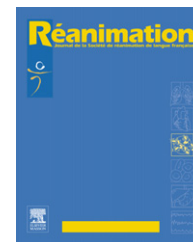




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAUrg/>



NOTE TECHNIQUE

Microdialyse cérébrale : méthodologie et applications cliniques

Brain microdialysis: Methodology and clinical applications

T. Geeraerts^{a,b,*}, J. Duranteau^{a,b}, B. Vigué^{a,b}

^a Département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Bicêtre, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Faculté de médecine, université Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

MOTS CLÉS

Microdialyse
cérébrale ;
Neuroréanimation ;
Traumatisme
crânien ;
Ischémie cérébrale

KEYWORDS

Brain microdialysis;
Neurointensive care;
Traumatic Brain
Injury;
Brain Ischemia

Résumé La microdialyse cérébrale permet l'étude in vivo du milieu extracellulaire cérébral. Elle nécessite l'introduction, dans le cerveau, d'une sonde contenant une membrane semi-perméable à l'eau et aux petites molécules, permettant l'échange dans les deux directions par simple diffusion et le recueil d'un liquide reflétant le milieu extracellulaire. Cette revue s'intéresse aux applications potentielles de la microdialyse cérébrale pour les patients de neuroréanimation. Elle décrit les principes fondamentaux, les paramètres métaboliques validés chez l'homme et les limites de l'utilisation de la microdialyse cérébrale.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Brain microdialysis enables in vivo assessment of concentrations in the extracellular medium. A probe with semi-permeable membrane is introduced into the brain and after diffusion and equilibration with extracellular medium, samples can be collected and analyzed. This review describes the potential applications of brain microdialysis for neurointensive care patients. Fundamental principles, limits of brain microdialysis and useful parameters for clinical practice are also discussed.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'étude in vivo de l'environnement extracellulaire est possible de façon relativement simple grâce à la microdialyse

cérébrale. Sa mise au point a d'abord été faite chez l'animal dans les années 1960, lorsqu'un ballon constitué d'une membrane semi-perméable fût placé dans le cerveau du chien [1,2]. La description par des équipes suédoises d'une technique simplifiée date maintenant de plus de 30 ans [3]. Le développement commercial de méthodes de mesure rapides, automatisés et fiables a permis son développement au lit du malade pour le monitoring du métabolisme énergé-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thgeeraerts@hotmail.com (T. Geeraerts).

tique cérébral. La microdialyse cérébrale permet le recueil des molécules de petite taille et, à des fins de recherche, le dosage de certains antibiotiques ou certaines cytokines.

Principe de la microdialyse cérébrale

La microdialyse permet la mesure de concentrations dans le milieu extracellulaire sans recours à une extraction tissulaire. Elle nécessite l'introduction dans le cerveau d'une sonde contenant une membrane semi-perméable à l'eau et aux petites molécules. Lorsque la membrane est perfusée en permanence avec une solution, elle devient l'interface entre deux milieux liquidiens : le milieu extracellulaire (ou interstitiel) cérébral et le milieu de perfusion. Les molécules sont alors échangées par simple diffusion dans les deux directions selon les propriétés de la membrane et le gradient de concentration. La direction des mouvements de diffusion dépend quasi exclusivement du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. La diffusion est donc le principe fondamental régissant la microdialyse.

Un système de microdialyse consiste en une pompe, un cathéter (ou sonde), une membrane semi-perméable et des microéchantillons permettant le recueil fréquent des dialysats et donc un monitoring répété des concentrations dans le milieu interstitiel (Fig. 1). Les sondes de microdialyse cérébrale sont le plus souvent concentriques. La solution de perfusion (ou perfusat) entre dans la sonde par un conduit interne (situé au milieu de la membrane de microdialyse). L'équilibre avec le milieu extracellulaire se fait quand la solution est au contact de la membrane, et le conduit externe permet un recueil du dialysat.

Les membranes de microdialyse peuvent être en polycarbonate et polyethersulfone ou en cuprophane. En théorie, seules les molécules ayant un poids moléculaire inférieur au seuil (*cut off*) de la membrane peuvent traverser la membrane. Ce seuil varie de 6000 à 100 000 daltons. Cependant, même si le poids moléculaire est inférieur à ce seuil, une captation acceptable (c'est-à-dire, qui permet une mesure dans le dialysat) ne serait possible que lorsqu'il est inférieur à un quart de ce seuil [4]. La zone étudiée par la microdialyse (ou résolution spatiale) est de l'ordre de quelques millimètre cubes.

La vitesse de perfusion de la solution est très faible et peut varier de 0,1 à 5 μL par minute. La vitesse la plus fréquemment utilisée est 0,3 μL par minute. Le volume du liquide collecté dans les microéchantillons (ou dialysat) varie ainsi de 10 à 150 μL selon le délai entre deux recueils, ce qui peut représenter un très faible volume. Ainsi, des techniques très sensibles, comme la spectrophotométrie ou la chromatographie liquide, sont souvent nécessaires pour l'analyse des échantillons. La membrane est habituellement perfusée avec un milieu aqueux proche du liquide céphalorachidien afin d'éviter les mouvements excessifs de molécules autour de la membrane en rapport avec un gradient osmotique fort. La composition de ces milieux est une donnée importante à connaître pour l'interprétation des résultats, car de faibles variations dans la composition en calcium, par exemple, peuvent causer des modifications importantes du glucose et du glutamate interstitiels en relation probablement avec des variations de l'activité neuronale [5,6]. Les solutions commercialisées

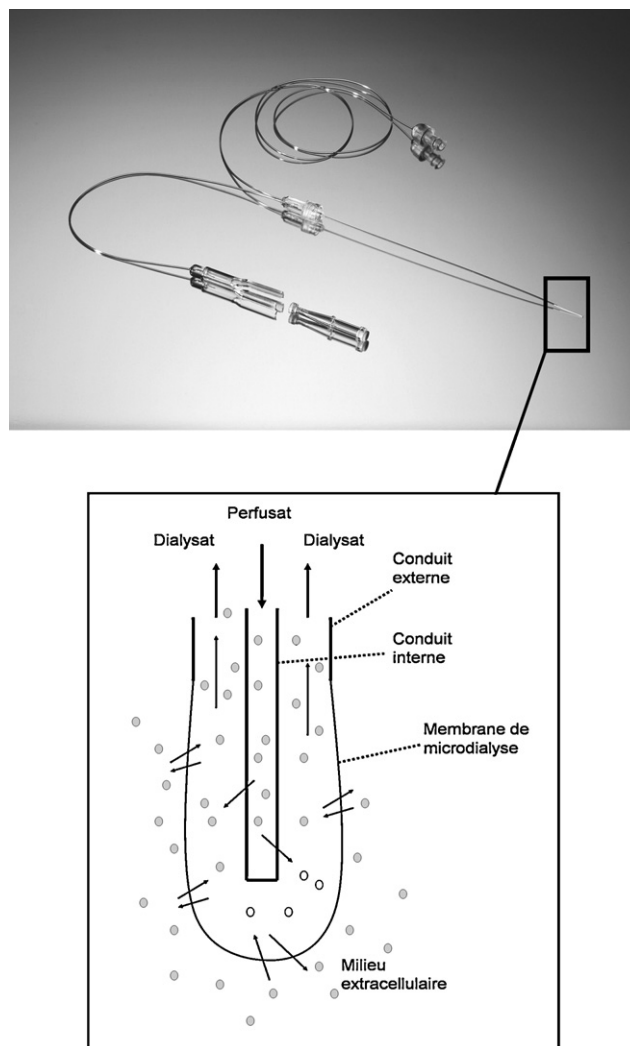


Figure 1 Une sonde de microdialyse cérébrale avec vue en détail de la membrane (photographie de la sonde fournie par CMA microdialysis, Solna, Suède).

sont toutes isotoniques et ont pour objectif de s'approcher des concentrations physiologique du liquide céphalorachidien (Tableau 1). La solution de Ringer (sans lactate) est également utilisable. Pour l'utilisation de sonde à haut seuil (100 000 daltons), le perfusat peut contenir des macromolécules (dextran ou albumine), afin de créer une pression oncotique intramembranaire et prévenir un passage excessif d'eau vers le cerveau.

La concentration du dialysat ne peut représenter l'exacte concentration du milieu extracellulaire, mais plutôt une fraction de celle-ci dépendant principalement du rendement de la membrane. Ce rendement est estimé par le rapport entre les concentrations dans le dialysat et les concentrations dans le milieu extracellulaire (rendement relatif). Il dépend principalement de la longueur de la membrane, du débit de perfusion de la sonde, de la composition du perfusat et de la diffusion des molécules. Ainsi, plus le débit de perfusion de la membrane est élevé, plus le temps de contact du perfusat avec la membrane sera court et plus le rendement sera faible. Au contraire, le rendement de la membrane sera amélioré par des débits de perfusion faibles

Tableau 1 Composition (mmol/L) des principaux liquides de perfusion disponibles pour la microdialyse cérébrale.

| | Sodium | Potassium | Calcium | Magnésium | Chlore |
|-----------------------------------|--------|-----------|---------|-----------|--------|
| LCR artificiel | 148 | 2,7 | 1,2 | 0,9 | 155 |
| Solution de Ringer | 147 | 4 | 2 | 0 | 155 |
| Perfusion CNS (CMA microdialysis) | 147 | 2,7 | 1,2 | 0,85 | 154 |

CNS : système nerveux central ; LCR : liquide céphalorachidien.

au prix d'un plus petit volume de dialysat recueilli. La diffusion des molécules dépend, par ailleurs, directement de la température, du seuil de perméabilité de la membrane et du gradient de concentration. Aux vitesses habituellement utilisés (0,3 μ L par minute) et avec une membrane de 10 mm de longueur, le rendement de la membrane approche les 70 % pour les petites molécules comme le glucose, le lactate et le pyruvate.

Des dommages tissulaires liés à l'insertion de la sonde de microdialyse ont été décrits en relation avec des sondes de diamètre important utilisés initialement [7]. Aujourd'hui, les membranes commercialisées pour l'utilisation humaine ont une longueur de 10 à 30 mm pour un diamètre de 0,6 à 0,9 mm (CMA microdialysis, Solna, Suède). Les dommages induits par leur placement semblent limités à des micro-hémorragies peu importantes. Des études suggèrent que l'implantation « chronique » de sondes cérébrales pourrait conduire à des modifications tissulaires importantes rendant difficile l'interprétation des résultats [8]. Même si les lésions créées par la sonde sont minimales, le caractère invasif de cette méthode doit être pris en compte [9].

Validité de la microdialyse cérébrale

Mesure des neurotransmetteurs

La densité et le type de terminaisons nerveuses sont variables selon les régions du système nerveux central. L'interprétation des mesures de neurotransmetteurs ne pourra donc se faire qu'en connaissant précisément la zone étudiée et après avoir vérifié son positionnement grâce à l'imagerie cérébrale [10]. L'accumulation dans le milieu interstitiel d'acides aminés excitateurs, comme le glutamate ou l'aspartate, pourrait entraîner des lésions secondaires consécutives à une entrée massive de calcium dans les neurones (concept d'excitotoxicité). La validité de la mesure en microdialyse cérébrale des neurotransmetteurs, comme le glutamate, l'aspartate, a été confirmée [11,12]. Cette accumulation est aujourd'hui clairement démontrée en microdialyse pour l'ischémie cérébrale et de traumatisme crânien [13–15]. D'autres neurotransmetteurs, comme la sérotonine ou la noradrénaline, peuvent également être mesurés. L'acide gamma-aminobutyrique, principal neurotransmetteur inhibiteur, a également été dosé de façon très reproductible dans des modèles animaux d'épilepsie et de maladie de Parkinson [16].

Métabolisme énergétique cérébral

Les petites molécules, comme le glucose, le lactate et le pyruvate, peuvent être facilement dosées par la microdialyse.

Le glucose extracellulaire reflète la balance entre les apports et l'utilisation du glucose par les cellules [17]. Des études chez le rat ont permis de démontrer que le glucose cérébral mesuré en microdialyse est un bon marqueur d'ischémie sévère, et qu'il pourrait aider à différencier entre ischémie partielle et complète [18]. En cas d'ischémie complète, le glucose interstitiel est quasi nul, alors qu'en cas d'ischémie incomplète, il est encore détectable [19].

Le rapport lactate–pyruvate extracellulaire reflète l'état d'oxydoréduction intracellulaire qui est en relation étroite avec le fonctionnement mitochondrial [20]. L'utilisation de ce rapport permet de s'affranchir des variations interindividuelles de rendement des membranes de microdialyse observées lors de la mesure d'un seul paramètre. Ce rapport est un marqueur plus sensible pour la détection de l'ischémie que le lactate seul [21]. Sa valeur normale serait inférieure à 20. Ainsi, chez l'homme, en cas d'hypoxie cérébrale sévère (pression tissulaire en oxygène inférieure à 10 mmHg), le profil métabolique retrouvé en microdialyse est une augmentation du lactate, du rapport lactate–pyruvate et une diminution du glucose [22–24].

Glycérol

La dégradation des membranes cellulaires pourrait être le témoin de la gravité d'une agression cérébrale. La faillite énergétique, l'activation des récepteurs au glutamate, l'afflux intracellulaire de calcium et le stress oxydant sont des causes possibles pour la dégradation des membranes. Tous ces phénomènes peuvent, en effet, conduire à l'activation de phospholipases qui, en dégradant les membranes lipidiques, produisent du glycérol.

Des études animales ont permis de montrer que le glycérol est un bon marqueur de l'étendue des lésions ischémiques cérébrales [25,26]. Le glycérol serait un meilleur marqueur que le glutamate pour l'ischémie cérébrale expérimentale [4,25]. Chez l'homme, on retrouve cette augmentation après ischémie focale ou traumatisme crânien grave [27]. Cependant, le glycérol peut également être produit physiologiquement à partir du glucose et pourrait aussi être un substrat énergétique potentiel pour les neurones dans ces mêmes situations [28].

Applications cliniques

La microdialyse fait partie du monitoring multimodal possible chez les patients de neuroréanimation. Couplée à la mesure de la pression intracrânienne, de la pression tissulaire en oxygène, voire à la température cérébrale, elle permet une estimation de l'adéquation entre la demande et les apports métaboliques. L'utilisation chez l'homme impose le respect d'obligations légales (utilisation de

matériels homologués) et des normes de stérilité pour l'utilisation des sondes (usage unique) et du liquide de perfusion.

Ischémie cérébrale

Chez l'homme, au décours d'un accident vasculaire cérébral ischémique, on observe, dans le territoire cérébral correspondant à l'artère occluse, une augmentation massive du glutamate, de l'aspartate, du rapport lactate–pyruvate et du glycérol [29]. Ces perturbations s'aggravent en cas d'hypertension intracrânienne associée [30].

La microdialyse cérébrale permet également le monitoring de l'ischémie cérébrale par vasospasme après hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Sarrafzadeh et al. ont utilisé cette technique dans les jours suivant une HSA, chez 97 patients ayant été opérés d'un anévrisme cérébral [31]. La sonde de microdialyse était placée dans le territoire vascularisé par l'artère clippée, donc à risque important de vasospasme. Les patients ayant présenté un déficit neurologique aigu avaient un profil métabolique de type « ischémique ». De plus, chez 83 % des patients ayant présenté un déficit neurologique retardé, l'apparition d'un profil métabolique ischémique précédait la survenue du vasospasme symptomatique. Ce fait important a été également retrouvé dans une autre étude où l'apparition d'un profil ischémique complet précédait d'en moyenne 11 heures l'apparition d'un vasospasme symptomatique [32]. Ces études suggèrent que les variations du métabolisme énergétique pourraient précéder la symptomatologie ischémique. Cette détection précoce pourrait alors conduire à des gestes thérapeutiques ayant pour objectif d'éviter l'évolution vers la nécrose. L'association entre l'apparition d'un profil ischémique en microdialyse, symptomatologie clinique, devenir du patient et critère radiologique d'ischémie cérébrale était confirmée par la même équipe [33–36]. Toutefois, l'association entre profil « ischémique » et devenir des patients après HSA reste faible et ne permet pas la prédiction fiable de l'évolution vers l'ischémie cérébrale [37]. Cette technique a pu être utilisée pour surveiller l'efficacité de la mise en route d'un traitement contre le vasospasme chez des patients sédatisés (angioplastie, triple H thérapie ou hypothermie) [38–40].

Traumatisme crânien

La détection et le traitement précoce de l'ischémie cérébrale sont les pierres angulaires du traitement des patients présentant un traumatisme crânien sévère. La microdialyse cérébrale a été utilisée afin d'optimiser la pression de perfusion cérébrale et préciser, pour chaque patient, le seuil ischémique cérébral après TC grave [41]. Le placement des sondes de microdialyse dans les zones péricontusionnelles permet l'étude de ces territoires à risque d'évolution vers la nécrose. De même, l'efficacité de la mise en place d'un traitement pourra être jugée par la microdialyse. De nombreuses publications ont souligné l'intérêt de la microdialyse pour le monitoring cérébral post-traumatique [42].

Distribution des substances dans le système nerveux central

Des études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques s'intéressant à la distribution cérébrale d'antibiotiques, comme la vancomycine, la fosfomycine, la rifampicine, la céfotaxime, ou d'antiépileptiques, comme le valproate de sodium, ont été possibles chez l'homme grâce à la microdialyse [43,44].

Voies de recherche possibles

Cette liste n'est bien sûr pas exhaustive, et de nombreuses substances peuvent être dosées in situ par la microdialyse, pour peu que leurs propriétés physicochimiques permettent leur passage au travers de la membrane. Ainsi, des substances endogènes comme le cortisol et le *corticotropin-releasing hormone* (CRH), de cytokines comme l'interleukine-6, interleukine-1 ainsi que des facteurs de croissance comme le *nerve growth factor* (NGF) ont été mesurés en microdialyse [45,46].

L'intégrité de la barrière hématoencéphalique (BHE) pourrait être également explorée en microdialyse. La mise en place de la sonde n'entraînerait qu'une ouverture très transitoire de la BHE (30 minutes) [7]. La mesure, grâce à la microdialyse cérébrale, de substance ne passant normalement pas cette barrière (comme, par exemple, la morphine) pourrait ainsi être le reflet de lésion de la BHE [47,48].

Bien entendu, l'utilisation de la microdialyse n'est pas limitée à l'étude du système nerveux central. Elle a, par exemple, été utilisée pour l'étude du métabolisme énergétique ou de la distribution des substances dans les muscles périphériques, les os, le foie et les voies biliaires, les poumons, les reins ou le cœur [49].

Limites de la microdialyse

La microdialyse cérébrale présente cependant plusieurs limitations importantes : il s'agit d'une méthode invasive dont les complications, même si elles sont exceptionnelles, sont potentielles graves (hémorragie intracérébrale). La vérification d'une hémostase normale et la mise en place de la sonde par un neurochirurgien nous paraissent être des précautions indispensables, permettant d'éviter ces complications.

Ensuite, la microdialyse est un outil de surveillance très local (quelques millimètre cubes de parenchyme cérébral au maximum). Le choix du placement de la sonde est donc primordial et doit être fait dans les territoires vasculaires à risque [50]. Le vasospasme consécutif à une HSA peut n'intéresser que des territoires distaux, la microdialyse occultant alors des événements ischémiques significatifs survenant dans les territoires non monitorés. Par ailleurs, le cathéter et la sonde de microdialyse sont fragiles et le risque de rupture de la fibre n'est pas négligeable chez les patients agités. Sa mise en place (habituellement réalisée par un neurochirurgien) et son utilisation nécessitent des équipes entraînées et sont consommatrices de temps médical et paramédical. De plus, le monitoring métabolique n'est pas réellement continu, mais plutôt séquentiel rythmé par le recueil et l'analyse des échantillons. Enfin, l'impact

de l'utilisation de ce monitoring sur le devenir des patients n'est, à l'heure actuelle, pas encore démontré.

Conclusion

La microdialyse cérébrale ouvre des nouvelles voies dans le monitoring des patients cérébrolésés. L'information métabolique qu'elle fournit au lit du malade reste le véritable témoin des adéquations entre débit et consommation énergétique cérébrale. Elle permet la quantification de l'efficacité métabolique d'éventuels thérapeutiques agissant sur le métabolisme énergétique. De nombreuses publications soulignent son intérêt dans la prise en charge des patients présentant une hémorragie méningée ou un traumatisme crânien grave. Toutefois, et bien que son utilisation se développe, elle n'est encore aujourd'hui utilisée en routine que dans les centres spécialisés du fait de contraintes pratiques importantes.

Remerciements

Thomas Geeraerts bénéficie d'une bourse de la Société française d'anesthésie et de réanimation, ainsi que d'une bourse des Journées d'enseignement postuniversitaire (JEPUI) — Novo Nordisk. Remerciements à CMA Microdialysis pour avoir fourni la photographie présentée dans la figure.

Références

- [1] Bito LZ, Davson H. Local variations in cerebrospinal fluid composition and its relationship to the composition of the extracellular fluid of the cortex. *Exp Neurol* 1966;14: 264–80.
- [2] Bito L, Davson H, Levin E, Murray M, Snider N. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem* 1966;13:1057–67.
- [3] Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Adv Neurol* 1974;5:421–6.
- [4] Hillered L, Vespa PM, Hovda DA. Translational neurochemical research in acute human brain injury: the current status and potential future for cerebral microdialysis. *J Neurotrauma* 2005;22:3–41.
- [5] McNay EC, Sherwin RS. From artificial cerebro-spinal fluid (aCSF) to artificial extracellular fluid (aECF): microdialysis perfusate composition effects on in vivo brain ECF glucose measurements. *J Neurosci Methods* 2004;132:35–43.
- [6] Fibiger HC. Physiological relevance: a fundamental goal of brain microdialysis. Commentary on Di Chiara et al. 'Estimation of in-vivo neurotransmitter release by brain microdialysis: the issue of validity'. *Behav Pharmacol* 1996;7:661–2.
- [7] Benveniste H. Brain microdialysis. *J Neurochem* 1989;52:1667–79.
- [8] Qu Y, Van der Gucht E, Massie A, Vandenbussche E, Vandesande F, Arckens L. In vivo microdialysis in the visual cortex of awake cat. III: histological verification. *Brain Res Brain Res Protoc* 2001;7:52–60.
- [9] Robinson TE, Camp DM. The effects of four days of continuous striatal microdialysis on indices of dopamine and serotonin neurotransmission in rats. *J Neurosci Methods* 1991;40:211–22.
- [10] Bert L, Favale D, Jego G, Greve P, Guilloux JP, Guiard BP, et al. Rapid and precise method to locate microdialysis probe implantation in the rodent brain. *J Neurosci Methods* 2004;140:53–7.
- [11] Sauvinet V, Parrot S, Benturquia N, Bravo-Moraton E, Renaud B, Denoroy L. In vivo simultaneous monitoring of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and L-aspartate using brain microdialysis and capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection: Analytical developments and in vitro/in vivo validations. *Electrophoresis* 2003;24:3187–96.
- [12] Benturquia N, Parrot S, Sauvinet V, Renaud B, Denoroy L. Simultaneous determination of vigabatrin and amino acid neurotransmitters in brain microdialysates by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;806:237–44.
- [13] Hagberg H, Lehmann A, Sandberg M, Nyström B, Jacobson I, Hamberger A. Ischemia-induced shift of inhibitory and excitatory amino acids from intra- to extracellular compartments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:413–9.
- [14] Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989;244:798–800.
- [15] Nilsson P, Hillered L, Ponten U, Ungerstedt U. Changes in cortical extracellular levels of energy-related metabolites and amino acids following concussive brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:631–7.
- [16] During MJ, Ryder KM, Spencer DD. Hippocampal GABA transporter function in temporal-lobe epilepsy. *Nature* 1995;376:174–7.
- [17] Fellows LK, Boutelle MG, Fillenz M. Extracellular brain glucose levels reflect local neuronal activity: a microdialysis study in awake, freely moving rats. *J Neurochem* 1992;59:2141–7.
- [18] Valtysson J, Persson L, Hillered L. Extracellular ischaemia markers in repeated global ischaemia and secondary hypoxaemia monitored by microdialysis in rat brain. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:387–95.
- [19] Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;93:808–14.
- [20] Granholm L, Kaasik AE, Nilsson L, Siesjö BK. The lactate-pyruvate ratios of cerebrospinal fluid of rats and cats related to the lactate-pyruvate, the ATP-ADP, and the phosphocreatine-creatine ratios of brain tissue. *Acta Physiol Scand* 1968;74:398–409.
- [21] Enblad P, Valtysson J, Andersson J, Lilja A, Valind S, Antoni G, et al. Simultaneous intracerebral microdialysis and positron emission tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:637–44.
- [22] Langemann H, Mendelowitsch A, Landolt H, Alessandri B, Gratzl O. Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis. *Clin Neurol Neurosurg* 1995;97:149–55.
- [23] Robertson CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Goodman JC. Metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis. *Neurol Res* 1998;20(Suppl. 1):S91–4.
- [24] Valadka AB, Goodman JC, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Comparison of brain tissue oxygen tension to microdialysis-based measures of cerebral ischemia in fatally head-injured humans. *J Neurotrauma* 1998;15:509–19.
- [25] Frykholm P, Hillered L, Langström B, Persson L, Valtysson J, Watanabe Y, et al. Increase of interstitial glycerol reflects the degree of ischaemic brain damage: a PET and microdialysis study in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:455–61.
- [26] Lewen A, Hillered L. Involvement of reactive oxygen species in membrane phospholipid breakdown and energy perturbation after traumatic brain injury in the rat. *J Neurotrauma* 1998;15:521–30.

- [27] Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:486–91.
- [28] Nguyen NH, Brathe A, Hassel B. Neuronal uptake and metabolism of glycerol and the neuronal expression of mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase. *J Neurochem* 2003;85:831–42.
- [29] Bullock R, Zauner A, Woodward J, Young HF. Massive persistent release of excitatory amino acids following human occlusive stroke. *Stroke* 1995;26(11):2187–9.
- [30] Berger C, Anneck A, Aschoff A, Spranger M, Schwab S. Neurochemical monitoring of fatal middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1999;30:460–3.
- [31] Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med* 2002;30:1062–70.
- [32] Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100:8–15.
- [33] Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg* 2004;100:400–6.
- [34] Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 2004;35:638–43.
- [35] Sarrafzadeh A, Haux D, Sakowitz O, Benndorf G, Herzog H, Kuechler I, et al. Acute focal neurological deficits in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation of clinical course, CT findings, and metabolite abnormalities monitored with bedside microdialysis. *Stroke* 2003;34:1382–8.
- [36] Nilsson OG, Brandt L, Ungerstedt U, Saveland H. Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 1999;45:1176–84.
- [37] Kett-White R, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery* 2002;50:1213–21.
- [38] Shuaib A, Kanthan R, Goplen G, Griebel R, el-Azzouni H, Miyashita H, et al. In-vivo microdialysis study of extracellular glutamate response to temperature variance in subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 1996;67:53–8.
- [39] Hoelper BM, Hofmann E, Sporleder R, Soldner F, Behr R. Transluminal balloon angioplasty improves brain tissue oxygenation and metabolism in severe vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report. *Neurosurgery* 2003;52:970–4.
- [40] Cantais E, Boret H, Carre E, Pernod G. Clinical use of bedside cerebral microdialysis: a review. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:20–8.
- [41] Nordstrom CH, Reinstrup P, Xu W, Gardenfors A, Ungerstedt U. Assessment of the lower limit for cerebral perfusion pressure in severe head injuries by bedside monitoring of regional energy metabolism. *Anesthesiology* 2003;98:809–14.
- [42] Bellander BM, Cantais E, Enblad P, Hutchinson PJ, Nordstrom CH, Robertson CS, et al. Consensus meeting on microdialysis in neurointensive care. *Intensive Care Med* 2004;30:2166–9.
- [43] Lindberger M, Tomson T, Lars S. Microdialysis sampling of carbamazepine, phenytoin and phenobarbital in subcutaneous extracellular fluid and subdural cerebrospinal fluid in humans: an in vitro and in vivo study of adsorption to the sampling device. *Pharmacol Toxicol* 2002;91:158–65.
- [44] Mindermann T, Zimmerli W, Grazi O. Rifampin concentrations in various compartments of the human brain: a novel method for determining drug levels in the cerebral extracellular space. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2626–9.
- [45] Cook CJ. Measuring of extracellular cortisol and corticotropin-releasing hormone in the amygdala using immunosensor coupled microdialysis. *J Neurosci Methods* 2001;110:95–101.
- [46] Winter CD, Pringle AK, Clough GF, Church MK. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain* 2004;127:315–20.
- [47] Ederoth P, Tunblad K, Bouw R, Lundberg CJ, Ungerstedt U, Nordstrom CH, et al. Blood-brain barrier transport of morphine in patients with severe brain trauma. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:427–35.
- [48] Bouw R, Ederoth P, Lundberg J, Ungerstedt U, Nordstrom CH, Hammarlund-Udenaes M. Increased blood-brain barrier permeability of morphine in a patient with severe brain lesions as determined by microdialysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:390–2.
- [49] Plock N, Kloft C. Microdialysis-theoretical background and recent implementation in applied life-sciences. *Eur J Pharm Sci* 2005;25:1–24.
- [50] Saveland H, Nilsson OG, Boris-Moller F, Wieloch T, Brandt L. Intracerebral microdialysis of glutamate and aspartate in two vascular territories after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1996;38:12–9.