

## Teilprojekt

### Cortical spreading ischemia (A 01)

#### Teilprojektleiter

Professor Dr. Jens P. Dreier  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Neurologie (CCM)  
Abteilung für Experimentelle Neurologie

**Förderzeitraum:**  
1995 - 2007

#### Teilprojektleiter

Professor Dr. Karl M. Einhäupl  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Neurologie (CCM)  
Abteilung für Experimentelle Neurologie  
Fachrichtung: Klinische Neurologie; Neurochirurgie und Neuroradiologie

#### Projektbeschreibung

Gegenstand der hier vorgeschlagenen Untersuchungen ist die ‚Cortical Spreading Ischemia‘ (CSI), ein von uns im Verlauf des Projektes A1 entdecktes, neues Ischämieprinzip. Die CSI wird durch eine Cortical Spreading Depression (CSD) ausgelöst, führt aber im Gegensatz zu dieser nicht zu einer Hyperämie, sondern zur Ischämie. Der Vorgang einer CSD-induzierten Ischämie wurde von verschiedenen Autoren als pathophysiologisches Korrelat migränöser Infarkte theoretisch postuliert. Mit unseren Untersuchungen ist zum ersten Mal die Existenz dieses Phänomens experimentell nachgewiesen worden. Pharmakologisch kann die CSI aber u.a. durch Hämoglobin und erhöhte Kaliumkonzentration im Subarachnoidalraum ausgelöst werden. Hirninfarkte, die beim Menschen spontan in Gegenwart von subarachnoidaler Hämoglobin- und Kaliumfreisetzung auftreten, sind die sogenannten verzögerten ischämischen Defizite („delayed ischemic deficits“, DID) nach Subarachnoidalblutung. Interessanterweise konnte gezeigt werden, daß der Vasodilatator Nimodipin, welcher klinisch in der Prophylaxe von DIDs wirksam ist, die CSI in eine normale CSD zurückverwandelt. Die CSI ist daher ein denkbarer Pathomechanismus auch für die nach wie vor unverständlichen DIDs. Daraus leitet sich als weitere Hypothese ab, daß DIDs eine Subgruppe migränöser Infarkte darstellen könnten.

Bei der CSI führt die astrozytär-neuronale Depolarisation über eine gestörte Kopplung zwischen Metabolismus und Blutfluß zur Vasokonstriktion und dadurch zur Ischämie. Wir wollen nun im Ganztier (Ratte) und akuten Hirnschnitten mit pharmakologischen, elektrophysiologischen und optischen Methoden die Mechanismen dieser negativen Kopplung von Metabolismus und Blutfluß untersuchen. Dazu sollen weitere Studien mit anderen Vasodilatoren als Nimodipin durchgeführt werden, die teilweise auch ein therapeutisches Potential besitzen. In Ergänzung möchten wir die der CSI zugrundeliegende Vasokonstriktion analysieren. Dabei wird zunächst aufgrund von Literaturbefunden und eigenen Pilotuntersuchungen das Catecholamin- bzw. Serotonin-Reuptake System im Vordergrund stehen. Wir wollen zusätzlich die Entstehung von Infarkten bei der CSI, für die wir erste Hinweise haben, histologisch charakterisieren. In Hirnschnitten der Ratte wollen wir die Blutfluß-unabhängigen Wirkungen der zur Erzeugung von CSI eingesetzten Pharmaka auf die Spreading Depression *in vitro* untersuchen.