

Karla Fiorella León Cabanillas
Dr. med.

Effects of Magnesium on the occurrence and expansion of spreading depolarization in gyrencephalic brains

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Oliver W. Sakowitz

The present study examines the effect of both the local and intravenous administration of magnesium sulphate (MgSO_4) on the incidence and hemodynamic changes related to spreading depolarization (SD). As suggested by previous research, it is assumed that the inhibition of SDs or reduction of its noxious hemodynamic components translates to improved outcomes in patients with neurological disorders involving SDs. Prevalent examples of such neurological disorders are aneurysmal subarachnoid haemorrhage, intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, migraine with aura and traumatic brain injury.

The experimental part of this study is based on the gyrencephalic swine brain, which has many similarities with human brains. The study thereby increases the potential for translation of its experimental findings to the clinical context. The experimental design divided 15 male swine into three groups (control group, intravenous and local administration of MgSO_4). For each animal brain, the development of SD was stimulated in several rounds, both before and after it received its respective therapy according to its experimental group. The incidence and expansion of SDs were recorded by analyzing the dynamics of blood volume changes and electrical brain activity using intrinsic optical imaging (IOS) and electrocorticographic recording (ECoG) respectively. The left and right hemispheres were treated as separate observations with regard to IOS measurements, because SD has been shown to not move in-between hemispheres (Schöll et al. 2012; Santos et al. 2014; Sánchez-Porrás et al. 2014). The study results are therefore based on 10 observations in each local, intravenous and control group, which increases the statistical power of the results.

Dataanalysis displays strong evidence that magnesium sulphate is an effective inhibitor of SD when administered locally. Following the local administration of MgSO_4 , both the hemodynamic and electrical behavior of SD were inhibited for the first round of stimulation. SD related hemodynamic changes were observed again only in subsequent stimulations at significantly reduced intensity and more than one hour after the treatment. At the same time the results seem also to demonstrate that the intravenous administration of magnesium sulphate has no effect on neither the incidence nor the characteristics of spreading depolarization. The apparent divergent effect of the same substance could be explained by the low blood-brain permeability, poor bioavailability and rapid renal excretion of magnesium sulphate in higher species. This could explain why parenteral administration of MgSO_4 is only able to maintain a low dose of magnesium in the cerebrospinal fluid (McKee et al. 2005), which would be insufficient to develop an inhibitory effect on SD. This mechanism would in turn explain why both the intravenous application of magnesium sulphate in clinical trails (IMAGES and MASH-2) and studies employing low concentration of magnesium sulphate (Yamamoto et al. 2016) did not observe a significant effect on the outcome of patients. On the contrary the results of the current study suggest, that magnesium sulphate could actually have a positive effect on the patients' outcome when applied locally and at higher dose, which allows it to effectively act on the expansion of SD.

Additional research should investigate whether magnesium sulphate has a sustained inhibitory effect on SD while maintaining the dose within acceptable levels. Also, a better understanding of the mechanism of magnesium that lead to the blockage of SDs in detail is needed. Overall, further research on therapies of neurological disorders associated with SD using local administration of magnesium sulphate seems promising.

Die vorliegende Studie untersucht den Effekt der lokalen und intravenösen Verabreichung von Magnesiumsulfat auf die Inzidenz und Ausbreitung von Spreading Depolarization (SD). Auf der Grundlage vorheriger Forschung wird angenommen, dass die Hemmung von SD und ihrer schädlichen hämodynamischen Bestandteile eine unmittelbare positive Auswirkung auf das Behandlungsergebnis von Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die im Zusammenhang mit SD stehen, hat. Wichtige Anwendungsbeispiele derartiger Erkrankungen sind aneurysmatische Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutungen, ischämischer Schlaganfall, traumatische Hirnverletzungen und Migräne mit Aura.

Die Versuchsgruppe bestand aus 15 Schweinen, die in drei gleichgroße Gruppen aufgeteilt wurden (lokale, intravenöse $MgSO_4$ sowie Kontrollgruppe). Die gyrencephalen Schweine-Gehirne weisen große Ähnlichkeit zum menschlichen Gehirn auf. Dadurch lassen sich die Forschungsergebnisse aus dem vorliegenden Tiermodell gut auf den klinischen Zusammenhang übertragen. In mehreren Durchläufen wurden SD in den Schweine-Gehirnen stimuliert, jeweils vor und nachdem die Tiere entsprechend ihrer Versuchsgruppe behandelt wurden. Dabei wurden die Änderungen im Blutvolumen und die elektrischen Gehirnaktivität durch intrinsische optische Signalbildgebung (IOS) und Elektrokortikographie (ECoG) aufgezeichnet. Da SD sich nicht über eine Gehirnhälfte hinaus verbreitet, können die IOS Messungen je Gehirnhälfte als unabhängige Beobachtungen verwendet werden. Dadurch lässt sich die experimentelle Probengröße und somit die statistische Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen.

Die Analyse des Experiments zeigt deutlich, dass die lokale Verabreichung von $MgSO_4$ sowohl die hämodynamischen als auch die elektrischen Veränderungen im Gehirn, die durch SD verursacht werden, vollständig blockiert. Erst eine Stunde nach der Behandlung mit lokalem Magnesiumsulfat und erneuter Stimulation waren die charakteristischen hämodynamischen Veränderungen der SD wieder sichtbar wenngleich nur mit geringerer Intensität als vor der Behandlung. Die intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat hatte dagegen keine hemmende Wirkung auf die Inzidenz und Verbreitung von SD. Die unterschiedliche Wirkung von Magnesium auf SD abhängig von der Art der Verabreichung lässt sich wahrscheinlich durch die geringe Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, geringe biologische Verfügbarkeit sowie schnelle renale Ausscheidung von Magnesiumsulfat in höheren Tiergattungen erklären. Diese Erklärung steht im Einklang mit dem Ergebnis, dass die parenterale Anwendung von $MgSO_4$ nur zu einer geringen Konzentration an Magnesium in der Zerebrospinalflüssigkeit führt (McKee et al. 2005). Die intravenöse Anwendung von Magnesiumsulfat würde entsprechend nur eine geringe Konzentration von Magnesium im Gehirn entfalten, welche für die effektive Hemmung der SD unzureichend ist. Dadurch ließen sich auch die ausbleibenden positiven Behandlungsergebnisse vorangegangener klinischer Studien mit intravenöser Anwendung von Magnesiumsulfat (IMAGES und MASH-2) und Studien mit geringer Magnesiumkonzentration (Yamamoto et al. 2016) erklären. Die vorliegenden Studienergebnisse legen jedoch nahe, dass Magnesiumsulfat bei lokaler Anwendung und in höherer Dosis durchaus einen signifikant positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben könnte.

Um entsprechende Behandlungsmöglichkeiten mit Magnesiumsulfat zu entwickeln, gilt es in nachfolgenden Studien insbesondere zu untersuchen, ob die topische Anwendung Magnesium bei menschlich verträglicher Dosierung eine länger anhaltende hemmende Wirkung auf die Ausbreitung von SD hat.