

Maciej Bryl¹, Bartosz Szmyd^{1,2}, Karol Wiśniewski¹, Jan Fortuniak¹, Rafał Wójcik¹, Ernest Jan Bobeff^{1,3}, Krzysztof Tybor¹, Dariusz Jan Jaskólski¹

Otrzymano: 13.09.2024
Zaakceptowano: 21.05.2025
Opublikowano: 29.08.2025

Mikrodializa mózgowa – mechanizm działania i zastosowanie w praktyce klinicznej

Cerebral microdialysis – mechanism of action and application in clinical practice

¹ Klinika Neurochirurgii i Onkologii Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

³ Zakład Medycyny Snu i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Maciej Bryl, Klinika Neurochirurgii i Onkologii Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 93-330 Łódź, e-mail: bryl.maciej@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0004>

ORCID iDs

1. Maciej Bryl [ID https://orcid.org/0000-0001-5300-2788](https://orcid.org/0000-0001-5300-2788)

2. Bartosz Szmyd [ID https://orcid.org/0000-0002-4051-0887](https://orcid.org/0000-0002-4051-0887)

3. Karol Wiśniewski [ID https://orcid.org/0000-0001-8736-0305](https://orcid.org/0000-0001-8736-0305)

4. Jan Fortuniak [ID https://orcid.org/0000-0002-9700-3958](https://orcid.org/0000-0002-9700-3958)

5. Rafał Wójcik [ID https://orcid.org/0000-0002-5688-738X](https://orcid.org/0000-0002-5688-738X)

6. Ernest Jan Bobeff [ID https://orcid.org/0000-0003-1891-3791](https://orcid.org/0000-0003-1891-3791)

7. Krzysztof Tybor [ID https://orcid.org/0000-0003-3065-3216](https://orcid.org/0000-0003-3065-3216)

8. Dariusz Jan Jaskólski [ID https://orcid.org/0000-0002-9971-9677](https://orcid.org/0000-0002-9971-9677)

Streszczenie

Mikrodializa mózgowa to metoda służąca do przyłóżkowej oceny stężenia wybranych związków chemicznych w mózgu chorego. Współczesny aparat do mikrodializ składa się z sondy o podwójnym świetle. Jej wnętrze zbudowane jest z materiału nieprzepuszczalnego, zaś warstwę zewnętrzną stanowi błona półprzepuszczalna, przez którą badany mikrodializat przenika z mózgu. Na końcu sondy znajduje się otwór łączący jej światło zewnętrzne z wewnętrznym, służący do dostarczania tzw. perfuzatu będącego roztworem izotonicznym z płynem zewnątrzkomórkowym mózgu. Związki chemiczne dyfundują przez błonę półprzepuszczalną sondy zewnętrznej zgodnie z gradientem stężeń, trafiając do komory zbiorczej. Zatem sondę mikrodializacyjną umieszczoną w miąższu mózgu można porównać do sztucznego naczynia włosowatego, w którym następuje wymiana substancji zgodnie z gradientem stężeń. Mikrodializat odzwierciedla stan biochemiczny okolicy, w której umieszczono sondę. W literaturze spotykamy doniesienia o korzyściach wynikających z zastosowania mikrodializy u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym, z urazowym uszkodzeniem mózgu oraz z udarem niedokrwiennym. Kolejne prace sugerują możliwość jej użycia u pacjentów z padaczką, bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz do oceny farmakokinetyki leków przekraczających barierę krew–mózg. Postęp w zakresie rozdzielczości czasowej oraz przestrzennej stwarza możliwości coraz szerszego wykorzystywania mikrodializy w badaniach naukowych i praktyce klinicznej. Celem niniejszej pracy jest opisanie działania mikrodializy, omówienie przykładów zastosowania tej metody w praktyce klinicznej, omówienie jej ograniczeń oraz wskazań do wszczęcia śródmózgowej sondy mikrodializacyjnej.

Słowa kluczowe: padaczka, udar niedokrwienny, uraz głowy, krwawienie podpajęczynówkowe, mikrodializa mózgowa

Abstract

Cerebral microdialysis enables bedside assessment of the concentration of selected metabolites in the patient's brain. The modern microdialysis device consists of a double-lumen probe. Its interior is made of an impermeable material, while the outer layer is a semipermeable membrane through which the tested microdialysate penetrates from the brain. At the end of the probe, there is an opening connecting the outer lumen with the inner lumen, used to deliver the so-called perfusate – a solution isotonic with the brain's extracellular fluid. Chemical compounds diffuse through the semipermeable membrane of the outer probe according to the concentration gradient, reaching the collection chamber. Therefore, the microdialysis probe placed in the brain parenchyma can be compared to an artificial capillary vessel, where substances are exchanged based on the concentration gradient. The microdialysate reflects the biochemical state of the area in which the probe is placed. There are reports on the benefits of cerebral microdialysis in patients after subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, and cerebrovascular accidents. Further studies suggest the potential for its use in epilepsy, bacterial meningitis, and in the assessment of drug distribution and pharmacokinetics in the brain. Advances in temporal and spatial resolution create

opportunities for the increasingly widespread use of microdialysis in both research and clinical practice. The aim of this study is to describe the principles of microdialysis, discuss examples of its application in clinical practice, and outline the limitations and indications for implanting an intracerebral microdialysis probe.

Keywords: epilepsy, ischaemic stroke, traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage, cerebral microdialysis

WPROWADZENIE

Mikrodializa mózgowa (*cerebral microdialysis*, CMD) to metoda laboratoryjna umożliwiająca przybliżoną ocenę stężenia wybranych metabolitów w mózgu. Po raz pierwszy została zastosowana w latach dziewięćdziesiątych przez Bito i wsp. (1966), którzy umieścili w mózgu psa woreczek z błony półprzepuszczalnej wypełniony 6% dekstranem po to, aby 10 tygodni później oznaczyć stężenie zawartych w nim aminokwasów (Tisdall *et al.*, 2006).

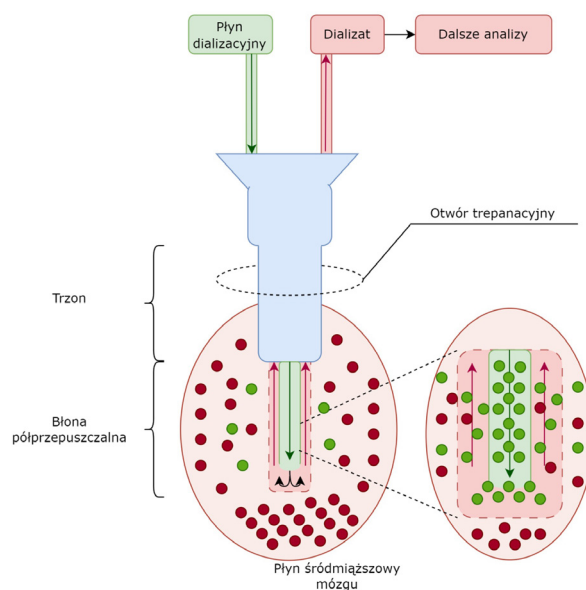
Koncepcja współcześnie stosowanej metody CMD narodziła się w 1974 roku w Instytucie Karolinska w Sztokholmie, gdzie Ungerstedt i Pycoczek wykorzystali ją do oceny stężenia neurotransmiterów u pacjenta z chorobą Parkinsona, a następnie u chorych z pourazowym uszkodzeniem mózgu (*traumatic brain injury*, TBI) (de Lima Oliveira *et al.*, 2014). Celem pracy jest opisanie zasady działania CMD, omówienie przykładów zastosowania tej metody w praktyce klinicznej, a także jej ograniczeń oraz wskazań do wszczepienia śródmózgowej sondy mikrodializacyjnej.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Współczesny aparat do mikrodializ składa się z sondy o podwójnym świetle (Stovell *et al.*, 2023). Jej wnętrze zbudowane jest z materiału nieprzepuszczalnego, zaś warstwę zewnętrzną stanowi błona półprzepuszczalna, przez którą badany mikrodializat przenika z mózgu (ryc. 1) (Hansen *et al.*, 1999). Na końcu sondy znajduje się otwór łączący jej światło zewnętrzne z wewnętrznym, który służy do dostarczania tzw. perfuzatu będącego roztworem izotonicznym z płynem zewnątrzkomórkowym mózgu. Związki chemiczne dyfundują przez błonę półprzepuszczalną sondy zewnętrznej zgodnie z gradientem stężeń, trafiając do komory zbiorczej. Zatem sondę mikrodializacyjną umieszczoną w mięszu mózgu można porównać do sztucznego naczynia włosowatego, w którym następuje wymiana substancji. Zawartość mikrodializatu zależy od wielkości cząstek roztworu, rozmiaru porów w błonie półprzepuszczalnej, pola powierzchni błony, szybkości przepływu perfuzatu i szybkości przenikania cząsteczki przez pory w błonie. Część właściwa standardowych cewników do mikrodializ ma 10 mm długości i posiada pory przepuszczające cząsteczki o wielkości 20 kDa lub 100 kDa (d'Souza *et al.*, 2014). Perfuzat jest dostępny komercyjnie. Zwykle podaje się go za pomocą pompy infuzyjnej przez strzykawkę o objętości 2,5 ml z prędkością od 0,3 do 3,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Chefer *et al.*, 2006). Mikrodializat gromadzony w komorze zbiorczej

zawiera związki, które przeniknęły z okolicznego płynu zewnątrzkomórkowego. Jego skład bada się zwykle co godzinę (Hutchinson *et al.*, 2005; Tisdall *et al.*, 2006).

Mikrodializat odzwierciedla stan biochemiczny okolicy, w której umieszczono sondę, zatem niewłaściwe umiejscowienie jej końcówki jest jedną z przyczyn zafałszowania wyników. W przypadku TBI cewnik umieszcza się w okolicy krwiaka lub stłuczenia mózgu – w tzw. strefie półcienia metabolicznego (*penumbra*), kierując się obrazem tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT). U pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym (*subarachnoid haemorrhage*, SAH) cewnik umieszcza się w okolicy najbardziej narażonej na wystąpienie negatywnych skutków (Ungerstedt i Rostami, 2004), co najczęściej odpowiada obszarowi korowemu zaopatrywanemu przez naczynie, z którego wywodzi się tętniak (Bhatia *et al.*, 2006; Hutchinson *et al.*, 1999, 2002). Rozważane były także inne obszary, takie jak płat czołowy przeciwstronny do tętniaka (Helbok *et al.*, 2011) czy tożstronny w obszarze niezmienionego patologicznie mięszu mózgu (Helbok *et al.*, 2015). Co ważne,



Ryc. 1. Schemat działania mikrodializy mózgowej. W celu implantacji czujnika, po nacięciu powłok skóry, zakłada się rozwieracz, a następnie wykonuje otwór trepanacyjny. Po nacięciu opony twardej wykonuje się korykotomię, po czym umieszcza się sondę na wybranej głębokości. Pole operacyjne zamyka się warstwowo i dodatkowo mocuje system do skóry. Po skutecznej implantacji przez port dializacyjny podawany jest roztwór

ostatni konsensus dotyczący klinicznego stosowania mikrodializy pochodzi z 2014 roku.

W przypadku pacjentów po SAH z wtórnym pogorszeniem stanu ogólnego bądź neurologicznego lokalizację można wybrać w oparciu o dodatkowe badania obrazowe, tj. obszary zmian wyznaczone za pomocą CT z perfuzją lub ultrasonografii przezczaszkowej (Helbok *et al.*, 2017). Brak jest natomiast konsensusu w sprawie optymalnego miejsca implantacji sondy u chorych z TBI. Co prawda część autorów sugeruje możliwość jej wszczępienia w dowolnym miejscu w mózgu, dodając jednak, że często umieszcza się ją w przeciwległej półkuli (Sharma *et al.*, 2023). Takie postępowanie, szczególnie w zestawieniu z inwazyjnym pomiarem ciśnienia wewnątrzczaszkowego, miałyby ułatwić podejmowanie lepszych decyzji terapeutycznych. Inni autorzy uważają, że wszczępienie sondy w pobliżu zmian patologicznych pozwala wykryć zaburzenia i śledzić ich postęp. Natomiast nieefektywna będzie implantacja końcówki sondy bezpośrednio do zmienionego patologicznie miąższu mózgu, który nie jest możliwy do uratowania (Stähl *et al.*, 2001). W przypadku tzw. rozlanego urazu aksonalnego (*diffuse axonal injury*, DAI) zalecane jest umieszczenie dwóch cewników: pierwszego referencyjnego w płacie czołowym półkuli niedominującej oraz drugiego w okolicy patologicznie zmienionego obszaru (Ungerstedt i Rostami, 2004).

Po wszczępieniu cewnika należy potwierdzić jego prawidłowe położenie badaniem CT. Kończówka sondy inkrustowana solami złota jest dobrze widoczna w CT. Zastosowanie CMD umożliwia wczesne wykrycie zmian biochemicznych, których następstwem jest tzw. wtórne uszkodzenie mózgu (*secondary brain injury*, SBI). Jego istotą jest aktywacja kaskad metabolicznych, immunologicznych i biochemicznych prowadzących do uszkodzenia mózgu w mechanizmie apoptozy. W toku tych procesów dochodzi także do cytotoksycznego obrzęku mózgu i wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (*intracranial pressure*, ICP), który może wystąpić przed pogorszeniem stanu neurologicznego chorego. Wczesne wykrycie zmian biochemicznych poprzedzających wystąpienie SBI daje więcej czasu na zastosowanie środków neuroprotektoryjnych (Tisdall *et al.*, 2006).

Najczęściej badanymi związkami są glukoza, mleczan, pirogronian, glicerol i glutaminian. Określa się także stosunek mleczanu do pirogronianu (*lactate to pyruvate ratio*, LPR). Pomimo wielu badań, których celem było wyznaczenie „prawidłowych” stężeń dla badanych związków, największe znaczenie diagnostyczne ma stwierdzenie zmiany stężenia badanego związku u konkretnego chorego oraz analiza trendu tych zmian. Glukoza jest niezbędnym źródłem energii dla komórek mózgu. W metabolizmie tlenowym z jednej cząsteczki glukozy przekształcanej do pirogronianu, który następnie wchodzi w cykl kwasów trójkarboxylowych (cykl Krebsa) w mitochondriach, powstaje 36 cząsteczek adenosynotrójfosforanu (*adenosine triphosphate*, ATP). Z kolei w metabolizmie beztlenowym jedynie dwie. W TBI niższe stężenie glukozy w mikrodializacie związane jest z gorszym rokowaniem. Poziom glukozy zależy od

wielu czynników – m.in. od czasu, który upłynął od urazu. We wczesnym okresie, w następstwie niedotlenienia, następuje zmniejszenie metabolizmu tlenowego na rzecz beztlenowego. W tej sytuacji wyprodukowanie niezbędnego ATP wymaga zużycia większej ilości glukozy, stąd początkowy wzrost jej stężenia. W fazie przewlekłej, w następstwie zużycia zapasów, stężenie glukozy maleje. Należy zawsze porównywać stężenie glukozy w mikrodializacie z jej stężeniem w surowicy krwi. Produktem końcowym glikolizy jest pirogronian. W warunkach tlenowych ulega on dekarboksylacji oksydatywnej do acetylokoenzymu A, który wchodzi do cyklu Krebsa. W warunkach beztlenowych glukoza jest wytwarzana przez przemianę pirogronianu w mleczan, zatem podwyższone stężenie mleczanu oraz LPR świadczy o wzmożonym metabolizmie beztlenowym, zaś ocena LPR informuje o stanie oddychania komórkowego – wydolności mitochondrialnej. Wyróżnia się dwa typy zaburzeń LPR. Typ pierwszy (niedokrwienny) jest związany ze zmianą metabolizmu na beztlenowy w wyniku niedokrwienia, hipoksji lub zaburzenia czynności mitochondrialnej. Jest on odwracalny, jeżeli w ciągu 60–90 minut ustąpi czynnik go wywołujący. Typ drugi (nie niedokrwienny) występuje w SBI bez hipoksji. W tych przypadkach zmniejszenie metabolizmu tlenowego jest wynikiem pozyskiwania energii ze związków innych niż glukoza (mleczany, ketony, pirogronian). Zmiany utrzymują się zazwyczaj przez kilka dni. W SBI, w celu ochrony komórki przed stresem oksydacyjnym, może dochodzić do zwiększonego metabolizmu glukozy w szlaku pentozofosforanowym, co prowadzi do nadprodukcji formy zredukowanej dinukleotydu nikotynoaminoadeninowego (*nicotine adenine dinucleotide*, NADPH) i wzrostu LPR typu 2. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem komórek kory mózgu dowiedziono, że obecność nadtlenu wodoru (H_2O_2) powoduje wzrost aktywności szlaku pentozofosforanowego z 0,25% do 22%. Zatem gdy w zdrowym mózgu wykorzystuje on tylko około 2–5% glukozy, w uszkodzonym nawet 8–12%. Jeśli w mikrodializacie występuje wysoki poziom mleczanu i pirogronianu, ale niski wskaźnik LPR, wskazuje to na wzmożony metabolizm mózgowy w fazie regeneracji po niedokrwieniu. Jednym z mechanizmów SBI jest dokomórkowy prąd jonów wapnia. Jony wapnia przedostają się do komórki, a jony glutaminianu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wzrost stężenia glutaminianu w mikrodializacie koreluje ujemnie z wynikami leczenia chorych z TBI oraz po SAH. Wydzielany przez neurony glutaminian jest markerem metabolizmu tlenowego komórki. Jest on wychwytywany przez astrocyty i przekształcany w glutaminę. Ponieważ proces ten wymaga nakładu energii, zaburzona gospodarka energetyczna komórki może prowadzić do zaburzenia wskaźnika glutamina/glutaminian (*glutamine to glutamate ratio*, GGR). W razie rozpadu błony komórkowej w mikrodializacie rośnie stężenie glicerolu będącego metabolitem trójglicerydów. Po występującym w pierwszych dwóch dniach po urazie mózgu wzroście stężenia glicerolu od trzeciej doby jego stężenie maleje. Ponowny wzrost

świadczy o SBI mogącym być następstwem m.in. czynności napadowej kory mózgu. Ponadto insulinoterapia, pomimo braku hipoglikemii w surowicy, obniża poziom glukozy w płynie zewnątrzkomórkowym (Hutchinson *et al.*, 2005; Tisdall *et al.*, 2006). Wyniki te, w swoim systematycznym przeglądzie literatury, zebrali Venturini i wsp. (2023). Autorzy ocenili, że najczęściej wykorzystywanym w praktyce klinicznej parametrem jest LPR, który, z przyczyn poruszanych w poprzednim akapicie, traktowano jako wyznacznik zaburzeń metabolicznych, dysfunkcji mitochondrialnej i niedokrwienia.

W piśmiennictwie dotyczącym CMD istnieje pojęcie względnego odzysku (*relative recovery*, RR), które definiuje się jako wyrażony w procentach stosunek stężenia substancji w mikrodializacie do jej stężenia w płynie zewnątrzkomórkowym. RR rośnie odwrotnie proporcjonalnie do szybkości przepływu perfuzatu i wprost proporcjonalnie do długości części właściwej cewnika (pola powierzchni przepływu). Powolny przepływ perfuzatu wydłuża czas konieczny do zebrania próbki dializatu wystarczającej do przeprowadzenia analizy, przez co częstotliwość poddawania badaniu maleje. RR dla cewnika z błoną długości 10 mm o przepuszczalności 20 kDa przy przepływie perfuzatu 0,3 µl/min wynosi 70%, natomiast przy przepływie 1,0 µl/min – 30%. Jedno z ograniczeń badania ujawnia się w przypadku naczyniowego obrzęku mózgu, kiedy to gromadzenie wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej prowadzi do zmniejszenia stężenia badanych substancji, utrudniając ich przenikanie przez błonę półprzepuszczalną (Goodman *et al.*, 2009).

Skład płynu perfuzyjnego stosowanego do CMD to: Na⁺ 147 mmol/l, K⁺ 2,7 mmol/l, CaCl₂ 1,2 mmol/l, MgCl₂ 0,85 mmol/l. Do płynu dializacyjnego dyfunduje więcej cząsteczek danego związku przy szybszym przepływie krwi w naczyniach włosowatych. Zasadę dyfuzji opisuje pierwsze prawo Ficka, w którym szybkość dyfuzji jest wprost proporcjonalna do powierzchni wymiany (przekroju błony półprzepuszczalnej) i różnicy stężeń substancji po obu jej stronach, a odwrotnie proporcjonalna do drogi, jaką musi pokonać substancja, aby znaleźć się w komorze zbiorczej:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{AD\Delta C}{\Delta X}$$

dQ/dt – różniczka gradientu stężeń

A – powierzchnia wymiany

D – współczynnik dyfuzji (cm²/s)

ΔC – różnica stężeń substancji dyfundującej

ΔX – długość drogi dyfuzji

W mikrodializie parametrem opisującym wielkość poboru substancji na drodze dyfuzji jest tzw. odzysk (*recovery*). Na ilość odzyskanej substancji w mikrodializie mają wpływ:

- czynniki zależne od sondy mikrodializacyjnej:
 - prędkość przepływu perfuzatu,
 - wielkość powierzchni błony półprzepuszczalnej,
 - wielkości porów w błonie półprzepuszczalnej;

- czynniki zależne od dyfundującego związku:
 - masa cząsteczkowa,
 - współczynnik dyfuzji,
 - stężenie substancji w płynie pozakomórkowym.

Odzysk całkowity (*absolute recovery*, AR) określa ilość substancji uzyskanej w dializacie w określonej jednostce czasu. Jego wartość jest zależna od współczynnika dyfuzji i szybkości przepływu perfuzatu. W praktyce stosuje się pojęcie odzysku względnego, które omówiono powyżej. RR ma zastosowanie, gdy badany związek nie znajduje się w perfuzacie. Jeśli badana substancja jest zlokalizowana w perfuzacie, zastosowanie znajduje wydajność ekstrakcji (*extraction efficiency*, EE) wyrażona stosunkiem uzyskanego lub utraconego związku przepływającego przez sondę (stężenie w dializacie – stężenie w perfuzacie) do różnicy stężeń między próbką (płynem pozakomórkowym) a perfuzatem (stężenie w perfuzacie). Ponadto w mikrodializie istnieje pojęcie przerwy czasowej (*break-in-time*), które określa czas niezbędny do wyparcia powietrza przez płyn perfuzyjny i rozpoczęcia mikrodializy. Wynosi on zwykle 30 minut, ale można go skrócić poprzez wcześniejsze przepłukanie perfuzatem. Każdy pęcherzyk powietrza, który dostanie się do sondy mikrodializacyjnej, będzie powodował zmniejszenie ilości dializatu, dlatego należy odpowietrzać strzykawkę wypełnioną płynem perfuzyjnym aparatu do mikrodializ. Do oceny wyników CMD stosuje się trzy metody:

1. zmianę szybkości przepływu (*changing flow rates*), czyli ekstrapolację stężeń realnych, polegającą na pomiarze stężeń badanej substancji przy dwóch prędkościach przepływu płynu perfuzyjnego i naniesieniu ich na układ współrzędnych; miejsce hipotetycznego przecięcia krzywych jest poszukiwaną wartością realną stężenia tkankowego;
2. metodę wolnego i zatrzymanego przepływu (*low-flow and stop-flow*), w której zastosowanie odpowiednio długiej membrany (30 mm) i stopniowe zwalnianie przepływu pozwoli na maksymalizowanie odzysku; przy niskich wartościach przepływu perfuzatu (<0,5 µl/min) płyn pozakomórkowy i perfuzat będą w kontakcie wystarczająco długo, a stężenia substancji w dializacie nie będą wzrastać pomimo zwalniania przepływu (zrównoważenie stężeń po obu stronach błony półprzepuszczalnej),
3. metodę braku wymiany lub technikę zrównoważenia (*no-net-flux method, equilibrium technique*), polegającą na przepłukiwaniu sondy roztworami o znanych stężeniach substancji badanej i odnotowywaniu stężeń tej substancji w dializacie; stosując kilka różnych stężeń, uzyskuje się odpowiednio dializaty o wyższym i niższym stężeniu w porównaniu z początkowym, a na podstawie uzyskanych wyników wyznacza się równanie, którego rozwiązanie określa realne stężenie substancji w płynie pozakomórkowym (de Lima Oliveira *et al.*, 2014).

ZNACZENIE KLINICZNE

Mikrodializy mogą pomóc w podjęciu decyzji o prowadzeniu farmakoterapii mającej na celu poprawę ciśnienia

perfuzyjnego mózgu (*cerebral perfusion pressure*, CPP), zastosowania hiperwentylacji czy leczenia chirurgicznego. Wzrost LPR w mikrodializacji u chorego po usunięciu krwiaka czy po zaklipsowaniu krwawiącego tętniaka może świadczyć o narastającym obrzęku mózgu. W takiej sytuacji modyfikacja zachowawczego leczenia przeciwochrzłkowego lub wczesna kraniektomia w przypadku jego nieskuteczności może przyczynić się do poprawy rokowania. Najmniej czułym wskaźnikiem SBI jest mikrodializa glicerolu (Hutchinson *et al.*, 2005; Tisdall *et al.*, 2006).

Nieprawidłowe wartości LPR (20–25) wiążą się ze złym rokowaniem u chorych z TBI lub po SAH. Wartości LPR 500–1000 stwierdzano u chorych w stanie śmierci mózgu. Wartości LPR przekraczające 25 poprzedzają wzrost ICP u 89% pacjentów z TBI. Wśród chorych po SAH z pękniętym tętniakiem, znajdujących się w IV–V grupie Hunt–Hessa wykazano, że obniżenie stężenia hemoglobiny do 9,0 g/dl jest niezależnym czynnikiem niedotlenienia mózgu i zmniejszenia metabolizmu komórek mózgu badanego w mikrodializach. Odbarczenie poprzez kraniektomię stosowane w leczeniu opornego ICP po TBI znacznie zmniejsza stężenie glutaminianu w mikrodializacji. Wzrost stężenia glutaminianu w mikrodializacji jest wczesnym biochemicznym zwiastunem skurczu naczyniowego u 83% pacjentów po SAH. Śródoperacyjne czasowe zamknięcie tętnicy mózgu powoduje wzrost stężenia glutaminianu w mikrodializacji uzyskany z obszaru zaopatrywanego przez tę tętnicę. Stan padaczkowy prowadzi do stałego wzrostu stężenia glutaminianu w mikrodializacji (Hutchinson *et al.*, 2005; Tisdall *et al.*, 2006).

Badać można każdy związek chemiczny dyfundujący przez błonę półprzepuszczalną, także leki. Zatem CMD mogą być pomocne w ocenie przenikania do mózgu leków przeciwpadaczkowych, antybiotyków i chemioterapeutyków (Hutchinson *et al.*, 2005; Tisdall *et al.*, 2006). Oceniano też stężenie cytokin, które regulują równowagę między czynnikami prozapalnymi i przeciwzapalnymi, oraz metabolitów tlenu azotu, które odpowiadają za napięcie ściany naczyń i komunikację międzykomórkową oraz odczyn zapalny, a także N-acetyloasparagianu (*N-acetyl-aspartate*, NAA), którego wzrost świadczy o uszkodzeniu komórek nerwowych (Maruniak-Chudek i Świetliński, 2007).

Potencjalne wskazania do wszczęcia sondy mikrodializacyjnej to: SAH z pękniętym tętniakiem, TBI, rozległe pierwotne krwawienie śródczaszkowe, złośliwy zawał obszaru tętnicy środkowej mózgu, bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu (de Lima Oliveira *et al.*, 2014).

Od wystąpienia istotnego hemodynamicznego skurczu naczyniowego i niedokrwienia mózgu do chwili, gdy zmiany niedokrwienne staną się nieodwracalne, mija zazwyczaj kilka godzin (okno terapeutyczne). Im wcześniej rozpocznie się właściwe leczenie, tym większe korzyści odniesie chory. Wykorzystanie okna terapeutycznego możliwe jest dzięki CMD. Schulz i wsp. przebadali 46 pacjentów w ciężkim stanie po SAH z tętniakiem tętnicy szyjnej wewnętrznej (*internal carotid artery*, ICA), tętnicy środkowej mózgu (*middle*

cerebral artery, MCA) i tętniaka tętnicy łączącej przedniej (*anterior communicating artery*, ACoA). Obserwowali istotną statystycznie różnicę w stężeniu metabolitów między chorymi bez pogorszenia neurologicznego (bez niedokrwienia) oraz grupą, w której stan neurologiczny się pogorszył (z rozwiniętym niedokrwieniem). Pierwsi mieli wyższy poziom glukozy i pirogronianu oraz niższy poziom mleczanu, glicerolu i glutaminianu. Dane wskazują na narastanie odchyleń wartości stężenia metabolitów wraz z trwaniem niedokrwienia aż do śmierci mózgu, kiedy to np. poziom glukozy staje się nieoznaczalny. Opis przykładowego przypadku w opisywanym badaniu pokazuje niemal natychmiastowy spadek stężenia glukozy i wzrost stężenia mleczanów czy glicerolu po nieprawidłowym zaklipsowaniu tętniaka w sposób upośledzający przepływ w tętnicy – nieprawidłowym zaklipsowaniu tętniaka ACoA i zamknięciu przepływu przez tętnicę przednią mózgu. Autorzy sugerują użyteczność śródoperacyjnego monitorowania mikrodializami chorych operowanych z powodu krwawiącego tętniaka wewnątrzczaszkowego (Schulz *et al.*, 2000).

Timofeev i wsp. (2011) wykazali na grupie 223 pacjentów po TBI, że zewnątrzkomórkowe markery uszkodzenia metabolicznego mózgu są niezależnymi czynnikami rokowniczymi, wskazując LPR jako najbardziej spójny parametr oceniany za pomocą CMD.

Helbok i wsp. (2011) dokonali przeglądu literatury na temat zastosowania CMD u chorych po SAH. Autorzy nie znaleźli prac analizujących wyniki CMD u chorych przed zaopatrzeniem tętniaka oraz wykonywanych podczas leczenia wewnątrzczaszkowego. Pojedyncze prace oceniały mikrodializy podczas operacji klipsowania tętniaka, lecz większość skupiała się na stanie metabolicznym mózgu w okresie pooperacyjnym. W obejmującym 38 chorych badaniu nie wykazano istotnej różnicy w parametrach metabolicznych mózgu po zastosowaniu klipsa czasowego (średni czas zamknięcia tętnicy wynosił 14 minut). Jedynie w dwóch przypadkach, gdy czas zaklipsowania tętnicy przekroczył 30 minut, zaobserwowano wzrost stężenia glutaminianu. W pracach oceniających mikrodializy po zaopatrzeniu krwawiącego tętniaka wykazano, że poziom LPR przekraczający 40 we wczesnym okresie po zabiegu jest czułym wskaźnikiem złego stanu wyjściowego chorego przy przyjęciu, potwierdzonego radiologicznie obrzęku mózgu, nadciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz złego rokowania w okresie najbliższych trzech miesięcy. Krytycznie niski poziom glukozy występował przy ostrym ubytku neurologicznym. Badanie chorych w ciężkim stanie (w grupie IV–V Hunt–Hessa) wykazało wysokie wartości LPR oraz glutaminianu na początku monitorowania, wskazując na stres metaboliczny mózgu we wczesnym etapie po SAH. Wysokie (przekraczające 40) wartości LPR wskazywały na złe trzymiesięczne rokowanie. W innym badaniu, w którym przeanalizowano CMD w grupie 149 chorych, stwierdzono wysoki LPR oraz wyższe stężenia mleczanu wśród chorych w wyjściowo złym stanie niż u tych znajdujących się w dobrym stanie klinicznym. Wysoki poziom glicerolu

u pacjentów w złym stanie klinicznym normalizował się po kilku dniach od zaopatrzenia tętniaka. Inne badanie wykazało, że w przypadkach z ostrym ubytkiem neurologicznym występuje podwyższony poziom mleczanu, glutaminianu, glicerolu oraz LPR, w porównaniu z tymi bez deficytu neurologicznego. Normalizacja trendu badanych związków w mikrodializie związana była z poprawą stanu klinicznego chorych. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe przekraczające 20 mm Hg wiązało się ze wzrostem LPR powyżej 40 oraz z niskim poziomem glukozy w mikrodializacie. Wykazano także wzrost mleczanu i glutaminianu jako markerów zwiastujących opóźnione niedokrwienie mózgu (*delayed cerebral ischaemia*, DCI). Co więcej, wzrost LPR i spadek glukozy można było stwierdzić do 16 godzin przed wystąpieniem DCI. Najbardziej czułym markerem zbliżającego się niedokrwienia był wzrost stężenia mleczanu i glutaminianu, a w następnej kolejności LPR. Obecnie w literaturze nie ma danych na temat wyników leczenia DCI przewidzianego za pomocą mikrodializ. W badaniu przeprowadzonym w grupie 182 chorych po SAH stwierdzono wysoki poziom glutaminianu oraz, niezależnie, wysoki LPR jako czynniki złego rokowania w perspektywie 12 miesięcy. Poziom glukozy poniżej 0,7 mmol/l obserwowano u chorych z bardzo złym ostatecznym wynikiem leczenia, w tym w przypadku zgonu (Helbok *et al.*, 2017).

OGRANICZENIA METODY

Zastosowanie CMD w praktyce klinicznej jest ograniczone z powodu jej znacznych kosztów oraz braku dowodów medycyny opartej na faktach, że przyczynia się ona do poprawy wyników leczenia. Ponadto sama metoda ma swoje ograniczenia. Istnieje możliwość wystąpienia objawów zwiększonego metabolizmu beztlenowego w mózgu pomimo braku przyczyn wewnątrzczaszkowych (np. w przypadku zapalenia płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy, niedokrwistości, cukrzycy, miażdżycy i wielu innych). Również niedrgawkowe napady padaczkowe, podczas których występuje wzrost ICP i LPR, mogą zaburzać interpretację CMD. Uwagi wymaga również rozszerzająca się depresja korowa (*cortical spreading depression*, CSD), czyli rozchodząca się z prędkością 2–3 mm/min fala depolaryzacji (zmniejszonej aktywności bioelektrycznej kory mózgu), która występuje w grupie osiągającej do 50% pacjentów po TBI lub udarze niedokrwinnym oraz szczególnie często w migrenie z aurą. Stan taki prowadzi do obniżenia poziomu glukozy i wzrostu mleczanów w mikrodializacie (de Lima Oliveira *et al.*, 2014). Poniżej usystematyzowano przyczyny ograniczeń wartości mikrodializy:

- wyniki nie odzwierciedlają zmian w czasie rzeczywistym, lecz z opóźnieniem (Huang *et al.*, 2013);
- informują o lokalnych zaburzeniach biochemicznych, nie o metabolizmie całego mózgu (Shah *et al.*, 2023);
- badają stan przestrzeni zewnątrzkomórkowej, nie informując o tym, co dzieje się wewnątrz komórek (Chefer *et al.*, 2009);

- skład mikrodializatu jest zależny od sposobu wykonywania mikrodializ (de Lima Oliveira *et al.*, 2014);
- im więcej parametrów biochemicznych poddajemy mikrodializie, tym trudniej jest interpretować uzyskane wyniki (de Lima Oliveira *et al.*, 2014);
- umieszczenie cewnika w mięszu mózgu powoduje lokalne uszkodzenie i stan zapalny, co może wpływać na uzyskiwane wyniki (de Lima Oliveira *et al.*, 2014).

INNE POTENCJALNE ZASTOSOWANIA I KIERUNKI ROZWOJU

Innym ciekawym zagadnieniem jest mikrodializa u chorych z udarami niedokrwinnymi czy napadami padaczkowymi. Pierwsze badania z zastosowaniem CMD w monitorowaniu udaru niedokrwinnego u szczurów pojawiły się w latach dziewięćdziesiątych XX wieku (Shirotani *et al.*, 1995). Schneweis i wsp. (2001) umieszczali sondę mikrodializacyjną w obszarze przeciwstronnego płata czołowego u 10 chorych z dużym udarem niedokrwinnym z zakresu lewej MCA. Mierzili stężenie glutaminianu, mleczanu, piroglutaminianu i glicerolu. Autorzy zasugerowali, że stabilne stężenie badanych substancji wraz z niskimi, stabilnymi wartościami ciśnienia wewnątrzczaszkowego wiąże się z mniejszym ryzykiem progresji (Schneweis *et al.*, 2001). W kolejnym badaniu, obejmującym 50 chorych, Berger i wsp. (2004) zakładali sondy w następujące obszary mózgowia: obszar mózgu niezagrażony niedokrwieniem, obszar półcienia oraz obszar zmian niedokrwiniowych. Zauważyli, że parametry oceniane w tym ostatnim nie normalizowały się w ciągu 5 dni od wystąpienia udaru. Obserwowane zmiany korelowały z wynikami badania PET i stanowiły potencjalny marker niekorzystnego przebiegu klinicznego. Wyniki te nie znalazły potwierdzenia w pracy Dohmena i wsp. (2003), którzy zauważyli, że PET pozwolił przewidzieć złośliwy udar z dorzeczka MCA, i to w oknie czasowym sugerowanym dla hemikraniektomii. Choć mikrodializy pozwalały na względne przewidywanie przebiegu klinicznego poprzez określenie następstw patofizjologicznych, to miało to miejsce w perspektywie czasowej niepozwalającej na skuteczne wykonanie hemikraniektomii odbarczającej (Dohmen *et al.*, 2003). Schlenk i wsp. (2009) sugerują, że CMD są pomocne w rozpoznawaniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowych u chorych po SAH z pękniętego tętniaka.

Seryjne pomiary stężeń neuroprzekaźników pobudzających i hamujących, zwłaszcza obejmujących układ glutaminergiczny, GABA-ergiczny, monoaminergiczny, cholinergiczny i histaminergiczny – przed, w trakcie oraz po napadach padaczkowych, pozwoliły na pełniejsze zrozumienie chemicznych podstaw napadów i przygotowywanie nowych modeli formowania się ogniska padaczkowego (Zestos *et al.*, 2019). Mikrodializa, która pozwala na pomiar stężeń wolnych, aktywnych leków lub związków endogennych, może w wybranych sytuacjach być wykorzystana do oceny metabolizmu wybranych leków i ich dystrybucji, co w przyszłości będzie mogło przyczynić się do racjonalizacji schematów

dawkowania leków i wpłynąć na proces podejmowania decyzji terapeutycznych (Azeredo *et al.*, 2014).

Udoskonalenia w pobieraniu próbek z mikrodializy, poprawa w zakresie rozdzielczości czasowej (<1 minuty) oraz przestrzennej stwarzają możliwości do coraz szerszego wykorzystywania mikrodializy w badaniach naukowych i praktyce klinicznej (Zestos *et al.*, 2019).

PODSUMOWANIE

Powtarzający się w badaniach z użyciem CMD szablon metaboliczny podwyższonego stężenia mleczanu, glutaminy, glicerolu oraz wzrostu LPR uznaje się za sygnał alarmowy skłaniający do wcześniejszego wdrożenia terapii DCI u pacjentów po SAH z nadzieją na poprawę rokowania. Zastosowanie mikrodializy wydaje się najwłaściwsze u chorych po SAH z pękniętego tętniaka będących wyjściowo w złym stanie klinicznym (IV–V grupa Hunta–Hessa), a także po TBI u chorych w ciężkim stanie (Glasgow Coma Scale, GCS ≤7) ze wskazaniami do sedacji i wentylacji mechanicznej. Kwalifikacja do jej założenia powinna być podejmowana indywidualnie po wyważeniu korzyści (m.in. możliwości zmiany farmakoterapii, kwalifikacji do leczenia operacyjnego) oraz ryzyka (inwazyjny charakter procedury, potencjalne ryzyko infekcji). Do chwili obecnej nie wykazano w prospektywnych badaniach randomizowanych, aby zastosowanie mikrodializy przyczyniało się do poprawy wyników leczenia chorych po SAH z pękniętego tętniaka lub chorych z TBI. W obszernych przeglądach literatury podkreślono szereg trudności w ocenie uzyskanych danych. Obejmowały one przede wszystkim wysokie ryzyko stronniczości (*bias*), brak przejrzystości metodologicznej, heterogenność danych klinicznych oraz ocenę parametrów jedynie w okolicy końcówki sondy (Spencer *et al.*, 2020; Zeiler *et al.*, 2017).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: MB, DJJ. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: MB. Analiza i interpretacja danych: MB, EJB. Napisanie artykułu: MB, BS, KW, RW. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: MB, EJB, DJJ. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: MB, KT, DJJ.

Piśmiennictwo

- Azeredo FJ, Dalla Costa T, Derendorf H: Role of microdialysis in pharmacokinetics and pharmacodynamics: current status and future directions. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 205–212.
- Berger C, Dohmen C, Maurer MH *et al.*: Cerebral microdialysis in stroke. *Nervenarzt* 2004; 75: 113–123.
- Bhatia R, Hashemi P, Razzaq A *et al.*: Application of rapid-sampling, online microdialysis to the monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2006; 58: ONS-313–ONS-321.
- Chefer VI, Thompson AC, Zapata A *et al.*: Overview of brain microdialysis. *Curr Protoc Neurosci* 2009; Chapter 7: Unit 7.1.
- Dohmen C, Bosche B, Graf R *et al.*: Prediction of malignant course in MCA infarction by PET and microdialysis. *Stroke* 2003; 34: 2152–2158.
- D'souza MA, Ravn A, Jorns C *et al.*: Membrane cut-off does not influence results regarding the measurement of small molecules – a comparative study between 20- and 100-kDa catheters in hepatic microdialysis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; 34: 109–113.
- Goodman JC, Robertson CS: Microdialysis: is it ready for prime time? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 110–117.
- Hansen DK, Davies MI, Lunte SM *et al.*: Pharmacokinetic and metabolism studies using microdialysis sampling. *J Pharm Sci* 1999; 88: 14.
- Helbok R, Ko SB, Schmidt JM *et al.*: Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 1534–1539.
- Helbok R, Kofler M, Schiefecker AJ *et al.*: Clinical use of cerebral microdialysis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage – state of the art. *Front Neurol* 2017; 8: 565.
- Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R *et al.*: Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care* 2015; 19: 75.
- Huang SH, Zhang J, Li Y *et al.*: Time delay of microdialysis *in vitro*. *N Am J Med Sci* 2013; 5: 149–152.
- Hutchinson PJ: Microdialysis in traumatic brain injury – methodology and pathophysiology. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95: 441–445.
- Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, O'Connell MT *et al.*: Monitoring of brain metabolism during aneurysm surgery using microdialysis and brain multiparameter sensors. *Neurol Res* 1999; 21: 352–358.
- Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG *et al.*: Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 99–105.
- de Lima Oliveira M, Kairalla AC, Fonoff ET *et al.*: Cerebral microdialysis in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: state of the art. *Neurocrit Care* 2014; 21: 152–162.
- Maruniak-Chudek I, Świetliński J: Mikrodializa – zastosowanie metody w badaniach eksperymentalnych i klinicznych zaburzeń metabolizmu tkanek. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2007; 61: 384–402.
- Schlenk F, Frieler K, Nagel A *et al.*: Cerebral microdialysis for detection of bacterial meningitis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: a cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R2.
- Schneweis S, Grond M, Staub F *et al.*: Predictive value of neurochemical monitoring in large middle cerebral artery infarction. *Stroke* 2001; 32: 1863–1866.
- Schulz MK, Wang LP, Tange M *et al.*: Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 93: 808–814.
- Shah I, Chen PM, Tran DKT *et al.*: Cerebral microdialysis demonstrates improvements in brain metabolism with cerebrospinal fluid diversion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int* 2023; 14: 395.
- Sharma H, McGinnis JP, Kabotyanski KE *et al.*: Cerebral microdialysis and glucopenia in traumatic brain injury: a review. *Front Neurol* 2023; 14: 1017290.
- Shirotani T, Shima K, Chigasaki H: *In vivo* studies of extracellular metabolites in the striatum after distal middle cerebral artery occlusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1995; 26: 878–884.

- Spencer P, Jiang Y, Liu N et al.: Update: microdialysis for monitoring cerebral metabolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Clin Med* 2020; 10: 100.
- Ståhl N, Møller N, Hallström A et al.: Intracerebral microdialysis and bedside biochemical analysis in patients with fatal traumatic brain lesions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 977–985.
- Stovell MG, Helmy A, Thelin EP et al.: An overview of clinical cerebral microdialysis in acute brain injury. *Front Neurol* 2023; 14: 1085540.
- Timofeev I, Carpenter KLH, Nortje J et al.: Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. *Brain* 2011; 134: 484–494.
- Tisdall MM, Smith M: Cerebral microdialysis: research technique or clinical tool. *Br J Anaesth* 2006; 97: 18–25.
- Ungerstedt U, Rostami E: Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2145–2152.
- Venturini S, Bhatti F, Timofeev I et al.: Microdialysis-based classifications of abnormal metabolic states after traumatic brain injury: a systematic review of the literature. *J Neurotrauma* 2023; 40: 195–209.
- Zeiler FA, Thelin EP, Helmy A et al.: A systematic review of cerebral microdialysis and outcomes in TBI: relationships to patient functional outcome, neurophysiologic measures, and tissue outcome. *Acta Neurochirurgica* 2017; 159: 2245–2273.
- Zestos AG, Luna-Munguia H, Stacey WC et al.: Use and future prospects of *in vivo* microdialysis for epilepsy studies. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10: 1875.