

# PAPER OF THE MONTH 04/2022

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin  
und Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der Charité

## Spreading depolarizations in ischaemia after subarachnoid haemorrhage, a diagnostic phase III study.

Dreier JP, Winkler MKL, Major S, Horst V, Lublinsky S, Kola V, Lemale CL, Kang EJ, Maslarova A, Salur I, Lückl J, Platz J, Jorks D, Oliveira-Ferreira AI, Schoknecht K, Reiffurth C, Milakara D, Wiesenthal D, Hecht N, Dengler NF, Liotta A, Wolf S, Kowoll CM, Schulte AP, Santos E, Güresir E, Unterberg AW, Sarrafzadeh A, Sakowitz OW, Vatter H, Reiner M, Brinker G, Dohmen C, Shelef I, Bohner G, Scheel M, Vajkoczy P, Hartings JA, Friedman A, Martus P, Woitzik J.

Brain. 2022 Apr 12:awab457. doi: 10.1093/brain/awab457. Online ahead of print.

PMID: 35411920

Die verzögerte zerebrale Ischämie (engl.: DCI) nach Subarachnoidalblutung (SAB) ist eine potenziell modifizierbare Ätiologie fokaler Hirnschäden während der Neurointensivversorgung, da sie die Behandlung mit einer neuroprotektiven Intervention vor dem möglichen Insult oder kurz danach erlaubt. Das Risiko einer DCI ist nach einer schweren SAB besonders hoch. Solche Patienten sind oft komatös, was die neurologische Beurteilung erschwert. Daher ist es in der Hochrisikopopulation besonders schwierig, die Patienten zu identifizieren und zu behandeln, die die Komplikation erleiden. Jedoch sind in der Frühphase nach SAB neurochirurgische Eingriffe indiziert, die die Implantation invasiver Sonden ermöglichen. Dies erlaubt die Aufzeichnung des gesamten Infarktverlaufs mit Hilfe modernen Neuromonitorings, eine frühzeitige Behandlungsstratifizierung anhand von in Echtzeit erfassten Änderungen diagnostischer Summenmaße und die erneute Bewertung dieser Summenmaße nach erfolgter neuroprotektiver Intervention.

Spreading Depolarisation (SD) ist das elektrophysiologische Korrelat der initialen, noch reversiblen Phase des neuronalen zytotoxischen Ödems in der grauen Hirnsubstanz. SD wird experimentell mit der MRT als Welle einer Diffusionsrestriktion oder mit der Zwei-Photonen-Mikroskopie als neuronale Schwellung gemessen. Neurone sterben, wenn Depolarisation und zytotoxisches Ödem zu lange andauern, was sich als negatives ultralangsame Potenzial in der Elektrophysiologie und als fortgesetzte Diffusionsrestriktion in der MRT zeigt. Dies legt nahe, dass SD als mechanistischer Echtzeit-Biomarker für drohende Parenchymschäden nach SAB dienen könnte.

Ziel der prospektiven, beobachtenden, multizentrischen, diagnostischen Phase-III-Kohortenstudie DISCHARGE-1 war es, einen Grenzwert für die Dauer der durch SD induzierten Depression zu bestimmen, der auf verzögerte Infarkte hinweist. Die Infarkte wurden mittels longitudinaler Bildgebung

diagnostiziert und quantifiziert. Unser Ansatz beruht auf dem Konzept, dass ein automatisiertes Erkennungssystem in Zukunft einen Alarm auslöst, sobald die kumulative SD-induzierte Depression im gleitenden Fenster der letzten 24 Stunden einen Grenzwert überschreitet, um eine Behandlung einzuleiten, bevor die Gewebeerletzung zum Infarkt fortgeschritten ist. Während bei wachen Patienten ein 60-Minuten-Cutoff der kumulativen Depression in einem 24-Stunden-Fenster auf reversible verzögerte neurologische Defizite hinwies, zeigte erst ein 180-Minuten-Cutoff einen neuen Infarkt mit einer Sensitivität von  $>0,60$  und einer Spezifität von  $>0,80$  an. Auf Basis dieser Ergebnisse empfehlen wir die Einleitung einer therapeutischen Intervention, wenn der 60-Minuten-Cutoff erreicht ist, um ein Fortschreiten der Gewebeerletzung zum Infarkt zu verhindern.



**Prof. Dr. med. Jens Dreier** ist Professor am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin und Oberarzt der Neurologischen Klinik der Charité mit einem Schwerpunkt auf translationaler Schlaganfallforschung.



**Prof. Dr. med. Johannes Woitzik** ist Direktor der Neurochirurgischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses Oldenburg und Professor der Universität Oldenburg mit einem Schwerpunkt auf translationaler Schlaganfallforschung.