, la compensation volumique lors de la formation d'un processus expansif intracrânien se fait essentiellement par déplacement de LCR. En effet, la circulation veineuse cérébrale se comportant comme une résistance de Starling, les veines corticales ne se collabent jamais lors de l'HTIC et le gradient entre pression veineuse corticale et pression du LCR reste constant (4). Ceci a deux conséquences :

– le volume sanguin veineux cérébral qui représente probablement la plus grande partie du volume sanguin cérébral (4,2 mL/100 g de tissu, soit environ 50 mL pour un encéphale de 1 300 g) reste à peu près constant lors de l'HTIC ;

– la constance du gradient entre pression veineuse corticale et pression du LCR permet d'assimiler la PPC à la différence entre la PAM et la PIC (qui est par définition la pression du LCR) alors que d'un point de vue physiologique la PPC réelle est la différence entre PAM et pression veineuse corticale.

La visualisation directe des vaisseaux lors de l'HTIC expérimentale montre que seules les artérioles se collabent et ce, seulement à des niveaux d'HTIC et de PPC proches du seuil d'arrêt circulatoire cérébral (5). En pratique, c'est le déplacement de LCR qui permet de tamponner les augmentations de volume tissulaire ou sanguin cérébral. En effet, la résorption de LCR est passive et dépend uniquement du gradient de pression entre la pression du LCR et la pression régnant dans le sinus veineux sagittal aux parois rigides assimilé à un compartiment extracrânien. Il s'en suit que, lors d'une augmentation pathologique de la PIC secondaire à une augmentation du VSC ou du volume tissulaire (processus œdémateux, tumeur, hématorne intracrânien, attrition hémorragique...), la résorption accélérée de LCR va provoquer une décroissance exponentielle de la PIC jusqu'à normalisation pour tant que la résistance à l'écoulement ne soit pas altérée. En pathologie, cette résistance à l'écoulement est souvent augmentée soit du fait d'un obstacle anatomique sur les voies d'écoulement du LCR, soit tout simplement parce que le gonflement cérébral plaque les espaces sous-arachnoïdiens où circule le LCR contre la dure-mère réalisant ainsi un obstacle fonctionnel à l'écoulement. Dans ce cas, la PIC va se stabiliser à un niveau supérieur susceptible de compromettre la perfusion cérébrale de façon durable (6).

Mais le volume de LCR mobilisable est limité. Chez l'adulte, le système ventriculaire et les espaces sous-arachnoïdiens (dont la plus grande partie est lombaire et non intracrânienne chez le sujet non atrophique) contiennent chacun de 25 à 35 mL de LCR (7). On voit donc que le volume de 25 mL représente bien un volume critique puisqu'il correspond pratiquement au volume maximal de LCR mobilisable hors du système ventriculaire.

Propriété hémodynamique intracrânienne

Autorégulation cérébrale

Le débit sanguin cérébral normal est d'environ 50 mL/100 g/min. Il est maintenu relativement constant dans une large plage de variation de PPC (entre 60 et 130 mmHg). En dessous et au-dessus de ces bornes, le DSC varie proportionnellement à la PPC (8). Le terme « d'autorégulation » appliqué au cerveau a été introduit par Lassen à la fin des années 1950 en analogie avec la physiologie rénale. Ce principe de stabilité du débit sanguin est commun à de

nombreuses circulations régionales : rénale, coronaire, splanchnique, rétinienne et musculocutanée. Il existe cependant une variabilité interindividuelle des limites de PPC entre lesquelles le DSC est maintenu constant. De plus, celles-ci peuvent être modifiées, en particulier par l'hypertension artérielle (9) et par l'activité sympathique (10, 11). Il faut noter que ce principe de stabilité statistique du DSC lors de modifications large de PPC est différent de l'auto-régulation « physiologique » qui consiste en l'augmentation du DSC lors de l'activation cérébrale. Ce type d'auto-régulation est connu depuis plus d'un siècle et ses mécanismes moléculaires commencent tout juste à être démembrés, nous y reviendrons.

La régulation face aux variations de PPC est le fait des artéioles pie-mériennes de diamètre compris autour de 200 μ , et il existe de plus une hiérarchisation du recrutement artériolaire en fonction du niveau de PPC. Schématiquement, plus la PPC est basse plus les artéioles de petit diamètre sont recrutées (12).

La vasodilatation secondaire à l'activation cérébrale est le fait des artéioles corticales de diamètre inférieur à 75 μ (11, 13).

Il a été possible de quantifier les modifications de VSC induites par les variations de PPC.

Expérimentalement, il a été estimé que les variations de PPC, dans les limites de l'auto-régulation, produisaient une variation opposée du VSC de 0,015 mL/100 g/mmHg dans une gamme de PPC allant de 35 à 200 mmHg (14). Il est cependant probable que la relation entre le VSC et la PPC ne soit pas strictement linéaire.

Réactivité au CO₂

Depuis les travaux de Wolf et Lennox (15), on sait que l'hypocapnie diminue le diamètre des vaisseaux cérébraux et qu'à l'inverse l'hypercapnie l'augmente. Ces modifications de calibre s'accompagnent de modification parallèle du DSC.

Comme l'auto-régulation, la réactivité vasculaire au CO₂ n'est pas spécifique au lit vasculaire cérébral mais existe probablement, à un moindre degré cependant, dans tous les lits artériolaires systémiques. En effet, en dehors du lit cérébral, l'effet vasodilatateur systémique direct du CO₂ est contrebalancé par la vasoconstriction sympathique qu'induit l'hypercapnie (16).

Les modifications du tonus vasculaire cérébral ne sont pas dues au CO₂ lui-même mais aux modifications induites de la concentration en ions H⁺ (et donc du pH) du LCR et du milieu interstitiel. Les ions HCO₃⁻ ne diffusent pas à travers la BHE, tandis que le CO₂ est librement et rapidement diffusible. La mesure des modifications du diamètre des artéioles pie-mériennes a permis de mettre en évidence un effet identique des modifications du pH péri vasculaire cérébral obtenu par des modifications de la PaCO₂ ou de l'application locale de solutions acides titrées (17). Ces effets des modifications de la PaCO₂ sur le

tonus vasculaire cérébral sont transitoires et ne durent que quelques heures du fait d'une normalisation progressive du pH du LCR. Cette normalisation du pH est attribuée à l'activité de l'anhydrase carbonique au niveau de la BHE. Cette enzyme modifie la concentration en ions HCO_3^- du LCR, lors des modifications chroniques de capnie (18, 19).

Bien qu'il existe une certaine variabilité des résultats de la littérature (20), un accroissement de 5 % du DSC par mmHg de PaCO_2 peut être retenu comme valeur moyenne physiologique de la réactivité au CO_2 . Les variations de PaCO_2 s'accompagnent d'une variation dans le même sens du VSC estimée à 0,05 mL/100 g/mmHg de PaCO_2 . Enfin, la réactivité de la substance grise est supérieure à celle de la substance blanche (21, 22).

Il est cependant possible que les variations de VSC induites par les variations de PaCO_2 et de PPC soient plus importantes que celles rapportées dans les études estimant les variations de VSC par les seules variations du volume globulaire. En tenant compte des variations régionales de l'Ht durant les variations de capnie, il a été retrouvé une variation de VSC de 0,1 mL/100 g/mmHg de PaCO_2 (23), soit deux fois supérieure à celle retrouvée par Phelps *et al.* (21) et Greenberg *et al.* (22).

Interactions réciproques capnie-autorégulation, PPC-réactivité au CO_2

La PaCO_2 est un important modulateur du DSC et de l'autorégulation cérébrale. Ainsi, la vasodilatation hypercapnique limite les capacités de vasodilatation supplémentaire lors d'une diminution de la PPC. À l'inverse, à la limite supérieure du plateau d'autorégulation, les vaisseaux relaxés par l'hypercapnie augmentent moins leurs résistances. Le phénomène inverse se produit lors de l'hypocapnie. En somme, l'hypercapnie déplace les limites inférieures et supérieures du plateau d'autorégulation vers les valeurs respectivement plus hautes et plus basses de PPC rendant ainsi plus étroit le plateau d'autorégulation. L'hypocapnie de son côté élargit le plateau d'autorégulation (8, 24-27).

Par ailleurs, le niveau absolu de PAM modifie la réactivité au CO_2 . L'hypotension artérielle modérée réduit la réactivité au CO_2 , tandis que l'hypotension profonde l'abolit (28-30).

Il a été suggéré que l'absence de vasoconstriction cérébrale en réponse à l'hypocapnie, en situation d'hypotension, était due à la prévalence du maintien de l'apport cérébral en O_2 sur les mécanismes de régulation de la réactivité au CO_2 . La réactivité au CO_2 disparaît lorsque la PPC diminue en dessous de la limite inférieure du plateau d'autorégulation (30). L'existence d'un seuil ischémique de DSC, en dessous duquel la réactivité au CO_2 est abolie, a également été confirmée en clinique (31).

Contraintes biomécaniques et agression cérébrale

L'encéphale, nous l'avons vu, ne représente que 2 % de la masse corporelle mais sa consommation considérable en O₂ (5 mL/min/100 g) et en glucose (31 μmol/min/100 g) représente respectivement 20 % et 25 % de la consommation totale de l'organisme au repos. Le DSC est élevé en conséquence : 20 % du débit cardiaque au repos (1). À cette circulation sanguine rapide se superpose la circulation du LCR plus lente à un débit de 0,35 à 0,40 mL/min (soit 500 à 600 mL/24 h).

Ainsi, en pathologie, dans l'enceinte rigide craniospinale, trois paramètres principaux vont interagir de façon dynamique et contribuer à l'élévation de la PIC : l'élastance craniospinale, la résistance à l'écoulement du LCR et le volume sanguin cérébral.

Rosner *et al.* (32-34) ont proposé un modèle qualitatif tenant compte de la composante vasculaire de l'HTIC. Selon ce modèle, toute augmentation de la PIC et toute diminution de la PPC, qu'elle qu'en soit l'origine, sont susceptibles d'entraîner une diminution des résistances vasculaires cérébrales (RVC) en autorégulation et donc une augmentation du VSC. Cette augmentation de VSC provoque une élévation supplémentaire de la PIC en un véritable cercle vicieux, vulgarisé sous le nom de « cascade vasodilatatrice ». De façon notable, pour qu'une telle cascade vasodilatatrice se produise, il est nécessaire que l'élastance craniospinale et la résistance à l'écoulement du LCR atteignent des valeurs critiques et que le « gain » de l'autorégulation soit élevé (35-37). En pratique, les abolitions de l'autorégulation sont rares. En matière de traumatologie crânienne, si l'autorégulation est souvent altérée de façon variable, elle ne modifie pas la relation qualitative attendue entre variations de PAM et de PIC (38).

Il en résulte que le phénomène hémodynamique majeur caractéristique de l'hémodynamique cérébrale en HTIC est le couplage pathologique entre variation des RVC et variation de PPC. Dans ces conditions, une diminution des RVC provoque une diminution proportionnelle de la PPC du fait de l'augmentation du VSC et de la PIC. À un degré d'altération supérieur, il est possible d'observer des effets paradoxaux. La diminution des RVC laisse alors le DSC inchangé et dans les cas les plus graves peut même diminuer le DSC. (fig. 1 et fig. 2) (39, 40). L'effet inverse peut être observé lors de l'augmentation des RVC qui peut laisser le DSC inchangé ou parfois l'augmenter transitoirement. En pathologie traumatique focale, l'hétérogénéité de la réactivité vasculaire expose à la redistribution des flux par effet de « vol » (41) et à une régulation inadaptée du débit local lors de l'activation cérébrale physiologique ou pathologique.

Les contraintes biomécaniques régnant sur l'encéphale confiné dans l'enceinte ostéoméningée n'expliquent cependant pas l'ensemble des phénomènes pathologiques observés en clinique.

Ainsi, au décours du traumatisme crânien, il est possible d'observer une extension des lésions œdémateuses initiales alors même que PPC et PIC sont

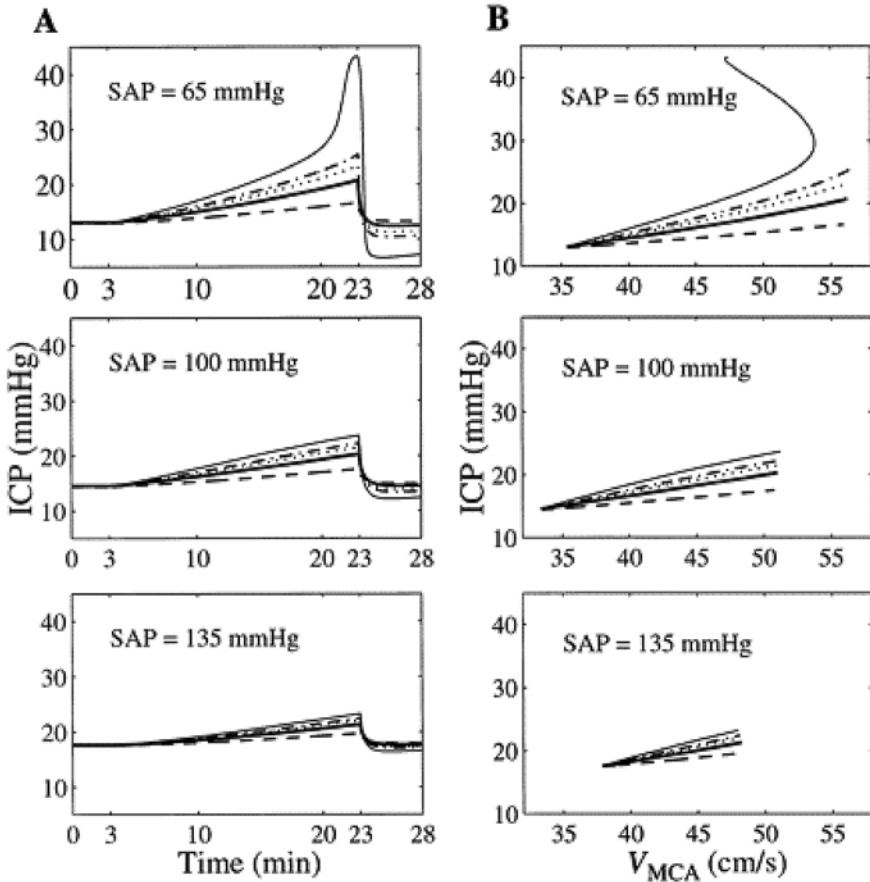


Fig. 1 – Analyse de sensibilité du rôle du gain de l'autorégulation. Les schémas décrivent l'évolution temporelle de la PIC (A) et la relation dynamique non linéaire liant la PIC au débit sanguin cérébral (VCM) (B) calculée par un modèle biomathématique durant une variation de $PaCO_2$ (de l'hypocapnie aiguë à la normocapnie) à différents niveaux de pression artérielle moyenne (SAP) (65 mmHg : graphiques supérieurs; 100 mmHg : graphiques au centre; 135 mmHg : graphiques inférieurs). Les patients simulés sont caractérisés par une élévation modérée de la résistance à l'écoulement du LCR ($R_0/R_{0,0} = 5$), une diminution modérée de la complaisance craniospinale (i.e., une augmentation du coefficient d'élastance : $k_E/k_{E0} = 1,3$) et différentes valeurs du gain de l'autorégulation ($G_{aut,2}/G_{aut,20}$) des petites artères pie-mériennes (tirets : $G_{aut,2}/G_{aut,20} = 0,25$; pointillés : $G_{aut,2}/G_{aut,20} = 0,75$; ligne grasse continue : $G_{aut,2}/G_{aut,20} = 1$; tirets-pointillés : $G_{aut,2}/G_{aut,20} = 1,25$; ligne fine continue : $G_{aut,2}/G_{aut,20} = 1,5$). (D'après Lodi *et al.* 1998.)

apparemment correctement contrôlées. De plus, il existe une cinétique particulière des syndromes hémodynamiques cérébraux. À J1 post-traumatique, il existe une corrélation entre la diminution du DSC et la profondeur du coma apprécié par le GCS. Cependant, dès J2 post-traumatique, cette corrélation disparaît tandis que le DSC tend à augmenter (42).

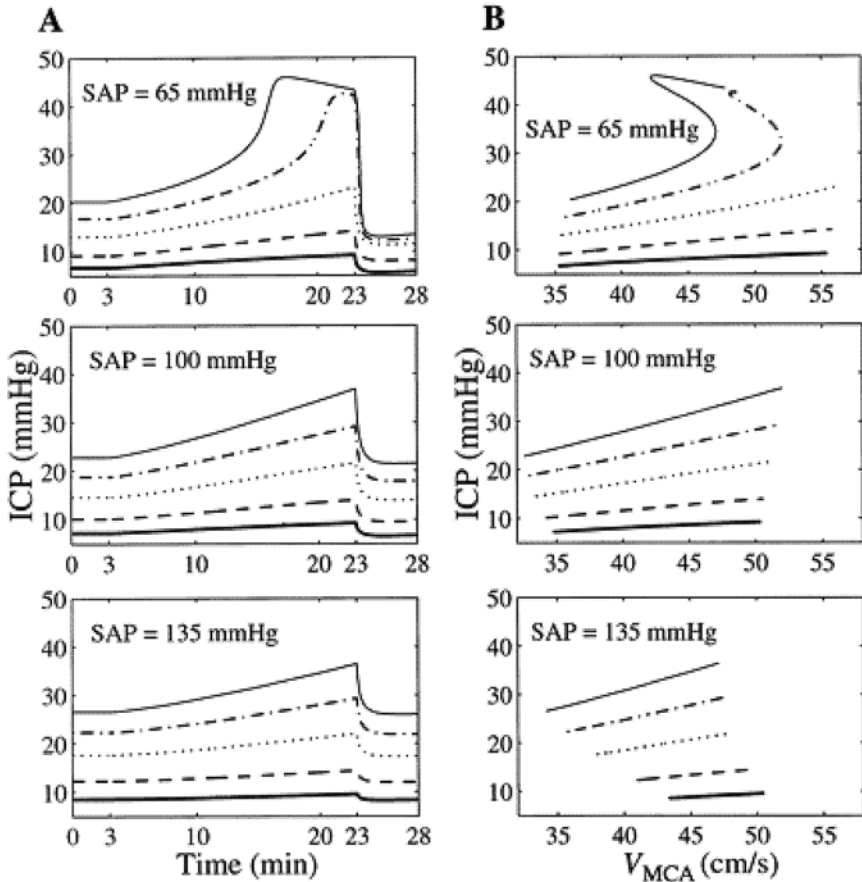


Fig. 2 – Analyse de sensibilité du rôle de la résistance à l'écoulement du LCR. Les schémas décrivent l'évolution temporelle de la PIC (A) et la relation dynamique non linéaire liant la PIC au débit sanguin cérébral (VCM) (B) calculée par un modèle biomathématique durant une variation de PaCO₂ (de l'hypocapnie aiguë à la normocapnie) à différents niveaux de pression artérielle moyenne (SAP) (65 mmHg : graphiques supérieurs; 100 mmHg : graphiques au centre; 135 mmHg : graphiques inférieurs). Les patients simulés sont caractérisés par des gains normaux de l'autorégulation ($G_{\text{aut},1}/G_{\text{aut},10} = 1$; $G_{\text{aut},2}/G_{\text{aut},20} = 1$), une diminution modérée de la compliance craniospinale (i.e., une augmentation du coefficient d'élastance : $k_E/k_{E0} = 1,3$) et différentes valeurs de la résistance à l'écoulement du LCR (ligne grasse continue : $R_0/R_{00} = 1$; tirets : $R_0/R_{00} = 2,5$; pointillés : $R_0/R_{00} = 5$; tirets-pointillés : $R_0/R_{00} = 7,5$; ligne fine continue : $R_0/R_{00} = 10$). (D'après Lodi *et al.* 1998.)

Cette augmentation du DSC peut être relative ou absolue :

- l'augmentation relative du DSC par rapport à la consommation cérébrale en O₂ (CMRO₂) est largement documentée tant au décours du TC que lors de l'ischémie-reperfusion ;
- l'augmentation absolue du DSC quant à elle apparaît comme un phénomène banal à la périphérie des plages de contusion cérébrale dans les régions

ou la récupération fonctionnelle est possible (43-45). Cette augmentation de débit est couplée à une hyperglycolyse locale (46).

Il existe ainsi un paradoxe où l'hyperdébit semble à la fois lié à des processus de récupération fonctionnelle et accompagner l'extension progressive des lésions initiales.

Cela soulève plusieurs interrogations, tant sur le phénomène à l'origine de l'augmentation du DSC et de la consommation cérébrale en glucose (CMR_{glu}) dans les régions périlésionnelles, que sur la nature de l'œdème cérébral (OC) notamment post-traumatique.

Il n'est cependant guère possible d'appréhender ces phénomènes pathologiques sans quelques rappels sur l'activation cérébrale physiologique.

Physiologie du métabolisme énergétique et de la transduction du signal dans le tissu cérébral

Cycle glutamate-glutamine

Chez l'Homme, le principal neurotransmetteur excitateur est un acide aminé : le glutamate. Sa libération par les terminaisons synaptiques exerce ses effets excitateurs sur les neurones postsynaptiques via des récepteurs spécifiques ionotropiques et métabotropiques (47).

Les concentrations extracellulaires de glutamate sont en permanence finement régulées et son action excitatrice est rapidement neutralisée, essentiellement du fait de son recaptage par les prolongements astrocytaires qui couvrent la fente synaptique. Le maintien du glutamate extracellulaire à de faibles concentrations de l'ordre de 2-3 μM répond à une double nécessité d'optimisation du rapport signal-bruit lors de sa libération par les terminaisons glutamatergiques et de prévention des conséquences d'une excitation excessive. Ce recaptage se fait par un système de transporteurs d'acides aminés excitateurs (TAAE). Bien que plusieurs types spécifiques de TAAE aient pu être isolés sur les astrocytes que les neurones (48), ce sont les transporteurs astrocytaires qui assurent de façon prépondérante le recaptage du glutamate (49, 50). Ce recaptage se fait essentiellement le long d'un gradient électrochimique de Na^+ de telle façon que, pour chaque molécule de glutamate transportée, trois ions Na^+ pénètrent dans l'astrocyte (48, 51). Ce cotransport glutamate- Na^+ est si étroit que le courant sodique ainsi généré reflète avec une grande précision temporelle l'activité synaptique excitatrice (52).

Une fois recapté par les astrocytes, le glutamate est aminé sous forme de glutamine sous l'action de la glutamine-synthétase, enzyme spécifique aux astrocytes qu'on ne retrouve pas dans les neurones (53). Les ions ammoniums nécessaires à cette réaction proviennent du sang circulant mais aussi de la production mitochondriale des neurones postsynaptiques activés (54, 55). La

glutamine est alors larguée puis captée par les neurones et de nouveau stockée sous forme de glutamate dans les vésicules présynaptiques après hydrolyse sous l'action d'une glutaminase phosphate dépendante spécifique des neurones (56). L'alanine et les acides aminés branchés et notamment la leucine sont d'autres précurseurs possibles du glutamate et de la glutamine. La consommation neuronale et astrocytaire de glutamate sous forme d'acides cétoniques et l'échange de glutamine contre des acides aminés neutres au travers de l'endothélium capillaire serviraient de tampon à ce cycle et permettraient de moduler le stock relargable. La synthèse *de novo* de glutamate par amination d' α -céto-glutarate permet de son côté la restauration du pool (fig. 3) (1, 57).

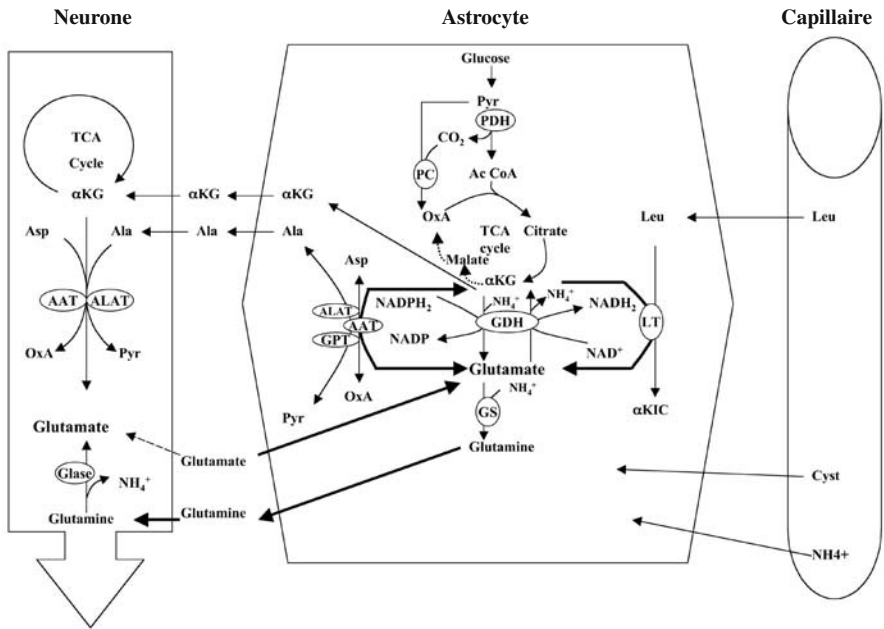


Fig. 3 – Principales voies métaboliques du glutamate.

Dans les astrocytes : la principale source de glutamate provient du recaptage du glutamate synaptique. La modulation des concentrations intracellulaires est assurée par la synthèse *de novo* à partir de l'amination de l' α KG issu du cycle tricarboxylique, ou en cas d'excès par son entrée dans le cycle tricarboxylique. Le glutamate est aminé en glutamine délivrée aux neurones. PC et GS sont des enzymes spécifiques aux astrocytes. La PC assure l'entretien d'une réaction anaplerotique du cycle tricarboxylique lorsque l' α KG est soustrait du cycle pour la synthèse de glutamate.

Dans les neurones : la principale source de glutamate provient de la désamination de la glutamine relarguée par les astrocytes. La Glase est spécifique des neurones. L'amination de l' α KG délivré par les astrocytes et également issu du cycle tricarboxylique des neurones assure la modulation du pool. L'Ala nécessaire au processus d'amination est délivré par les astrocytes. Le métabolisme du glutamate neuronal apparaît critiqueusement dépendant de l'apport astrocytaire. (AAT : aspartate aminotransférase. AcCoA : acétyl co-enzyme A. Ala : alanine. ALAT : alanine aminotransférase. α KG : α -céto-glutarate. Asp : aspartate. GDH : glutamate déshydrogénase. Glase : glutaminase. GS : glutamine synthétase. Leu : leucine. LT : leucine transaminase. OxA : oxaloacétate. PC : pyruvate carboxylase. PDH : pyruvate déshydrogénase. Pyr : pyruvate. TCA cycle : cycle tricarboxylique de Krebs). (D'après Magistretti 1999.)

Couplage du cycle du glutamate au cycle du glucose

Nous avons vu que le recaptage astrocytaire de glutamate se faisait conjointement à une entrée de Na^+ . Cette entrée de Na^+ active les pompes $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}_{\text{ase}}$ dépendante dont le métabolisme énergétique est glycolytique; l'extrusion du Na^+ échangé avec le K^+ se fait donc conjointement à une production accrue de lactates. Des mouvements d'eau accompagnent les modifications des gradients ioniques : ces mouvements d'eau pourraient être à l'origine des diminutions transitoires du coefficient de diffusion apparent de l'eau (CDA), traduisant un gonflement cellulaire, observées lors de l'activation cérébrale (58).

D'un point de vue énergétique, le rendement de la glycolyse anaérobie est faible et génère deux molécules d'ATP. L'une sera consommée lors de l'activation de la glutamine-synthase, la seconde par celle de la pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}_{\text{ase}}$ dépendante. Il peut sembler paradoxal que la glycolyse de faible rendement énergétique soit préférentiellement utilisée par les astrocytes. Une explication possible est la rapidité avec laquelle cette réaction produit l'ATP nécessaire à la neutralisation du glutamate.

De son côté, le lactate astrocytaire généré par ces processus régulant la neurotransmission est utilisé comme substrat énergétique par les neurones après transformation en pyruvate et incorporation dans le cycle aérobie de Krebs. Ce schéma du couplage de l'activité neuronale à l'utilisation du glucose (fig. 4) explique les pics de lactate observés en spectroscopie IRM lors de l'activation corticale physiologique (59, 60) et constitue l'une des avancées récentes dans la compréhension de la compartimentalisation fonctionnelle des métabolismes énergétiques complémentaires des astrocytes et des neurones (50, 61-63).

Découplage du métabolisme énergétique et du débit sanguin cérébral : réalité ou erreur de raisonnement ?

Nous l'avons vu, le métabolisme énergétique cérébral est considérable. Rappelons-le encore une fois, la masse cérébrale ne représente que 2% de la masse corporelle mais consomme 20% et 25% de l' O_2 et du glucose au repos (1, 64). Le DSC est logiquement en rapport : 20% du débit cardiaque au repos.

Lors de l'activation cérébrale physiologique, le DSC augmente de 30% alors que la CMRO_2 n'augmente que de 5% (65). Cette augmentation en apparence disproportionnée du DSC en regard de la CMRO_2 a pu être qualifiée de « découplage » (65) entre ces deux paramètres. Ainsi, la saturation veineuse cérébrale est paradoxalement plus élevée lors de l'activation cérébrale et ceci est à la base de l'imagerie fonctionnelle de l'activation en IRM selon l'al-

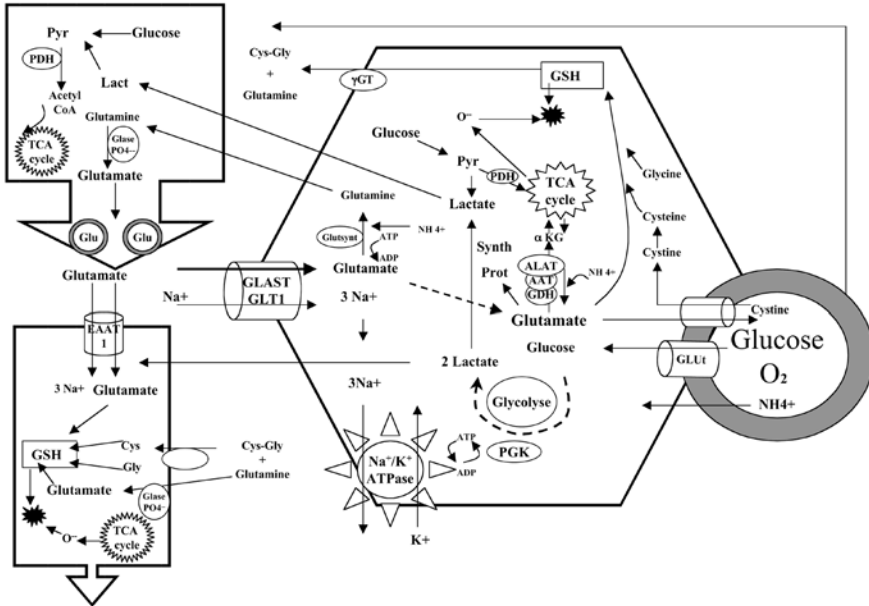


Fig. 4 – Couplage du métabolisme énergétique au métabolisme du glutamate. Le transport astrocytaire du glutamate se fait le long d'un gradient électrochimique de Na⁺ qui active les pompes Na⁺/K⁺ ATP_{ase} dépendantes dont l'énergie provient du métabolisme glycolytique. Il en résulte une production de lactate délivré aux neurones où il rentre dans le cycle tricarboxylique. Le métabolisme astrocytaire est essentiellement glycolytique alors que le métabolisme neuronal est aérobie et dépendant de l'apport en lactate astrocytaire réalisant ainsi une compartimentalisation du métabolisme énergétique. Le métabolisme énergétique aérobie s'accompagne d'une production obligatoire de radicaux libres neutralisés par le GSH. Les neurones dépendent de façon critique de l'apport de GSH astrocytaire. (D'après Haid-Aissouni *et al.* 2002.)

gorithme utilisant la déoxyhémoglobine comme agent de contraste paramagnétique.

Il faut cependant noter que, du fait du conflit existant entre la diffusion et la convection de l'O₂ (quand le DSC augmente, le temps de transit diminue et moins de temps est laissé à la diffusion), 30 % d'augmentation de DSC est nécessaire à une augmentation de 5 % de la CMRO₂ (66). Il est donc impropre de parler de « découplage » DSC/CMRO₂. L'augmentation de débit est en réalité adaptée à l'augmentation de la demande métabolique et la restriction du DSC pourrait avoir de graves conséquences dans les situations pathologiques d'activation cérébrale.

De même, la CMR_{glu} augmente de 50 %, ce qui apparaît disproportionné en regard de 5 % d'augmentation de la CMRO₂ (67). Nous avons vu que le captage et la neutralisation du glutamate par les astrocytes s'accompagnaient d'une glycolyse accrue dont le rendement énergétique est faible. Le calcul montre là aussi que, malgré la disproportion apparente dans l'augmentation de ces deux paramètres, plus de 70 % de l'énergie produite et requise par l'acti-

tion cérébrale sont fournis par le métabolisme aérobie. La restriction de la disponibilité en O_2 en situation d'activation pathologique pourrait, là aussi, avoir des conséquences graves sur le métabolisme énergétique cérébral.

Le NO : un neurotransmetteur et un vasodilatateur

Le NO est un messager moléculaire produit de l'oxydation de la L arginine par une enzyme, la NO synthase, (NOS). Il existe plusieurs isoformes de cette dernière. dans le système nerveux central : NOS endothéliale (eNOS), NOS neuronale (nNOS) et NOS dite inductible (iNOS) (68). Cette dernière n'est normalement pas présente mais s'exprime dans les cellules microgliales (et probablement macrogliales) sous l'effet d'un stimulus immunologique (69). Cette classification reste cependant schématique, différentes formes de NOS pouvant être exprimées par une même population cellulaire.

Les NOS constitutives eNOS, nNOS et aussi NOS astrocytaire (70) sont Ca^{++} dépendantes (71) et ne produisent de NO que lors de l'augmentation du $[Ca^{++}]_i$, alors que iNOS est Ca^{++} indépendante. Il en découle que la production régulée en petite quantité de NO par les NOS constitutives semble particulièrement adaptée à un rôle de neurotransmission, tandis que la production permanente et en grande quantité de NO par les NOS inductibles correspondrait à une fonction toxique associée aux processus inflammatoires (72, 73).

Il est établi qu'au niveau cérébral la eNOS participe à la régulation du DSC en relaxant la fibre musculaire lisse endothéliale en réponse aux forces de cisaillement (74), à la stimulation des récepteurs protéine-G dépendants cholinergique, muscarinique (75) et B_2 bradykinine (76) qui tous trois augmentent le $[Ca^{++}]_i$.

Le NO formé ne se fixe pas sur un récepteur membranaire spécifique mais interagit avec un second messager du système des récepteurs protéines-G. Le NO stimule notamment la guanylyl-cyclase, augmente la concentration de GMPc et active la protéine kinase G. L'action pharmacologique vasodilatatrice de cette dernière n'est pas bien connue mais semble liée aux mouvements calciques générés par l'activation des récepteurs endoplasmiques ryanodine (77).

Si le NO semble impliqué dans certaines réponses fondamentales de la microcirculation cérébrale, il est rarement indispensable de façon isolée à une activité vasomotrice donnée, qu'il s'agisse de la réactivité au CO_2 , de l'autorégulation métabolique ou de l'autorégulation face aux variations de pression. Il apparaît plus souvent comme un facteur permissif ou modulant le tonus de base que comme un effecteur obligatoire sauf sans doute dans le cervelet (78). Le NO est d'ailleurs préférentiellement produit dans les artérioles cérébrales de gros diamètre (79) qui sont les effecteurs de l'autorégulation pour les niveaux élevés de PA alors que les artérioles de petit diamètre sont les effecteurs de l'autorégulation métabolique et des bas niveaux de PA (80, 81). Il existe de plus des interactions complexes entre le NO, le système des prostanoïdes (dont nous

verrons qu'il occupe un rôle central dans l'autorégulation métabolique) et le facteur endothélial hyperpolarisant (EDHF) dont l'action préférentielle s'exercerait sur les artéoles de petit diamètre. L'EDHF n'est pas encore isolé avec certitude, il pourrait s'agir de radicaux libres ou des acides époxyeicosatriénoïques formés par l'action d'une cytochrome P450 époxygénase sur l'acide arachidonique (fig. 5). Contrairement au NO et aux prostanoides, l'EDHF est nécessaire à la propagation à distance de la réaction vasomotrice au travers des connexines couplant les cellules endothéliales et musculaires lisses (82). Le lecteur intéressé par le rôle du NO dans les différentes régulations cérébrovasculaires consultera avec profit la revue exhaustive de Iadecola et Niwa (83).

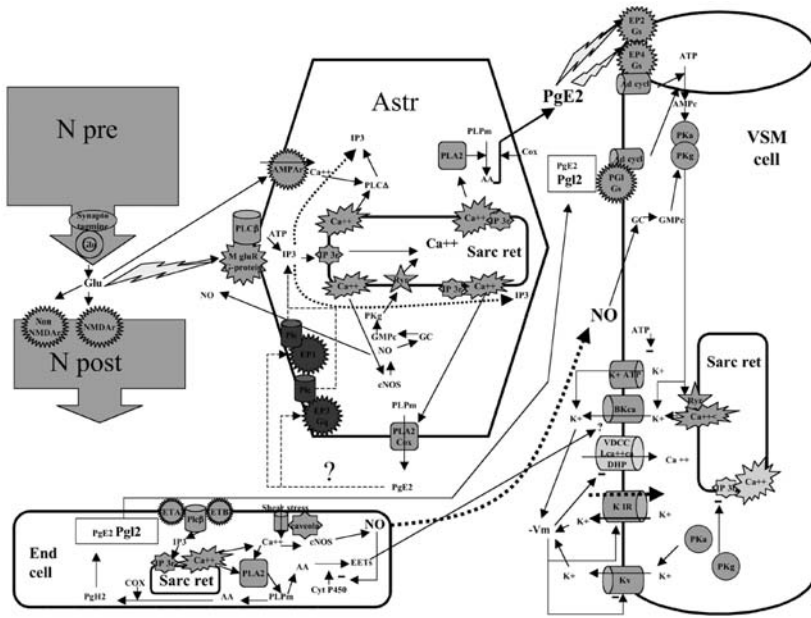


Fig. 5 – Représentation schématique des principaux mécanismes responsables de la relaxation de la fibre musculaire lisse et de la vasodilatation. La production endothéliale de NO de prostanoides et d'acides époxyeicosantriénoïques module le tonus vasculaire de base. La libération synaptique de glutamate active les métaborécepteurs astrocytaires au glutamate et génère des ondes calciques par activation des IP3r. L'activation de la PLA2 et de la COX aboutit à la libération de PGE2 par les astrocytes. La PGE2 astrocytaire est le facteur couplant l'activité neuronale à la vasodilatation artériolaire locale. (AA : acide arachidonique. Ad cycl : adényl cyclase. AMPc : AMP cyclique. Astr : Astrocyte. Bkca : canal potassique calcium dépendant. cNOS : oxyde nitrique synthase constitutive. Cox : cyclo-oxygénase. Cyt P 450 : cytochrome P 450. EETs : acides époxyeicosantriénoïques. End cell : cellule endothéliale. EP2, EP4 : récepteurs de la prostaglandine E2. GC : guanylate cyclase Glu : glutamate. GMPc : GMP cyclique. Mglu R : métaborécepteur au glutamate. IP3 : inositol tri-phosphate. IP3r : récepteur à l'inositol tri-phosphate. K⁺ ATP : canal potassique ATP dépendant. KIR : canal potassique rectifieur entrant. K_v : canal potassique voltage dépendant. NO : oxyde nitrique. N pre, N post : bouton neuronal pré et post-synaptique. PGE2 : prostaglandine E2. PGL2 : prostaglandine L2. PLC, PLA2 : phospholipase C, phospholipase A2. PLPm : phospholipides membranaires. Pka, PKg : protéine-kinase A, protéine-kinase G. Ryr : récepteur à la ryanodine. Sarc Ret : réticulum sarcoplasmique. VDCC : canal calcique voltage dépendant. -Vm : hyperpolarisation. VSM : cellule musculaire lisse vasculaire.)

Mécanismes liant l'activation cérébrale à l'augmentation du débit sanguin cérébral

Cela fait plus d'un siècle que le couplage entre l'activation cérébrale et l'augmentation du DSC des aires concernées a été décrite par Roy et Sherrington (84). Depuis, de nombreuses hypothèses ont été avancées sur la nature des mécanismes moléculaires liant l'activation à l'augmentation du débit et, jusque très récemment, aucune n'a pu être formellement démontrée.

Nous avons vu que l'activation cérébrale principalement liée à la libération synaptique de glutamate s'accompagnait d'une hyperglycolyse astrocytaire. Les astrocytes de leur côté occupent une position intermédiaire stratégique entre les neurones et les cellules endothéliales recouvertes par les pieds astrocytaires dont la structure en rosette très particulière possède des rapports anatomiques privilégiés avec les transporteurs endothéliaux du glucose (85). Les astrocytes sont ainsi de bons candidats tant au plan anatomique que métabolique, pour être impliqués dans les mécanismes de la vasodilatation en autorégulation métabolique cérébrale (86).

Récemment, la démonstration a été faite que ce sont bien les astrocytes qui contrôlent la vasodilatation en libérant localement un dérivé prostanoloïde (probablement la PGE₂). Le schéma serait le suivant : le glutamate libéré par les neurones dans la fente synaptique active les métaborécepteurs astrocytaires. Un train d'onde calcique provoqué par l'activation des récepteurs endoplasmique IP₃ se propage vers les prolongements astrocytaires périvasculaires. L'activation calcique d'une phospholipase de type non encore identifiée provoque la production d'acide arachidonique (AA) à partir du stock de phospholipides membranaires, l'action de la cyclo-oxygénase aboutit alors à la production de dérivés prostanoloïdes vasodilatateurs. Ainsi, « le dialogue neurone-astrocyte est au centre du contrôle dynamique de la microcirculation cérébrale » (fig. 5) (87, 88).

Métabolisme des radicaux libres

Comparativement aux autres organes, le cerveau est un producteur de grandes quantités de radicaux libres durant la phosphorylation oxydative du fait de sa forte consommation en O₂ (20% de la CMRO₂) qui doit être rapportée à sa faible masse (2%). On estime en effet que 5% de l'O₂ consommé par le cerveau sont utilisés dans des voies alternatives aboutissant à la formation de radicaux libres ou de molécules apparentées dont les interactions secondaires aboutissent à la formation de ces radicaux (89). Cette production de radicaux libres se fait physiologiquement au niveau des complexes I et II de la chaîne respiratoire mitochondriale et lors de la transformation de l'acide arachidonique en prostanoloïdes sous l'action de la cyclo-oxygénase.

Les radicaux libres sont essentiellement représentés par l'anion superoxyde ($O^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ion hydroxyl (OH). Il faut y ajouter le monoxyde d'azote qui, sans être à proprement parler un radical libre, forme en présence de $O^{\cdot-}$ l'anion peroxydite ($ONOO^{\cdot-}$). Les radicaux libres induisent un stress oxydatif provoquant la peroxydation lipidique qui a pour propriété de s'auto-entretenir. Cette peroxydation aboutit à la perte graduelle de l'intégrité des membranes cellulaires, à des modifications protéiques complexes altérant les propriétés enzymatiques et à des modifications et des ruptures de l'ADN. Ces cassures de l'ADN ne sont pas nécessairement irréversibles car elles induisent la synthèse d'enzymes de réparation, fortement consommatrice d'énergie, dont notamment la poly-adényl-ribose-polymérase qui assure ainsi la stabilité génomique face au stress oxydatif permanent (90). D'une façon générale, les radicaux libres sont impliqués dans les processus physiologiques de mort cellulaire aussi bien nécrotique qu'apoptotique. Un rôle particulier semble dévolu à l'anion peroxydite, à la fois dans le contrôle physiologique de la respiration mitochondriale et les processus de mort cellulaire (91-93). De son côté, le métabolisme de l'AA produit des radicaux libres et entraîne une peroxydation lipidique (94, 95). À l'inverse, les radicaux libres augmentent la formation d'AA en activant la PLA2 qui provoque l'hydrolyse des phospholipides membranaires (96, 97). Enfin, il existe une grande quantité de fer dans certaines régions du cerveau (substance noire) et ce fer catalyse la formation de radicaux hydroxyls (98).

La dissipation permanente des radicaux libres est ainsi essentielle au maintien de l'homéostasie du système. Cependant, comparativement au foie ou au rein, le cerveau ne possède qu'une modeste activité superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase. Le glutathion (GSH) représente donc le principal dissipateur de radicaux libres du système nerveux central (99-103).

Le GSH est un tripeptide formé de glutamate de cystéine et de glycine. Il est retrouvé aussi bien dans les astrocytes que les neurones bien que ces derniers en contiennent de plus faibles quantités. Sa concentration intracellulaire est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle inhibant l'une des deux enzymes clés de sa propre synthèse. De façon intéressante, son métabolisme et donc, nous l'avons vu, la principale ligne de défense contre le risque permanent de stress oxydatif, relèvent là aussi d'une forme de coopération métabolique entre les neurones et les astrocytes (104-106).

Outre les trois peptides mentionnés, les astrocytes sont capables de synthétiser le GSH à partir d'un grand nombre d'acides aminés et de peptides tandis que la synthèse neuronale de GSH est dépendante de la disponibilité extracellulaire de cystéine.

En pratique, la glycine et la cystéine nécessaires à la synthèse neuronale sont fournies par les astrocytes qui libèrent des quantités importantes de GSH dans le milieu extracellulaire (10% du GSH intracellulaire toutes les heures). Ce GSH est clivé successivement par l'action d'une γ -glutamyl transférase ecto-astrocytaire et d'une ectoenzyme neuronale pour fournir les précurseurs nécessaires. La glutamine issue du cycle glutamate-glutamine entre astrocyte et

neurone constitue le meilleur précurseur extracellulaire du glutamate nécessaire à la synthèse neuronale de GSH. Ainsi, les trois acides aminés nécessaires à la synthèse neuronale de GSH sont fournis aux neurones par les astrocytes. (fig. 4) Il n'est donc pas surprenant que les astrocytes aient une puissante action neuroprotectrice contre le stress oxydatif (104-107).

De la physiologie à la pathologie

Toxicité du glutamate et métabolisme énergétique

Le statut énergétique cérébral joue un rôle déterminant dans l'excitotoxicité provoquée par l'inhibition du recaptage astrocytaire du glutamate. De façon intéressante, l'inhibition transitoire et isolée du recaptage du glutamate ne provoque pas de lésions neuronales. En revanche, l'association de cette inhibition à une altération pharmacologique du métabolisme énergétique (n'entraînant pas de lésion chez les animaux témoins) provoque des lésions neuronales marquées (108). La défaillance énergétique apparaît donc comme l'élément essentiel faisant passer de l'excitation physiologique à l'excitotoxicité pathologique.

Ce point est fondamental en clinique non seulement au décours d'épisodes anoxiques ou ischémiques où la défaillance énergétique constitue l'événement pathologique initial, mais également en pathologie traumatique où les causes de la défaillance énergétique sont plus complexes. On sait en effet, en matière de traumatologie crânienne, que pour générer un œdème cérébral intracellulaire significatif il est nécessaire de potentialiser le stress mécanique par un épisode d'hypotension et d'hypoxie modéré, insuffisant en soi à générer des lésions (3). Les raisons cliniques d'un épisode anoxo-ischémique surajouté au décours d'un traumatisme violent sont multiples. Il existe cependant des processus biochimiques qui par eux-mêmes, vont contribuer à la faillite énergétique lors de la libération massive et soutenue de glutamate. Ainsi, certains acides gras libres produits en excès inhibent la pyruvate déhydrogénase enzyme limitante de l'entrée dans le cycle de Krebs (109).

De son côté, l'activation calcique de la NOS constitutive augmente la production de NO et de peroxynitrites qui inhibent la respiration mitochondriale (93). Une telle altération des fonctions mitochondriales a pu être mise en évidence au décours du TC humain (110) et ces altérations des fonctions mitochondriales sont atténuées par le blocage de la libération pré-synaptique de glutamate (111).

De plus, le glutamate joue un rôle central dans le contrôle de la synthèse du GSH qui constitue la principale ligne de défense du tissu cérébral contre le stress oxydatif.

On sait que le glutamate astrocytaire est échangé par un système de transport contre de la cystine transformée en cystéine. Il a été démontré que

l'augmentation du glutamate extracellulaire pouvait provoquer la mort des différentes populations cellulaires cérébrales en altérant le transport de la cystine, mécanisme essentiel à la synthèse du GSH. Ainsi, à côté de la surstimulation des récepteurs, la toxicité du glutamate est largement liée au stress oxydatif et à la mort par apoptose dus à la diminution du contenu en GSH (112-119).

Il existe de plus un faisceau d'arguments démontrant que la synthèse de glutathion nécessite un stock intracellulaire rapidement mobilisable de glutamate et que le glutamate est également un précurseur limitant de la synthèse de glutathion (fig. 4) (112, 113). Ainsi par exemple l'inhibition de la transformation du glutamate en glutamine permet la production soutenue de GSH en l'absence de cystine qui jusque récemment était considérée comme le précurseur limitant de la synthèse du GSH (120).

Le transport intra-astrocytaire de glutamate protégerait ainsi non seulement les neurones de l'excitotoxicité mais également du stress oxydatif général.

Ratio DSC/CMR_{glu} : un marqueur de l'agression cérébrale

À ces mécanismes biochimiques s'ajoutent les désordres microcirculatoires de la zone de « pénombre » autour d'un hématome, d'un foyer d'ischémie ou d'une zone d'attrition traumatique. Nous avons vu qu'il n'existe probablement pas de « découplage » de l'augmentation de DSC et des CMRO₂ et CMR_{glu} lors de l'activation cérébrale physiologique. En pathologie, la réalité d'une hyperglycolyse ne fait guère de doute dans le traumatisme crânien tant clinique qu'expérimental (121-126). Cette hyperglycolyse précoce du TCG peut être rapportée à la glycolyse astrocytaire nécessaire au rétablissement des gradients ioniques. Sa particularité est que, contrairement à l'activation physiologique, elle ne s'accompagne pas d'une augmentation du DSC mais au contraire d'une diminution de celui-ci. Il est probable que la restriction de l'augmentation de DSC lors de la libération massive de glutamate puisse limiter la disponibilité en glucose nécessaire à la production rapide d'ATP indispensable au recaptage astrocytaire du glutamate. Ce découplage entre DSC et métabolisme du glucose semble être un événement majeur de la rupture de l'homéostasie métabolique entre neurones et astrocytes qui aboutit à la faillite énergétique des populations cellulaires cérébrales et, comme les processus évoqués plus haut, à l'extension des lésions initiales.

Au décours du TC, tous les types cellulaires ne sont pas également concernés par les processus œdémateux. L'analyse microscopique de tissus cérébraux contus de patients subissant une résection chirurgicale de sauvetage montre que les astrocytes sont initialement affectés (127, 128). L'œdème astrocytaire massif se voit préférentiellement entre la troisième heure et le troisième jour post-traumatique, tandis que les lésions neuronales sont plus tardives entre le troisième et onzième jour. L'œdème astrocytaire constitue donc un événement précoce qui prédispose le cerveau à des lésions neuronales surajoutées,

secondairement à l'altération des fonctions homéostatiques et métaboliques astrocytaires (127, 129).

Physiopathologie de la « pénombre »

Un aspect particulier de la physiopathologie des lésions ischémiques est leur propension à s'étendre à partir du cœur du foyer ischémique.

L'imagerie de diffusion montre qu'un infarctus croît progressivement dans la zone de pénombre. Ainsi, immédiatement après une occlusion artérielle, la zone d'œdème intracellulaire caractérisée par une diminution de CDA est incluse dans une région deux fois plus grande de déplétion en ATP. En sept heures, la zone de diminution de CDA devient superposable à la zone de déplétion en ATP et ce à DSC régional stable (130). Bien que moins étudiées, il semble en être de même des lésions traumatiques et ce, indépendamment de la réduction globale du DSC due par exemple à une HTIC majeure.

La raison de cette expansion dans des aires tissulaires où le DSC est préservé est essentielle à comprendre car cette expansion est la cible de toute tentative d'intervention thérapeutique dès lors que la phénoménologie hémodynamique générale est contrôlée.

En pratique, l'expansion de l'infarctus dans la zone de pénombre semble liée à l'apparition d'ondes de dépolarisation semblable à la dépression propagée corticale ou « *cortical spreading depression* » (SD) des Anglo-saxons.

La SD est caractérisée par une onde propagée d'activité électrique de dépolarisation membranaire. Elle peut être déclenchée par de nombreuses situations tant cliniques qu'expérimentales telles qu'un traumatisme tissulaire, un épisode ischémique, une crise migraineuse, la stimulation électrique, l'application de K^+ extracellulaire ou d'un inhibiteur des pompes Na^+/K^+ ATP_{ase} dépendantes tel que l'ouabaïne. La propagation de la SD est un processus glutamate dépendant et l'augmentation transitoire de la concentration en neurotransmetteur excitateur lors du passage de l'onde de dépolarisation a pu être mise en évidence par microdialyse (131, 132). Ces ondes s'accompagnent de courants calciques astrocytaires. Ces courants calciques, malgré quelques controverses persistantes ne sont cependant nécessaires ni à l'initiation ni à la propagation de la SD (133), mais pourraient coder dans cette situation pour la vasodilatation en autorégulation qui l'accompagne.

En effet, l'onde de SD induite dans un cortex sain s'accompagne d'une augmentation très importante (de l'ordre de 200 %) du DSC régional, d'une augmentation en rapport de la $CMRO_2$ et de la CMR_{glu} et d'une diminution du contenu en ATP accompagnée d'une acidose transitoire (134-139). L'ensemble de ces modifications évoque une amplification des phénomènes métaboliques observés lors de l'activation physiologique, amplification à laquelle la mise en phase des unités dépolarisées participe certainement.

De façon essentielle, une onde isolée de SD se propageant dans ces conditions dans un tissu sain ne s'accompagne pas de lésion histologiquement

délectable (140, 141). Il en va tout autrement lors du passage de l'onde de SD propagée dans la zone de pénombre ischémique. Dans ce cas la phase d'hyperperfusion est abolie et il existe une diminution de l'oxygénation tissulaire à chaque passage de l'onde de dépolarisation (142, 143).

Les raisons pour lesquelles le DSC n'augmente pas dans la pénombre sont probablement multiples et d'importance variable selon la nature de la pathologie, ischémique ou traumatique, et selon la position sur la courbe d'élastance intracrânienne. Elles vont du couplage biomécanique pathologique entre diminution des RVC et diminution de la PPC, à l'abolition des trains d'ondes calciques codant pour la libération astrocytaire de prostanoïdes vasodilatateurs, en passant par la réduction de la circulation collatérale, la compression des capillaires cérébraux par les pieds astrocytaires œdématisés, et les perturbations microrhéologiques liées à la formation de micro-thrombi et à l'adhérence des macrophages polymorphonucléaires dans les capillaires et les veinules cérébraux (144).

L'importance de la dépolarisation pathologique dans l'extension des lésions primitives ne doit pas être sous-estimée. Il existe en effet une corrélation étroite entre le volume de l'infarctus et le nombre d'épisodes de dépolarisation, chaque vague de dépolarisation augmentant le volume de l'infarctus de plus de 20% (145-147). Il en va très probablement de même en pathologie traumatique humaine, notamment lorsqu'il existe un hématome sous-dural. L'enregistrement direct des potentiels corticaux de surface montre en effet que non seulement les épisodes de SD ne sont pas rares mais qu'ils sont au contraire fréquents dans ce contexte (148).

Il est concevable à la lueur de ce que nous avons exposé de la physiologie de l'activité cérébrale que la dépolarisation neuronale en situation de bas débit sanguin dans un environnement comprenant de fortes concentrations de neurotransmetteurs excitateurs aboutisse à l'accumulation intracellulaire de Ca^{++} , à la faillite énergétique et à l'augmentation continue du volume lésionnel (149).

Récemment, il a été démontré que l'endothéline était l'un des plus puissants inducteurs connus de SD. Le mécanisme suspecté est comme pour l'ouabaïne une inhibition du fonctionnement des pompes $Na^+/K^+ ATP_{ase}$ dépendantes. Malgré les propriétés vasoconstrictrices de l'endothéline (150), la vague de SD ainsi induite s'accompagne d'une augmentation du DSC (151).

On sait que l'endothéline est relarguée par les astrocytes lors de la souffrance cérébrale hypoxique ou ischémique (152). De façon remarquable la coapplication d'endothéline en présence d'hémoglobine comme en présence d'un inhibiteur de la synthétase de l'oxyde nitrique déclenche une vague de SD qui s'accompagne non pas d'une augmentation mais d'une diminution importante et prolongée de DSC (153). Ainsi, la rupture de l'équilibre entre production d'endothéline et de NO participerait à l'extension ischémique lors des vagues de SD. Ceci souligne encore une fois l'importance des équilibres dynamiques nécessaires au rétablissement et au maintien de l'homéostasie au décours de l'agression cérébrale.

Conclusion

Le métabolisme énergétique cérébral et les fonctions de transduction et de traitement du signal sont étroitement liés. Le caractère rigide de la cavité ostéoméningée compromet ce couplage par les perturbations hémodynamiques induites dès que l'inflation intracrânienne dépasse le volume critique qui est toujours modeste. Au niveau moléculaire le couplage du métabolisme énergétique aux fonctions de signalisation se traduit par un métabolisme intriqué du glutamate et du glucose. L'importance de la consommation en O₂ en regard de la faible masse tissulaire rend le cerveau particulièrement vulnérable au stress oxydatif et donc particulièrement dépendant du renouvellement en glutathion. La synthèse de glutathion semble dépendante des fonctions de régulation des concentrations synaptiques de glutamate par les astrocytes. La compréhension des mécanismes de protection contre le stress oxydatif physiologique apparaît indispensable à la mise au point de stratégie de protection cérébrale en situation pathologique.

Références

1. Magistretti PJ (1999) Brain energy metabolism. In: Fundamental Neuroscience, Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds) Academic Press, San Diego pp 389-413
2. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E *et al.* (1997) Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86: 241-51
3. Ito J, Marmarou A, Barzo P *et al.* (1996) Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 84: 97-103
4. Auer LM, Ishiyama N, Hodde KC *et al.* (1987) Effect of intracranial pressure on bridging veins in rats. *J Neurosurg* 67: 263-8
5. Auer LM, Mac Kenzie ET (1984) Physiology of the cerebral venous system. In: The cerebral venous system and its disorders. Kapp JP, Schidek HH (eds). Orlando. Grune and Stratton, pp 169-227
6. Marmarou A, Shulman K, La Morgese J (1975) Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 43: 523-34
7. Lyons MK, Meyer FB (1990) Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. *Mayo Clin Proc* 65: 684-707
8. Paulson, OB, Strandgaard S, Edvinsson L (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc and Brain Metab Rev* 2: 161-92
9. Strandgaard S, Jones JV, Mac Kenzie ET, Harper AM (1975) Upper Limit of Cerebral Blood Flow Autoregulation in Experimental Renovascular Hypertension in the Baboon. *Circulation Research* 37: 164-7
10. Mac Kenzie ET, Mac George AP, Graham DI *et al.* (1979b) Effects of increasing arterial pressure on cerebral blood flow in the baboon: Influence of the sympathetic nervous system. *Pflugers Arch* 378: 189-95
11. Mchedlishvili G (1980) Physiological Mechanisms Controlling Cerebral Blood Flow. *Stroke* 11: 240-8

12. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G *et al.* (1995) Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance images, cerebral blood flow and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging* 13: 73-80
13. Mchedlishvili G (1986) Arterial behavior and blood circulation in the brain. Bevan JA (ed). New York, Plenum Press
14. Grubb RL, Phelps ME, Raichle ME, Ter Pogossian MM (1973) The effects of arterial blood pressure on the regional cerebral blood volume by X ray fluorescence. *Stroke* 4: 390-9
15. Wolff HG, Lennox WG (1930) Cerebral circulation XII. The effect on pial vessels of variations in the oxygen and carbon dioxide content of the blood. *Arch Neurol Psychiatry* 23: 1097-120
16. Fleishman M, Scott J, Haddy FJ (1957) Effect of pH change upon systemic large and small vessel resistance. *Circ Res* 5: 602-6
17. Schneider W, Wahl M, Kuschinsky W, Thurau K (1977) The use of microelectrodes for measurement of local H⁺ activity in the cortical subarachnoidal space of cats. *Pflügers Arch* 372: 103-7
18. Raichle ME, Plum F (1972) Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3: 566-75
19. Levasseur JE, Wei EP, Kontos HA, Patterson JL (1979) Responses of pial arterioles after prolonged hypercapnia and hypoxia in the awake rabbit. *J Appl Physiol*; 46: 89-95
20. Yonas H, Gurr D, Latchav RE *et al.* (1987) Xenon computed tomographic blood flow mapping. In: *Cerebral blood flow. Physiologic and clinical aspects.* Wood JH (ed). New York, McGraw-Hill, pp 220-45
21. Phelps ME, Grubb RL, Ter Pogossian M (1973) Correlation between PCO₂ and regional cerebral blood volume by X ray fluorescence. *J Appl Physiol* 35: 274-80
22. Greenberg JH, Alavi A, Reivich M (1978) Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. *Circ Res* 43: 324-31
23. Sakai F, Nakazawa K, Tazaki Y, Ishii K, Hino H, Igarashi H, Kanta T (1985) Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in normal human volunteers by single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 207-16
24. Häggendal E, Johansson B (1965) Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. *Acta Physiol Scand* 66 (Suppl 258): 27-53
25. Ekström Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ (1971) Cerebral blood flow autoregulation at high pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Europ Neurol* 6: 6-10
26. Raichle ME, Plum F (1972) Hyperventilation and cerebral ME flow. *Stroke* 3: 566-75
27. Paulson OB, Olesen J, Christensen MS (1972) Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 22: 286-93
28. Harper AM, Glass HI (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 28: 449-52
29. Auer LM (1978) Pial arterial reactions to hyper- and hypocapnia: a dynamic experimental study in cats. *Eur Neurol* 17: 351-62
30. Artru AA, Colley PS (1984) Cerebral blood flow responses to hypocapnia during hypotension. *Stroke* 15: 878-83
31. Cold GE (1989) Measurements of CO₂ reactivity and barbiturate reactivity in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 98: 153-63
32. Rosner MJ, Becker DP (1987) Cerebral perfusion pressure: link between intracranial pressure and systemic circulation. *Cerebral Blood Flow: Physiological and Clinical Aspects.* J.H. Wood (ed). New York, McGraw-Hill, pp 425-48
33. Rosner MJ, Daughton S (1990) Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 30: 933-41
34. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH (1995) Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 83: 949-62

35. Ursino M, Di Giammarco P (1991) A mathematical model of the relationship between cerebral blood volume and intracranial pressure changes: The generation of plateau waves. *Ann Biomed Eng* 19: 15-42
36. Ursino M, Lodi CA, Rossi S *et al.* (1997) Intracranial pressure dynamics in patients with acute brain damage. *J. Appl Physiol* 84: 1-13
37. Ursino M, Lodi CA (1997) A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol* 82(4): 1256-69
38. Ter Minassian A, Dubé L, Ursino M, Beydon (2002) Intracranial pressure and cerebral autoregulation in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care Med* 30: 1616-22
39. Lodi CA, Ter Minassian A, Beydon L, Ursino M (1998) Modeling cerebral autoregulation and CO₂ reactivity in patients with severe head injury. *Am J Physiol* 274: H 1729-H 1741
40. Ursino M, Ter Minassian A, Lodi CA, Beydon L (2000) The effect of mean arterial pressure and CO₂ pressure changes on cerebral hemodynamics: In vivo prediction by means of a mathematical model. *Am J Physiol* 279: H2439-H2455
41. Lee JH, Kelly DF, Oertel M *et al.* (2001) Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg* 95: 222-32
42. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA (1992) Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J. Neurosurg* 77: 360-8
43. Sakas DE, Bullock MR, Patterson J *et al.* (1995) Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? *J Neurosurg* 83: 277-84
44. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA *et al.* (1996) Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg* 85: 762-71
45. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R *et al.* (1997) Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 86: 633-41
46. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E *et al.* (1997) Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86: 241-51
47. Fonnum F (1984) Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 42: 1-11
48. Danbolt NC, Chaudhry FA, Dehnes Y *et al.* (1998) Properties and localization of glutamate transporters. *Prog Brain Res* 116: 23-43
49. Bergles DE, Jahr CE (1998) Glial contribution to glutamate uptake at Shaffer collateral-commissural synapses in the hippocampus. *J Neurosci* 18: 7709-16
50. Pellerin I, Magistretti PJ (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 10625-9
51. Anderson CM, Swanson RA (2000) Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia* 32: 1-14
52. Bergles DE, Jahr CE (1997) Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron* 19: 1297-308
53. Norenberg MD, Martinez-Hernandez A (1979) Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res* 161: 303-10
54. Tsacopoulos M (2002) Metabolic signaling between neurons and glial cells: a short review. *J Physiol Paris* 96: 283-8
55. Marcaggi P, Coles JA (2001) Ammonium in nervous tissue: transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells, and role in signaling. *Prog Neurobiol* 64: 157-83
56. Kvamme E, Roberg B, Torgner IA (2000) Phosphate-activated glutaminase and mitochondrial glutamine transport in the brain. *Neurochem Res* 25: 1407-19
57. Yukdoff M, Nissim I, Daikhin Y *et al.* (1993) Brain glutamate metabolism: neuronal astroglial relationships. *Dev Neurosci* 15: 343-50

58. Darquié A, Poline JB, Poupon C *et al.* (2001) Transient decrease in water diffusion observed in human occipital cortex during visual stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9391-5
59. Frahm J, Kruger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A (1996) Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med* 35: 143-8
60. Sappey-Marinié D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW (1992) Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood flow Metab* 12: 584-92
61. Andersen BJ, Marmarou A (1992) Functional compartmentalization of energy production in neural tissue. *Bran Res* 585: 190-5
62. Tsacopoulos M, Magistretti PJ (1996) Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neuroscience* 16: 877-85
63. Magistretti PJ, Pellerin L, Bonvento G (2002) Neurotransmitters: metabolic and vascular effects. In: *Cerebral blood flow and metabolism* 2d edition. Edvinsson L, Krause D (eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 162-71
64. Clarke DD, Sokoloff L (1999) Circulation and energy metabolism of the brain. In: *Sigel GJ, Argranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (eds). Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects.* Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 637-69
65. Fox PT, Raichle ME (1986) Focal physiologic uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 1140-4
66. Buxton RB, Frank LR (1997) A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 64-72
67. Fox PT, Raichle ME, Mintum MA, Dence C (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241: 462-4
68. Marletta MA (1994) Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 78: 927-30
69. Nathan C (1995) Inducible nitric oxide synthase: regulation subserves function. *Curr Top Microbiol Immunol* 196: 1-4
70. Feinstein DL, Galea E, Cermak J *et al.* (1994) Nitric oxide synthase expression in glial cells: suppression by tyrosine kinase inhibitors. *J Neurochem* 62: 811-4
71. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 34: 109-42
72. Garthwaite J, Boulton CL (1995) Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 57: 683-706
73. Gross SS, Wolin MS (1995) Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol* 57: 737-69
74. Mashour GA, Boock RJ (1999) Effect of shear stress on nitric oxide levels of human cerebral endothelial cells cultured in an artificial capillary system. *Brain Res* 842: 233-8
75. Elhousseiny A, Hamel E (2000) Muscarinic but not nicotinic acetylcholine receptors mediate a nitric oxide dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M5 receptor subtype. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 298-305
76. Mombouli JV, Vanhoutte PM (1995) Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35: 679-705
77. Wellman GC, Nelson MT (2002) Ion channels in cerebral arteries. In: *Cerebral blood flow and metabolism* 2d edition, Edvinsson L, Krause D (eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 71-87
78. Yang G, Iadecola C (1997) Obligatory role of NO in glutamate-dependent hyperemia evoked from cerebellar parallel fibers. *Am J Physiol* 272: R1155-R61
79. You J, Johnson TD, Marrelli SP, Bryan RM (1999) Functional heterogeneity of endothelial P2 purinoceptors in the cerebrovascular tree of rat. *Am J Physiol* 227: H893-H900
80. Kontos HA, Wei EP, Navari RM *et al.* (1978) Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol*, 234: H371-H383

81. Mchedlishvili G (1986) Arterial behavior and blood circulation in the brain. Bevan JA (ed). Plenum Press, New York
82. De Wit C (2004) Connexins pave the way for vascular communication. *News Physiol Sci* 19: 148-53
83. Iadecola C, Niwa K (2002) Nitric Oxide. In *Cerebral blood flow and metabolism* 2d edition. Edvinsson L, Krause D (eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 295-310
84. Roy CS, Sherrington C (1890) On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 11: 85-108
85. Kacem K, Lacombe P, Seylaz J, Bonvento G (1998) Structural organization of the perivascular astrocyte endfeet and their relationship with the endothelial glucose transporter. *Glia* 23: 1-10
86. Harder DR, Alkayed NJ, Lange AR *et al.* (1998) Functional hyperemia in the brain. Hypothesis for astrocyte-derived vasodilator metabolites. *Stroke* 28: 229-34
87. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S *et al.* (2003) Neuron to astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nature Neurosci* 6: 43-50
88. Parri R, Crunelli V (2003) An astrocyte bridge from synapse to blood flow. *Nature Neurosci* 6: 5-6
89. Shoami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, Kohen R (1997) Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 1007-19
90. Lindahl T, Satoh MS, Poirier GG, Klungland A (1995) Post-translational modification of poly (ADP-ribose) polymerase induced by DNA strand breaks. *Trends Biochem Sci* 20: 405-11
91. Bolanos JP, Peuchen S, Heales SJR *et al.* (1994) Nitric oxide mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes. *J Neurochem* 63: 910-6
92. Mitrovic B, Ignarro LJ, Montestrucque S *et al.* (1994) Nitric oxide as a potential pathological mechanism in demyelination: its differential effects on primary glial cells in vitro. *Neuroscience* 61: 575-85
93. Peuchen S, Bolanos JP, Heales SJR *et al.* (1997) Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system. *Prog Neurobiol* 52: 261-81
94. Chan PH, Chen SF, Yu ACH (1988) Induction of intracellular superoxide radical formation by arachidonic acid and by polyunsaturated fatty acids in primary astrocytic cultures. *J Neurochem* 50: 1185-93
95. Chan PH, Fishman RA (1980) Transient formation of superoxide radicals in polyunsaturated fatty acid-induced brain swelling. *J Neurochem* 35: 1004-7
96. Chakraborti S, Gurtner GH, Michael JR (1989) Oxidant-mediated activation of phospholipase A2 in pulmonary endothelium. *Am J Physiol* 257: L430-7
97. Chan PH, Yurko M, Fishman RA (1982) Phospholipid degradation and cellular edema induced by free radicals in brain cortical slices. *J Neurochem* 38: 525-31
98. Gerlach M, Ben-Schachar D, Riederer P, Youdim MBH (1994) Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 63: 793-807
99. Cooper AJL, Kristal BS (1997) Multiple roles of glutathione in the central nervous system. *Biol Chem* 378: 793-802
100. Cooper AJL (1997) Glutathione in the brain: disorders of glutathione metabolism. In: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Kunk LM (eds). *The molecular and genetic basis of neurological disease*. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 1195-230
101. Ho YS, Magnenat JL, Bronson RT, Cao J *et al.* (1997) Mice deficient cellular glutathione peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. *J Biol Chem* 272: 16644-51
102. Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J (2000) Glutathione metabolism in brain. Metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem* 267: 4912-6

103. Dringen R (2000) Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol* 62: 649-71
104. Kirchoff F, Dringen R, Giaume C (2001) Pathways of neuron-astrocyte interactions and their possible role in neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 159-69
105. Druckarch B, Schepens E, Stoof JC *et al.* (1998) Astrocyte enhanced neuronal survival is mediated by scavenging of extracellular reactive oxygen species. *Free Rad Biol Med* 25: 217-20
106. Drukarch B, Schepens E, Jongenelen CAM *et al.* (1997) Astrocyte mediated enhancement of neuronal survival is abolished by glutathione deficiency. *Brain Res* 770: 123-30
107. Desagher S, Glowinski J, Premont J (1996) Astrocytes protect neurons from hydrogen peroxide toxicity. *J Neurosci* 16: 2553-62
108. Sanchez-Carbente MDR, Massieu L (1999) Transient inhibition of glutamate uptake in vivo induces neurodegeneration when energy metabolism is impaired. *J Neurochem* 72: 129-68
109. Taberero A, Medina A, Sanchez-Abarca LI *et al.* (1999) The effect of albumin on astrocyte energy metabolism is not brought about through the control of cytosolic Ca²⁺ concentrations but by free fatty acid sequestration. *Glia* 25: 1-9
110. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC *et al.* (2000) Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 93: 815-20
111. Verweij BH, Muizelaar P, Vinas FC *et al.* (2000) Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: dose-response and time-window profiles for administration of the calcium channel blocker Ziconotide in experimental brain injury. *J Neurosurg* 93: 829-34
112. Re DB, Boucraut J, Samuel D *et al.* (2003) Glutamate transport alteration triggers differentiation-state selective oxidative death of cultured astrocytes: a mechanism different from excitotoxicity depending on intracellular GSH contents. *J Neurochem* 85: 1159-70
113. Haid-Aissouni L, Ré DB, Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L (2002) Importance of astrocytic inactivation of synaptically released glutamate for cell survival in the central nervous system. Are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations? *J Physiol Paris* 96: 317-22
114. Chen CJ, Liao SL, Kuo SJ (2000) Gliotoxic action of glutamate on cultured astrocytes. *J Neurochem* 75: 1557-65
115. Cho Y, Bannai S (1990) Uptake of glutamate and cysteine in c-6 glioma cells and in cultured astrocytes. *J Neurochem* 55: 2091-7
116. Froissard P, Monroq H, Duval D (1997) Role of glutathione metabolism in the glutamate-induced programmed cell death of neuronal-like PC 12 cells. *Eur J Pharmacol* 326: 93-9
117. Han D, Sen CK, Roy S *et al.* (1997) Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol* 273: R1771-8
118. Kato S, Negishi K, Mawatari K, Kuo HC (1992) A mechanism for glutamate toxicity in the C6 glioma cells involving inhibition of cystine uptake leading to glutathione depletion. *Neuroscience* 48: 903-14
119. Murphy TH, Schnaar RL, Coyle TJ (1990) Immature cortical neurons are uniquely sensitive to glutamate toxicity by inhibition of cystine uptake. *Faseb J* 4: 1624-33
120. Huster D, Reichenbach A, Reichelt W (2000) The glutathione content of retinal Müller (glial) cells: effect of pathological conditions. *Neurochem Int* 36: 461-9
121. Bergsneider M, Hovda DA, Shalmon E *et al.* (1997) Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 86: 241-51
122. Sakas DE, Bullock MR, Patterson J *et al.* (1995) Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? *J Neurosurg* 83: 277-84
123. Kelly DF, Kordestani RK, Martin NA *et al.* (1996) Hyperemia following traumatic brain injury: relationship to intracranial hypertension and outcome. *J Neurosurg* 85: 762-71

124. Kelly DF, Martin NA, Kordestani R *et al.* (1997) Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 86: 633-41
125. Yoshino A, Hovda DA, Kawamata T *et al.* (1991) Dynamic changes in local cerebral glucose utilization following cerebral concussion in rats: evidence of a hyper- and subsequent hypometabolic state. *Brain Res* 561: 106-19
126. Ginsberg MD, Zhao W, Alonso OF *et al.* (1997) Uncoupling of local cerebral glucose metabolism and blood flow after fluid-percussion injury in rats. *Am J Physiol* 272: H2859-68
127. Bullock R, Maxwell WL, Graham DI *et al.* (1991) Glial swelling following cerebral contusion: an ultrastructural study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 427-34
128. Castejon OJ (1998) Morphological astrocytic changes in complicated human brain trauma: a light and electron microscopic study. *Brain injury* 12: 409-27
129. Zhao X, Ahram A, Berman RF *et al.* (2003) Early loss of astrocytes after experimental traumatic brain injury. *Glia* 44: 140-52
130. Kohno K, Hoehn-Berlage M, Mies G *et al.* (1995) Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance images, cerebral blood flow and energy state in experimental brain infarction. *Magn Reson Imaging* 13: 73-80
131. Marannes R, Willems R, De-Prins E, Wauquier A (1988) Evidence for a role of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 457: 226-40
132. Fabricius M, Jensen LH, Lauritzen M (1993) Microdialysis of interstitial amino acids during spreading depression and anoxic depolarization in rat neocortex. *Brain Res* 612: 61-9
133. Basarsky TA, Duffy SN, Andrew RD, Mav Vicar BA (1998) Imaging spreading depression and associated intracellular calcium waves in brain slices. *J Neurosci* 18: 7189-99
134. Hansen AJ, Quistorff B, Gjedde A (1980) Relationship between local changes in cortical blood flow and extracellular K⁺ during spreading depression. *Acta Physiol Scand* 109: 1-6
135. Dietrich WD, Feng ZC, Leistra H *et al.* (1994) Photothrombotic infarction triggers multiple episodes of cortical spreading depression in distant brain regions. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 20-8
136. Shinoara M, Dollinger B, Brown G *et al.* (1979) Cerebral glucose utilization: local changes during and after recovery from spreading cortical depression. *Science* 203: 188-90
137. Mayevsky A, Weiss HR (1991) Cerebral blood flow and oxygen consumption in cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 829-36
138. Mies G, Paschen W (1984) Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex. *Exp Neurol* 84: 249-58
139. Csiba L, Paschen W, Mies G (1985) Regional changes in tissue pH and glucose content during cortical spreading depression in rat brain. *Brain Res* 336: 167-70
140. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD (1996) Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 202-13
141. Nedergaard M, Hansen AJ (1988) Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res* 449: 395-8
142. Back T, Kohno K, Hossmann KA (1994) Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCL-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation and electroencephalogram. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 12-9
143. Iijima T, Mies G, Hossmann KA (1992) Repeated negative DC deflections in rat cortex following middle cerebral artery occlusion are abolished by MK-801. Effect on volume of ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 727-33
144. Belayev L, Pinard E, Nallet H *et al.* (2002) Albumin therapy of transient focal cerebral ischemia. In vivo analysis of dynamic microvascular responses. *Stroke* 33: 1077-84
145. Mies G, Iijima T, Hossman KA (1993) Correlation between peri-infarct DC shifts and ischemic neuronal damage in cerebral cortex of rat. *Neuroreport* 4: 709-11

146. Mies G, Kohno K, Hossmann KA (1994) Prevention of peri-infarct direct current shifts with glutamate antagonist NBQX following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 802-7
147. Gyngell M, Back T, Hoehn-Berlage, Hossman KA (1994) Transient cell depolarisation after permanent middle cerebral artery occlusion: an observation by diffusion-weighted MRI and localised 1H-MRS. *Magn Reson Med* 31: 337-41
148. Strong A, Fabricius M, Boutelle MG *et al.* (2002) Spreading and synchronous depression of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33: 2738-43
149. Back T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD (1996) Induction of spreading depression in the ischemic hemisphere following experimental middle cerebral artery occlusion: effect on infarct morphology. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 202-13
150. Zimmerman M, Seifert V (1998) Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery* 43: 863-75
151. Dreier JP, Kleeberg J, Petzhold G *et al.* (2002) Endothelin-1 potently induces Leao's cortical spreading depression in vivo in the rat: a model for an endothelial trigger of migrainous aura? *Brain* 125: 102-12
152. Pluta RM, Boock RJ, Afshar JK *et al.* (1997) Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 87: 287-93
153. Petzhold GC, Einhüpl KM, Dirnagl U, Dreier JP (2003) Ischemia triggered by spreading neuronal activation is induced by endothelin-1 and hemoglobin in the subarachnoid space. *Ann Neurol* 54: 591-8