

Francisco Leonardo Ramírez Cuapio

Dr. med.

Assessment of Cerebrovascular Reactivity During Spreading Depolarization in a Swine Model of Intracerebral Hemorrhage and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients.

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Unterberg

Für die Entwicklung dieser Dissertation wurden eine experimentelle und eine klinische Studie durchgeführt, um Veränderungen der zerebrovaskulären Reaktivität als Surrogat der zerebralen Autoregulation in der Zeit um das Einsetzen der Spreading Depolarization bei hämorrhagischem Schlaganfall zu identifizieren.

Die explorative, experimentelle Studie wurde an neun männlichen Schweinen unter Verwendung eines autologen intrazerebralen Blutungsmodells durchgeführt. Die Erkennung von Spreading Depolarization (Streudepolarisationen) wurde durch elektrokortikographische Aufzeichnungen durchgeführt. Die zerebrale Autoregulation wurde mit Hilfe von zwei Indexen der zerebrovaskulären Reaktivität ermittelt: dem Pressure Reactivity Index und dem High-frequency Oxygen Reactivity Index. Insgesamt traten während der 180 Minuten elektrokortikographischer Aufzeichnungen bei zwei Dritteln der Tiere spontan 22 Spreading Depolarizations auf. Fluktuationen zwischen erhaltener und beeinträchtigter zerebrovaskulärer Reaktivität wurden bei etwa 40 % bzw. 86 % aller Spreading Depolarization-Ereignissen unter Verwendung des Pressure Reactivity Index und des High-frequency Oxygen Reactivity Index beobachtet. Nach dem Einsetzen der Streudepolarisationen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den minimalen und maximalen Mittelwerten des Pressure Reactivity Index ($p=0,008$) und des High-frequency Oxygen Reactivity Index ($p=0,043$) festgestellt. Signifikante Anstiege des intrakraniellen Drucks ($p=0,005$), des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe ($p=0,005$) und des zerebralen Perfusionsdrucks ($p=0,005$) wurden innerhalb von 20 Minuten nach Beginn der Spreading Depolarization festgestellt.

Eine ergänzende klinische retrospektive Studie wurde an einer Kohorte von 19 aneurysmatischen Subarachnoidalpatienten durchgeführt, die an zwei Universitätskliniken in Heidelberg und Berlin rekrutiert wurden. Die Erkennung von Spreading Depolarizations erfolgte durch elektrokortikografische Aufzeichnungen, und alle Ereignisse wurden als *Single* oder *Clusters* klassifiziert. Die zerebrale Autoregulation wurde mit Hilfe des Long-Pressure

Reactivity Index ermittelt. Insgesamt wurden 277 Spreading Depolarisationen beobachtet, von denen 184 als *Single* und 94 als *Clusters* auftraten. In einer deskriptiven Analyse wurde bei den heidelberger Patienten in den Clustern der Spreading Depolarization-Gruppe ein Anstieg der Mittelwerte des Long-Pressure Reactivity Index über den Schwellenwert von 0,2 beobachtet, was auf eine schwere Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation hinweist. In einer weiteren Analyse wurde sowohl bei den heidelberger Patienten ($p < 0,001$) als auch bei den berliner Patienten ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des Long-Pressure Reactivity Index zwischen Perioden mit und ohne Spreading Depolarization festgestellt. Ebenso wurde ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten des Long-Pressure Reactivity Index zwischen Perioden mit Clustern von Spreading Depolarization, Single Spreading Depolarization und Kontrollen sowohl bei den heidelberger Patienten ($p < 0,001$) als auch bei den berliner Patienten ($p < 0,001$) festgestellt.

Die in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse bieten klinische und experimentelle Beweise dafür, dass eine Beeinträchtigung der zerebralen Autoregulation in der Zeit um das Auftreten der Spreading Depolarization bei hämorrhagischen Schlaganfällen auftritt, und bestätigen die Fähigkeit verschiedener Indexe der zerebrovaskulären Reaktivität, Veränderungen der zerebralen Autoregulation während des Auftretens der Spreading Depolarization zu erkennen. Obwohl ein kausaler Mechanismus den Rahmen dieser Studie sprengen würde, könnte die in beiden Studien beobachtete Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Reaktivität mit den akuten Schäden nach einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung, der hämodynamischen Reaktion auf Spreading Depolarization in einem Gehirn mit beeinträchtigter zerebrovaskulärer Reaktivität, dem Einfluss der Cluster der Spreading Depolarization und der sekundären Hirnschädigung in einem späteren Stadium der Erkrankung zusammenhängen. Zukünftige Forschungen sollten darauf abzielen, die aktuellen Studienbeschränkungen durch eine größere Patientenkohorte, längere Aufzeichnungszeiträume und eine höhere methodische Einheitlichkeit zu überwinden sowie die potenziellen Mechanismen jenseits der zufälligen Beziehung zwischen Spreading Depolarization und zerebraler Autoregulation zu untersuchen.