

Anna Klass

Dr. med.

Efficiency of therapeutic interventions (memantine, mild hypothermia) against cortical spreading depolarizations in a gyrencephalic porcine model.

Fach: Neurochirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas W. Unterberg

Bei den Streudepolarisationen handelt es sich um ein elektrophysiologisches Phänomen neuronaler und glialer Depolarisierung, welches sich über den Kortex ausbreitet und pleiotrope Effekte auf das nervale und vaskuläre System ausübt. Ihnen wird eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von neurologischen Störungen wie Subarachnoidalblutung, Schlaganfall und Migräne zugeschrieben. Evidenz existiert, dass ihre Inhibition mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert ist.

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Dissertation war es eine systematische Literaturrecherche zum therapeutischen Status quo von Streudepolarisationen durchzuführen und damit eine Grundlage für den zweiten und dritten Teil der Arbeit zu erstellen. Der zweite Teil untersucht die Effizienz von NMDA Rezeptor Antagonisten Memantin gegen Kaliumchlorid induzierte Streudepolarisationen. Der dritte Teil erforscht Hypothermie als potenzielle Therapie gegen Streudepolarisationen, welche durch einen thromboembolischen Infarkt induziert wurden. Beide experimentellen Reihen werden am gyrencephalen Schweinmodell durchgeführt und erfolgen randomisiert und im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe. Registrierung und Analyse der Streudepolarisationen erfolgt mittels Elektrokortikographie (ECoG) und Intrinsic Optical Signal Imaging (IOS). Die Untersuchung von potenziellen therapeutischen Maßnahmen gegen Streudepolarisationen im gyrencephalen Gehirn ist substanziell, da die meisten bisherigen Informationen aus Studien am lissencephalen Gehirn stammen. Anatomische Unterschiede wie die regionale Verteilung von Astrozyten und Neuronen und eine erhöhte Suszeptibilität für Neuroprotektion von lissencephalen Gehirnen erschwert es, Erkenntnisse aus Kleintiermodellen vorbehaltlos auf den Menschen zu übertragen.

Die umfassende Literaturrecherche von über 100 Substanzen, welche bisher gegen Streudepolarisationen getestet worden sind, ergab, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen (darunter Analgetika, Hypnotika, Anästhetika, Antikonvulsiva und viele weitere) es vermögen, einige Charakteristika von Streudepolarisationen, wie zum Beispiel Amplitude

oder Dauer hemmend zu beeinflussen. Nur wenige Substanzen schaffen aber eine gänzliche Hemmung, darunter Ketamin, Memantin und MK-801.

In der ersten experimentellen Reihe wird Memantin gegen Streudepolarisationen erprobt. Sechs Schweine werden unter intensivmedizinischen Bedingungen einer Kraniotomie und Durotomie unterzogen. Anschließend wird der Kortex mit einer 11 mM Kaliumchlorid Lösung preconditioniert, wodurch die Suszeptibilität für Streudepolarisationen erhöht wird. Abschließend erfolgt eine fokale Stimulation mit Kaliumchlorid im Intervall von 60 Minuten. Memantin in einer Dosierung von 1.5 mg/kg/h wird ab der dritten Stimulation intravenös appliziert. Eine Analyse mittels ECoG und IOS zeigte, dass Memantin keinen Einfluss auf die Inzidenz von Streudepolarisationen hat. (Mittlere Anzahl von Streudepolarisationen pro Stunde, Memantin gegen Kontrolle in IOS: 2.25 ± 2.28 vs. 2.00 ± 2.34 , $p = 0.23$, und in ECoG: 1.54 ± 1.0 vs. 1.65 ± 1.2 , $p = 0.881$). Ein hemmender Effekt auf Amplitude (Amplitude in IOS: $90.95\% \pm 17.04$ vs. $95.88\% \pm 17.15$, $p = 0.02$; ECoG: $93.76\% \pm 32.71$ vs. $111.18\% \pm 35.15\%$, $p = 0.001$) und Dauer (IOS: $92.00\% \pm 45.76$ vs. $111.27\% \pm 58.26$, $p = 0.025$; ECoG: $98.54\% \pm 21.95$ vs. $107.97\% \pm 18.32$, $p = 0.007$) wurde beobachtet und war nach der achten Stimulation am prominentesten. Die Memantinkonzentration im Blut betrug zu diesem Zeitpunkt 300-400 μL und lag deutlich über der klinisch genutzten Konzentration.

In der zweiten experimentellen Reihe wird die Effizienz einer milden Hypothermie gegen Streudepolarisationen, welche durch einen thromboembolischen Mediainfarkt induziert wurden, an 6 Schweinen getestet. Nach der Okklusion wird die Temperatur um 2°C pro Stunde auf $32\text{-}33^\circ\text{C}$ gekühlt und Depolarisationen werden 19 Stunden lang registriert. Eine Analyse mittels ECoG und IOS zeigte, dass milde Hypothermie die Inzidenz reduziert (IOS: 1.28 ± 1.16 vs. 3.5 ± 1.63 , $p < 0.05$; ECoG: 0.87 ± 1.09 vs. 2.88 ± 2.24 , $p < 0.05$), während Amplitude und Dauer unbeeinflusst bleiben. Hypothermie wirkt möglicherweise gegen Streudepolarisationen, indem es den Metabolismus runterreguliert und vor dem Energiekonsum schützt, der mit Streudepolarisationen einhergeht. Des Weiteren reduziert sie die Ausschüttung von NO und pro-inflammatorischen Faktoren und übt damit einen Einfluss auf die Blut-Hirn-Schranke und verschiedene Ionenkanäle.