

Μικροδιάλυση

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΚΑΡΑΘΑΝΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μικροδιάλυση είναι μια νέα μέθοδος, με την οποία μετράμε τη συγκέντρωση ουσιών στο εξωκυττάριο υγρό ενός οργάνου ή/και σε ιστούς. Η αρχή λειτουργίας της βασίζεται στη διάχυση υδατοδιαλυτών ουσιών μικρού μοριακού βάρους διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης, με κινητήριο δύναμη τη διαφορά συγκέντρωσης των ουσιών εκατέρωθεν της μεμβράνης. Η μέτρηση της συγκέντρωσης συγκεκριμένων μεταβολιτών, όπως γλυκόζης, γλυκερόλης, γαλακτικού και πυροσταφυλικού οξέος, μπορεί να μας δώσει σημαντικές πληροφορίες για την βιοχημική κατάσταση του οργάνου στόχου. Χρησιμοποιείται κυρίως στο πεδίο της νευροχειρουργικής, ως monitoring μεταβολισμού του εγκεφάλου για πρώιμη ανίχνευση ισχαιμίας, αλλά και ως monitoring του μεταβολισμού σε άλλα όργανα στόχους. Η χρήση της δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στην κλινική πράξη, όμως αποτελεί σημαντικό γεγονός ότι υπάρχει πλέον η δυνατότητα monitoring του μεταβολισμού οργάνων in vivo, με στόχο την πρώιμη ανίχνευση μεταβολών στους βιοχημικούς δείκτες, πριν αυτές οι μεταβολές αντικατοπτρισθούν στη συστηματική κυκλοφορία.

Λέξεις Κλειδιά: μικροδιάλυση, μεταβολισμός, monitoring

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μικροδιάλυση είναι μια σχετικά νέα μέθοδος συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής δεδομένων (monitoring), που ξεκίνησε να εφαρμόζεται κλινικά την τελευταία δεκαετία. Μας δίνει τη δυνατότητα μέτρησης και συνεχούς καταγραφής της συγκέντρωσης ουσιών, τόσο ενδογενών όσο και εξωγενών, στο εξωκυττάριο υγρό οργάνων και ιστών. Μας δίνει επομένως τη δυνατότητα "προεπισκόπησης" της βιοχημικής κατάστασης των ιστών, πριν αυτή αντικατοπτρισθεί στους βιοχημικούς δείκτες της συστηματικής κυκλοφορίας¹. Αποτελεί ως εκ τούτου μια μοναδική τεχνική, που αναλόγως των μετρούμενων ουσιών, χρησιμεύει ως monitoring του μεταβολισμού, δίνοντάς μας συνεχείς πληροφορίες για τις συγκεντρώσεις ουσιών που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία

του οργάνου στόχου. Συνήθεις μετρούμενες ουσίες είναι η γλυκόζη, το γαλακτικό οξύ, το πυροσταφυλικό οξύ και η γλυκερόλη. Επιπλέον, με τη μέθοδο αυτή μπορούν να μετρηθούν και άλλες ενδογενείς ουσίες όπως η υποξανθίνη, το γλουταμικό και το ασπαρτικό οξύ, που σχετίζονται με τη διεγερσιμότητα του εγκεφάλου, καθώς και ρίζες οξυγόνου όπως η ξανθίνη, το ουρικό οξύ και τα προϊόντα οξειδωσής του.

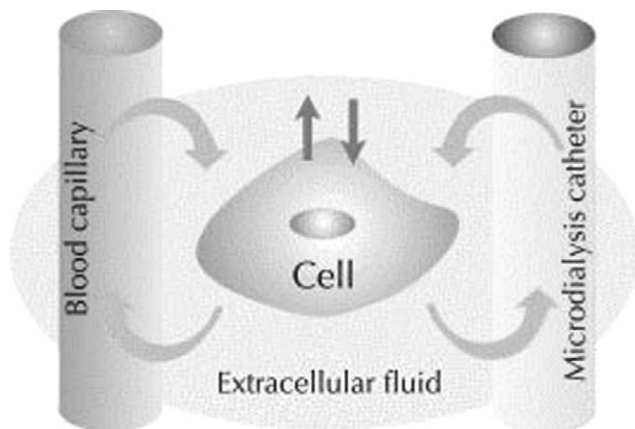
Η πρώτη αναφορά στην τεχνική της μικροδιάλυσης χρονολογείται το 1966, όταν οι Bito και συν. περιέγραψαν έναν σάκο από υλικό με ιδιότητες ημιδιαπερατής μεμβράνης σε σκύλους. Το 1972 οι Delgado και συν. ανέπτυξαν τη συσκευή "dialytrade", η οποία το 1986 τροποποιήθηκε και αναπτύχθηκε από τους Tossman and Ungerstedt στη σύγχρονή της μορφή. Αυτή χρησιμοποιήθηκε

αρχικά, πειραματικά, σε εγκεφάλους ζώων και το 1990 οι Hillered και συν. έκαναν την πρώτη εφαρμογή σε εγκέφαλο ανθρώπου^{2,3}.

Το 1995-1996 η μέθοδος εισήχθη στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στη Σουηδία ως επιπλέον παράμετρος του εγκεφαλικού monitoring. Έκτοτε η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί όχι μόνον ως monitoring του εγκεφάλου, αλλά γενικότερα ως monitoring ανίχνευσης ισχαιμίας, μέσω των μετρούμενων μεταβολιτών, σε διάφορα όργανα και ιστούς όπως στο ήπαρ, τον υποδόριο λιπώδη ιστό, το μυοκάρδιο, τον πνεύμονα και τους μύες⁴. Επιπλέον, η δυνατότητα μέτρησης της συγκέντρωσης εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών, όπως αντιβιοτικών, στα όργανα στόχους κατέστησε την μέθοδο ένα χρήσιμο εργαλείο στη μελέτη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής τους^{5,6}.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Για την εφαρμογή της μεθόδου απαιτείται ένας ειδικός καθετήρας, ο οποίος έχει σχεδιασθεί έτσι ώστε να μιμείται τη λειτουργία ενός τριχοειδούς αγγείου (εικόνα 1). Αρχή λειτουργίας του είναι η παθητική διάχυση υδατοδιαλυτών ουσιών χαμηλού M.B. (5000-20000 Da) διαμέσου ημιδιαπερατής μεμβράνης.

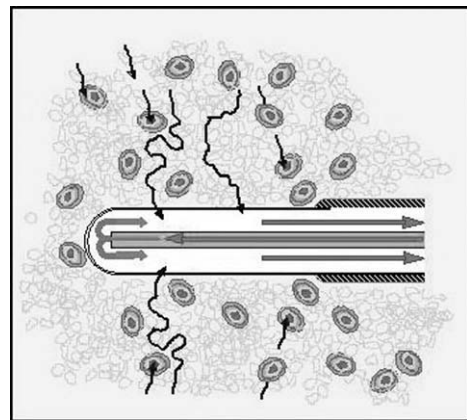


Εικόνα 1

Πρόκειται λοιπόν για έναν καθετήρα το άκρο του οποίου αποτελείται από μια ημιδιαπερατή μεμβράνη. Οι ουσίες που μετράμε είναι υδατοδιαλυτές, η δε διάχυσή τους γίνεται από το εξωκυττάριο υγρό προς το υγρό διάλυσης μέσω του καθετήρα, με κινητήριο δύναμη τη διαφορά συγκέντρωσής

των ουσιών εκατέρωθεν της μεμβράνης.

Ο καθετήρας της μικροδιάλυσης αποτελείται από ένα συγκεντρικό (ομόκεντρο) σωλήνα, μέσω του οποίου εγχύουμε ένα υγρό, συνήθως ισότονο αποστειρωμένο διάλυμα σύστασης παρόμοιας με το Ringer. Το υγρό έγχυσης εισέρχεται από έναν εσωτερικό αυλό, ρέει προς το κάτω άκρο (απομακρυσμένο), εξέρχεται του αυλού και εισέρχεται στο διάστημα (χώρο) ανάμεσα στον εσωτερικό αυλό και την εξωτερική μεμβράνη της διάλυσης. Εδώ η κατεύθυνση της ροής αντιστρέφεται και το υγρό κινείται προς το εγγύς άκρο του καθετήρα. Στον χώρο αυτό λαμβάνει χώρα η διάλυση, η διάχυση δηλαδή των μορίων μεταξύ του εξωκυττάριου χώρου και του υγρού έγχυσης (εικόνα 2).



Εικόνα 2

Η διαφορά συγκέντρωσης των μορίων εκατέρωθεν της μεμβράνης είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την κατεύθυνση της ροής. Εκτός όμως από αυτήν, σημαντικό ρόλο παίζει η ταχύτητα ροής του υγρού έγχυσης στον καθετήρα της μικροδιάλυσης.

Εδώ υπεισέρχεται η έννοια της recovery (απόλυτης και σχετικής), που είναι ο λόγος της συγκέντρωσης μιας συγκεκριμένης ουσίας στο υγρό συλλογής προς τη συγκέντρωσή της στο μέσο έξω από τον καθετήρα μικροδιάλυσης.

Σχετική recovery είναι η συγκέντρωση μιας ουσίας στο υγρό συλλογής προς τον όγκο, ενώ απόλυτη recovery είναι το ποσό μιας ουσίας στο υγρό συλλογής στη μονάδα του χρόνου (mol/μονάδα χρόνου).

Η απόλυτη recovery εξαρτάται από το "cut off" της μεμβράνης διάλυσης (το M.B. σε Daltons κατά το

οποίο το 80% των μορίων δεν διαπερνούν την μεμβράνη), από το μήκος της μεμβράνης, την ταχύτητα ροής του υγρού έγχυσης και τον συντελεστή διάχυσης της ουσίας στο εξωκυττάριο υγρό. Όσο μεγαλύτερο το μήκος της μεμβράνης και μικρότερη η ροή τόσο η recovery της υπό εξέταση ουσίας πλησιάζει την εξωκυττάρια συγκέντρωση αυτής. Για μήκος μεμβράνης 30mm και ροή 0,3 μl/ min η recovery είναι περίπου 100%, ενώ για μήκος 10mm και ροή 0,3 μl/ min η recovery είναι περίπου 70%.

ΤΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εκτός από τον καθετήρα της μικροδιάλυσης, για την εφαρμογή της μεθόδου απαιτείται το υγρό έγχυσης, το οποίο προσφέρεται σε γυάλινες αμπούλες των 5 ml έτοιμες προς χρήση (Perfusion fluid). Εγχύεται μέσω ειδικής, μικρής, ελαφριάς αντλίας που λειτουργεί με μπαταρία, συνδέεται στο κύκλωμα και τοποθετείται δίπλα στον ασθενή. Διατίθενται δύο αντλίες, CMA 106 και CMA 107, η πρώτη με σταθερή ροή 0,3 μl/min που εγγυάται υψηλή recovery των ουσιών από το εξωκυττάριο υγρό και η δεύτερη με ρυθμιζόμενη ροή από 0,1-5 μl/min (εικόνα 3).



Εικόνα 3

Το υγρό της διάλυσης συλλέγεται σε ειδικά μικροφιαλίδια, συνήθως ανά ώρα ή δίωρο και τοποθετείται στον ειδικό αυτόματο αναλυτή. Αυτός είναι ένας χημικός αναλυτής, που η ιδιαιτερότητά του έγκειται στην ικανότητά του να επεξεργάζεται πολύ μικρούς όγκους δειγμάτων, με χρωματογραφική μέθοδο. Τέσσερις αναλύσεις για τέσσερις διαφορετικές ουσίες μπορούν να γίνουν ταυτόχρο-

να ανά δείγμα και τα δεδομένα να αποδοθούν γραφικά μέσα σε λίγα λεπτά στην οθόνη του αναλυτή. Δεδομένα από τρεις διαφορετικούς ασθενείς μπορούν να επεξεργάζονται ταυτόχρονα.

Υπάρχουν διαθέσιμα αντιδραστήρια (reagents) για τους πιο σημαντικούς δείκτες του μεταβολισμού των ιστών, της λιπόλυσης και της κυτταρικής καταστροφής.

Ο αναλυτής φέρεται σε ειδικό τροχήλατο και περιλαμβάνει έναν ισχυρό ηλεκτρονικό υπολογιστή, με επίπεδη οθόνη προβολής των αποτελεσμάτων. Υποστηρίζεται από ειδικό λογισμικό (icu pilot-software), σύμφωνα με το οποίο δεδομένα από πολυπαραγοντικό (multimodal) monitoring μπορούν να συλλέγονται από όλες τις συσκευές monitoring του ασθενούς, να αποδίδονται γραφικά και να επεξεργάζονται με οποιονδήποτε συνδυασμό. Όλα τα δεδομένα αποθηκεύονται στην



Εικόνα 4

μνήμη του υπολογιστή και μπορούν να ανακαλούνται καθώς και να αντιγράφονται σε CD για περαιτέρω μελέτη και επεξεργασία (εικόνα 4).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την τεχνική της μεθόδου μπορεί κανείς να βρει στο site <http://www.microdialysis.com>

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Με τη μικροδιάλυση μετράμε συγκεντρώσεις ουσιών στους ιστούς, σε μια μικρή περιοχή γύρω

από το άκρο του καθετήρα. Ανάλογα με την περίπτωση, η συγκέντρωση της ουσίας μπορεί να είναι αντιπροσωπευτική του συνόλου του οργάνου ή όχι. Εάν ο καθετήρας τοποθετηθεί σε συμπαγές όργανο με ανομοιογενή βλάβη, όπως π.χ. στον εγκέφαλο μετά από κάκωση ή αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η θέση του άκρου του καθετήρα για την αξιολόγηση των μετρούμενων τιμών⁷. Ακριβώς γι' αυτόν το λόγο, στον εγκέφαλο ο καθετήρας τοποθετείται εντός υγιούς παρεγχύματος κοντά στη αρχική βλάβη, προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα οι μεταβολές των μετρούμενων μεταβολιτών (γαλακτικού, πυροσταφυλικού οξέος και γλυκερόλης) και να προστατευθούν οι παρακείμενες υγιείς περιοχές από δευτερογενείς βλάβες, όπως η δευτεροπαθής ισχαιμία⁷⁻¹⁰.

Διερευνήθηκε επίσης η πιθανότητα τοπικής κάκωσης στον ιστό από την είσοδο του καθετήρα και άμεσου επηρεασμού των τιμών των μετρούμενων ουσιών όπως της γλυκόζης, του γαλακτικού οξέος και της γλυκερόλης. Πράγματι, βρέθηκε ότι αρχικά επηρεάζονται οι τιμές, αλλά αυτό διαρκεί μισή έως μία ώρα, ενώ στη συνέχεια οι τιμές ομαλοποιούνται. Γι' αυτόν το λόγο αξιολογούνται οι μετρήσεις μετά την πάροδο μίας έως δύο ωρών (δε λαμβάνονται υπόψη τα πρώτα δείγματα)^{11,12}.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η πρώτη ανακοινωθείσα μελέτη με μικροδιάλυση σε άνθρωπο αφορούσε μέτρηση γλυκόζης και δημοσιεύθηκε το 1987⁴. Έκτοτε δημοσιεύονται κάθε χρόνο δεκάδες μελέτες, τόσο πειραματικές όσο και κλινικές, με αντικείμενο τη χρήση της μικροδιάλυσης. Πεδίο εφαρμογής της μεθόδου αποτελούν:

- Η Νευροχειρουργική, με καταγραφή των οφειλόμενων σε φάρμακα μεταβολών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών, μέτρηση συγκεντρώσεων ελεύθερων στο εξωκυττάριο υγρό ενδογενών ουσιών, χορήγηση φαρμάκων και τοξικών ουσιών σε συγκεκριμένες περιοχές, μετατροπή τοπικών ιοντικών συγκεντρώσεων, μέτρηση επιπέδων φαρμάκων και μεταβολιτών τους καθώς και συσχέτιση νευροδιαβιβαστών με αλλαγές στη συμπεριφορά. Ιδιαίτερα στις Μ.Ε.Θ. η μικροδιάλυση χρησιμοποιείται ως επιπλέον παράμετρος του εγκεφαλι-

κού monitoring, σε συνδυασμό με την μέτρηση της ενδοκρανίας πίεσης και της ιστικής οξυγόνωσης του εγκεφαλικού παρεγχύματος, για την πρώιμη ανίχνευση ισχαιμίας και κυτταρικής καταστροφής^{9,13-15}.

- Η χειρουργική ήπατος, κυρίως στις μεταμοσχεύσεις, για πρώιμη ανίχνευση ισχαιμίας και απόρριψης του μοσχεύματος¹⁶⁻¹⁸.
- Η πλαστική χειρουργική, όπου ο καθετήρας τοποθετείται στον υποδόριο ιστό, για πρώιμη ανίχνευση ισχαιμίας μετά την τοποθέτηση του μοσχεύματος¹⁹.
- Η χειρουργική αγγείων, όπου ο καθετήρας τοποθετείται στο μυϊκό ή υποδόριο ιστό μυών που αιματώνονται από τα συγκεκριμένα αγγεία, για ανίχνευση ισχαιμίας λόγω πλημμελούς αιμάτωσης²⁰⁻²¹.
- Η καρδιοχειρουργική, σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (by pass), όπου ο καθετήρας τοποθετείται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, με σκοπό την ανίχνευση ισχαιμίας τόσο διεγχειρητικά όσο και στη φάση αποδέσμευσης από την εξωσωματική κυκλοφορία²²⁻²³.
- Οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών, με συνεχή μέτρηση της γλυκόζης στα νεογνά υποδορίως, για αποφυγή υπογλυκαιμίας²⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μικροδιάλυση είναι μια νέα μέθοδος που έχει εφαρμογές σε πολλά πεδία, με ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ.

Οι περισσότερες μελέτες, κλινικές και πειραματικές, υποστηρίζουν τη χρήση της προκειμένου να αξιολογούμε την επάρκεια του μεταβολισμού στα όργανα στόχους και να ανιχνεύουμε πρώιμα την ισχαιμία, καθώς και τα αποτελέσματα των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων.

Απομένει να δούμε κατά πόσον οι πληροφορίες που μας δίνει μπορούν να αξιολογηθούν έτσι ώστε να έχουμε και βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Υπάρχουν κάποιες αρχικές μελέτες που συνηγορούν σε αυτό, απαιτείται όμως περισσότερη έρευνα, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών πριν καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα^{14,25}.

ABSTRACT
Microdialysis
Andigoni Karathanou

Microdialysis is a new technique used to measure the concentrations of various compounds in the extracellular fluid of an organ or in a body fluid. It is based upon the principle of diffusion of water soluble substances through a semipermeable membrane. The moving force of the molecules is their different concentration between extracellular fluid and perfusion fluid. Specific metabolites like glucose, glycerol, lactate and pyruvate can give us information about biochemical status of the organ target. In the clinical setting, microdialysis is mostly used in the neurosurgical field, as monitoring of brain metabolism but there are many researches focusing on other organ-targets, as well. Eventhough its use has not established yet, it is important to know that there is now available a new technique which can detect metabolic changes in the organ of interest in vivo, before these biochemical changes be reflected in the systematic circulation.

Key Words: microdialysis, metabolism, monitoring

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Microdialysis technique <http://www.microdialysis.se/technique.htm>
2. Ungerstedt U. Microdialysis principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991; 230: 365-373
3. Hillered L, Persson L, Ponten U, Ungerstedt U. Neurometabolic monitoring of the ischemic human brain using microdialysis. *Acta Neurochir.* 1990; 102: 91-97
4. Klaus S, Heringlake M, Bahlmann L. Bench-to bedside review: Microdialysis in intensive care medicine. *Critical care* 2004; 8: 363-368
5. Muller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 45: 255-269
6. Langer O, Karch R, Muller U, Dobrozemsky G, Abraham A, Zeitlinger M, Lackner E, Joukhadar C, Dudeczak R, Kletter K, Muller M, Brunner M. Combined PET and Microdialysis for In Vivo Assesment of Intracellular Drug Pharmacokinetics in Humans. *J Nucl Med.* 2005 Nov; 46(11): 1835-1841
7. Engstrom M, Polito A, Reinstrup P, Romner B, Ryding E, Ungerstedt U, Nordstrom C-H. Intracerebral microdialysis in severe brain trauma: the importance of catheter location. *J Neurosurg* 2005; 102: 460-469
8. Schulz M, Wang L P, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring : determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 93: 808-814
9. Hutchinson P, Gupta A, Fryer T, Al-Rawi P, Chatfield D, Coles J, O'Connell M, Kett-White R, Minhas p, Aigbirhio F, Clark G, Kirkpatrick P, Menon D, Pickard J. Correlation between cerebral blood flow, substrate delivery and metabolism in head injury: A combined Microdialysis and Triple Oxygen Positron Emission Tomography Study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 735-745
10. Hlatky R, Valadka A, Goodman JC, Contant C, Romertson C. Patterns of energy substrates during ischemia measured in the brain by microdialysis. *J Neurotrauma* 2004; 21(7): 894-906
11. Whittle I, Glasby M, Lammie A, Bell H, Ungerstedt U. Neuropathological findings after intracerebral implantation of microdialysis catheters. *Clin Neuroscience* 1998; 9 (12): 2821-2825
12. Hutchinson P, O'Connell M, Al-Rawi P, Maskell L, Kett-White R, Gupta A, Richards H, Hutchinson D, Kirkpatrick P, Pickard J. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study *J Neurosurg* 2000; 93: 37-43

13. Robertson C, Gopinath S, Uzura M, Valadka A, Goodman C. Metabolic changes in the brain during transient ischemia measured with microdialysis. *Neurological Research* 1998; 20 Suppl.1: 91-94
14. Clausen T, Luis Alves O, Reinert M, Doppenberg E, Zauner A, Bullock R. Association between elevated brain tissue glycerol levels and poor outcome following severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 2005; 103: 233-238
15. Johnston A, Steiner L, Chatfield d, Coles J, Hutchinson P, Al-Rawi P, Menon D, Gupta A. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine and norepinephrine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 791-797
16. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, Ungersedt U, Ericzon BG. Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model. *Liver Transpl* 2002; 8: 424-432
17. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, Ungersedt U, Ericzon BG. Clinical experience in continuous graft monitoring with microdialysis early after liver transplantation. *Br J Surg* 2002; 89: 1169-1175
18. Silva MA, Murphy N, Richards DA, Wigmore SJ, Bramhall SR, Buckels JA, Adams DH, Mirza DF. Interstitial lactic acidosis in the graft during organ harvest, cold storage, and reperfusion of human liver allografts predicts subsequent ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 2006 Jul 27; 82 (2) : 227-233
19. Brix M, Muret P, Mac-Mary S, Ricbourg B, Humbert P. Microdialysis of cutaneous free flaps to monitor results of maxillofacial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2006 Feb; 107 (1): 31-37
20. Lundberg G, Wahlberg E, Swedenborg J, Sundberg CJ, Ungerstedt U, Olofsson P. Continuous assessment of local metabolism by microdialysis in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 605-613
21. Klaus S, Staubach KH, Eichler W, Gliemroth j, Heringlake M, Schmucker P, Bahlmann L. Clinical biochemical tissue monitoring during ischaemia and reperfusion in major vascular surgery. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 289-291
22. Mantovani V, Kennergren C, Goiny m, Ungerstedt U, Lonroth P, Sala A, Berglin E. Microdialysis for myocardial metabolic surveillance: developing a clinical technique. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006 Jul; 26(4):224-231
23. Polling J, Rees W, Klaus S, Bahlmann L, Hubner N, Mantovani V, Warnecke H. Myocardial metabolic monitoring with the microdialysis technique during and after open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Mar; 51: 341-346
24. Baumeister FA, Rolinski B, Busch R, Emmrich P. Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates *Pediatrics* 2001; 108: 1187-1192
25. Vespa P, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, Bergsneider M, Martin N, Hovda D. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: A Microdialysis study. *J Cereb Blood flow Metab* 2003; 23: 865-877