

Surveillance du métabolisme cérébral (SjO_2 , $PtiO_2$, microdialyse)

G. Audibert, C. Charpentier et P.-M. Mertes

En cas d'agression cérébrale aiguë, la réanimation s'appuie sur le monitoring de la pression intracrânienne (PIC) et l'étude de la circulation cérébrale par Doppler transcrânien. La principale limite de ces méthodes est l'absence d'informations métaboliques qui, seules, permettent d'apprécier l'adéquation de l'apport en oxygène à la demande cérébrale. La première approche de cette difficulté a été le développement de la mesure de la saturation jugulaire en oxygène. Pour la surveillance continue, cette solution ne s'est pas imposée compte tenu de contraintes techniques non actuellement résolues. Ceci a permis le développement d'autres techniques de monitoring dont deux connaissent aujourd'hui une diffusion clinique importante : la mesure de la pression tissulaire en oxygène et la microdialyse cérébrale.

Saturation veineuse jugulaire en oxygène

La saturation veineuse jugulaire en oxygène (SjO_2) est mesurée dans le sang veineux du golfe de la veine jugulaire qui correspond au sang veineux cérébral.

Bases physiologiques

Il existe un couplage physiologique entre le débit sanguin cérébral (DSC) et le métabolisme cérébral qui est exprimé par l'équation de Fick appliquée au cerveau :

$$CMRO_2 = DSC \times DajO_2 \quad (1)$$

où $CMRO_2$ représente la consommation cérébrale en oxygène et $DajO_2$ la différence artério-jugulaire en oxygène. Chez le sujet sain, le DSC est compris entre 36 et 57 mL/min/100 g et la $CMRO_2$ entre 2,5 et 3,7 mL/min/100 g (1).

La $DajO_2$ est mesurée par la différence des contenus artériels et veineux en oxygène, soit :

$$DajO_2 = (SaO_2 - SjO_2) \times Hb \times 1,34 + (PaO_2 - PjO_2) \times 0,003 \quad (2)$$

Soit en rapprochant (1) et (2) et en négligeant le terme lié à l'oxygène dissous :

$$SjO_2 = SaO_2 - CMRO_2 / (DSC \times Hb \times 1,34) \quad (3)$$

Avec Hb : concentration en hémoglobine en g/dL.

Il importe de souligner immédiatement les limites du concept :

– la SjO_2 reflète une balance entre les apports et la $CMRO_2$. Le premier mécanisme d'adaptation d'une baisse du transport en oxygène sera une augmentation du débit. **Après échec de ce mécanisme, une augmentation de l'extraction en oxygène compense** une insuffisance d'apports, correspondant à une baisse de SjO_2 . Ce n'est qu'après dépassement de ce mécanisme compensateur qu'apparaît une ischémie cérébrale. À un degré supplémentaire de souffrance cérébrale, la $CMRO_2$ s'effondre et la SjO_2 va, au contraire, s'élever, les valeurs extrêmes étant atteintes au cours de la mort encéphalique ($CMRO_2$ nulle) ;

– les mesures de saturation jugulaire ne sont qu'un reflet global de l'oxygénation cérébrale. Une ischémie focale peut coexister avec des valeurs normales d'oxymétrie jugulaire.

Dans le calcul de la $DajO_2$ interviennent directement des facteurs extracérébraux : SaO_2 et concentration en hémoglobine. Lorsque le métabolisme cérébral n'est pas modifié, alors la $DajO_2$ fournit une estimation du DSC avec lequel elle est reliée par la relation hyperbolique (1) ci-dessus (fig. 1). Pour une

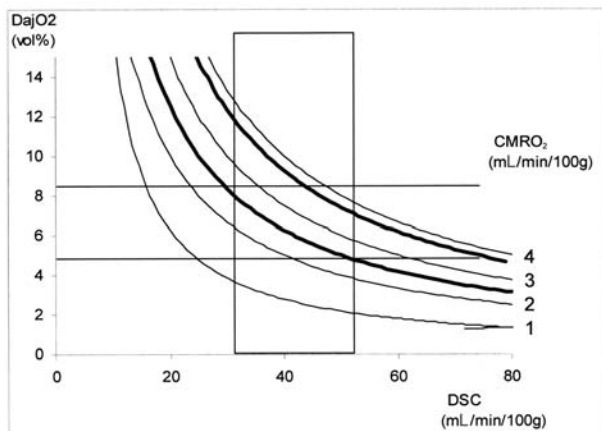


Fig. 1 – Modélisation mathématique de la relation entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la différence artériojugulaire en oxygène ($DajO_2$), pour des valeurs variables de consommation cérébrale en oxygène ($CMRO_2$). Pour chaque paramètre est représenté un intervalle de normalité d'après des mesures effectuées chez 31 volontaires sains (d'après référence 1), les deux courbes en gras figurant les limites de normalité de la $CMRO_2$.

concentration en hémoglobine à 10 g/dL, la $DajO_2$ varie entre 3,6 et 6,7 mL d' O_2 /100 mL (soit 1,5-2,75 μmol d' O_2 /100 mL). La $DajO_2$ s'élève en cas d'hypoxémie, d'augmentation du métabolisme et de baisse du DSC. Une valeur de 9 mL O_2 /100 mL est considérée comme un seuil d'ischémie cérébrale correspondant à la capacité d'extraction maximale du cerveau. La SjO_2 ne dépend pas directement de l'hémoglobine mais peut subir son influence, elle varie dans le même sens que le DSC mais sa relation au DSC est complexe (voir équation 3). Il est habituellement considéré que ses valeurs normales sont comprises entre 55 et 75 %. De 40 à 55 %, on parle d'hypoperfusion cérébrale compensée (par l'augmentation de l'extraction). En deçà de 40 %, il s'agit d'une ischémie cérébrale absolue. Cependant, la valeur exacte des bornes de ces intervalles demeure l'objet de discussions et une limite inférieure à 50 %, voire à 46 %, a été récemment proposée chez le sujet éveillé (2). De plus, la valeur de SjO_2 doit être interprétée en fonction de la température. En effet, quand la température s'abaisse, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène augmente, avec déplacement à gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. En l'absence de variation du DSC et de la $CMRO_2$, une valeur de SjO_2 à 50 %, pour une température centrale de 37 °C, passe à 60 % lorsque celle-ci est abaissée à 34 °C (3). Quand la $CMRO_2$ augmente (fièvre, comitialité), la SjO_2 peut s'abaisser. Si la $CMRO_2$ est constante, une SjO_2 basse suggère une hypoperfusion cérébrale alors qu'une SjO_2 élevée indique soit une hyperhémie cérébrale soit un infarctus cérébral (« perfusion de luxe »). La SjO_2 permet aussi le calcul de l'extraction cérébrale en oxygène (CEO_2) : $CEO_2 = (SaO_2 - SjO_2) / SaO_2$. Les valeurs normales de CEO_2 sont comprises entre 24 et 42 % (4).

L'interprétation de la SjO_2 peut être aidée par le dosage des lactates dans le sang jugulaire qui permet le calcul de la différence artériojugulaire en lactates ($DajL$), qui doit être interprétée à partir du lactate oxygen index (LOI) : $LOI = -DajL/DajO_2$ (5).

Technique de mesure

Le sang veineux cérébral est drainé vers le système des sinus cérébraux qui convergent vers les golfes jugulaires de la base du crâne. Le sang provenant des deux hémisphères se mélange dans les sinus, le sang veineux jugulaire ne représente donc pas l'hémisphère cérébral homolatéral. Le plus souvent, la veine jugulaire droite est dominante et draine la majeure partie du sang venant des hémisphères cérébraux. Le sang veineux de la fosse postérieure se draine plutôt vers la veine jugulaire gauche. En aval du golfe de la veine jugulaire se jettent des veines d'origine extracrâniennes. Pour éviter une contamination, l'extrémité du cathéter de mesure de la SjO_2 doit bien être placé dans le golfe de la jugulaire. La bonne position du cathéter doit être vérifiée par un cliché radiographique. En cas de lésion cérébrale focale, il est recommandé de mesurer la SjO_2 du côté homolatéral à la lésion. En cas de lésions diffuses, le cathéter est inséré à droite. Néanmoins, une relation entre côté de la lésion et côté de la

désaturation jugulaire n'est pas toujours retrouvée (6). Cependant, en l'absence de pathologie unilatérale, la différence de SjO_2 entre les deux jugulaires est minime.

La technique de mesure fait appel soit à un cathéter simple placé de façon rétrograde dans la veine jugulaire interne et nécessitant des prélèvements itératifs, soit à des fibres optiques. Seules ces dernières permettent une surveillance continue mais les artefacts sont très nombreux et la validité de la mesure requiert des recalibrations fréquentes et une confirmation des résultats par une mesure des gaz du sang artériel et veineux jugulaire avant d'entreprendre une modification thérapeutique. En cas de mesures intermittentes, le prélèvement doit être réalisé à vitesse lente, faute de quoi des valeurs élevées de SjO_2 peuvent être observées par contamination de l'échantillon par du sang en provenance de territoires extracérébraux.

Les complications du cathétérisme jugulaire rétrograde sont limitées. L'incidence des ponctions carotidiennes varie entre 1 et 4,5% (7). Dans un collectif de 44 patients, bénéficiant d'un monitoring continu de SjO_2 par une sonde de taille 4F insérée pendant une durée médiane de trois jours, un contrôle par échographie-Doppler était effectué chez 20 patients. Chez 8 d'entre eux (40%), était noté la présence de thrombi non obstructifs. Ces patients étaient tous asymptomatiques (8).

Utilisation pratique

La SjO_2 comme monitoring

La mesure de la SjO_2 permet de détecter, au lit du patient, la survenue d'épisodes d'ischémie cérébrale globale, dont bon nombre seraient accessibles à une adaptation thérapeutique simple (9) (tableau I). En cas d'hypertension intracrânienne (HIC) aiguë, l'élévation de SjO_2 est plus fréquente que son abaissement, en particulier en cas d'augmentation simultanée de la pression artérielle moyenne; cette élévation est reliée à une perte de l'autorégulation

Tableau I – Interprétation des variations de saturation jugulaire (SjO_2).

$SjO_2 < 50-55 \%$ ($CMRO_2 > \text{apport en } O_2$)	$SjO_2 > 75 \%$ ($CMRO_2 < \text{apport en } O_2$)
Causes extracérébrales : – anémie ; – hypoxémie.	– hyperémie – infarctus cérébral – mort encéphalique
Causes cérébrales : – DSC insuffisant : <ul style="list-style-type: none"> • hypocapnie ; • hypertension intracrânienne. – métabolisme augmenté : <ul style="list-style-type: none"> • fièvre ; • comitialité. 	

cérébrale (10, 11). Dans cette situation d'HIC aiguë, la valeur de SjO_2 permet d'orienter le choix thérapeutique. En cas de $SjO_2 > 75\%$, la présence d'une hyperhémie doit être vérifiée, par exemple par Doppler transcrânien. La mesure de vitesses élevées correspond à une hyperhémie; dans ce cas, l'emploi de barbiturique ou d'hyperventilation est préconisé alors que l'osmothérapie paraît un meilleur choix en cas de SjO_2 basse (7). La baisse de SjO_2 peut être en rapport avec une hyperventilation, qui induit une vasoconstriction cérébrale (12, 13). A contrario, toute utilisation de l'hyperventilation doit s'appuyer sur le monitoring de la SjO_2 . Le plus grand défenseur de ce concept est Julio Cruz qui argue qu'une hyperhémie cérébrale ($SjO_2 > 75\%$) étant fréquente chez les patients avec traumatisme crânien grave (TCG), ceux-ci bénéficient d'une stratégie d'hyperventilation (14). Cette opinion ne fait pas l'unanimité (15). L'utilisation très précoce de la SjO_2 pourrait permettre d'ajuster la réanimation et de limiter les risques d'ischémie cérébrale quand on ne peut disposer rapidement d'un monitoring de la PIC (16).

La SjO_2 peut permettre d'évaluer le retentissement des médicaments sur la circulation cérébrale. Ainsi, la SjO_2 est plus basse au cours d'une anesthésie par propofol par rapport à une anesthésie par sévoflurane (propofol : $55 \pm 8\%$ vs sévoflurane $71 \pm 10\%$, $p < 0,05$) (17).

SjO₂ comme marqueur pronostique

Dans de larges séries, les épisodes de désaturation sont moins fréquents que les épisodes de saturation $> 75\%$ (18). Dans une série rétrospective de 450 patients avec TCG, une SjO_2 supérieure à 75% était relevée chez $19,1\%$ des patients alors qu'elle était inférieure à 55% chez seulement $4,9\%$ d'entre eux. Ces deux situations pathologiques partageaient le même mauvais pronostic (74% de mauvaise évolution neurologique) (19). Chez 75 patients avec TCG, bénéficiant d'une optimisation de PPC, une mauvaise évolution neurologique à douze mois était associée à un allongement du temps passé avec une $SjO_2 > 75\%$ (20). De même, dans une récente cohorte de 229 patients avec TCG, on relevait $17,6\%$ d'épisodes de $SjO_2 > 75\%$ contre seulement $4,6\%$ de désaturation jugulaire ($SjO_2 < 55\%$) (18). Chez les patients avec un bon résultat neurologique à six mois, était notée une $DajO_2$ significativement plus élevée (soit une SjO_2 significativement plus basse). L'explication avancée était que désaturation ne veut pas dire lésion cérébrale irréversible mais au contraire capacité conservée du cerveau à augmenter son extraction en oxygène (18).

Plusieurs études ont suggéré une corrélation entre les épisodes de désaturation jugulaire et un devenir péjoratif (21, 22). Dans un groupe de 116 patients avec TCG, 46 (soit 40%) présentaient un épisode de $SjO_2 < 50\%$ pendant 10 minutes. Dans ce groupe était notée une mauvaise évolution neurologique dans 90% (plusieurs épisodes de désaturation) et 74% (un épisode unique) des cas, différant significativement de 55% des cas dans le groupe sans désatura-

tion. Dans une autre étude, avec un effectif plus limité de 50 patients et une désaturation jugulaire définie par une $SjO_2 < 60\%$, la même relation était retrouvée (23). Enfin, dans un collectif de 184 patients, la durée des épisodes de désaturation jugulaire ($SjO_2 < 50\%$) était prise en compte. Celle-ci influençait le devenir neurologique à six mois mesuré par la *Glasgow Outcome Scale* (GOS) (22).

Pression tissulaire cérébrale en oxygène

La pression tissulaire en oxygène ($PtiO_2$) reflète l'apport en oxygène dans le milieu interstitiel. Elle augmente lorsque la PaO_2 augmente mais aussi lorsque le débit sanguin cérébral local augmente. Inversement, en réponse à la vasoconstriction consécutive à une hyperventilation, la $PtiO_2$ s'abaisse (13). La $PtiO_2$ est globalement corrélée à la PPC avec une zone de plateau mesurée entre 40 et 75 mmHg (24) ou entre 70 et 90 mmHg de PPC (25). Le comportement de la $PtiO_2$ en réponse aux variations de PPC est donc très voisin de celui du débit sanguin cérébral, ce qui suggère un lien étroit entre celui-ci et la $PtiO_2$.

Principes

La mesure de la $PtiO_2$ peut faire appel à deux techniques différentes. Soit il s'agit d'une électrode polarographique de Clark (les molécules d'oxygène diffusent à travers une membrane dans une solution électrolytique, la réaction chimique entraînant l'apparition d'un courant électrique), soit il s'agit d'une technique de fluorescence (le détecteur change de couleur selon la quantité d'oxygène présente dans le milieu, l'information est transmise par fibre optique). Plusieurs produits ont été commercialisés : les sondes Licox® (Integra Neurosciences) et Paratrend® (Codman) utilisent la première technique, la sonde Neurotrend™ (Codman) la seconde. La sonde Paratrend® était initialement conçue pour la mesure en continu des gaz du sang artériel, la sonde Neurotrend™ est une version améliorée de la précédente, calibrée pour une gamme de pressions partielles en oxygène plus faibles. Actuellement, seule la sonde Licox® est disponible en France. Les valeurs fournies par Paratrend® sont plus élevées que celles de Licox® (26). La sonde, d'un diamètre de 0,5 mm, est placée dans le parenchyme cérébral par l'intermédiaire d'un boulon vissé dans la boîte crânienne, qui peut être multilumières pour permettre l'insertion simultanée d'autres sondes (capteur de PIC ou sonde de microdialyse). Pour la sonde Licox®, la mesure doit être corrigée en fonction de la température centrale ou mieux cérébrale.

L'insertion du cathéter est susceptible d'endommager légèrement le tissu cérébral. Les lésions sont très localisées mais il peut parfois se produire des micro-hémorragies près de l'extrémité de la sonde, qui sont susceptibles d'altérer la

qualité de la mesure. Celles-ci peuvent être trop petites pour être diagnostiquées au scanner et il est plutôt recommandé de tester la réponse de la sonde à une augmentation transitoire de FiO_2 . Dans une série de 118 sondes Licox® implantées chez 101 patients, 2 hématomes étaient détectés (1,7%), aucune infection ne se produisait pour une durée moyenne de monitoring de 6,7 jours et les mesures étaient interprétables deux heures après l'insertion des sondes (27).

Dans une série de 101 patients avec TCG, monitorés par une sonde Licox® implantée dans le lobe frontal supposé intact, la valeur moyenne de PtiO_2 se situait entre 25 et 30 mmHg (écart-type : 10 mmHg). Les valeurs observées étaient plus basses au cours des 24 premières heures, pour atteindre un plateau à partir de la 36^e heure (28).

La définition d'un seuil d'ischémie cérébrale mesuré par cette technique est un objectif essentiel avant de proposer d'éventuels algorithmes thérapeutiques. Une hypoxie locale ($\text{PtiO}_2 < 10$ mmHg pendant plus de 30 minutes) est de mauvais pronostic (pour la mortalité à 6 mois, odds ratio : 3,8 ; intervalle de confiance 95 % : 1,6-8,4) (28). Une hypoxie cérébrale plus sévère ($\text{PtiO}_2 < 6$ mmHg) a également été associée à une probabilité accrue de décès (29). D'autres auteurs, au contraire, proposent une valeur minimale de PtiO_2 de 15 mmHg comme seuil de déclenchement thérapeutique (26).

La zone d'insertion du cathéter fait l'objet de débats. Certaines équipes proposent l'implantation du cathéter en zone macroscopiquement saine (lobe frontal) (28). La PtiO_2 serait alors un indice global d'oxygénation cérébrale au même titre que la saturation jugulaire en oxygène. D'autres suggèrent d'implanter le cathéter dans une zone particulièrement vulnérable à l'ischémie mais susceptible de récupération, comme la périphérie des contusions (30). La manœuvre est alors techniquement beaucoup plus délicate et doit être confiée à un praticien expérimenté.

Applications cliniques de la mesure de la PtiO_2

L'essentiel des données concernant la PtiO_2 a été obtenu chez des patients avec TCG. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles où les valeurs de PtiO_2 ont été corrélées avec le pronostic. La détection d'une hypoxie tissulaire cérébrale est, en général, corrélée à une augmentation de mortalité et d'évolution défavorable (29, 28). L'hypoxie tissulaire doit être interprétée en fonction d'une valeur limite inférieure (cf. *supra*) mais aussi du temps passé au-dessous de cette limite. Chez plus de la moitié des patients avec TCG, la PtiO_2 est abaissée au cours des premières vingt-quatre heures. Ceci est probablement à relier à la baisse de débit sanguin cérébral rapportée chez ces patients dans les premières heures d'un TC grave.

La PtiO_2 peut servir d'indice pour tester l'hémodynamique cérébrale. Chez des traumatisés crâniens graves, l'augmentation de ventilation-minute de 20 % pendant 15 minutes abaisse la PtiO_2 : un index de réactivité au CO_2 peut alors

être défini (31). La réactivité au CO_2 est initialement basse, augmente avec le temps et au cinquième jour, les patients avec la plus forte réactivité au CO_2 sont ceux qui ont l'évolution la plus défavorable.

En réponse à une élévation de la FiO_2 , des augmentations de PtiO_2 sont le plus souvent observées. L'importance de cette augmentation caractérise la réactivité à l'oxygène de la PtiO_2 . Cette réactivité est en général très basse au cours des vingt-quatre premières heures d'un TCG. Par la suite, les patients dont la PtiO_2 a la plus forte réactivité à l'oxygène sont ceux qui ont un mauvais pronostic à six mois, cette forte réactivité reflétant probablement une perte d'autorégulation cérébrale (32). Néanmoins, l'observation de cette amélioration de l'oxygène tissulaire cérébrale par la simple augmentation de FiO_2 a suggéré une possibilité thérapeutique. Chez 25 à 30 % des patients avec TCG, il existe un abaissement de la PtiO_2 corrélé à une baisse de débit sanguin cérébral (33). Dans une série prospective de 12 patients avec TCG, la ventilation à FiO_2 1 pendant 6 heures entraînait une augmentation de PtiO_2 de 359 %. Ceci était contemporain d'une baisse du lactate tissulaire de 40 %, l'ensemble étant interprété comme une amélioration du métabolisme cérébral (34). Cette conception est cependant contestée. Chez huit patients, la même manœuvre aboutissait à la même augmentation de PtiO_2 mais la baisse du lactate tissulaire était accompagnée d'une baisse du pyruvate avec un rapport lactate/pyruvate inchangé. Les auteurs concluaient que l'hyperoxie pouvait diminuer le taux de lactate après TCG mais sans pour autant modifier le potentiel redox cellulaire ni augmenter le métabolisme aérobie et contestaient donc l'intérêt thérapeutique de cette manœuvre (35). Il convient de souligner que ces patients avaient des rapports lactate/pyruvate normaux avant l'augmentation de FiO_2 , les cellules n'étant donc pas en dette d'oxygène.

Microdialyse cérébrale

La microdialyse est une technique de dosage de substances chimiques présentes dans le tissu interstitiel de nombreux organes (tissu sous-cutané, muscle, poumon, myocarde...). La première application de cette méthode au cerveau humain a été rapportée en 1990. Initialement utilisée dans l'épilepsie, elle est rapidement devenue un outil d'exploration clinique en réanimation neurologique, dans le domaine du TCG (36) et de l'hémorragie sous-arachnoïdienne (37).

Technique

Principes

La microdialyse permet d'échantillonner le liquide extracellulaire d'un organe donné. Toutes les molécules solubles dans le liquide interstitiel, dès lors qu'elles

diffusent à travers la membrane de dialyse, peuvent être extraites. L'application la plus évidente est le simple dosage des substrats présents dans le liquide extra-cellulaire (cas le plus fréquent en neuro-réanimation) mais on peut également perfuser un médicament (par la sonde microdialyse ou par voie veineuse périphérique) évoquant une réponse biochimique (par exemple la libération de neuromédiateurs).

La technique repose sur un principe de dialyse conventionnel. Elle fait appel à une sonde qui comporte à son extrémité une membrane semi-perméable de longueur connue (entre 10 et 30 mm) constituant la chambre de dialyse. La sonde, d'un diamètre externe de 0,5 mm, est perfusée avec un liquide, appelé perfusé, dont la composition est proche de celle du liquide extracellulaire du tissu que l'on souhaite monitorer. Les molécules présentes dans le tissu interstitiel diffusent à travers la membrane selon le gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. Au sortir de la chambre de dialyse, le liquide de perfusion, appelé dialysat est acheminé par un capillaire au centre de la sonde vers un microtube où il est collecté. Les vitesses habituelles de perfusion varient entre 0,3 et 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. La fréquence d'échantillonnage peut aller jusqu'à 5 minutes (notamment en peropératoire) mais elle est le plus souvent de l'ordre de 30 à 60 minutes (en particulier en réanimation). Les volumes collectés sont par conséquent compris entre une et quelques dizaines de microlitres, soit un faible volume, ce qui constitue une contrainte importante pour la technique de dosage. Le choix de la durée de recueil de l'échantillon constituera donc un compromis entre le rendement des échanges, c'est-à-dire la quantité de molécules effectivement extraite du milieu extracellulaire, et la performance de la technique de dosage utilisée, c'est-à-dire la limite de détection de cette technique. Les échantillons sont analysés soit au lit du malade (ceci autorisant un véritable monitoring métabolique) soit en différés.

La composition du dialysat reflète celle du liquide interstitiel mais n'en est pas une photographie exacte. Pour la plupart des substances, l'équilibre entre le dialysat et le liquide interstitiel est incomplet. La concentration dans le dialysat dépend de la vitesse de perfusion, du diamètre des pores de la membrane, de la taille de la molécule et de ses caractéristiques physiques (hydrophilie, polarité...). La taille des pores de la membrane définit un seuil de coupure (« cut-off ») définissant la limite théorique de passage à travers la membrane. La taille des pores doit être deux à trois fois supérieure à celle de la molécule à étudier. Pour les sondes habituellement utilisées en neuro-réanimation, ce seuil est de l'ordre de 20 kD mais de nouvelles sondes permettent d'atteindre 100 kD. Le rendement des échanges à travers la membrane pour une substance donnée, rendement relatif (« *relative recovery* »), est le rapport de sa concentration dans le dialysat sur la concentration extracellulaire réelle. Ce rendement est fortement influencé par la vitesse de perfusion : pour une membrane de 10 mm insérée dans le cerveau, il varie de 70 % à 0,3 $\mu\text{L}/\text{min}$ à 30 % à 1 $\mu\text{L}/\text{min}$ pour glucose, lactate, pyruvate et glutamate (38).

Marqueurs biochimiques

Les bases de production de l'énergie cellulaire sont rappelées dans la figure 2 (39). Les substrats les plus fréquemment dosés, dans l'exploration du métabolisme cérébral, sont le glucose, le lactate, le pyruvate, le glycérol, l'urée et le glutamate. Ces substances peuvent être dosées par des analyseurs disponibles au lit du patient (CMA 600 ou Iscus, CMA Microdialysis, Solna, Suède). Lorsque les dosages sont réalisés en différé, la stabilité des résultats a été établie sur des échantillons congelés pendant une période maximale recommandée de 3 mois à -70°C (40). Toutes les valeurs figurant ci-après correspondent à une vitesse de perfusion de $0,3\ \mu\text{L}/\text{min}$. Le glucose interstitiel dépend de la glycémie et reflète d'une part la perfusion d'un territoire donné, d'autre part le niveau du métabolisme cérébral. Ainsi, au cours d'un clampage vasculaire temporaire, le glucose interstitiel s'abaisse parallèlement à la pression tissulaire en oxygène dans le territoire d'aval (41). Lorsque le métabolisme cérébral s'abaisse (par exemple, lors de l'anesthésie générale), le glucose interstitiel, dont l'utilisation diminue, augmente (42). Le glutamate est un neurotransmetteur physiologique; il est donc habituellement détectable dans les liquides extracellulaires où sa concentration varie de 2 à $10\ \mu\text{mol}/\text{L}$. En situation d'ischémie, il

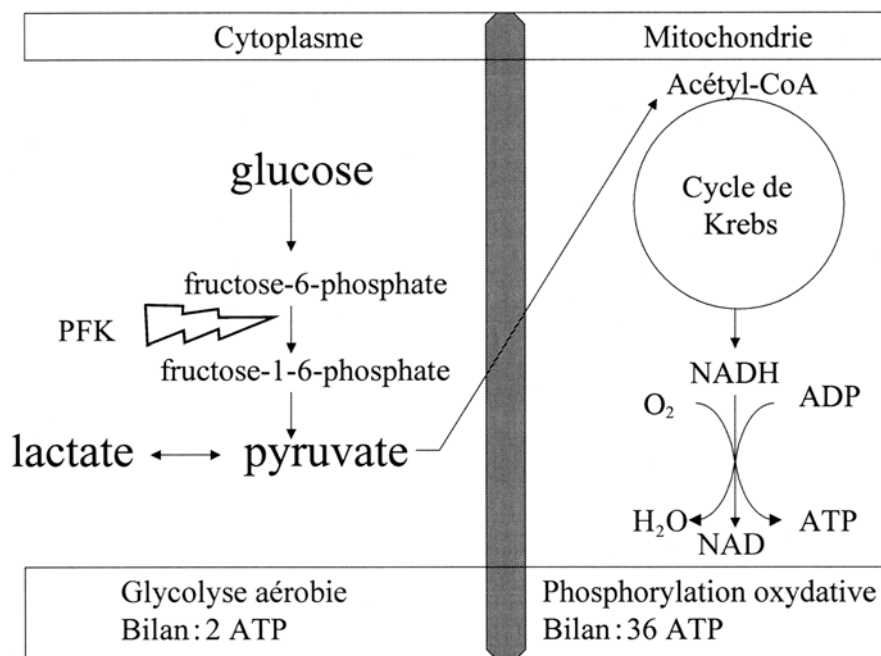


Fig. 2 – Représentation schématique de l'énergétique cellulaire. [D'après (36).]

PFK : phospho fructo kinase, enzyme clé de régulation de la glycolyse ; ATP : adénosine triphosphate ; ADP : adénosine diphosphate ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide.

est libéré massivement, les concentrations pouvant alors atteindre 600 $\mu\text{mol/L}$ (43). La concentration extracellulaire cérébrale de lactate est mesurée autour de 3 mmol/L, chez le sujet sous anesthésie générale, en dehors d'une situation d'ischémie (42). En cas d'ischémie cérébrale, sa concentration augmente et une élévation importante est prédictive de mauvaise évolution (44). Cependant, le lactate peut être utilisé comme substrat par les neurones. De plus, il sert de navette métabolique pour le glucose. En effet, celui-ci passe du capillaire cérébral au pied astrocytaire. Là, il est métabolisé en lactate et excrété dans l'espace extra-cellulaire pour être capté par le neurone où il est retransformé en pyruvate pour être incorporé dans le cycle de Krebs. L'assimilation de l'élévation de lactate à une ischémie est donc réductrice. Le rapport lactate/pyruvate est considéré comme un marqueur plus fiable d'ischémie. Sa valeur est indépendante du rendement relatif de la sonde, et donc du débit de perfusion. Le seuil pathologique est habituellement fixé au-delà de 30. Mais même une augmentation du rapport lactate/pyruvate ne signifie pas ischémie. Chez 20 patients avec TCG, un rapport lactate/pyruvate supérieur à 40 était trouvé dans 25 % des mesures, mais l'incidence de l'ischémie mesurée en PET scan n'était que de 2,4 %. L'anomalie du rapport lactate/pyruvate était interprétée comme une dysfonction mitochondriale (45). Une augmentation de lactate avec un rapport lactate/pyruvate constant témoigne plutôt d'une augmentation de pyruvate, correspondant à une accélération de la glycolyse, contemporaine, par exemple, du réveil d'une anesthésie générale (42). Dans un consensus récent, le rapport lactate/pyruvate a été proposé comme le marqueur d'ischémie le plus fiable au cours de l'hémorragie sous-arachnoïdienne et du TCG (46). Le rapport glucose/lactate peut être également utilisé : son augmentation traduit également une ischémie cérébrale. Les concentrations cérébrales de glycérol sont normalement basses, entre 20 et 160 $\mu\text{mol/L}$. L'élévation de glycérol peut être en rapport soit avec une augmentation de la glycolyse, soit surtout avec une destruction des membranes cellulaires phospholipidiques.

De nombreuses autres substances ont été dosées en microdialyse cérébrale, qu'il s'agisse d'acides aminés (neurotransmetteurs ou non), de peptides ou d'adénosine.

Limites de la technique

La résolution spatiale de la technique est médiocre, le volume de liquide extracellulaire échantillonné étant limité à quelques millimètres cubes. Le choix du point d'implantation de la sonde est essentiel et difficile : la zone la plus intéressante semble être la zone où l'ischémie est la plus importante c'est-à-dire la zone de pénombre qui entoure les contusions au cours des traumatismes cérébraux ou celle à risque de vasospasme dans les hémorragies sous arachnoïdiennes. En pratique traumatologique, l'implantation de la sonde est réalisée à la périphérie de la lésion diagnostiquée à l'aide de l'imagerie cérébrale. Un second cathéter peut être mis en place en zone « saine », permettant de

comparer les valeurs (47, 48). Un troisième cathéter est parfois inséré dans la graisse abdominale pour interpréter les variations de certains substrats en fonction de leur valeur périphériques (notamment glucose et glycérol) (47).

Pour obtenir un rendement de dialyse correct, les débits de perfusion utilisés sont souvent faibles (le plus souvent 0,3 $\mu\text{L}/\text{min}$), ce qui conduit à espacer les prélèvements (entre 30 et 60 minutes) : dans ce cas, la résolution temporelle est également faible. Le rapprochement des intervalles de prélèvement permet un monitoring peropératoire au prix d'une augmentation de la vitesse de perfusion et donc d'une diminution de rendement (41).

Par ailleurs, l'interprétation des résultats présuppose l'existence d'un « état stable » au sein de la zone étudiée, permettant d'atteindre un équilibre de part et d'autre de la membrane de dialyse. En pratique, cette condition est rarement réalisée, ce qui peut rendre délicate l'interprétation des concentrations des différentes molécules présentes dans le milieu extracellulaire. En effet, celle-ci peut notamment être largement modifiée par les variations de débit sanguin qui vont changer à la fois l'apport en substrat exogène (glucose, lactate, oxygène...), mais aussi la clairance vasculaire des métabolites et des neuromédiateurs (lactate, glutamate...). Pour répondre à ce problème, un monitoring simultané de la PtiO_2 constitue un indicateur indirect de la perfusion tissulaire (49).

La sonde de microdialyse modifie le tissu dans lequel elle est implantée. Un temps d'équilibre d'environ deux heures est nécessaire à l'obtention de résultats fiables. Le traumatisme provoqué par la sonde, bien que minime, est suffisant pour entraîner un pic de glutamate, dont la disparition peut nécessiter jusqu'à six heures (47). La sonde va être responsable d'une prolifération gliale susceptible de créer une barrière mécanique autour de la membrane de dialyse et de modifier le rendement de la sonde au cours du temps (50). Les conséquences pratiques de ce problème ne sont pas évaluées mais des variations métaboliques significatives peuvent toujours être détectées après des implantations de plus de dix jours (51).

Enfin, la technique reste onéreuse.

Intérêt de la microdialyse dans le monitoring cérébral

La microdialyse pourrait constituer un outil séduisant de monitoring métabolique cérébral (52). Sur le plan clinique, elle a été surtout utilisée pour la détection d'une ischémie dans des circonstances pathologiques variées.

Infarctus sylvien malin

Des observations isolées préliminaires ont montré l'existence d'une libération massive de glutamate et une élévation du rapport lactate/pyruvate dans le cerveau de patients présentant un infarctus sylvien malin (53, 54). À partir de

ces observations, a été émise l'hypothèse que des modifications métaboliques pourraient être mesurées dans la période d'ischémie réversible précédant l'infarctus, permettant alors l'institution d'un traitement. Dans une série de 31 patients avec une obstruction de l'artère cérébrale moyenne, 14 évoluaient vers un infarctus sylvien malin. Chez ces derniers, au cours des douzes premières heures de monitoring, la concentration en acides aminés non transmetteurs était significativement plus basse, ce qui était interprété comme le témoignage d'une dilution par l'œdème (55). Dans un autre travail, la même équipe confirmait l'apparition de modifications métaboliques prédictives de la survenue d'un infarctus malin (élévation de glutamate, du rapport lactate/pyruvate et du glycérol) mais elles n'étaient pas suffisamment précoces pour permettre un traitement efficace (volet décompressif) (56).

Hémorragie sous-arachnoïdienne

Une ischémie cérébrale consécutive à un vasospasme peut compliquer une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). La détection précoce du vasospasme pourrait permettre la mise en œuvre de traitements étiologiques avant la survenue d'une ischémie irréversible (57). Dans un travail préliminaire, 10 patients avec HSA grave bénéficiaient de l'implantation d'une sonde de microdialyse. Chez les patients qui évoluaient mal, les taux d'aspartate et de glutamate étaient plus élevés. Les variations de lactate étaient peu interprétables alors que l'élévation du rapport lactate/pyruvate au-delà de 25 suivie d'un pic de glutamate apparaissait comme un marqueur spécifique d'ischémie (37). La microdialyse a été comparée aux autres techniques de diagnostic du vasospasme : par rapport au Doppler transcranien et à l'angiographie, elle a démontré une plus grande spécificité, accompagnée d'une sensibilité médiocre (58). Dans une autre série de 13 patients atteints d'HSA, les variations métaboliques étaient interprétées en fonction du débit sanguin cérébral mesuré en PET-scan. Le marqueur le mieux corrélé au débit sanguin cérébral était le glutamate mais un lactate supérieur à 4 mmol/L était le meilleur paramètre pour la détection d'une ischémie cérébrale (débit sanguin cérébral < 20 mL/min/100 g) : sensibilité 100 % et spécificité 75 %. Un rapport lactate/pyruvate supérieur à 25 était le meilleur prédicteur d'une ischémie clinique (59). Deux équipes ont souligné que les modifications métaboliques précédaient l'apparition du déficit neurologique. Dans un collectif de 97 patients, les modifications métaboliques précédaient l'apparition d'un déficit neurologique avec une sensibilité de 83 % (60). Dans une autre étude de 42 patients avec HSA, 18 (43 %) présentaient un déficit neurologique retardé. Un profil ischémique était défini par l'élévation des rapports lactate/pyruvate et lactate/glucose de 20 % suivie dans les 24 heures d'une élévation de glycérol de 20 %. Ce profil pouvait être utilisé comme test diagnostique avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 88 %. Le point

essentiel était que les variations métaboliques précédaient les signes cliniques de 11 heures en moyenne (extrêmes : 4-50 heures) (61).

Traumatisme crânien grave

Il s'agit à ce jour de la seule indication dans laquelle la microdialyse est approuvée par la FDA aux États-Unis et a le marquage CE en Europe. Les premières publications concernent des observations isolées, décrivant des variations métaboliques en réponse à un événement clinique (36). Une étude souligne l'intérêt de la microdialyse dans la détection d'ischémie locale non diagnostiquée par la mesure de saturation jugulaire en oxygène, technique globale (62). Plusieurs équipes se sont attachées à définir un profil métabolique corrélé au devenir des patients. Ainsi, la persistance d'un glucose bas associé à une élévation du lactate et du rapport lactate/pyruvate est prédictive de mauvaise évolution (63, 44). La baisse du glucose extra-cellulaire n'est cependant pas synonyme d'ischémie. En effet, dans une étude de 30 patients, la baisse du glucose était confirmée comme un élément de mauvais pronostic mais n'était pas associée à une baisse de débit sanguin cérébral local mesuré en PET-scan (64). En revanche, le glutamate est souvent élevé en phase aiguë avec une décroissance dans les premiers jours, quelle que soit l'évolution ultérieure : c'est la persistance à des valeurs élevées ou la réascension des taux qui est péjorative. Dans une série de 80 patients où les variations de glutamate étaient étudiées, une valeur moyenne de glutamate supérieure à 20 $\mu\text{mol/L}$ était notée chez 30 % des patients ; elle était corrélée à une mauvaise évolution (65). L'élévation du glycérol au-delà de 150 $\mu\text{mol/L}$ semble constamment prédictive d'une mauvaise évolution alors qu'elle n'est pas du tout corrélée à la survenue d'événements cliniques, en particulier aux poussées d'hypertension intracrânienne (66). Néanmoins, ce résultat n'est pas confirmé par une étude récente ayant inclus 76 traumatisés crâniens. Les valeurs de glycérol n'avaient aucune relation avec le pronostic mais une élévation importante de glycérol était relevée lors d'épisodes d'hypoxie tissulaire sévères ($\text{PtiO}_2 < 10 \text{ mmHg}$) (67). Une évolution fatale est accompagnée par une élévation des rapports lactate/pyruvate et lactate/glucose avec libération massive de glutamate. Ce profil métabolique précède l'élévation terminale de la pression intracrânienne à condition que la sonde soit bien implantée dans l'environnement de la zone pathologique (47, 68). Les données reliant un événement clinique à une variation métabolique restent encore fragmentaires. Dans la série de 80 patients, le seul événement clinique influençant la libération de glutamate était la survenue d'une baisse de la pression de perfusion cérébrale entre 40 et 50 mmHg (65). Dans une série de 50 traumatisés crâniens traités par l'équipe de Lund, le lactate et le rapport lactate/pyruvate étaient plus élevés seulement en cas de pression de perfusion cérébrale $< 50 \text{ mmHg}$ alors que le glucose ne variait pas (69). Aucune de ces études n'a rapporté l'évolution chronologique des variables métaboliques par rapport à l'événement

clinique. Pour que la microdialyse devienne un outil de monitoring, il sera nécessaire de définir des seuils ou des profils pathologiques dont la sensibilité et spécificité devront être précisées.

Intérêt de la microdialyse comme évaluation de l'efficacité thérapeutique

La microdialyse couplée aux autres méthodes de monitoring (pression tissulaire en oxygène (PtiO₂), PIC, SjO₂, Doppler transcrânien) permet une approche métabolique des effets des différentes thérapeutiques utilisées en neuroréanimation. Si de nombreux travaux ont déjà été publiés dans le domaine de la recherche expérimentale, il existe moins d'études cliniques humaines. Il s'agit pour la plupart de travaux observationnels portant sur de petits effectifs de patients.

Évaluation des effets de l'hypocapnie

Les effets métaboliques de courtes périodes d'hyperventilation (30 minutes) étaient évalués chez 20 patients traumatisés crâniens graves, au cours d'une période précoce après le traumatisme (24 à 36 h après) et d'une période plus tardive (troisième ou quatrième jour). Les épisodes d'hyperventilation augmentaient de plus de 10 % ($p < 0,05$) les taux des marqueurs de l'ischémie tissulaire (lactate, lactate/pyruvate) ainsi que le taux de glutamate, ceci de manière plus importante lors de la période précoce. Ce travail concluait que de brèves périodes d'hyperventilation augmentaient le taux des médiateurs, susceptibles d'être responsables de lésions secondaires (70). Ces résultats ont été récemment confirmés dans un travail expérimental (71).

Évaluation des effets de l'hypothermie

Plusieurs études expérimentales ont pu démontrer un effet bénéfique de l'hypothermie sur le métabolisme cérébral (diminution du relargage des acides aminés excitateurs tels que l'aspartate, le glutamate ou la dopamine). Une étude décrivait les effets de l'hypothermie induite chez 6 patients avec TCG (GCS \leq 5). Chez ces 5 patients, il existait une diminution du taux des acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate) ainsi qu'une augmentation de la PPC et de la SjO₂ lors des épisodes d'hypothermie (72). Un travail plus récent observait les effets d'une hypothermie modérée induite (34 à 36 °C) sur une cohorte de 58 patients avec TCG. Il existait une diminution significative de la PtiO₂, de la PtiCO₂, du relargage des acides aminés excitateurs et du métabolisme anaérobie lors des épisodes d'hypothermie. Les auteurs identifiaient une catégorie de patients ayant une hypothermie cérébrale spontanée associée à des taux plus élevés de lactate et de glutamate, et présen-

tant une évolution neurologique péjorative (73). Une autre étude s'intéressait aux effets de l'hypothermie (< 34 °C) sur le métabolisme cérébral (lactate, pyruvate, glycérol, glutamate) d'une série de 12 patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique malin par thrombose de l'artère sylvienne. Chez ces 12 patients, trois cathéters de microdialyse étaient placés en zone saine, en zone de pénombre et en zone ischémique. Le résultat le plus intéressant de cette étude se trouvait dans l'analyse des taux de glutamate dans les différentes zones du cerveau. Au niveau du tissu sain, les auteurs observaient un taux (taux de base) significativement inférieur en période d'hypothermie. Dans la zone de pénombre, les taux de glutamate étaient 3 à 4 fois plus importants qu'en zone saine et diminuaient jusqu'à atteindre les taux de base durant la phase d'hypothermie. Au sein du tissu ischémié, les taux de glutamate atteignaient des niveaux très élevés même pendant l'hypothermie. Les auteurs concluaient au rôle potentiellement neuroprotecteur de l'hypothermie par diminution du relargage de glutamate dans la zone de pénombre (74).

Évaluation de l'efficacité d'une intervention médicamenteuse

Chez sept patients présentant une hypertension intracrânienne sévère, un coma barbiturique était instauré. Les résultats du monitoring cérébral des trois heures suivant l'intervention étaient comparés à ceux des trois heures précédentes. Le traitement entraînait une baisse de 37 % du lactate, de 59 % du glutamate et de 66 % de l'aspartate (75).

Chez dix patients avec TCG, sédatisés par du propofol en AIVOC, la cible plasmatique était augmentée de 2 à 4 µg/mL. La pression artérielle était maintenue par ajustement d'une perfusion de noradrénaline. Aucune modification métabolique cérébrale n'était décelable à partir de valeurs de base normales de glucose, lactate et pyruvate. Ce résultat était interprété comme le maintien du couplage débit-métabolisme par le propofol (76).

Évaluation d'interventions thérapeutiques multiples

Le concept de Lund, basé sur la diminution de la pression intracrânienne (PIC) par maintien d'une pression osmotique normale et réduction de la pression hydrostatique capillaire, s'oppose au concept traditionnel basé sur le maintien d'une PPC à 70 mmHg. La microdialyse cérébrale a permis d'apporter un argument supplémentaire en faveur du concept de Lund. Dans un travail portant sur 48 patients avec TCG, le traitement selon le concept de Lund permettait la normalisation des paramètres métaboliques : réduction du lactate, du rapport lactate/pyruvate et du glutamate alors même que la PPC des 96 premières heures était < 60 mmHg pendant 30 % du temps (47).

Au total, la réanimation encéphalique a longtemps été limitée par les difficultés techniques d'exploration du métabolisme cérébral au lit du malade. Les

techniques envisagées ci-dessus ont permis une approche multimodale de la compréhension des pathologies. Ce progrès doit désormais aboutir à l'amélioration des stratégies de prise en charge des patients.

Références

1. Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ *et al.* (2003) Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23: 1239-50
2. Chierigato A, Calzolari F, Trasforini G *et al.* (2003) Normal jugular bulb oxygen saturation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 784-6
3. Tremey B, Vigue B (2004) [Changes in blood gases with temperature: implications for clinical practice]. *Ann Fr Anesth Reanim* 23: 474-81
4. Cruz J (1993) Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 21: 1225-32
5. Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, Narayan RK (1987) The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J Neurosurg* 67: 361-8
6. Stocchetti N, Paparella A, Bridelli F *et al.* (1994) Cerebral venous oxygen saturation studied with bilateral samples in the internal jugular veins. *Neurosurgery* 34: 38-43; discussion 43-4
7. Macmillan CS, Andrews PJ (2000) Cerebrovenous oxygen saturation monitoring: practical considerations and clinical relevance. *Intensive Care Med.* 26: 1028-36
8. Coplin WM, O'Keefe GE, Grady MS *et al.* (1997) Thrombotic, infectious, and procedural complications of the jugular bulb catheter in the intensive care unit. *Neurosurgery* 41: 101-7; discussion 107-9
9. ANAES (1999) Prise en charge des traumatisés crâniens à la phase précoce. *Ann Fr Anesth Reanim* 18: 1-172
10. Bullock R, Stewart L, Rafferty C, Teasdale GM (1993) Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation and the effect of drugs acting on cerebral metabolism. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 59: 113-8
11. Fortune JB, Feustel PJ, Weigle CG, Popp AJ (1994) Continuous measurement of jugular venous oxygen saturation in response to transient elevations of blood pressure in head-injured patients. *J Neurosurg* 80: 461-8
12. Sheinberg M, Kanter MJ, Robertson CS *et al.* (1992) Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients. *J Neurosurg* 76: 212-7
13. Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R *et al.* (1997) Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 42: S32-7
14. Cruz J (1998) The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobinsaturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* 26: 344-51
15. Stocchetti N, Maas AI, Chierigato A, van der Plas AA (2005) Hyperventilation in head injury: a review. *Chest* 127: 1812-27
16. Vigue B, Ract C, Benayed M *et al.* (1999) Early S_{ijv}O₂ monitoring in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 25: 445-51
17. Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M *et al.* (2005) Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 94: 341-6
18. Stocchetti N, Canavesi K, Magnoni S *et al.* (2004) Arterio-jugular difference of oxygen content and outcome after head injury. *Anesth Analg* 99: 230-4

19. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS (1999) Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury. *J Neurosurg* 90: 9-15
20. Macmillan CS, Andrews PJ, Easton VJ (2001) Increased jugular bulb saturation is associated with poor outcome in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70: 101-4
21. Gopinath SP, Robertson CS, Contant CF *et al.* (1994) Jugular venous desaturation and outcome after head injury. *J Neurosurg Psychiatry* 57: 717-23
22. Struchen MA, Hannay HJ, Contant CF, Robertson CS (2001) The relation between acute physiological variables and outcome on the Glasgow Outcome Scale and Disability Rating Scale following severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 18: 115-25
23. Fandino J, Stocker R, Prokop S *et al.* (2000) Cerebral oxygenation and systemic trauma related factors determining neurological outcome after brain injury. *J Clin Neurosci*. 7: 226-33
24. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF *et al.* (1996) Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 85: 751-7
25. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM (2003) Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 31: 267-71
26. Haitisma IK, Maas AI (2002) Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care* 8: 115-20
27. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K (1998) Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 43: 1082-95
28. van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW *et al.* (2000) Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 46: 868-76; discussion 876-8
29. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF *et al.* (1998) Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 26: 1576-81
30. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS (1999) Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue PO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med* 27: 2337-45
31. Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA *et al.* (2000) CO₂ reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* 28: 3268-74
32. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ (1996) Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 38: 21-31
33. Dopperberg EM, Zauner A, Bullock R *et al.* (1998) Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow—a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 49: 650-4
34. Menzel M, Dopperberg EM, Zauner A *et al.* (1999) Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 91: 1-10
35. Magnoni S, Ghisoni L, Locatelli M *et al.* (2003) Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J Neurosurg* 98: 952-8
36. Persson L, Hillered L (1992) Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg* 76: 72-80
37. Persson L, Valtysson J, Enblad P *et al.* (1996) Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84: 606-16
38. Hutchinson PJ, O'Connell MT, al-Rawi PG *et al.* (2002) Clinical cerebral microdialysis—determining the true extracellular concentration. *Acta Neurochir Suppl* 81: 359-62
39. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, Warner DS (2002) Brain oxygenation and energy metabolism: part I—biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 51: 289-301; discussion 302
40. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG *et al.* (2000) Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 93: 37-43
41. Kett-White R, Hutchinson PJ, al-Rawi PG *et al.* (2002) Extracellular lactate/pyruvate and glutamate changes in patients during per-operative episodes of cerebral ischaemia. *Acta Neurochir Suppl* 81: 363-5

42. Reinstrup P, Stahl N, Mellergard P *et al.* (2000) Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 47: 701-9; discussion 709-10
43. Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H (1999) Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 45: 1176-84; discussion 1184-5
44. Hutchinson PJ, al-Rawi PG, O'Connell MT *et al.* (2000) On-line monitoring of substrate delivery and brain metabolism in head injury. *Acta Neurochir Suppl* 76: 431-5
45. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N *et al.* (2005) Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 25: 763-74
46. Bellander BM, Cantais E, Enblad P *et al.* (2004) Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 30: 2166-9. Epub 2004 Nov 10
47. Stahl N, Ungerstedt U, Nordstrom CH (2001) Brain energy metabolism during controlled reduction of cerebral perfusion pressure in severe head injuries. *Intensive Care Med* 27: 1215-23
48. Engstrom M, Polito A, Reinstrup P *et al.* (2005) Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg* 102: 460-9
49. Siaghy EM, Devaux Y, Sfaksi N *et al.* (2000) Consequences of inspired oxygen fraction manipulation on myocardial oxygen pressure, adenosine and lactate concentrations: a combined myocardial microdialysis and sensitive oxygen electrode study in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 32: 493-504
50. Whittle IR, Glasby M, Lammie A *et al.* (1998) Neuropathological findings after intracerebral implantation of microdialysis catheters. *Neuroreport* 9: 2821-5
51. Hillered L, Persson L (1999) Theory and practice of microdialysis-prospect for future clinical use. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 75: 3-6
52. Peerdeman SM, Girbes AR, Vandertop WP (2000) Cerebral microdialysis as a new tool for neurometabolic monitoring. *Intensive Care Med* 26: 662-9
53. Bullock R, Zauner A, Woodward J, Young HF (1995) Massive persistent release of excitatory amino acids following human occlusive stroke. *Stroke* 26: 2187-9
54. Berger C, Annecke A, Aschoff A *et al.* (1999) Neurochemical monitoring of fatal middle cerebral artery infarction. *Stroke* 30: 460-3
55. Bosche B, Dohmen C, Graf R *et al.* (2003) Extracellular concentrations of non-transmitter amino acids in peri-infarct tissue of patients predict malignant middle cerebral artery infarction. *Stroke* 34: 2908-13
56. Dohmen C, Bosche B, Graf R *et al.* (2003) Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke* 34: 2152-8
57. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV (2005) Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth* 94: 259-70
58. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS *et al.* (2001) Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 94: 740-9
59. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L *et al.* (2004) Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 35: 638-43. Epub 2004 Feb 12
60. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL *et al.* (2002) Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 30: 1062-70
61. Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P (2004) Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 100: 8-15
62. Robertson CS, Gopinath SP, Uzura M *et al.* (1998) Metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis. *Neurol Res* 20: S91-4

63. Zauner A, Doppenberg EM, Woodward JJ *et al.* (1997) Continuous monitoring of cerebral substrate delivery and clearance: initial experience in 24 patients with severe acute brain injuries. *Neurosurgery* 41: 1082-91; discussion 1091-3
64. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K *et al.* (2003) Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 865-77
65. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ *et al.* (1998) Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg* 89: 507-18
66. Peerdeman SM, Girbes AR, Polderman KH, Vandertop WP (2003) Changes in cerebral interstitial glycerol concentration in head-injured patients; correlation with secondary events. *Intensive Care Med* 29: 1825-8
67. Clausen T, Alves OL, Reinert M *et al.* (2005) Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 103: 233-8
68. Valadka AB, Goodman JC, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS (1998) Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. *J Neurotrauma* 15: 509-19
69. Nordstrom CH (2003) Assessment of critical thresholds for cerebral perfusion pressure by performing bedside monitoring of cerebral energy metabolism. *Neurosurg Focus* 15: E5
70. Marion DW, Puccio A, Wisniewski SR *et al.* (2002) Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30: 2619-25
71. Clausen T, Scharf A, Menzel M *et al.* (2004) Influence of moderate and profound hyperventilation on cerebral blood flow, oxygenation and metabolism. *Brain Res* 1019: 113-23
72. Yamaguchi S, Nakahara K, Miyagi T *et al.* (2000) Neurochemical monitoring in the management of severe head-injured patients with hypothermia. *Neurol Res* 22: 657-64
73. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM *et al.* (2002) Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 24: 161-8
74. Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D *et al.* (2002) Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. *Stroke* 33: 519-24
75. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP *et al.* (1996) Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients. *J Neurotrauma* 13: 549-56
76. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA *et al.* (2003) Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br J Anaesth* 91: 781-6