

## Mécanismes cellulaires du métabolisme énergétique cérébral : implications pour l'imagerie fonctionnelle

Pierre J. Magistretti  
Luc Pellerin

Les signaux détectés par les différentes techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale sont fondés sur le couplage activité cérébrale-métabolisme énergétique. La tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique permettent de visualiser les aires cérébrales activées. Malgré le degré de sophistication des méthodes d'imagerie, la nature précise des mécanismes moléculaires et des types cellulaires impliqués dans le couplage entre activité neuronale et consommation d'énergie est encore mal connue. La disposition et les relations cyto- logiques des astrocytes soulignent l'importance de ces cellules dans le métabolisme énergétique cérébral. Les astrocytes peuvent détecter l'activité synaptique par le biais de récepteurs et de sites de recaptage pour les neurotransmetteurs (notamment le glutamate, neurotransmetteur excita- teur prédominant dans le cerveau) et la coupler à une aug- mentation du métabolisme énergétique. Chez l'homme, l'hypothèse selon laquelle les signaux détectés pendant l'activation physiologique par la technique de TEP-fluoro- désoxyglucose refléterait un captage du traceur par les astrocytes apporte une base cellulaire et moléculaire à cer- taines des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale.

**T**outes les techniques courantes d'imagerie fonctionnelle cérébrale sont fondées sur un principe biologique très simple : celui de la consommation d'énergie liée à l'activité neuronale.

### Charles Sherrington : un précurseur

Ce principe fut formulé il y a une centaine d'années par le neurophy-

siologiste anglais Charles Sherrington : « *Le cerveau possède des mécanismes intrinsèques au moyen desquels le débit sanguin peut être adapté localement en relation avec des variations locales de son activité fonctionnelle (...) des substances chimiques produites par le métabolisme cérébral (...) provoquent des variations du calibre des vaisseaux* » [1]. Par ces quelques lignes, Charles Sherrington définissait la notion de couplage direct entre l'activité neuronale et l'un des paramètres du

### ADRESSES

P.J. Magistretti : docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur de physiologie. L. Pellerin : docteur ès sciences, maître-assistant en physiologie. Institut de physiologie et laboratoire de recherche du service de neurologie du CHUV, Faculté de médecine, Université de Lausanne, 7, rue du Bugnon, CH-1005 Lausanne, Suisse.

métabolisme énergétique cérébral, le débit sanguin. Les signaux détectés par les différentes techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale sont d'origine métabolique. Ainsi, la tomographie à émission de positons (TEP) détecte les augmentations localisées : (1) du débit sanguin cérébral ; (2) d'utilisation de glucose ; et (3) de consommation d'oxygène. Le degré d'oxygénation du sang dans l'aire cérébrale activée fournit les signaux de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Pour simplifier, on pourrait dire que le cerveau se comporte comme un muscle : une augmentation localisée de l'activité est associée à une augmentation de la consommation d'énergie qui est fournie par un accroissement local du débit sanguin cérébral et de la consommation en glucose et en oxygène. La résolution spatiale et temporelle des différentes techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale permet de mettre en évidence des augmentations très localisées et liées à l'activation de circuits spécifiques.

### **Quels sont les signaux qui permettent le couplage activité-métabolisme ?**

Paradoxalement, malgré le degré de sophistication technologique des méthodes d'imagerie cérébrale fonctionnelle, la nature précise des mécanismes moléculaires et des types cellulaires impliqués dans le couplage entre activité neuronale et consommation d'énergie est encore débattue. Nous pouvons cependant mentionner que la consommation d'ATP liée à l'activité de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase [2] est un fait désormais bien établi. Néanmoins, une théorie ayant eu fort longtemps cours disait que les signaux d'origine neuronale produits par l'activité synaptique (par exemple, certains neurotransmetteurs) agissent directement sur les capillaires cérébraux et augmentent la disponibilité locale de substrats énergétiques (figure 1A). Parmi les neurotransmetteurs qui pourraient influencer le débit sanguin local, on notera l'acétylcholine, la noradrénaline et la sérotonine ainsi que quelques peptides tels que le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), le

neuropeptide Y (NPY) ou le CGRP (*calcitonin gene related peptide*) [3]. D'autres signaux neuronaux liés à l'activité, qui pourraient jouer un rôle dans le couplage, ont été identifiés : c'est ainsi que l'adénosine, les changements de concentration en potassium ou du pH extracellulaire et, plus récemment, du monoxyde d'azote (NO) ont été impliqués dans le couplage l'activité-débit-métabolisme. Enfin, les mécanismes de couplage entre l'activité neuronale et le débit sanguin cérébral, et leur relation avec l'imagerie fonctionnelle, ont récemment été traités en détail par Villringer et Dirnagl [4]. Il est toutefois nécessaire de souligner que le point de vue représenté schématiquement sur la figure 1A fait fi d'un élément cellulaire fondamental du cerveau : les astrocytes. En termes quantitatifs, le nombre d'astrocytes présents dans le cerveau est de 5 à 10 fois supérieur à celui des neurones ; le volume occupé par les astrocytes est à peu près équivalent à celui occupé par les neurones [5]. Outre ces données purement quantitatives, la disposition et les relations cytologiques des astrocytes soulignent l'importance de ces cellules dans le métabolisme énergétique cérébral. En effet, les astrocytes entourent pratiquement tous les capillaires cérébraux par des structures spécialisées appelées « pieds astrocytaires » [6]. D'autres structures astrocytaires engainent les contacts synaptiques entre les neurones [6]. D'un point de vue fonctionnel, il est bon de rappeler d'autres propriétés des astrocytes : les pieds astrocytaires qui entourent les capillaires cérébraux expriment les transporteurs du glucose GLUT-1 [7] ; les structures astrocytaires qui entourent les contacts synaptiques possèdent des récepteurs pour toute une variété de neurotransmetteurs, notamment pour le glutamate qui est le principal neurotransmetteur excitateur [8]. Les astrocytes synthétisent également des sites de recaptage par lesquels le glutamate est « aspiré » rapidement après sa libération [9]. Ces propriétés font en sorte que les astrocytes peuvent « détecter » l'activité synaptique par le biais de récepteurs et de sites de recaptage pour les neurotransmetteurs et la coupler à une augmenta-

tion du métabolisme énergétique, notamment au recaptage de glucose [5] (figure 1B).

### **Le glutamate, un signal de couplage entre activité neuronale et métabolisme énergétique**

Lors de l'activation de circuits neuronaux par une stimulation spécifique, par exemple sensorielle (visuelle, auditive, etc.), les afférences neuronales du cortex primaire libèrent du glutamate en réponse à ce stimulus. Cela implique que chaque fois qu'une stimulation spécifique est activée, du glutamate est libéré dans les terminaisons des circuits qui la relayent. De ce fait, le glutamate répond au critère attendu d'un signal de couplage entre l'activité neuronale et le métabolisme énergétique. En effet, le glutamate est libéré lors de l'activité neuronale et il est recapté de manière très efficace par les astrocytes qui entourent les contacts synaptiques.

Le recaptage de glutamate par les astrocytes est relayé par des transporteurs spécifiques qui ont récemment été clonés. Il s'agit des sous-types GLAST et GLT-1 [9]. Il existe également un transporteur du glutamate exclusivement neuronal, EAAC1, qui ne semble pas jouer de rôle dans le recaptage du glutamate libéré dans les terminaisons présynaptiques [9]. Le recaptage de glutamate dans les astrocytes utilise le gradient électrochimique du sodium ; en effet, les concentrations de glutamate sont considérablement plus élevées à l'intérieur des astrocytes que dans le milieu extracellulaire. Pour chaque molécule de glutamate, trois ions sodium sont co-transportés [10]. Ce co-transport glutamate-sodium permet de détecter, au niveau de l'astrocyte, un courant sodique entrant qui est le reflet électrophysiologique du transport de glutamate dans l'astrocyte. En fait, le couplage entre la libération de glutamate et son recaptage par l'astrocyte est tel que le courant sodique lié au recaptage de glutamate dans l'astrocyte reflète fidèlement la libération de glutamate par les terminaisons présynaptiques [11].

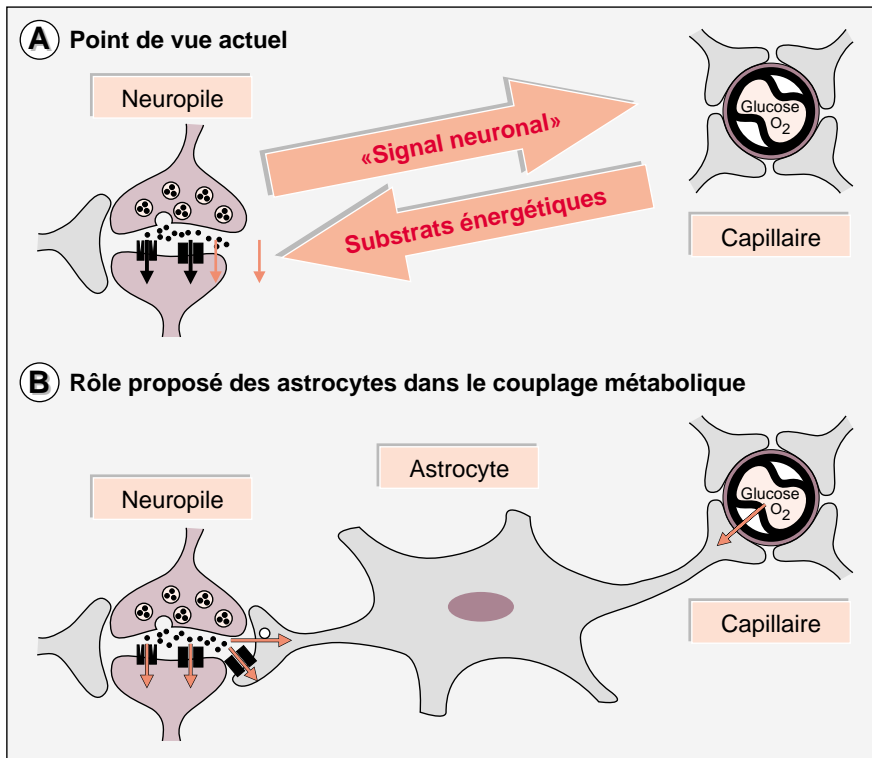


Figure 1. **Régulation du métabolisme énergétique cérébral au niveau cellulaire.** **A.** Selon un point de vue conventionnel, les neurones produisent des signaux qui augmentent localement le débit sanguin. Cela aurait pour conséquence de fournir des substrats énergétiques additionnels (glucose et oxygène) aux neurones actifs afin de faire face à leurs besoins énergétiques. **B.** Sur la base de résultats récents obtenus *in vitro* et *in vivo*, un rôle central des astrocytes dans le couplage entre activité neuronale et métabolisme énergétique a été proposé.

### Le glutamate stimule l'entrée de glucose dans le cerveau

Une série de résultats obtenus *in vitro*, et confirmés *in vivo*, démontrent que le glutamate permet le couplage entre l'activité neuronale et l'un des index du métabolisme énergétique, la consommation de glucose. La détermination de la consommation de glucose se fait par la technique du 2-désoxyglucose radioactif (<sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H ou <sup>18</sup>F) introduite par Sokoloff dans les années 1970 [12]. Le principe de cette technique est relativement simple: le 2-désoxyglucose (2DG) entre dans les cellules au moyen des mêmes transporteurs que ceux utilisés par le glucose. Comme ce dernier, il est ensuite phosphorylé par l'hexokinase, un processus qui produit le 2-désoxyglucose-6-phosphate (2DG-6-P), un composé qui

n'est pas métabolisé plus avant (contrairement au glucose-6-phosphate qui entre dans la glycolyse). Le 2DG-6-P s'accumule donc à l'intérieur des cellules. En utilisant certains facteurs de correction appropriés, qui prennent en compte la concentration initiale de 2DG et son activité spécifique, il est possible de déterminer la consommation de glucose à partir du 2DG-6-P accumulé. Comme cela est indiqué sur la figure 2, le glutamate stimule le captage du 2-désoxyglucose dans des cultures primaires d'astrocytes [13]. Cet effet du glutamate, dépendant de la concentration, n'est pas relayé par des récepteurs spécifiques exprimés sur les astrocytes. En effet, aucun des antagonistes spécifiques des différents sous-types de récepteurs du glutamate n'inhibe l'action métabolique de ce neurotransmetteur et aucun agoniste spécifique ne mime l'effet

du glutamate. Une analyse pharmacologique a permis de déterminer que le signal qui relaye l'effet du glutamate sur le recaptage de glucose est en fait représenté par le co-transport de glutamate et de sodium à l'intérieur de l'astrocyte. En effet, en l'absence de sodium, le glutamate n'exerce aucun effet métabolique. Par ailleurs, l'effet du glutamate est inhibé par un antagoniste spécifique du transporteur du glutamate, le thréo-β-hydroxyaspartate (THA). Le modèle suivant [13] a été proposé sur la base de ces résultats (figure 3): le glutamate libéré au niveau des synapses excitatrices – lorsque des circuits neuronaux qui relayent des stimulations spécifiques sont activés – agit aussi bien au niveau des neurones postsynaptiques et module leur excitabilité qu'au niveau de l'astrocyte dont la transmission du signal est opérée dans ce cas par le transporteur. Ce captage de glutamate et de sodium déclenche l'entrée de glucose dans l'astrocyte, fournissant ainsi un mode de couplage entre l'activité neuronale et l'entrée de glucose dans le cerveau.

La Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, une enzyme qui permet de renvoyer le sodium dans l'espace extracellulaire en échange de potassium, joue un rôle essentiel dans ce couplage [14]. En effet, l'augmentation locale de sodium intracellulaire, qui accompagne le recaptage de glutamate par l'astrocyte, active la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase et, en particulier, la sous-unité α<sub>2</sub>. Comme son nom l'indique (ATPase), la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase consomme de l'ATP. Cette consommation d'énergie liée à l'activation a pour conséquence d'activer la consommation de glucose. De fait, ce couplage entre activation de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase et stimulation de la consommation de glucose est caractéristique de nombreux types cellulaires y compris le muscle lisse, les érythrocytes et certaines cellules rénales [5]. En résumé, le transporteur du glutamate et la sous-unité α<sub>2</sub> de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase représentent deux effecteurs essentiels dans le couplage entre activité neuronale et consommation de glucose relayé par le glutamate.

Le glucose capté par ce mécanisme est métabolisé de manière glycolytique, ce qui aboutit à une libération de lactate par l'astrocyte. Cela est

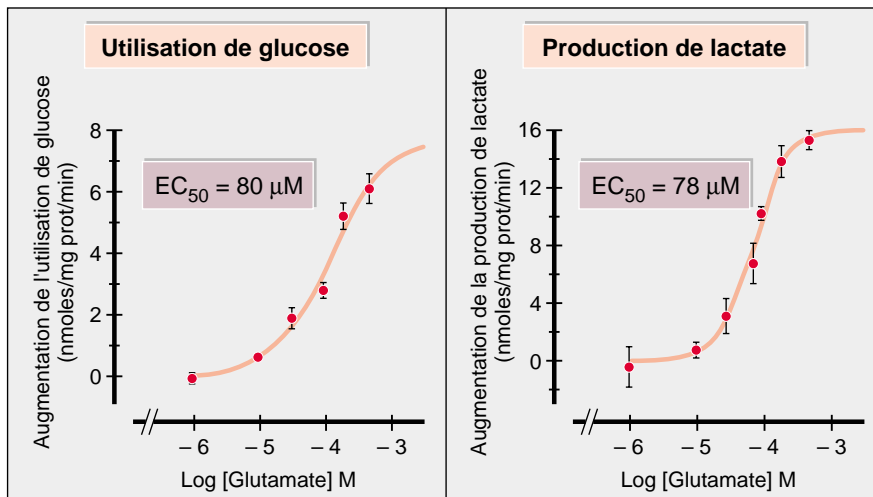


Figure 2. **Stimulation de la glycolyse aérobie dans les astrocytes par le glutamate.** Le glutamate, un neurotransmetteur excitateur, stimule de manière dépendante de la concentration l'utilisation de glucose et la production de lactate avec des  $EC_{50}$  semblables, d'environ  $80 \mu M$ .

illustré dans la *figure 2*, qui démontre que le glutamate stimule non seulement le captage de glucose par l'astrocyte, mais également la libération de lactate par l'astrocyte.

### Le lactate, un substrat énergétique pour les neurones

Sur la base d'expériences effectuées *in vitro* sur des coupes de cerveau, on sait depuis longtemps que le lactate est en fait un substrat efficace pour l'activité synaptique [5]. Par exemple, le lactate peut remplacer complètement le glucose pour le maintien d'une activité synaptique dans les coupes d'hippocampe [15]. Dans cette même préparation, le blocage du transport du lactate par le cyano-hydroxycinnamate aboutit à une diminution spectaculaire de l'activité synaptique [16]. En revanche, *in vivo*, le lactate n'est pas un substrat adéquat dans la mesure où sa perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique est limitée [17]. Toutefois, s'il est produit à l'intérieur du parenchyme cérébral par le mécanisme décrit plus haut (*figure 3*), le lactate est consommé par les neurones, en particulier pendant des périodes d'activité intense.

Notre laboratoire a récemment démontré la présence de transporteurs spécifiques des monocarboxylates, comme le lactate, dans les neu-

rones et les astrocytes\*. Ces observations fournissent un substrat moléculaire pour l'existence d'un transfert de lactate des astrocytes vers les neurones [18, 19]. En effet, la perméabilité du lactate à travers les membranes cellulaires serait très faible en l'absence de transporteurs.

La question qui se pose naturellement est celle des moyens par lesquels les neurones peuvent consommer le lactate en tant que substrat énergétique. Dans les conditions physiologiques, le lactate est transformé en pyruvate sous l'action de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH). Le pyruvate ainsi formé est entièrement oxydé au niveau mitochondrial par la phosphorylation oxydative et aboutit à la production de 18 ATP par molécule de lactate oxydé. Il existe différentes isoformes de LDH: la forme  $LDH_5$  est enrichie dans des cellules qui ont une activité de type glycolytique et produisent d'importantes quantités de lactate, comme le muscle squelettique. En revanche, d'autres types cellulaires, comme les cellules du myocarde, expriment des quantités élevées de l'isoforme  $LDH_1$ , qui favorise la conversion de lactate en pyruvate. Qu'en est-il au niveau du cerveau? Les neurones expriment la forme  $LDH_1$  (qui favorise la consommation de lactate) alors que

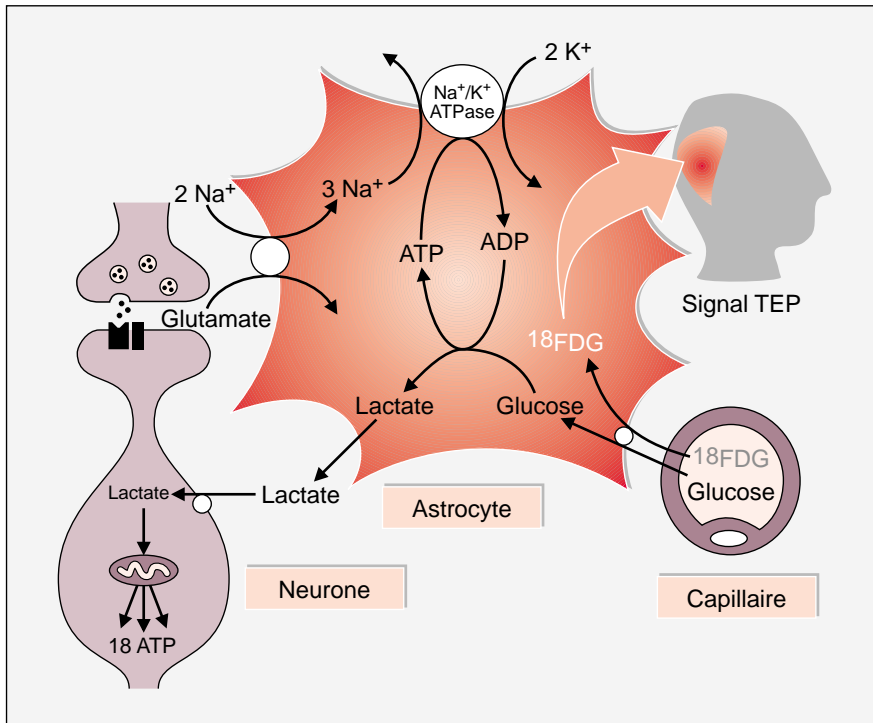
\* D'autres monocarboxylates transportés sont le pyruvate, l'acétoacétate et le  $\beta$ -hydroxybutyrate.

l'isoforme  $LDH_5$  (qui favorise la production de lactate) est exclusivement localisée dans les astrocytes [20]. Une sous-population d'astrocytes exprime également l'isoforme  $LDH_1$ . Cet ensemble d'observations met en évidence un rôle particulier du lactate en tant que substrat énergétique pour les neurones durant des périodes d'activité synaptique intense (*figure 3*).

### Implications pour l'imagerie fonctionnelle cérébrale

Le modèle proposé suggère que, durant l'activation d'une aire cérébrale, un excès de lactate est transitoirement formé pour être ensuite oxydé par les neurones. Des résultats obtenus *in vivo*, aussi bien chez des animaux de laboratoire que chez l'homme, confirment cette proposition. C'est ainsi que par microdialyse (une méthode par laquelle il est possible de déterminer la présence de molécules dans le milieu extracellulaire *in vivo* chez l'animal) ou à l'aide de microsenseurs, une augmentation importante de lactate dans l'espace extracellulaire au niveau de différentes régions du cerveau, notamment le striatum et l'hippocampe, est mise en évidence lors d'une stimulation électrique ou sensorielle physiologique chez le rat [21-23]. Confirmant un rôle central du glutamate dans ce phénomène, le blocage du transporteur du glutamate – par le THA [21] ou le *trans*-pirrolidine-2-4-dicarboxylate [22] – bloque cette formation transitoire de lactate. Cette observation confirme l'existence d'une glycolyse stimulée par le glutamate lors de l'activation de circuits neuronaux spécifiques.

Chez l'homme, en utilisant la technique de résonance magnétique par spectroscopie, il a été démontré qu'une stimulation visuelle aboutit à une formation transitoire de lactate dans le cortex visuel primaire [24-26]. Ainsi, les études de microdialyse et de résonance magnétique par spectroscopie confirment que le glucose pourrait être métabolisé transitoirement de manière glycolytique, pendant l'activation. En fait, des études controversées de Fox et Raichle par TEP ont indiqué que la consommation d'oxygène n'augmente pas autant que la consomma-



**Figure 3. Hypothèse de la contribution des astrocytes au signal  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET.** Le glutamate, libéré dans les terminaisons de circuits neuronaux activés par une modalité donnée (visuelle, auditive, etc.) dépolarise les neurones post-synaptiques en agissant sur des récepteurs spécifiques. Le glutamate est rapidement recapté par les astrocytes à travers un système de co-transport avec le sodium. Cela provoque une augmentation transitoire de la concentration en sodium intra-astrocytaire et l'activation subséquente de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. L'activation de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase stimule la glycolyse, c'est-à-dire l'utilisation de glucose et la production de lactate par des astrocytes. Le lactate, une fois libéré, est recapté par les neurones qui l'utilisent de manière oxydative comme substrat énergétique.

tion de glucose durant l'activation, ce qui suggère effectivement un métabolisme glycolytique du glucose [27]. Cette proposition a été vivement contestée par de nombreux investigateurs qui suggèrent que, dans d'autres paradigmes, ce découplage entre consommation de glucose et d'oxygène n'existe pas [28].

Quoi qu'il en soit, une contribution indéniable du modèle proposé par Raichle et Fox a été de fournir la base conceptuelle pour le développement de la résonance magnétique fonctionnelle. Cette technique est fondée sur la sensibilité magnétique de l'hémoglobine qui varie avec son degré d'oxygénation [29]. Selon le modèle de Fox et Raichle, le découplage qui résulterait d'une augmentation du débit sanguin (impliquant un apport accru d'oxyhémoglobine) et d'une augmentation nulle ou

minimale de la consommation d'oxygène, produirait dans la région activée un excès d'oxyhémoglobine, détectable par IRM fonctionnelle.

La question fondamentale qui reste encore à débattre est celle de la quantité d'oxygène consommée pendant l'activation [28]. Les résultats de Fox et Raichle suggèrent que le cerveau métabolise transitoirement le glucose de manière glycolytique (donc sans augmentation de l'utilisation d'oxygène) pour faire face aux demandes énergétiques durant l'activation. D'autres données obtenues par TEP et par résonance magnétique par spectroscopie suggèrent au contraire une augmentation significative de la consommation d'oxygène simultanément à celle du glucose pendant l'activation [30]. Bien que ce débat soit encore ouvert, le modèle qui est proposé sur la base des études cellu-

lares (figure 3) suggère l'existence de la séquence d'événements suivante. Durant l'activation, le glucose serait métabolisé de manière glycolytique au niveau de l'astrocyte, ce qui aboutirait à une surproduction transitoire de lactate suivie d'une phase de recouplage durant laquelle le lactate serait métabolisé dans le cycle de Krebs produisant de l'ATP par la phosphorylation oxydative au niveau des neurones. Cette oxydation du lactate impliquerait une consommation d'oxygène. Cette fenêtre spatio-temporelle, pendant laquelle un pic de lactate pourrait être détecté par résonance magnétique spectroscopique, dépendrait de la rapidité et du degré de recouplage qui existe entre la glycolyse astrocytaire et la phosphorylation oxydative neuronale.

Des observations récentes faites *in vivo* chez le rat grâce à la résonance magnétique par spectroscopie ont démontré de manière quantitative une relation quasi stœchiométrique de 1:1 entre l'activité synaptique relayée par le glutamate et la consommation de glucose. C'est ainsi que, pour chaque molécule de glutamate libérée au niveau de la synapse et recyclée dans l'astrocyte, une molécule de glucose entrerait dans le parenchyme cérébral [31].

En conclusion, le modèle proposé sur la figure 3 suggère que les signaux détectés, chez l'homme, lors de l'activation physiologique avec la technique de TEP fluorodésoxyglucose, ou par autoradiographie chez les animaux de laboratoire, refléteraient essentiellement un captage du traceur dans les astrocytes. Cette conclusion ne met aucunement en question la validité de la technique du 2-désoxyglucose pour détecter l'activité neuronale, dans la mesure où le signal de couplage est représenté par le glutamate libéré par les neurones. Au contraire, cette proposition fournit une base cellulaire et moléculaire à certaines des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale ■

## RÉFÉRENCES

- Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890; 11: 85-108.
- Sokoloff L. Sites and mechanisms of function-related changes in energy metabolism in the nervous system. *Dev Neurosci* 1993; 15: 194-206.
- Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B. Primer on cerebrovascular diseases. San Diego: Academic Press, 1997: 63-98.
- Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7: 240-76.
- Tsacopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci* 1997; 16: 877-85.
- Peters A, Palay SL, DeWebster F. The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells. Philadelphia: Saunders, 1991.
- Morgello S, Uson RR, Schwartz EJ, Haber RS. The human blood-brain barrier glucose transporter (GLUT1) is a glucose transporter of gray matter astrocytes. *Glia* 1995; 14: 43-54.
- Murphy S, ed. Astrocytes: pharmacology and function. San Diego: Academic Press, 1993.
- Rothstein JD, Martin L, Levey AL, et al. Localization of neuronal and glial glutamate transporters. *Neuron* 1994; 13: 713-25.
- Zerangue N, Kavanaugh MP. Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. *Nature* 1996; 383: 634-7.
- Bergles DE, Jahr CE. Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron* 1997; 19: 1297-308.
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The [<sup>14</sup>C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
- Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10625-9.
- Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake stimulates Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J Neurochem* 1997; 69: 2132-7.
- Schurr A, West CA, Rigor BM. Lactate-supported synaptic function in the rat hippocampal slice preparation. *Science* 1988; 240: 1326-8.
- Izumi Y, Benz AM, Katsuki H, Zorumski F. Endogenous monocarboxylates sustain hippocampal synaptic function and morphological integrity during energy deprivation. *J Neurosci* 1997; 17: 9448-57.
- Pardridge WM, Oldendorf WH. Transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier. *J Neurochem* 1977; 28: 5-12.
- Bröer S, Rahman B, Pellegrini G, Pellerin L, Martin JL, Verleysdonk S, Hamprecht B, Magistretti PJ. Comparison of lactate transport in astroglial cells and monocarboxylate transporter 1 (MCT 1) expressing *Xenopus laevis* oocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 30096-102.
- Pellerin L, Pellegrini G, Martin JL, Magistretti PJ. Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3990-5.
- Bittar PG, Charnay Y, Pellerin L, Bouras C, Magistretti PJ. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1079-89.
- Fray AE, Forsyth RJ, Boutelle MG, Fillenz M. The mechanisms controlling physiologically stimulated changes in rat brain glucose and lactate: a microdialysis study. *J Physiol (Lond)* 1996; 496: 49-57.
- Demestre M, Boutelle M, Fillenz M. Stimulated release of lactate in freely moving rats is dependent on the uptake of glutamate. *J Physiol (Lond)* 1996; 499: 825-32.
- Hu Y, Wilson GS. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity: fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor. *J Neurochem* 1997; 69: 1484-90.
- Frahm J, Krüger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Mag Reson Med* 1996; 35: 143-8.
- Prichard J, Rothman D, Novotny E, et al. Lactate rise detected by <sup>1</sup>H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Med Sci* 1991; 88: 5829-31.
- Sappey-Marinié D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 584-92.
- Fox PT, Raichle ME, Nintum MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988; 241: 462-4.
- Barinaga M. What makes brain neurons run? *Science* 1997; 276: 196-8.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-72.
- Hyder F, Chase JR, Behar KL, et al. Increased tricarboxylic acid cycle flux in rat brain during forepaw stimulation detected with <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) NMR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7612-7.
- Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 316-21.

## Summary

### Cellular mechanisms of brain energy metabolism: implications for functional brain imaging

Signals detected with functional brain imaging techniques are based on the coupling of neuronal activity with energy metabolism. Techniques such as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) allow the visualization of brain areas that are activated by a variety of sensory, motor or cognitive tasks. Despite the technological sophistication of these brain imaging techniques, the precise mechanisms and cell types involved in coupling and in generating metabolic signals are still debated. Recent experimental data on the cellular and molecular mechanisms that underlie the fluoro-deoxyglucose (FDG) – based PET imaging point to a critical role of a particular brain cell type, the astrocytes, in coupling neuronal activity to glucose utilization. Indeed, astrocytes possess receptors and uptake sites for a variety of neurotransmitters, including glutamate, the predominant excitatory neurotransmitter in the brain. In addition, astrocytic end-feet, which surround capillaries, are enriched in the specific glucose transporter GLUT-1. These features allow astrocytes to «sense» synaptic activity and to couple it with energy metabolism. *In vivo* and *in vitro* data support the following functional model: in response to glutamate released by active neurons, glucose is predominantly taken up by astrocytic end-feet; glucose is then metabolized to lactate which provides a preferred energy substrate for neurons. These data support the notion that astrocytes markedly contribute to the FDG-PET signal.

## TIRÉS À PART

P.J. Magistretti.