

Oxymétrie cérébrale*

Brain oxymetry

A. Ter Minassian · A. Azau · F. Duc

Reçu le 27 août 2012 ; accepté le 17 octobre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le monitoring régional de l'oxymétrie cérébrale fait appel à deux technologies. La spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS), qui est non invasive, permet théoriquement de mesurer la saturation en oxygène de l'hémoglobine du lit vasculaire cérébral (ScO₂). La seconde est la mesure invasive par électrode polarographique de Clark de la pression interstitielle du tissu cérébral (PtiO₂). Malgré des progrès technologiques, la NIRS ne permet pas de mesurer exclusivement la saturation du sang cérébral et son signal est fortement affecté par la saturation du sang extracrânien. La mesure invasive de la PtiO₂ est fiable et a permis d'identifier de fréquents épisodes d'hypoxie tissulaire cérébrale non liée aux déterminants connus du transport cérébral de l'O₂. L'intégration de la mesure de la PtiO₂ au monitoring multimodal invasif a ainsi permis d'identifier une nouvelle entité pathologique impliquée dans l'ischémie cérébrale secondaire.

Mots clés Cerceau · Oxymétrie · Ischémie · Dépression corticale propagée

Abstract Two main technologies have been proposed to monitor cerebral oxymetry. Near infrared spectroscopy (NIRS) is a non invasive device theoretically dedicated to measure cerebral blood oxygen saturation (ScO₂). The second device allows the invasive measurement of interstitial O₂ partial pressure in brain tissue (PtiO₂). Despite improvements in technologies, NIRS does not allow to measure exclusively cerebral blood saturation since NIRS signal is strongly affected by extracranial tissue blood saturation. In contrast, the invasive measurement of PtiO₂ is reliable and

allowed to identify frequent episodic cerebral hypoxic injuries unrelated to known determinants of cerebral O₂ transport. Interestingly, integration of PtiO₂ measurement in multimodal monitoring allowed the identification of a new pathologic entity involved in secondary cerebral ischemic insults.

Keywords Brain · Oxymetry · Ischemia · Cortical spreading depression

Introduction

La prévention de l'ischémie cérébrale en pathologie neurochirurgicale, mais aussi dans certaines situations à risque, telles que le clampage carotidien pour la chirurgie d'endarterectomie carotidienne (CEA) ou la circulation extracorporelle (CEC) en pathologie cardiaque est une préoccupation constante.

Le monitoring hémodynamique systémique, ventilatoire et aussi de la pression intracrânienne et de la pression de perfusion cérébrale est actuellement bien codifié et a fait l'objet de recommandations consensuelles en pathologie neurochirurgicale telles que le traumatisme crânien (TCG) et l'hémorragie sous-arachnoïdiennes graves (HSAG). Ce monitoring associant paramètres systémiques et hémodynamiques cérébraux est conventionnellement dit « multimodal ». Les développements technologiques de ces 20 dernières années ont permis d'y associer le monitoring de paramètres reflétant l'oxygénation cérébrale locale essentiellement par deux méthodes, la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS), qui est une mesure non invasive et la mesure invasive directe de la pression tissulaire cérébrale partielle en oxygène (O₂). La place de ces deux techniques reste mal définie et ne fait l'objet d'aucun consensus pour le monitoring des patients adultes, population qui fait l'objet de cet article. Nous ne traiterons pas ici ni de la néonatalogie ni du monitoring du petit enfant dont les caractéristiques de la boîte crânienne sont différentes. L'analyse de la

A. Ter Minassian (✉) · A. Azau · F. Duc
Centre hospitalier universitaire, 4 rue Larrey,
F-49933 Angers, France
e-mail : arterminassian@chu-angers.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Monitoring des patients cérébrolésés*.

bibliographie de ces cinq dernières années retrouve 75 articles traitant du monitoring de l'oxygénation tissulaire cérébrale chez l'adulte. Ils peuvent être regroupés en trois grandes catégories. La première concerne le monitoring de l'oxygénation cérébrale peropératoire, essentiellement lors de la CEA et de la CEC ; la seconde regroupe le dépistage des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique du TCG et le monitoring de l'HSA ; et la troisième constitue la partie émergente de l'indication de ce monitoring puisqu'il concerne la recherche dans le dépistage et le traitement d'une nouvelle entité physiopathologique en pathologies humaines ischémique et traumatique.

Monitoring peropératoire de l'oxygénation cérébrale par NIRS

Dans cette indication, le monitoring fait appel à la NIRS non invasive. Le principe général repose sur le fait que le spectre d'absorption lumineuse de l'hémoglobine (Hb) dans la bande de fréquence des 650 nm à 1000 nm dépend de son état d'oxygénation [1]. Des émetteurs et capteurs de nombre et de géométrie variables sont positionnés sur le scalp, généralement sur la région frontale. Compte tenu du fait que le compartiment artériel cérébral représente 30 % du volume sanguin cérébral, l'information obtenue reflète théoriquement et principalement mais non exclusivement, l'état de l'oxygénation veineuse cérébrale. De plus, la dispersion du rayonnement infrarouge au travers des différentes interfaces du scalp au cerveau a donné lieu à des modélisations complexes afin d'ajuster la géométrie des systèmes optiques ainsi que la distance entre émetteur et récepteur qui paraissait critique dans l'estimation de l'absorption de l'Hb du tissu cérébral par rapport aux autres tissus traversés. Enfin, la plupart des appareils disponibles à moindre coût sont des appareils à émission continue ne comportant pas d'amplification photonique. Ils permettent théoriquement de mesurer des variations relatives des concentrations tissulaires cérébrales d'HbO₂, d'HbH et d'Hb et de calculer une saturation globale en O₂ (ScO₂). Si les appareillages multicanaux complexes, très onéreux, comportant l'amplification photonique, ont permis de réaliser de véritables cartographies fonctionnelles cérébrales selon le même principe que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [2-4], il faut souligner que ces images sont le plus souvent statistiques, obtenues à l'échelle d'un groupe et que l'interprétation à l'échelon individuel reste limitée du fait de la variabilité de la morphologie ainsi que de l'épaisseur de la boîte crânienne [5]. Ces limitations reconnues des appareillages les plus sophistiqués ne peuvent que s'appliquer aux appareils moins complexes préconisés pour le monitoring, indication dans laquelle l'information recherchée se situe par définition à l'échelon individuel.

L'intérêt théorique du monitoring de l'oxymétrie cérébrale par NIRS lors de la CEC tient au fait que cette mesure, contrairement à celle de la SpO₂, n'est pas affectée par l'absence de pulsatilité de la circulation lors de la CEC, et qu'elle doit permettre de dépister une malposition des canules affectant la perfusion encéphalique. Dans cette indication, que l'information donnée par la NIRS reflète préférentiellement, l'oxygénation tissulaire cérébrale ou celle du territoire musculocutané encéphalique importe peu, puisqu'une malposition des canules affectera l'un et l'autre territoire. De façon notable, et contrairement à ce qui est parfois rapporté [6], il n'existe pas de démonstration formelle de la capacité de la NIRS à mesurer exclusivement l'oxygénation tissulaire cérébrale chez l'adulte. Cette validation face à la méthode de référence au bloc opératoire et en réanimation qu'est la mesure de la saturation veineuse jugulaire interne (SvjO₂) n'a été effectuée, à notre connaissance, que dans une population pédiatrique [7,8]. Les études confrontant ScO₂ par NIRS et SvjO₂ lors de manœuvres d'hypoxie graduée [9] ne constituent pas à nos yeux une validation de la méthode puisque, bien évidemment, l'hypoxie concerne l'ensemble des compartiments tissulaires. L'analyse des études présentées comme validant l'oxymétrie cérébrale par NIRS lors de la CEA révèle parfois quelques approximations. En effet, le clampage carotidien lors de la CEA est d'abord effectué sur la carotide primitive afin d'apprécier la tolérance clinique ou paraclinique et de mesurer la pression résiduelle en carotidien interne. Ainsi, l'exclusion du territoire carotidien externe peut contribuer aux diminutions observées de la saturation mesurée par NIRS. À de rares exceptions près [10], le terme de clampage carotidien « interne » est improprement utilisé pour citer des études de validation [11], alors que rien dans la méthodologie de ces études ne précise que la carotide interne et non la carotide primitive n'ait été clampée [12,13]. Enfin, Hirofumi et al. ont trouvé une corrélation entre la différence interhémisphérique de ScO₂ et la différence de fréquence électroencéphalographique (EEG) [13], ce qui peut apparaître comme un argument de poids dans la validation de la NIRS. Malheureusement, la corrélation de Spearman rapportée par ces auteurs paraît due à un unique « outlier » et n'atteint de toute façon pas la significativité statistique ($r = 0,133$, $N = 19$).

Les valeurs critiques de ScO₂ rapportées dans la littérature lors du clampage carotidien vont de 49 à 51 % et les valeurs de diminution relative à l'état de base de 13 à 19 % [10,12-14]. Cependant, la méconnaissance de la contribution des territoires échantillonnés explique la mauvaise sensibilité (30 à 44 %) de la NIRS dans la détection de l'ischémie cérébrale clinique lors de l'endartériectomie carotidienne ainsi que sa faible valeur prédictive positive d'ischémie cérébrale (33 %) [12,14,15]. Une étude cependant retrouve une sensibilité et une spécificité satisfaisante dans un large échantillon de patients [10]. Ces auteurs ont pratiqué un

clampage séquentiel de la carotide externe puis de la carotide interne de façon à apprécier la diminution de ScO_2 attribuable au seul clampage carotidien interne. Se donnant comme critère d'ischémie cérébrale une vélocité Doppler transcrânienne $< 40 \%$ par rapport à l'état de base ou une altération EEG, ces auteurs ont identifié un seuil critique de 13% de diminution de SCO_2 avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 93% . Ces résultats, confrontés à ceux obtenus lors du clampage d'emblée de la carotide primitive, illustrent de façon exemplaire la contamination du signal de la NIRS par le territoire carotidien externe.

Cette contamination du signal par les tissus extracrâniens de trois appareils utilisant des trajectoires photoniques différentes a récemment été quantifiée : la diminution de ScO_2 lors de la compression circonférentielle du scalp va de 7% pour le système le plus sophistiqué à 17% avec une large déviation standard de 5 à 10% [16]. Au vu de ces résultats, on peut se demander pourquoi il n'a jamais été procédé à une démonstration expérimentale formelle de la validité de la mesure de la SCO_2 en dehors d'un modèle de porcelet nouveau-né hypoxique, modèle choisi de plus pour la finesse de son crâne n'interférant pas avec la mesure faite par la NIRS [17].

Il n'est donc pas étonnant que les résultats obtenus lors du monitoring peropératoire, dans des situations où le territoire carotidien externe ne peut être contrôlé, soient parfois inconsistants et souvent discutables. Résultats inconsistants : Siepe et al. ont comparé deux régimes de pression de perfusion lors de la CEC et montré qu'un régime de perfusion élevé éradiquait les troubles cognitifs et le delirium postopératoire et abaissait significativement les lactates [18]. Pourtant il n'était retrouvé aucune différence en termes de ScO_2 entre les deux groupes.

Résultats discutables : une étude récente portant sur 1178 patients retrouvait qu'une $\text{ScO}_2 < 50 \%$ en préopératoire était un marqueur indépendant de mortalité en chirurgie cardiaque [19]. La méthodologie statistique paraissait appropriée à la démonstration, mais s'agissait-il de la ScO_2 ou de la saturation veineuse du territoire musculocutané encéphalique ? Il en va de même pour une étude cherchant à identifier les facteurs prédictifs préopératoire de ScO_2 [20], pour une autre retrouvant une diminution de la ScO_2 non corrélée à la SpO_2 lors de la chirurgie thoracique avec exclusion pulmonaire [21], ou encore pour celle montrant que la noradrénaline chez le volontaire sain affecte l'oxygénation cérébrale [22]. Dans notre propre étude sur la NIRS, nous avons montré que selon la méthode utilisée pour augmenter le débit sanguin cérébral, à savoir l'hypercapnie ou l'hypertension par perfusion de noradrénaline, il était possible d'observer des variations opposées de ScO_2 [23]. Nous avons attribué la diminution de ScO_2 sous noradrénaline à la vasoconstriction du territoire carotidien externe.

Enfin, la ScO_2 (726 échantillons chez 36 patients) a été comparée à la SvjO_2 . Malgré la corrélation significative obtenue ($p < 0,0001$), le test de Bland et Altman révélait l'inconsistance clinique de la relation entre les deux valeurs, les limites de l'agrément allant de -38 à $+24 \%$ [24]. Ces résultats apparaissaient de plus biaisés. En effet, dans cette étude, la différence entre les deux méthodes était représentée face à la moyenne des deux et non contre la SvjO_2 , comme cela aurait dû être le cas puisque la SvjO_2 est la méthode de référence de la mesure de l'oxygénation cérébrale.

Monitoring du TCG et de l'HSA grave

Dans ces indications où le monitoring de la pression intracrânienne est requis, la mesure de l'oxygénation cérébrale se fait préférentiellement par la mesure invasive de la pression tissulaire cérébrale en O_2 (PtiO_2). Le principe physique est celui de l'électrode de Clark où le courant généré dans une solution électrolytique est proportionnel à la concentration en O_2 .

La PtiO_2 reflète l'état d'équilibre dynamique locale, de l'ordre de quelques mm^3 , entre la consommation tissulaire cérébrale en O_2 et les processus de convection vasculaire et de diffusion tissulaire qui peuvent être diversement affectés en pathologie par la présence de contusions, d'œdème ou d'hématome. Comme le capteur de pression intracrânienne, l'électrode de PtiO_2 est généralement implantée dans le lobe frontal de l'hémisphère mineur en zone saine ou en zone périlésionnelle.

Après implantation, il est nécessaire de respecter un temps d'équilibration de deux heures, la valeur de la PtiO_2 dans la substance blanche saine du sujet éveillé est de $23 \pm 7 \text{ mmHg}$ [25]. Le seuil ischémique qui peut être retenu est de 10 mmHg . Les mesures combinées de la PvO_2 et de la PtiO_2 montrent que l'analyse du coefficient d'extraction cérébrale globale en O_2 sous-estime l'hypoxie tissulaire due à la limitation de la diffusion de l' O_2 en zone contuse et œdémateuse [26]. Ainsi, malgré le caractère local de la mesure, la PtiO_2 apporte une information complémentaire par rapport aux données du monitoring de la SvjO_2 . Le monitoring de la PtiO_2 a permis de confirmer qu'une pression de perfusion cérébrale $< 60 \text{ mmHg}$ est associée à un plus grand risque d'hypoxie cérébrale chez le TCG [27]. L'impact de ce monitoring et celui de la correction de la PtiO_2 sur le devenir des TCG sont diversement appréciés [28,29]. Cependant, l'intérêt clinique de ce monitoring peut paraître de portée limitée au vu de certains résultats de la littérature. Ainsi, une plus forte augmentation de la PtiO_2 à l'hyperoxie chez les TCG est associée à un plus mauvais devenir [30] ; les épisodes d'hypoxie cérébrale lors des transports intrahospitaliers sont dus à la diminution du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [31], ce même rapport étant un déterminant de la PtiO_2 en réanimation

[32] ; en cas d'altération de l'autorégulation chez le TCG, l'augmentation de la pression intracrânienne générée par l'hypertension artérielle précède la diminution de la P_{tiO_2} [33] ; ou encore l'hyperthermie n'affecte pas la P_{tiO_2} chez le TCG [34] ; et enfin une P_{tiO_2} à 0 pendant plus de 30 minutes ne répondant pas à l'hyperoxie indique un probable état de mort encéphalique [35].

À coté de ces résultats anecdotiques, il a été observé de façon récurrente que, chez le TCG, des épisodes d'hypoxie tissulaire cérébrale apparaissent de façon indépendante des modifications de pression de perfusion cérébrale ou des paramètres ventilatoires, y compris dans le tissu cérébral paraissant sain [27,36,37]. De façon intéressante, ces observations sont consistantes avec le fait que l'élévation de biomarqueurs sériques précède les épisodes d'hypoxie cérébrale. Notamment, l'augmentation de l'énolase neuronale spécifique (NSE) est prédictive des épisodes d'hypoxie tissulaire cérébrale modérée (< 20 mmHg) et sévère (< 15 mmHg) avec une spécificité de 90 % [38]. Ces résultats suggèrent qu'un processus pathologique cérébral local pourrait être à l'origine de ces épisodes d'hypoxie.

Hypoxie tissulaire cérébrale et dépression corticale propagée

La dépression corticale propagée (CSD) a été décrite pour la première fois en 1944 par le physiologiste Leao cherchant à mettre au point un modèle d'épilepsie chez le rongeur. Cette dépression est caractérisée par une vague de dépolarisation neuronale et astrocytaire de propagation lente (quelques mm par mn). On a longtemps considéré que la CSD ne pouvait exister que dans les espèces où le cerveau n'est pas gyrifié, avant qu'elle ne soit décrite chez l'homme comme responsable de l'aura et des déficits focaux lors de la crise migraineuse. Lorsqu'une onde de dépression traverse le tissu cérébral sain, cette vague de dépolarisation s'accompagne d'une augmentation très importante du métabolisme et du débit sanguin cérébral local nécessaire à la restauration des gradients ioniques [39-41]. Expérimentalement, la CSD peut être déclenchée par de nombreux facteurs : application corticale de potassium hypertonique, d'ouabaine, percussion tissulaire, hypoxie ou ischémie cérébrale. De façon remarquable, une onde de CSD traversant un tissu cérébral sain ne s'accompagne d'aucune lésion histologique [42]. Il en va autrement lorsqu'une vague de CSD généré dans un foyer ischémique traverse la zone de « pénombre » qui lui est périphérique. Dans ce cas, la phase d'hyperperfusion est abolie et ceci précipite la défaillance énergétique. Ainsi, expérimentalement, chaque vague de CSD traversant la pénombre ischémique augmente de 20 % la taille de l'infarctus [43,44]. La CSD a longtemps été considérée comme un phénomène

de laboratoire n'ayant pas de réelle pertinence clinique en dehors de l'infarctus cérébral.

À notre connaissance, c'est à Strong et al. [45] que revient le mérite d'avoir pour la première fois décrit les ondes de CSD au décours du TCG chez l'homme. Le dépistage de ces vagues de dépolarisation nécessite pour le moment un monitoring multimodal invasif lourd comprenant outre le monitoring classique, la pose d'électrodes corticales couplées à des sondes laser Doppler et à la mesure de la P_{tiO_2} . Ce monitoring permet de quantifier les ondes de CSD, de mesurer leur vitesse de propagation, d'apprécier la qualité du couplage neurovasculaire ainsi que sa répercussion sur l'oxygénation cérébrale locale.

Le regroupement de plusieurs centres pour l'étude coopérative de la dépolarisation au décours de l'agression cérébrale (COSBID) a permis d'atteindre la masse critique nécessaire à l'étude de la CSD et de voir ses conséquences dans l'accident vasculaire cérébral, le TCG et l'HSA [46-55]. La CSD apparaît déjà comme un prédicteur indépendant du TCG [51]. La possibilité d'inhiber la CSD par les antagonistes N-méthyl-D-aspartate comme la kétamine [56,57] et de monitorer ces ondes par l'EEG de surface [58] offre de nouvelles perspectives thérapeutiques qui sont en cours d'évaluation.

Conclusion

Le monitoring invasif de la P_{tiO_2} apparaît comme la seule mesure fiable de l'oxygénation cérébrale locale. Si l'information apportée peut paraître redondante avec les autres paramètres du monitoring multimodal, elle a permis d'attirer l'attention sur la fréquence des épisodes récurrents d'hypoxie tissulaire cérébrale non explicable par aucune des variables monitorées. L'intégration de la P_{tiO_2} dans un système de mesure permettant d'apprécier le couplage neurovasculaire a permis de mettre en évidence la fréquence de la CSD et son retentissement sur l'oxygénation cérébrale. La possibilité d'inhiber la CSD offre une nouvelle opportunité thérapeutique en neuroréanimation.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Ferrari M, Quaresima V (2012) A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage* 63:921-35
2. Sato Y, Oishi M, Fukuda M, et al (2012) Hemodynamic and electrophysiological connectivity in the language system: Simultaneous near-infrared spectroscopy and electrocorticography recordings during cortical stimulation. *Brain Lang* 123:64-7

3. Sato Y, Uzuka T, Aoki H, et al (2012) Near infrared spectroscopic study and the Wada test for presurgical evaluation of expressive and receptive language functions in glioma patients: With a case report of dissociated language functions. *Neuroscience Letters* 510:104–9
4. McIntosh MA, Shahani U, Boulton RG, et al (2010) Absolute quantification of oxygenated hemoglobin within the visual cortex with functional near infrared spectroscopy (fNIRS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:4856–60
5. Haussinger FB, Heinzel S, Hahn T, et al (2011) Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS One* 6:e26377
6. Booth EA, Dukatz C, Ausman J, et al (2010) Cerebral and somatic venous oximetry in adults and infants. *Surg Neurol Int* 1:75
7. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D, Berger F, et al (2000) Comparison of regional transcranial oximetry with NIRS and jugular venous bulb oxygen saturation. *Biomed Tech (Berl)* 45:328–32
8. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, et al (2008) Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 18:160–6
9. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, et al (2000) Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 16:191–9
10. Al-Rawi PG, Kirkpatrick PJ (2006) Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* 37:2720–5
11. Stoneham MD, Lodi O, de Beer TC, et al (2008) Increased oxygen administration improves cerebral oxygenation in patients undergoing awake carotid surgery. *Anesth Analg* 107:1670–5
12. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, et al (2005) A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J Clin Anesth* 17:426–30
13. Hirofumi O, Otone E, Hiroshi I, et al (2003) The effectiveness of regional cerebral oxygen saturation monitoring using near-infrared spectroscopy in carotid endarterectomy. *J Clin Neurosci* 10:79–83
14. Samra SK, Dy EA, Welch K, et al (2000) Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 93:964–70
15. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C, et al (2004) Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27:646–50
16. Davie SN, Grocott HP (2012) Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 116:834–40
17. Kurth CD, Levy WJ, McCann J (2002) Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:335–41
18. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al (2011) Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 40:200–7
19. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, et al (2011) Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 114:58–69
20. Baikoussis NG, Karanikolas M, Siminelakis S, et al (2010) Baseline cerebral oximetry values in cardiac and vascular surgery patients: a prospective observational study. *J Cardiothorac Surg* 5:41
21. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, et al (2008) Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth* 101:870–5
22. Brassard P, Seifert T, Secher NH (2009) Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *Br J Anaesth* 102:800–5
23. Ter Minassian A, Poirier N, Pierrot M, et al (1999) Correlation between cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy and jugular oxygen saturation in patients with severe closed head injury. *Anesthesiology* 91:985–90
24. Jeong H, Jeong S, Lim HJ, et al (2012) Cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy and jugular venous bulb oxygen saturation during arthroscopic shoulder surgery in beach chair position under sevoflurane-nitrous oxide or propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 116:1047–56
25. Pennings FA, Schuurman PR, van den MP, et al (2008) Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery: the assessment of normal values. *J Neurotrauma* 25:1173–7
26. Menon DK, Coles JP, Gupta AK, et al (2004) Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 32:1384–90
27. Chang JJ, Youn TS, Benson D, et al (2009) Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med* 37:283–90
28. Martini RP, Deem S, Yanez ND, et al (2009) Management guided by brain tissue oxygen monitoring and outcome following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 111:644–9
29. Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, et al (2010) Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 113:571–80
30. Figaji AA, Zwane E, Graham FA, et al (2010) The effect of increased inspired fraction of oxygen on brain tissue oxygen tension in children with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 12:430–7
31. Swanson EW, Mascitelli J, Stiefel M, et al (2010) Patient transport and brain oxygen in comatose patients. *Neurosurgery* 66:925–31
32. Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M, et al (2008) The role of lung function in brain tissue oxygenation following traumatic brain injury. *J Neurosurg* 108:59–65
33. Budohoski KP, Zweifel C, Kasprowitz M, et al (2012) What comes first? The dynamics of cerebral oxygenation and blood flow in response to changes in arterial pressure and intracranial pressure after head injury. *Br J Anaesth* 108:89–99
34. Spiotta AM, Stiefel MF, Heuer GG, et al (2008) Brain hyperthermia after traumatic brain injury does not reduce brain oxygen. *Neurosurgery* 62:864–72
35. Smith ML, Counelis GJ, Maloney-Wilensky E, et al (2007) Brain tissue oxygen tension in clinical brain death: a case series. *Neurol Res* 29:755–9
36. Longhi L, Pagan F, Valeriani V, et al (2007) Monitoring brain tissue oxygen tension in brain-injured patients reveals hypoxic episodes in normal-appearing and in peri-focal tissue. *Intensive Care Med* 33:2136–42
37. Oddo M, Levine JM, Mackenzie L, et al (2011) Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery* 69:1037–45
38. Stein DM, Lindell AL, Muddock KR, et al (2012) Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 29:1140–9
39. Somjen GG (2001) Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 81:1065–96
40. Mayevsky A, Weiss HR (1991) Cerebral blood flow and oxygen consumption in cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 11:829–36

41. 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
42. Nedergaard M, Hansen AJ (1988) Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res* 449:395–8
43. Mies G, Iijima T, Hossmann KA (1993) Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat. *Neuroreport* 4:709–11
44. 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
45. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al (2002) Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33:2738–43
46. Bosche B, Graf R, Ernestus RI, et al (2010) Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol* 67:607–17
47. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, et al (2008) Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 63:720–8
48. Dreier JP, Major S, Manning A, et al (2009) Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 132:1866–81
49. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, et al (2006) Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 129:3224–37
50. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, et al (2006) Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 129:778–90
51. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, et al (2011) Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 10:1058–64
52. Hartings JA, Strong AJ, Fabricius M, et al (2009) Spreading depolarizations and late secondary insults after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 26:1857–66
53. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, et al (2011) Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:17–35
54. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, et al (2010) Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 133:1994–2006
55. Strong AJ, Macdonald RL (2012) Cortical spreading ischemia in the absence of proximal vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: evidence for a dual mechanism of delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 32:201–2
56. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, et al (2012) Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain* 135:2390–8
57. Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, et al (2009) Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke* 40:e519–e522
58. Drenckhahn C, Winkler MK, Major S, et al (2012) Correlates of spreading depolarization in human scalp electroencephalography. *Brain* 135:853–68