

PAPER OF THE MONTH 01/2018

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
und Klinik für Neurologie der Charité

Terminal spreading depolarization and electric silence in death of human cortex.

Dreier JP, Major S, Foreman B, Winkler MKL, Kang EJ, Milakara D, Lemale CL, DiNapoli V, Hinzman JM, Woitzik J, Andaluz N, Carlson A, Hartings JA.
Ann Neurol. 2018 Jan 13. doi: 10.1002/ana.25147.
PMID: 29331091

Die wandernde neuronale Massendepolarisation als Antwort auf einen Kreislaufstillstand des Hirns wurde vor 70 Jahren von dem brasilianischen Neurophysiologen Aristides Leão entdeckt. Nachfolgende Studien zeigten, dass es diese terminale Depolarisation ist, die während schwerer Ischämie zum Gewebsuntergang führt, indem sie vielfältige toxische Kaskaden anstößt. Diese beinhalten einen steilen Anstieg in extrazellulärem Kalium, Freisetzung von Glutamat, intrazelluläre Konzentrationserhöhung von Kalzium und Natrium, mitochondriale Depolarisation und zytotoxisches Ödem. Die Erkenntnisse über diese stehende, persistierende Welle sind wichtig, weil sie sich tatsächlich als ausbreitende (spreading) Welle entwickelt und wesentliche Eigenschaften mit Spreading Depolarizations (SD) gemeinsam hat, die nach der Akutschädigung tagelang wiederkehren und sekundäre Schäden verursachen. Zum Beispiel ist das Kerngebiet des Schlaganfalls – die Diffusionsläsion in der klinischen MRT-Bildgebung – deckungsgleich mit und definiert durch die Region der terminalen SD. Das Fortschreiten des Schlaganfalls im Zeitverlauf entsteht durch weitere SDs, die den terminal depolarisierten Kern ausdehnen.

Während ein großer Teil der experimentellen Forschungsarbeiten über SDs in den letzten Jahren auf Patienten übertragen werden konnten, stand der Nachweis von terminalen SDs noch aus. Wir haben spezielle Fälle schwerer Ischämie untersucht: Patienten, die terminal extubiert wurden, nachdem das Intensivteam und die Angehörigen zur Entscheidung kamen, dass keine lebenserhaltenden Maßnahmen mehr indiziert sind. Wir fanden, dass sich das Verstummen der kortikalen elektrischen Aktivität beim Kreislaufstillstand bereits während des raschen Absinkens des Gewebesauerstoffs entwickelt, dass aber die Ionen-Homöostase des Hirns noch für weitere Minuten aufrechterhalten bleibt, bis die terminale, persistierende SD Welle auftaucht. Eine ähnliche Abfolge der Ereignisse wird vermutlich auch in Fällen überlebbarer plötzlicher Ischämie auftreten, wie z.B. beim akuten Verschluss der mittleren Hirn-

arterie. Wichtig dabei ist, dass terminale SDs das Einsetzen der toxischen zellulären Änderungen, die letztlich zum Tod führen, markieren, aber per se kein Marker für Tod sind, da die Depolarisation durch Wiederherstellung der Blutversorgung bis zu einem bestimmten Zeitpunkt reversibel ist. Die Demonstration dieser Welle im menschlichen Hirn hat daher umfassende Implikationen für die Diagnose, Prognostizierung und Neuroprotektion sowie für die Ethik von End-of-Life-Verfahren.



Prof. Dr. Jens Dreier

Jens Dreier ist Professor am CSB und Oberarzt in der Neurologischen Klinik (CCM). Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf neurovaskulärer Kopplung, Spreading Depolarization, Epilepsie, Migräne, Schlaganfall, Diagnostik- und Therapieforschung.



Dr. med. Sebastian Major

Sebastian Major ist Postdoc in der AG Dreier und Arzt in der Neurologischen Klinik. Er forscht über neurovaskuläre Kopplung, Spreading Depolarization sowie die Entwicklung von automatisierten Analysemethoden zur Detektion von Spreading Depolarizations beim Menschen.



Prof. Jed Hartings, Ph.D.

Jed Hartings ist Professor an der Mayfield Clinic, Cincinnati, Ohio, USA. Er beschäftigt sich mit dem Schädel-Hirn-Trauma und hierbei insbesondere mit pathophysiologischen Aspekten wie z.B. Spreading Depolarizations in Tiermodellen sowie bei Patienten in der Neurointensivmedizin.