

Humberto Silos-Rodríguez

Dr. med.

Effects of moderate hypothermia on spreading depolarization in the gyrencephalic brain

Fach: Neurochirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Edgar Santos-Marcial

Diese Studie vergleicht den unmittelbaren Effekt von moderater Hypothermie und Wiedererwärmung auf die Ausbreitung von Spreading Depolarisation (SD), Expansion und SD-Eigenschaften, die durch intrinsische optische Bildgebung (IOS) und Elektrokortikogramm (ECoG) auf das gyrencephalische Gehirn registriert werden. Moderate Hypothermie wurde aufgrund ihres besten Verhältnisses von Wirkung/Nebenwirkung bei Patienten gewählt (Polderman, 2009). Insgesamt wurden zwanzig Schweine aufgenommen. Die Experimente wurden in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase wurde Gruppe 1 (Hypothermie und Wiedererwärmung) für die ersten beiden Stimulationen in Normothermie (37 °C) gehalten und dann für zwei weitere Stimulationen auf eine moderate Hypothermie (33 °C) abgesenkt, gefolgt von einer Wiedererwärmung auf 37 °C zur einen abschließenden Stimulation. Da unsere Ergebnisse in der Wiedererwärmungsphase (2 °C/h) eine starke Wirkung auf die SD-Inzidenz und auf SD bei 37 °C bei der letzten Stimulation desselben Tieres zeigten, konnte das Experiment nicht als eigene Kontrolle verwendet werden. Nach Exposition der Ergebnisse und Diskussion mit den COSBID-Experten wurden separate Gruppen empfohlen. Zwei weitere Gruppen: Gruppe 2 (Hypothermie ohne Wiedererwärmung) und Gruppe 3 (Kontrolle) wurden in einer zweiten Phase mit zufälliger Verteilung geplant. Ein bemerkenswerter Befund ist, dass in der gegebenen Zeit der Hypothermie (2h in Gruppe 1 und 4h in Gruppe 2) die Häufigkeit, Ausdehnung und Geschwindigkeit der SD nicht beeinträchtigt wurden. Unerwartet war, dass in der schnellen Aufwärmphase eine höhere SD-Rate (Cluster von mehr als 5 SDs/h) auf 37 °C mit einer Rate von 2 °C/h in Gruppe 1 gefunden wurde. Eine IOS-Antwort, die mit CBV korreliert, zeigte Abnahme der Amplitude und Dauer der hämodynamischen Reaktion. In ECoG wurde die DC-Verschiebung ebenfalls in der Amplitude und möglicherweise auch in der Dauer reduziert, wobei alle

Stimulationen und die zeitlichen Trends für die gesamten Experimente berücksichtigt wurden. Dieses KCl-induzierte SD-Modell ermöglicht die Feinbewertung einzelner SDs, da kleine Änderungen in den SD-Eigenschaften gut nachgewiesen werden können, wie in früheren Experimenten mit Ketamin(Sánchez-Porrás *et al.*, 2014; Sánchez-Porrás *et al.*, 2016) und lokalem Magnesium(Santos *et al.*, 2016) gezeigt wurde, bei denen Geschwindigkeit, Expansion und Initiierung sowie Amplitude und Dauer abnahmen Sowohl elektrische als auch hämodynamische Eigenschaften dokumentiert wurden. Größere Hirnareale ermöglichen auch eine bessere Charakterisierung der hämodynamischen Reaktion unter Verwendung von IOS(Santos *et al.*, 2014). Das gyrencephale Gehirn hat ein unterschiedliches Verhältnis von Neuronen/Gliazellen und eine höhere Astrozyten-Spezialisierung im Vergleich zu lissenzephalen Gehirnen, und es ist bekannt, dass es gegen bestimmte Arten von neuroprotektiven Therapien eine größere Resistenz aufweist(Takano *et al.*, 2006). Es ist nicht bekannt, wie schädlich die SDs von Neuronen mit verringerter Amplitude und Dauer in IOS und ECoG sind, aber Schädelhirntrauma-Patienten(Hartings *et al.*, 2011) mit längeren Stromverschiebungen hatten schlechtere Prognosen. Auf der anderen Seite stoßen Inzidenz und Ausdehnung der Wellen auf klinisches Interesse, da Clustern von SD mit einem schlechteren Metabolismus und Ergebnis des Gehirns korreliert wurden(Dreier *et al.*, 2006; Hartings *et al.*, 2011b; Sakowitz *et al.*, 2013). Wir vermuten, dass der hauptsächliche Neuroprotektor-Effekt nur durch die Verringerung der SD-Frequenz und der Expansion erreicht werden kann. Der Unterschied zwischen unseren Modellen und Suszeptibilitätsmodellen besteht darin, dass wir die Stimulationsfrequenz steuern, die Stimulation auf einen einzigen Tropfen 1-3 ul KCl pro Stunde beschränken und eine detailliertere Analyse der SD-Welleneigenschaften ermöglichen. In unserem Fall konnten wir eine unerwartete Erhöhung der SD-Frequenz durch Wiedererwärmung feststellen. Die Ergebnisse helfen uns zu verstehen, dass der neuroprotektive Hauptmechanismus der Hypothermie wahrscheinlich nicht die Hemmung von SDs ist, zumindest nicht kurzfristig. Wir würden die Hypothese aufstellen, dass Therapien mit einer höheren Wirksamkeit zum Blockieren von SDs die Neuroprotektion zusätzlich zu Hypothermie in den ersten Stunden nach der Hypothermieinduktion beeinflussen könnten. Das Auslösen von Clustern mit einer Häufigkeit von 5 SDs/h während des Aufwärmens kann mit den nachteiligen Auswirkungen korrelieren, die mit einem zu schnellen Aufwärmen verbunden sind(Sunde, 2012; Jo *et al.*, 2014).