LES MARQUEURS DE LA SOUFFRANCE TISSULAIRE CÉRÉBRALE DE DEMAIN

**Stein Silva, Ségolène Mrozek, Mohamed Srairi, Aymeric Luzi,
Olivier Fourcade, Thomas Geeraerts**

Pôle Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Equipe d'accueil « Modélisation de l'agression tissulaire et nociceptive », Université Paul Sabatier, Toulouse, France. E-mail : geeraerts.t@chu-toulouse.fr

INTRODUCTION

La quantification de la souffrance tissulaire cérébrale est d'un intérêt majeur pour permettre un pronostic fiable et guider les thérapeutiques, mais aussi pour progresser dans la compréhension de la physiopathologie de la mort cellulaire survenant après agression cérébrale. Si une grande partie de l'ischémie cérébrale est liée à une baisse de la pression de perfusion cérébrale, une partie non négligeable survient alors même que la pression de perfusion cérébrale est optimisée. Des altérations de la diffusion de l'oxygène ou de son utilisation participent très probablement à la survenue de ces ischémies et pourraient être des témoins précoces de la souffrance tissulaire. De même le concept d'excito-toxicité suggère que la libération massive de neurotransmetteurs peut aggraver les lésions cérébrales, même si la perfusion cérébrale est rétablie. S'il est toujours difficile de prédire l'avenir, il est probable que les outils s'intéressant à l'oxygénation cérébrale et à l'inadéquation du débit sanguin cérébral comme témoin de la souffrance ischémique vont probablement gagner en intérêt. Une partie de ces outils est aujourd'hui disponible au lit du patient.

1. BIOMARQUEURS ET SOUFFRANCE CÉRÉBRALE

Un chapitre spécifique de cet ouvrage « Biomarqueurs et cerveau » traite en détail de l'intérêt des biomarqueurs dans le dépistage et la quantification de la souffrance tissulaire cérébrale. Nous invitons les lecteurs à s'y rapporter. Nous rappelons seulement ici que du fait de la présence de la barrière hémato-encéphalique, les dosages plasmatiques des biomarqueurs se heurtent pour l'instant à des performances relativement faibles pour le diagnostic précis des lésions cérébrales. La « troponine du cerveau » n'a ainsi pas encore été découverte, même si certaines données récentes paraissent prometteuses.

2. MARQUEURS DE L'OXYGÉNATION CÉRÉBRALE AU LIT DU PATIENT

Il existe stricto sensu trois techniques de monitoring de l'oxygénation cérébrale : globale avec la saturation veineuse jugulaire en oxygène (Sv_jO_2), régionale avec la pression tissulaire cérébrale en oxygène ($P_{ti}O_2$) et la spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS pour near infrared spectroscopy en anglais). Leur but est de rechercher l'adéquation des apports et des besoins d'oxygène afin de diagnostiquer précocement l'ischémie cérébrale. Ces techniques de monitoring local ou régional de l'oxygénation cérébrale permettraient de diagnostiquer précocement des épisodes d'ischémie cérébrale à pression de perfusion cérébrale (PPC) et/ou pression intracrânienne (PIC) normale(s) qui peuvent être méconnus dans près de 10 % des cas [1].

2.1. NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY OU NIRS

Le NIRS est une méthode non invasive, de suivi en temps réel de l'oxygénation cérébrale locale, au lit du malade. Les ondes proches de l'infrarouge passent la peau et l'os et peuvent pénétrer dans le parenchyme cérébral sur quelques centimètres de profondeur. Leur absorption est différente pour l'hémoglobine réduite (c'est-à-dire non liée à l'oxygène) et l'oxyhémoglobine [2]. La quantification de l'atténuation des ondes permet d'estimer le contenu en oxygène de l'hémoglobine cérébrale, et le taux d'hémoglobine dans la région étudiée. Les paramètres dérivés du NIRS sont l'index d'oxygénation tissulaire (TOI pour tissue oxygenation index correspondant au ratio d'oxyhémoglobine tissulaire) et l'index total d'hémoglobine (THI pour total hemoglobin index). Il a été montré que le TOI reflète le débit sanguin et que le THI reflète le volume sanguin [3]. Le NIRS a été utilisé récemment pour étudier l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC) après hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) ou traumatisme crânien (TC) grave [4, 5]. Le NIRS permet également d'estimer le DSC par le principe de Fick et mesure de l'absorption par le vert d'indocyanine. De plus, en théorie l'estimation de la différence artério-veineuse en oxygène ($DAVO_2$) est possible en utilisant la dérivée seconde du NIRS [6, 7]. On peut ainsi estimer la consommation en oxygène du cerveau ($CMRO_2$) dans la zone étudiée ce qui semble d'un très grand intérêt. Cette technique présente toutefois certaines limites : imprécision de la mesure en cas d'œdème cérébral majeur, contamination par des mesures extra-crâniennes et nécessite encore des études de validation.

2.2. $P_{ti}O_2$

La pression tissulaire en oxygène ($P_{ti}O_2$) reflète l'apport et la diffusion de l'oxygène dans le milieu interstitiel. Les sondes sont habituellement composées d'une électrode polarographique de Clark (la diffusion des molécules d'oxygène, à travers une membrane dans une solution électrolytique, crée un courant électrique). La mesure peut être corrigée en fonction de la température cérébrale. Cette mesure invasive peut être faite dans le cortex et la substance blanche et nécessite une mise en place précise. Les valeurs normales avec le système Licox™ sont pour la substance blanche de 25 à 30 mmHg, et un peu plus haute pour le cortex [8, 9].

Le seuil de $P_{ti}O_2$ correspondant à une hypoxie tissulaire reste encore discuté. Le seuil ischémique critique paraît être aux alentours autour de 15 à 20 mmHg [10]. La survenue de lésions ischémiques est aussi associée à la durée

des épisodes d'hypoxie tissulaire. La durée passée en dessous du seuil hypoxique semble être un facteur déterminant pour l'apparition de dégâts irréversibles. Van den Brink et al. ont proposé chez les traumatisés crâniens, des seuils ischémiques différents en fonction de leur durée : < 5 mmHg pendant 30 min, < 10 mmHg pendant 1 h 45 min ou < 15 mmHg pendant 4 h [11]. Ces seuils ne sont pas validés dans le vasospasme survenant après rupture d'anévrisme.

La meilleure position de la PtiO₂ (à proximité d'une zone contuse ou en zone saine) est source de débat. Placée dans une zone de tissu sain, la PtiO₂ est corrélée à la SvjO₂ [12].

La PtiO₂ est corrélée au DSC local, à la PPC, à la PaO₂. La réactivité à l'hyperoxie est souvent observée. En effet, l'augmentation de la FiO₂ est caractérisée par une augmentation de la PtiO₂. Cette forte réactivité à l'oxygène pourrait témoigner d'une perte de l'autorégulation cérébrale [13].

La PtiO₂ trouve son intérêt dans la prévention de l'ischémie cérébrale à PPC normale. Elle peut être utilisée dans la détermination d'un objectif de PPC optimale [14] c'est-à-dire la PPC minimale pour laquelle la PtiO₂ est au-dessus du seuil ischémique. Cette stratégie permettrait un traitement adapté non seulement à chaque patient mais également à l'évolution du même patient au cours de son évolution. Dans une étude rétrospective non randomisée, Narotam a comparé le pronostic (en termes de survie et de devenir neurologique à 6 mois) des TC graves avant et après l'introduction d'un protocole incluant la PtiO₂ (avec un objectif supérieur à 20 mmHg) et a montré une amélioration du pronostic comparativement au protocole basé sur PIC/PPC (groupe contrôle historique) [15]. Dans une étude de méthodologie similaire, Spiotta et al. retrouvent des résultats comparables [15, 16]. Le caractère rétrospectif et non randomisé ainsi que l'amélioration générale de la qualité des soins et de la spécialisation des unités de neuro-réanimation ne permettent cependant pas encore de conclure définitivement sur l'intérêt de la PtiO₂ pour guider la réanimation des cérébrolésés.

3. IMAGERIE CÉRÉBRALE POUR LA DÉTECTION DE LA SOUF-FRANCETISSULAIRE CÉRÉBRALE

3.1. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS

La tomодensitométrie d'émission de positons (TEP) permet d'étudier le devenir in vivo de différentes molécules biologiques artificiellement marquées. Ce marquage est réalisé à l'aide d'éléments radioactifs émetteurs de positons, générés à l'aide d'un accélérateur de particules (cyclotron). Le traceur ainsi obtenu peut être administré au sujet par voie intraveineuse ou par inhalation. Instable, il émet de positons qui vont interagir avec des électrons présents dans leur environnement immédiat. Cette rencontre est à l'origine d'une réaction d'annihilation et l'énergie de masse des deux particules de matière (électron) et d'antimatière (positon) se transforme pour donner deux photons d'énergie 511 KeV émis dans deux directions opposées (180°). Ces photons de haute énergie quittent l'organisme et sont détectés par une couronne de cristaux à scintillation, reliée à un système photomultiplicateur permettant de reconstruire ces données sous la forme d'images tridimensionnelles représentant la concentration locale de la molécule injectée et de ses métabolites.

En appliquant ce principe, l'évaluation quantitative du métabolisme de l'oxygène au niveau cérébral est possible par en TEP grâce à un triple mar-

quage à l'oxygène 15 (injection intraveineuse d' H_2O^{15} et inhalation d' O^{15} et de CO^{15}). L'analyse des cartes obtenues à partir du marquage en H_2O^{15} permet la quantification du DSC. Par ailleurs, l'analyse comparative de l'utilisation de ces différents traceurs par le cerveau permet de mesurer l'extraction cérébrale en oxygène (OEF). A partir de là, la consommation cérébrale en O_2 (CMRO_2) peut être calculée comme le produit de l'OEF, du DSC et du contenu artériel en oxygène pour définir les zones de pénombre et d'ischémie constituée [17, 18].

Grâce au radio traceur 18F-fluoromisonidazole (^{18}F -FMiso), composé nitroimidazolé, un marquage des cellules hypoxiques est possible. Ce radio traceur, émetteur bêta-plus, après être entré de manière passive dans la cellule hypoxique est métabolisé par des enzymes nitroréductases. En conditions normoxiques, la molécule mère est régénérée par réoxydation. En condition d'hypoxie la réoxydation n'a pas lieu et le radio pharmaceutique subit une réduction supplémentaire. Le métabolite résultant est alors « trappé » dans le milieu intracellulaire. Ce trapping est toutefois dépendant d'un métabolisme actif raison pour laquelle les tissus nécrotiques ne sont pas radio marqués.

La technique a été largement éprouvée dans de nombreuses études cliniques et précliniques ayant permis la caractérisation de la zone de pénombre ischémique dans les suites d'un infarctus cérébral ou d'une hémorragie sous arachnoïdienne [19-23]. Le ^{18}F -FMiso a aussi été utilisé pour cartographier le tissu hypoxique dans des modèles animaux d'ischémie myocardique [24] et dans différentes tumeurs chez l'homme. De nombreuses études humaines et animales ont permis d'établir le ^{18}F -FMiso comme référence dans l'étude de la zone de « pénombre » associée à l'infarctus cérébral [19, 21-23, 25-26]. Ce radio traceur a également été utilisé dans la caractérisation de l'hypoxie cérébrale consécutive aux hémorragies méningées [22] mais jamais dans le cadre des traumatismes crâniens.

Enfin, il est important de noter que la TEP permet l'utilisation concomitante d'autres marqueurs radioactifs capables d'apporter un marquage métabolique et de donner accès à une visualisation directe de la perte neuronale (Flumazenil marqué au C^{11}) [27, 28]. Cependant, cette technique robuste n'est disponible que dans quelques centres spécialisés (nécessité d'un cyclotron et d'un circuit de gestion des déchets radioactifs) et la durée importante des examens associée à la complexité du traitement du signal obtenu, limitent une utilisation plus large de cette technique dans la prise en charge du sujet cérébrolésé à la phase aiguë.

3.2. SCANNER DE PERFUSION

Des acquisitions TDM en mode cinéma immédiatement après une injection de produit de contraste iodé, permettent de générer des cartes de DSC, de volume sanguin cérébral (VSC) mais aussi de temps de transit moyen (MTT pour mean transit time) et du délai d'apparition du pic (TTP pour time to peak). Ces images de perfusion par TDM (TDMp) sont reproductibles, en particulier quand des mesures relatives sont utilisées (comparaison par rapport à des régions d'intérêt situées en zone saine). Des études de validation par rapport à la TEP O^{15} ont été réalisées et suggèrent une plus grande sensibilité du MTT et du TTP par rapport aux cartes DSC obtenues par TDMp dans la détection des régions à risque [29]. A la phase aiguë d'une lésion cérébrale par occlusion artérielle, le volume des anomalies identifiées par ces paramètres semble corrélé au volume final de l'infarctus et au potentiel de récupération fonctionnelle [30].

3.3. L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

L'IRM repose sur l'enregistrement des modifications d'aimantation des noyaux d'hydrogène sous l'action concomitante de deux champs magnétiques, l'un fixe et l'autre rotatif. A partir de ce principe, l'IRM permet entre autre, l'analyse des mouvements spontanés des molécules d'eau au niveau cérébral. La diffusion des molécules d'eau est restreinte au sein de l'œdème intracellulaire en raison du gonflement cellulaire et de la réduction consécutive des espaces extra-cellulaires. Dans l'œdème extra-cellulaire, la diffusion des molécules d'eau est augmentée par l'augmentation du volume des espaces extra-cellulaires. Pour s'affranchir des artefacts liés au choix arbitraire de l'axe de mesure, trois axes de mesure perpendiculaires sont utilisés et les signaux mesurés selon chaque axe sont moyennés ; la moyenne obtenue, appelée ADC ou CDA (coefficient de diffusion apparent) d'une ou plusieurs régions d'intérêt (ROI). A partir de là, il est possible de restituer une image paramétrique reflétant la diffusion (estimée par le CDA) de chaque voxel. Dans le parenchyme cérébral, la diffusion est rarement isotropique, c'est-à-dire équivalente dans toutes les directions de l'espace. Cette « anisotropie » peut être le résultat de réarrangements moléculaires au sein du tissu étudié ou de la présence d'obstacle qui limite le mouvement dans certaines directions. Dans la substance blanche, la diffusion est facilitée le long des fibres et restreinte perpendiculairement à celles-ci. Elle dépend donc de la micro-architecture tissulaire et de l'orientation géométrique des fibres.

Lorsqu'une lésion axonale survient, la diffusion le long de l'axone diminue, alors que la diffusion perpendiculaire à l'axone augmente. Ainsi, une diminution de la diffusion axiale avec augmentation de la diffusion radiale se traduira par une réduction de l'anisotropie mais par peu de changement de la diffusion moyenne. Par ailleurs, la présence d'eau dans le milieu extra-cellulaire conduit à une augmentation de la diffusion de l'eau dans un axe perpendiculaire à la fibre nerveuse, et donc à une augmentation de l'anisotropie. De cette manière, le CDA est rapidement modifié en condition de défaillance énergétique [31] et de constitution d'un œdème cytotoxique [32]. Ces données ont été confirmées par des enregistrements concomitants de CDA et spectroscopiques par résonance magnétique [33]. Les images obtenues à partir de la quantification de ces phénomènes sont connues sous le terme d'images pondérées en diffusion ou DWI (diffusion-weighted imaging). Ces dernières représentent à l'heure actuelle la technique la plus sensible et la plus précoce dans la détection de l'ischémie cérébrale [34]. En effet, des lésions ischémiques millimétriques sont identifiables dans les minutes qui suivent l'hypoperfusion initiale [35]. Par exemple, dans le contexte de l'accident cérébral ischémique par occlusion artérielle, l'analyse IRM-DWI a une sensibilité de 95 % et une spécificité de 99 % dans la détection des lésions dans les 6 premières heures après l'apparition des symptômes [36]. Cette diminution initiale du CDA dans un contexte ischémique disparaît progressivement (5 à 10 jours) au niveau des lésions chroniques. Ce phénomène, probablement lié à l'apparition de zones de nécrose et d'œdème vasogénique [37], permet la caractérisation chronologique des lésions multiples. En pratique clinique, d'autres séquences plus conventionnelles peuvent être associées aux acquisitions DWI (T1, T2, T2*, FLAIR pour fluid-attenuated inversion recovery) dans un but de caractérisation anatomique.

3.3.1. CARACTÉRISATION DE LA PERFUSION

Reposant sur le même principe que le scanner de perfusion, une imagerie dynamique par injection de produit de contraste a été développée en IRM. Connue sous le nom de PWI (perfusion-weighted imaging), elle permet l'élaboration des cartes de DSC, VSC, MTT, TTP après administration d'un bolus intraveineux de gadolinium. Ces paramètres ont bénéficié des travaux de validation [38, 39] comparatifs en TEP O¹⁵. Des nouvelles techniques IRM de quantification du DSC, ne nécessitant pas d'administration d'un produit de contraste exogène sont en cours de développement, mais doivent être validées par des travaux à venir. Nous pouvons citer les travaux prometteurs de quantification du DSC à partir du marquage magnétique du sang artériel (arterial spin labelling) [40] ou le signal BOLD (blood oxygen level-dependent) [41] obtenues par des acquisitions T2*.

3.3.2. L'IMAGERIE PHYSIOLOGIQUE ET LE CONCEPT DU « TISSU À RISQUE »

L'identification de la pénombre est un objectif théorique majeur dans la prise en charge des patients cérébrólésés. La caractérisation de ce tissu à risque de nécrose par rapport à des lésions ischémiques constituées, présente un intérêt dans l'évaluation du pronostic mais aussi dans la gestion des moyens thérapeutiques destinés à préserver ces structures vulnérables. De cette manière, la visualisation de la pénombre pourrait permettre la mise en place des procédures d'optimisation hémodynamique [42] et de neuroprotection de ces zones à risque [43].

Les difficultés d'utilisation de la TEP dans un contexte clinique ont incité plusieurs équipes à élaborer des alternatives diagnostiques pour permettre l'identification de la pénombre. Le moyen le plus étudié est l'analyse comparative des lésions DWI (traduction hypothétique du noyau ischémique) et des profils de perfusion après injection de gadolinium (PWI). Ces travaux en imagerie, effectués à partir des modèles animaux et humains d'ischémie aiguë par occlusion artérielle ont permis identifier trois profils dynamiques :

- Lésion de type « mismatch » (PWI > DWI). Indique l'existence d'un volume hypoperfusé de tissu à risque. La reperfusion spontanée ou thérapeutique de cette zone préviendrait la constitution de la nécrose (extension du volume DWI) [44] et semble associée à une meilleure récupération neurologique [45]. L'ensemble de ces éléments est en faveur de l'utilisation de ce profil en tant que marqueur de la pénombre.
- Lésion de type « superposition » (PWI = DWI). Son implication clinique est incertaine. Dans le cadre des occlusions artérielles sylviennes proximales, ce profil prédit l'apparition d'un accident vasculaire cérébral malin et a été proposé comme un élément important dans la discussion d'une craniectomie décompressive [46].
- Lésions de type « reperfusion » (PWI < DWI). Dans le cadre des accidents ischémiques par occlusion artérielle, ce profil semble associé à la restauration du débit de perfusion [47] et ne constitue pas une indication à la thrombolyse.

L'identification de la pénombre à partir d'un profil de type « mismatch » en IRM est débattue à l'heure actuelle. Concernant le signal DWI, des lésions réversibles à l'intérieur du volume défini par ce signal ont été décrites [48]. Cet élément est à l'encontre de l'utilisation des anomalies DWI pour l'identification du noyau ischémique. De manière cohérente, des travaux récents en TEP sont en faveur de l'existence des zones de pénombre au sein du volume DWI. En ce qui

concerne les anomalies PWI, nombreux travaux ont souligné les limites de cette mesure en particulier, la difficulté de définir un signal d'entrée standardisé (i.e. choix de la fenêtre d'échantillonnage artériel) [49]. Cependant, il est important de noter que malgré ces limites méthodologiques, l'utilisation de la détection des « anomalies de mismatch » à la phase aiguë d'une occlusion artérielle cérébrale, est devenu un pivot central au sein des algorithmes thérapeutiques tels que de revascularisation artérielle au décours d'un accident vasculaire cérébral [42].

4. APPLICATIONS CLINIQUES DANS LE DOMAINE DE LA RÉANIMATION

L'étude des patients atteints d'un accident vasculaire par occlusion artérielle a permis le développement des outils d'imagerie de la perfusion cérébrale et a rendu possible dans ce cadre, l'application des données fondamentales dans la pratique clinique. En effet, nombre des protocoles cliniques ont été réalisés dans ce domaine, ayant pour objectif la sauvegarde du « tissu à risque » qui représente la pénombre. Initialement la TEP puis la TDM et l'IRM ont été intégrées dans des algorithmes thérapeutiques de prise en charge précoce, ayant permis de limiter l'utilisation des moyens de revascularisation à une population plus ciblée [42] tout en augmentant la fenêtre temporelle [50] dans laquelle ces traitements sont efficaces. Il semble intéressant de noter que des travaux récents de caractérisation du « tissu à risque ischémique » par IRM (mismatch PWI-DWI) ont déjà permis de visualiser dans le contexte, les effets néfastes des éléments d'agression secondaires sur la viabilité de la pénombre : hypotension artérielle systémique [51], hyperthermie [52] ou l'hyperglycémie [53]. Enfin, d'autres auteurs ont montré que ces outils pourraient occuper une place importante dans le choix de l'arsenal thérapeutique disponible en cas d'agression cérébrale sévère, en permettant déjà de cibler l'utilisation des moyens thérapeutiques spécifiques telle que l'hypothermie [54] ou la craniectomie décompressive [55]. Dans l'avenir, la diffusion de ces techniques permettra probablement de tester des nouveaux agents de neuroprotection au sein d'une population homogène de patients.

En ce qui concerne les autres modèles d'agression cérébrale, les données sont très limitées. Chez les patients traumatisés crâniens, plusieurs travaux ont suggéré l'existence d'une « pénombre traumatique » [56-60]. L'importance de ce phénomène dont l'étendue semble liée au pronostic neurologique des patients à 6 mois [61], est sous-estimée par les méthodes de monitoring hémodynamiques utilisées au lit du patient [62]. Cependant, les mécanismes physiopathologiques responsables de la mort neuronale au décours d'un traumatisme crânien ne sont pas encore complètement identifiés et diffèrent probablement des éléments décrits au décours d'une ischémie par occlusion artérielle. En effet, chez les patients traumatisés crâniens, le métabolisme cérébral global semble souvent diminué [63], probablement en rapport avec l'impact traumatique initial [64] et l'utilisation thérapeutique d'agents sédatifs. A l'opposé, des mécanismes d'excito-toxicité neuronal et astrocytaire pourraient être à l'origine d'une augmentation de la CMRO₂ et d'une aggravation du seuil ischémique [65]. Par ailleurs, des mécanismes ischémiques spécifiques au traumatisme crânien ont été décrits, telle que la diminution de la diffusion de l'oxygène à travers de la barrière hématoencéphalique [66]. L'ensemble de ces éléments, associé à l'importante hétérogénéité lésionnelle temporelle [67] et

spatiale [56] observée chez ces patients, rend difficile l'identification de critères de pénombre ischémique [61] dans ce contexte.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La souffrance tissulaire cérébrale peut être le résultat d'une inadéquation du débit sanguin cérébral, mais également la conséquence directe de l'excitotoxicité. Les marqueurs de la lésion cérébrale du futur pour être performants, c'est-à-dire détecter précocement toutes les lésions cellulaires significatives devront probablement intégrer des critères biologiques comme les biomarqueurs et des critères d'imagerie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Eriksson EA, Barletta JF, Figueroa BE, Bonnell BW, Vanderkolk WE, McAllen KJ, et al. Cerebral perfusion pressure and intracranial pressure are not surrogates for brain tissue oxygenation in traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol.* 2011. Epub 2011/11/23
- [2] Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol.* 1999;58(6):541-60
- [3] Budohoski KP, Zweifel C, Kasprovicz M, Sorrentino E, Diedler J, Brady KM, et al. 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.* 2012;108(1):89-99. Epub 2011/11/01
- [4] Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 41(9):1963-8. Epub 2010/07/24
- [5] Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Helmy A, Anne M, Carrera E, et al. Non-invasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head injured patients. *J Neurotrauma.* Epub 2010/09/04
- [6] Tichauer KM, Elliott JT, Hadway JA, Lee DS, Lee TY, St Lawrence K. Using near-infrared spectroscopy to measure cerebral metabolic rate of oxygen under multiple levels of arterial oxygenation in piglets. *J Appl Physiol.* 109(3):878-85. Epub 2010/07/10
- [7] Tichauer KM, Hadway JA, Lee TY, St Lawrence K. Measurement of cerebral oxidative metabolism with near-infrared spectroscopy: a validation study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(5):722-30. Epub 2005/09/30
- [8] Bader MK, Littlejohns L. Different brain tissue oxygen monitors have different thresholds. *J Neurosci Nurs.* 2005;37(4):180
- [9] Littlejohns L, Bader MK. Prevention of secondary brain injury: targeting technology. *AACN Clin Issues.* 2005;16(4):501-14
- [10] Haitsma IK, Maas AI. Advanced monitoring in the intensive care unit: brain tissue oxygen tension. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(2):115-20
- [11] van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteeger C, et al. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46(4):868-76
- [12] Gupta AK, Hutchinson PJ, Al-Rawi P, Gupta S, Swart M, Kirkpatrick PJ, et al. Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 1999;88(3):549-53
- [13] van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ. Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 1996;38(1):21-31
- [14] Marin-Caballeros AJ, Murillo-Cabezas F, Cayuela-Dominguez A, Dominguez-Roldan JM, Rincon-Ferrari MD, Valencia-Anguita J, et al. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R670-6. Epub 2005/12/17
- [15] Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg.* 2009;111(4):672-82. Epub 2009/05/26

- [16] Spiotta AM, Stiefel MF, Gracias VH, Garuffe AM, Kofke WA, Maloney-Wilensky E, et al. Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113(3):571-80. Epub 2010/04/27
- [17] Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis.* 1999;9(4):193-201. Epub 1999/07/07
- [18] Baron JC. Mapping the ischaemic penumbra with PET: a new approach. *Brain.* 2001;124(Pt 1):2-4. Epub 2001/01/03
- [19] Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain.* 2004;127(Pt 6):1427-36. Epub 2004/05/08
- [20] Spratt NJ, Ackerman U, Tochon-Danguy HJ, Donnan GA, Howells DW. Characterization of fluoromisonidazole binding in stroke. *Stroke.* 2006;37(7):1862-7. Epub 2006/06/10
- [21] Saita K, Chen M, Spratt NJ, Porritt MJ, Liberatore GT, Read SJ, et al. Imaging the ischemic penumbra with 18F-fluoromisonidazole in a rat model of ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(4):975-80. Epub 2004/03/16
- [22] Sarrafzadeh AS, Nagel A, Czabanka M, Denecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with (18)F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(1):36-45. Epub 2009/09/24
- [23] Takasawa M, Beech JS, Fryer TD, Hong YT, Hughes JL, Igase K, et al. Imaging of brain hypoxia in permanent and temporary middle cerebral artery occlusion in the rat using 18F-fluoromisonidazole and positron emission tomography: a pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(4):679-89. Epub 2006/10/13
- [24] Shelton ME, Dence CS, Hwang DR, Herrero P, Welch MJ, Bergmann SR. In vivo delineation of myocardial hypoxia during coronary occlusion using fluorine-18 fluoromisonidazole and positron emission tomography: a potential approach for identification of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16(2):477-85. Epub 1990/08/01
- [25] Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Chambers BR, et al. Topography and temporal evolution of hypoxic viable tissue identified by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in humans after ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(11):2646-52. Epub 2003/10/18
- [26] Spratt NJ, Donnan GA, Howells DW. Characterisation of the timing of binding of the hypoxia tracer FMISO after stroke. *Brain Res.* 2009;1288:135-42. Epub 2009/07/15
- [27] Guadagno JV, Jones PS, Aigbirhio FI, Wang D, Fryer TD, Day DJ, et al. Selective neuronal loss in rescued penumbra relates to initial hypoperfusion. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2666-78. Epub 2008/08/06
- [28] Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain.* 2001;124(Pt 1):20-9. Epub 2001/01/03
- [29] Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol.* 2005;58(5):672-9. Epub 2005/10/22
- [30] Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, van Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke.* 2006;37(4):979-85. Epub 2006/03/04
- [31] Lin W, Lee JM, Lee YZ, Vo KD, Pilgram T, Hsu CY. Temporal relationship between apparent diffusion coefficient and absolute measurements of cerebral blood flow in acute stroke patients. *Stroke.* 2003;34(1):64-70. Epub 2003/01/04
- [32] Wang Y, Hu W, Perez-Trepichio AD, NgTC, Furlan AJ, Majors AW, et al. Brain tissue sodium is a ticking clock telling time after arterial occlusion in rat focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000;31(6):1386-91; discussion 92. Epub 2000/06/03
- [33] Cvorovic V, Marshall I, Armitage PA, Bastin ME, Carpenter T, Rivers CS, et al. MR diffusion and perfusion parameters: relationship to metabolites in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81(2):185-91. Epub 2009/08/19

- [34] Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33(9):2206-10. Epub 2002/09/07
- [35] Hjort N, Christensen S, Solling C, Ashkanian M, Wu O, Rohl L, et al. Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(3):462-5. Epub 2005/09/01
- [36] Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(6):1061-6. Epub 1998/07/22
- [37] Knight RA, Dereski MO, Helpers JA, Ordridge RJ, Chopp M. Magnetic resonance imaging assessment of evolving focal cerebral ischemia. Comparison with histopathology in rats. *Stroke*. 1994;25(6):1252-61; discussion 61-2. Epub 1994/06/01
- [38] Takasawa M, Jones PS, Guadagno JV, Christensen S, Fryer TD, Harding S, et al. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET. *Stroke*. 2008;39(3):870-7. Epub 2008/02/09
- [39] Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Heiss WD, Sobesky J. The performance of MRI-based cerebral blood flow measurements in acute and subacute stroke compared with 15O-water positron emission tomography: identification of penumbral flow. *Stroke*. 2009;40(7):2413-21. Epub 2009/05/23
- [40] Ye FQ, Berman KF, Ellmore T, Esposito G, van Horn JD, Yang Y, et al. H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med*. 2000;44(3):450-6. Epub 2000/09/07
- [41] Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, Vernieri F, Zappasodi F, Caulo M, et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain*. 2004;127(Pt 1):99-110. Epub 2003/10/23
- [42] Donnan GA, Baron JC, Ma H, Davis SM. Penumbral selection of patients for trials of acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):261-9. Epub 2009/02/24
- [43] Muir KW, Santosh C. Imaging of acute stroke and transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 3:iii19-iii28. Epub 2005/08/19
- [44] Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, Hacke W, Sartor K. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet*. 1999;353(9169):2036-7. Epub 1999/06/22
- [45] Singer OC, Du Mesnil De Rochemont R, Foerch C, Stengel A, Sitzer M, Lanfermann H, et al. Early functional recovery and the fate of the diffusion/perfusion mismatch in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(1):13-20. Epub 2003/10/08
- [46] Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(8):1892-9. Epub 2003/07/12
- [47] Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology*. 2001;57(11):2015-21. Epub 2001/12/12
- [48] Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000;47(4):462-9. Epub 2000/04/13
- [49] Rose SE, Janke AL, Griffin M, Finnigan S, Chalk JB. Improved prediction of final infarct volume using bolus delay-corrected perfusion-weighted MRI: implications for the ischemic penumbra. *Stroke*. 2004;35(11):2466-71. Epub 2004/10/09
- [50] Moustafa RR, Baron JC. Clinical review: Imaging in ischaemic stroke—implications for acute management. *Crit Care*. 2007;11(5):227. Epub 2007/09/19
- [51] Butcher K, Parsons M, Baird T, Barber A, Donnan G, Desmond P, et al. Perfusion thresholds in acute stroke thrombolysis. *Stroke*. 2003;34(9):2159-64. Epub 2003/08/02
- [52] Allport LE, Parsons MW, Butcher KS, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM, et al. Elevated hematocrit is associated with reduced reperfusion and tissue survival in acute stroke. *Neurology*. 2005;65(9):1382-7. Epub 2005/11/09

- [53] Baird TA, Parsons MW, Phan H, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34(9):2208-14. Epub 2003/08/02
- [54] De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63(2):312-7. Epub 2004/07/28
- [55] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006;60(5):508-17. Epub 2006/10/27
- [56] Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al. Incidence and mechanisms of cerebral ischemia in early clinical head injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):202-11. Epub 2004/01/30
- [57] Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, Rice K, Clark JC, Pickard JD, et al. Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(2):191-201. Epub 2004/01/30
- [58] Menon DK. Procrustes, the traumatic penumbra, and perfusion pressure targets in closed head injury. *Anesthesiology*. 2003;98(4):805-7. Epub 2003/03/27
- [59] Nortje J, Coles JP, Timofeev I, Fryer TD, Aigbirhio FI, Smielewski P, et al. Effect of hyperoxia on regional oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury: preliminary findings. *Crit Care Med*. 2008;36(1):273-81. Epub 2007/12/20
- [60] Steiner LA, Coles JP, Czosnyka M, Minhas PS, Fryer TD, Aigbirhio FI, et al. Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):765-70. Epub 2003/05/20
- [61] Coles JP, Steiner LA, Johnston AJ, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, et al. Does induced hypertension reduce cerebral ischaemia within the traumatized human brain? *Brain*. 2004;127(Pt 11):2479-90. Epub 2004/10/01
- [62] Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, et al. Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med*. 2007;35(2):568-78. Epub 2007/01/06
- [63] Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, McArthur DL, Vespa P, Oertel M, et al. 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*. 2003;23(10):1239-50. Epub 2003/10/04
- [64] Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP. Impaired cerebral mitochondrial function after traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg*. 2000;93(5):815-20. Epub 2000/11/04
- [65] Bergsneider M, Hovda DA, Lee SM, Kelly DF, McArthur DL, Vespa PM, et al. Dissociation of cerebral glucose metabolism and level of consciousness during the period of metabolic depression following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000;17(5):389-401. Epub 2000/06/01
- [66] Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Fryer TD, Smielewski P, Chatfield DA, et al. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1384-90. Epub 2004/06/10
- [67] Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Africk CZ, Lee JH, Shalmon E, et al. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg*. 1997;87(1):9-19. Epub 1997/07/01