
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ СИГНАЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛЬТА

© 2025 г. Д. Е. Винокурова*

*Научно-исследовательская лаборатория нейробиологии,
Казанский федеральный университет, Казань, Россия
E-mail: dariavinokurova.kfu@gmail.com

Поступила в редакцию 28.10.2024 г.

После доработки 11.12.2024 г.

Принята к публикации 16.12.2024 г.

Острая фаза ишемического инсульта сопровождается изменениями электрической активности коры головного мозга, отражающими динамику патофизиологических процессов в поврежденной ткани. Первым проявлением ишемии является ранняя депрессия активности, связанная с резким подавлением синаптической передачи и увеличением порога генерации потенциалов действия. Дальнейшее усиление метаболического кризиса в ткани знаменуется возникновением волн распространяющейся деполяризации (РД) – медленных волн массовой деполяризации нейронов и глиальных клеток, возникающих в области наибольшего дефицита и распространяющихся в окружающие ткани. Показано, что волны РД являются основным патологическим процессом, вызывающим рост ишемического очага, что делает их важнейшей мишенью для терапевтических вмешательств. Помимо РД, наблюдается развитие негативного ультрамедленного потенциала (НУП), который представляет собой высокоамплитудный (до -100 мВ) сдвиг внеклеточного потенциала с чрезвычайно медленной динамикой. Показано, что НУП генерируется только в зоне развивающегося повреждения, а его амплитуда коррелирует с размерами будущего ишемического очага. Механизмы генерации НУП к настоящему времени недостаточно изучены.

Как РД, так и НУП являются высокоинформативными маркерами ишемического повреждения, однако имеют крайне медленную динамику (частота < 0.01 Гц), вследствие чего они не обнаруживаются при регистрации в классическом ЭЭГ-диапазоне (0.5–45 Гц). В настоящем обзоре рассматриваются механизмы, лежащие в основе ранней депрессии активности, сверхмедленных сигналов РД и НУП при фокальном инсульте, их значение для диагностики и мониторинга ишемического процесса, а также обсуждаются современные терапевтические подходы к лечению инсульта.

Ключевые слова: инсульт, электроэнцефалография, интракортикальная регистрация, распространяющаяся деполяризация, негативный ультрамедленный потенциал, ЭЭГ-корреляты ишемии

DOI: 10.31857/S0869813925020024, **EDN:** UIZPDK

ВВЕДЕНИЕ

Активность мозга критически зависит от церебрального кровотока [1], и прекращение нормального кровоснабжения приводит к каскаду изменений электрических паттернов активности мозга, которые являются высокоинформативными маркерами различных стадий ишемического поражения. Помимо диагностического и прогности-

ческого потенциала, анализ электрических сигналов мозговой активности позволяет глубже понять патофизиологические механизмы, которые лежат в основе развития ишемического процесса, а также является источником данных для оценки эффективности терапевтических мероприятий [2–4].

К сожалению, из-за задержки между началом клинической манифестации инсульта и поступлением пациента в клинику большая часть доступных данных об изменениях электрической активности мозга в ишемическом очаге относится к временным интервалам, превышающими часы после инсульта [5]. Для всестороннего понимания проявлений инсульта особую ценность приобретают данные, полученные во время длительного мониторинга электрической активности у пациентов с риском возникновения вторичного инсульта, например, у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, у которых динамические изменения электрической активности можно наблюдать в режиме реального времени, начиная с самых ранних проявлений [6]. Важную информацию о ранних изменениях в активности мозга во время инсульта можно также почерпнуть из исследований на лабораторных животных, трансляционные возможности которых, однако, ограничены [7].

В настоящем обзоре на основании данных клинических наблюдений и исследований на животных моделях сделана попытка обобщить сведения о характерных ранних изменениях электрической активности мозга во время ишемии, уделяя особое внимание сверхмедленным сигналам РД и НУП, и описать лежащие в их основе патофизиологические механизмы. Изложенные в обзоре данные привлекают внимание клиницистов к значимости «нетрадиционных» сверхмедленных электрических сигналов и могут способствовать более точной диагностике инсульта – самой актуальной неврологической проблемы современности.

КОРРЕЛЯТЫ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Ранняя депрессия активности

Локальное нарушение мозгового кровообращения приводит к возникновению градиента доступности метаболитов (в первую очередь кислорода и глюкозы) в ткани, что влечет за собой градуальные нарушения электрической активности мозга. Традиционно локальное ишемическое повреждение представляют как «луковицу», состоящую из трех зон. В зоне самого сильного дефицита располагается ишемическое ядро, начинающее формироваться уже спустя 15 мин после начала ишемии [8, 9]. Его окружает гораздо более значительная по объему зона пенумбры (полутени), в которой клетки страдают от дефицита энергии чуть слабее. И наконец, вокруг пенумбры располагается зона умеренной олигемии, испытывающая незначительный метаболический дефицит (рис. 1) [10, 11].

Самым ранним признаком, проявляющимся уже через десятки секунд после начала ишемии, является снижение уровня электрической активности – как спонтанной, так и вызванной сенсорными стимулами [12]. Оно выражается в локальном замедлении ритмов, снижении мощности осцилляций и частоты генерации ПД в пораженной зоне. Подавление в первую очередь затрагивает быстрые осцилляции (β - и γ -диапазона). Снижение активности возникает раньше и выражено сильнее в зоне будущего ишемического очага, но постепенно захватывает также зону пенумбры и олигемии [13]. Чем крупнее пораженный сосуд, тем больше зона первичной ишемии и ярче ее проявления. В области высокой степени ишемии наблюдается феномен, который можно рассматривать как крайнее проявление раннего подавления активности – «нераспространяющаяся депрессия» (non-spreading depression), или НРД [14, 15]. Характерными свойствами НРД являются очень высокая скорость развития (в течение 7–10 с после начала ишемии) и глубокое подавление электрической активности в ишемизирован-

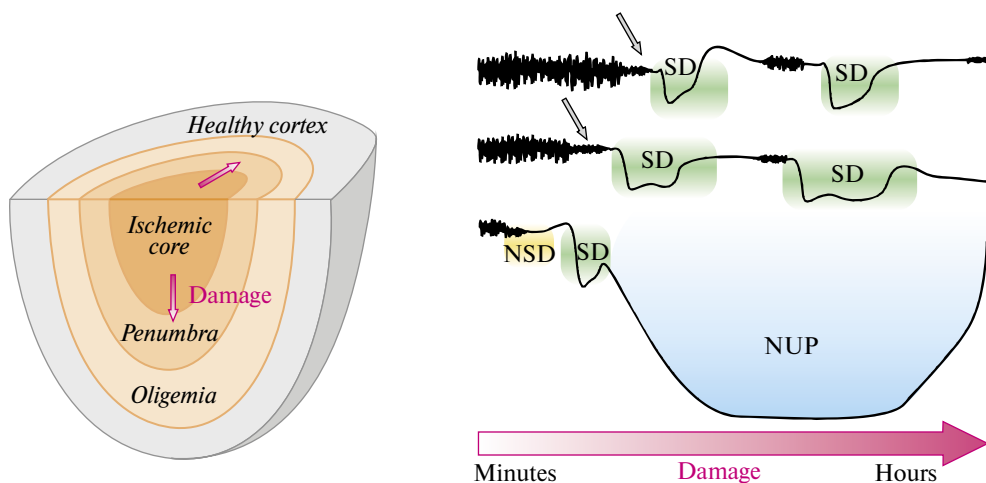


Рис. 1. Электрофизиологические корреляты острой фазы ишемического инсульта. На рисунке представлена модель пространственного развития фокального очага ишемического повреждения. Разные оттенки оранжевого обозначают градиент ишемии в соответствующих зонах очага. Для ишемического ядра характерно развитие нераспространяющейся депрессии активности (NSD), за которой следует одиночная волна РД с последующим развитием НУП. Время начала генерации РД, а также амплитуда НУП коррелируют с итоговыми размерами повреждения. В более отдаленных от ядра ишемии областях наблюдается постепенное угнетение активности (серые стрелки) с последующим кластером из последовательных эпизодов РД. Электрическая активность в промежутках между РД может частично восстанавливаться, однако каждый следующий эпизод РД вызывает ухудшение энергетического кризиса ткани, что приводит к расширению ишемического ядра (розовые стрелки).

ных областях мозга. При обширном поражении у пациентов НРД может приводить к внезапной потере сознания и выключению сенсорного восприятия различных модальностей [16, 17]. У животных НРД наблюдается в различных моделях фокальной ишемии, а также во время глобальной гипоксии, вызванной остановкой дыхания, или глобальной ишемии при остановке сердца [14, 18, 19]. Интересно, что градиентный характер нарушений электрической активности при фокальном инсульте проявляется не только в горизонтальной плоскости, но и по глубине коры. В недавнем исследовании [12] было показано, что подача вазоконстриктора эндотелина-1 на дистальные ветви среднемозговой артерии вызывает подавление электрической активности, выражающееся в резком снижении частоты генерации ПД и мощности осцилляций локального потенциала. При этом депрессия, возникающая в поверхностных слоях коры, постепенно распространялась на более глубокие слои по мере развития инсульта.

Предполагается, что ранняя депрессия активности является адаптивным механизмом, который развивается на фоне ишемии для снижения метаболических расходов и поддержания лишь жизненно важных функций, таких как трансмембранные ионные градиенты и мембранный потенциал клеток, и таким образом ишемический участок мозга переходит в своего рода «энергосберегающий» режим за счет сокращения энергетических расходов на нейрональную активность [20, 21]. Выключение активности ишемических участков коры во время фазы ранней депрессии приводит также к потере соответствующих функций, выражающихся, например, в виде парезов и анестезий, а в случае обширных нарушений кровообращения и к потере сознания. Исследования показывают, что синаптическая сигнализация, а также генерация потенциалов действия потребляет до 75% общего количества АТФ, затрачиваемого на работу мозга, при этом более половины энергии тратится на работу Na^+/K^+ -АТ-

Фазы [22]. Соответственно, снижение синаптической передачи и повышение порога возбудимости нейронов способны привести к снижению метаболических затрат ткани. Клеточные и сетевые механизмы ранней депрессии активности при ишемии, по всей видимости, имеют комплексный характер. Наиболее значительный вклад вносит селективное ингибирование высвобождения глутамата (но не ГАМК) через пресинаптические аденозиновые A1-рецепторы в результате повышенного внеклеточного уровня аденозина, образующегося при деградации АТФ [23–27]. Причем, дополнительным источником аденозина служат глиальные клетки, также страдающие от гипоксии [28]. Блокирование освобождения глутамата неизбежно приводит к подавлению возбуждающих постсинаптических потенциалов и, следовательно, к блокированию сетевой активности. К снижению активности может приводить также активация АТФ-чувствительных K^+ -каналов и Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов [29]. K^+ -каналы играют важную роль в поддержании мембранного потенциала покоя и продолжительности потенциалов действия, и их активация способна снижать возбудимость клетки. Самое главное, что на этапе ранней депрессии нейроны еще способны поддерживать свой мембранный потенциал, в отличие от последующих стадий развития ишемического повреждения, сопровождающихся практически полной потерей мембранного потенциала. Ишемию и последующую реперфузию на этапе НРД можно сравнить с транзиторными ишемическими атаками: восстановление кровотока полностью устраняет неврологические симптомы, хотя и может в ряде случаев сопровождаться минимальными повреждениями [30]. К сожалению, фаза НРД в зоне выраженной ишемии длится не более 5–10 мин, и шансы на то, что столь быстрое восстановление кровотока может быть произведено у пациентов с ишемическим инсультом, невелики.

Таким образом, депрессию электрической активности мозга при начавшейся ишемии и НРД (ее крайнюю степень) можно рассматривать в качестве защитного механизма, поскольку резкое снижение активности нейронов значительно уменьшает потребность мозга в энергии, позволяя поддерживать метаболизм, необходимый для выживания клеток в условиях нарушенного кровоснабжения ткани [22]. Однако запасы внутриклеточной энергии и возможности компенсаторных механизмов постепенно истощаются, что в итоге приводит к окончанию стадии ранней депрессии и переходу к следующей, гораздо более опасной стадии ишемического процесса, связанной с декомпенсацией и возникновением волн РД.

Распространяющаяся деполяризация

РД как ключевое событие ишемического каскада. Продолжительная ишемия вызывает истощение запасов АТФ, что приводит к нарушению работы АТФ-зависимых ионных насосов (в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы) и деполяризации клеток. Достижение критического уровня деполяризации знаменует глобальным нарушением ионных градиентов и перераспределением ионов между внутриклеточной и внеклеточной средой [16]. Электрографически эти изменения проявляются в виде высокоамплитудного (30–40 мВ при интракортикальной и 5–20 мВ при эпи- и субдуральной регистрации) негативного сдвига внеклеточного потенциала – волны РД. При РД деполяризации подвергаются как нейроны, так и глиальные клетки. РД возникает локально и затем распространяется в окружающую ткань [31], причем скорость распространения довольно низкая – 3–6 мм/мин.

Ярким эффектом прохождения волны РД является временное полное подавление электрической активности в затронутых областях мозга (распространяющаяся депрессия), которое объясняется пребыванием нейронов в деполяризационном блоке, поскольку мембранный потенциал нейронов некоторое время находится выше уровня инактивации натриевых ионных каналов [32]. Сопровождающие РД нарушения ионных градиентов колоссальны и не наблюдаются в живых клетках ни при каких дру-

гих состояниях. Так, при эпилепсии внеклеточная концентрация Na^+ снижается со 150 до 140 мМ, а Ca^{2+} – с 1.2 до 1 мМ, в то время как при РД внеклеточный Na^+ снижается до 60 мМ, а Ca^{2+} – до 80 мкМ [33]. Внеклеточная концентрация глутамата при РД увеличивается до 100 мкМ по сравнению с ~ 4 мкМ во время эпилепсии [34, 35]. Недостаток энергии вызывает также нарушение работы митохондрий и открытие пор Ca^{2+} -проницаемости, что запускает каскады клеточной гибели [36].

Следует отметить, что РД не является исключительным явлением для мозга млекопитающих и наблюдается у разных видов животных – от рептилий и птиц до саранчи и головоногих моллюсков [37, 38]. РД может быть искусственно вызвана в метаболически благополучной ткани различными стимулами: электрической и механической стимуляцией, повышением внеклеточной концентрации калия, снижением уровня глюкозы в крови, оптогенетически при прямом массивном возбуждении большой популяции нейронов, разнообразными химическими агентами [31]. Показано, что, помимо коры больших полушарий, генерация РД принципиально возможна в гиппокампе, стриатуме, таламусе, мозжечке и спинном мозге [39–42]. Известно также, что РД, зародившаяся в неокортексе, может распространяться в гиппокамп через энторинальную кору [43]. Помимо инсульта, РД играет важную роль в патофизиологии мигрени, эпилепсии, острой черепно-мозговой травмы [44–46].

РД не несет витальной угрозы для ткани с нормальным метаболическим обеспечением, поскольку клетки при наличии энергетических резервов способны достаточно быстро восстановить нормальный потенциал [47]. Восстановление «статус-кво» после РД требует активации АТФ-зависимых мембранных насосов. Показано, что после РД уровень АТФ в хорошо снабжаемых тканях снижается примерно на 50% [48]. В то же время в условиях продолжительного метаболического дефицита РД представляет собой мощный повреждающий фактор, поскольку такой всплеск активности вызывает значительное несоответствие между энергетическими нуждами нейронов и реально существующими уровнями кровоснабжения и метаболических субстратов [10, 49]. При локальной ишемии в ткани наблюдаются градиенты доступности кислорода и энергии, варьирующие от тяжелого дефицита в ишемическом ядре до незначительного снижения на границе пенумбры и здоровой ткани. В соответствии с этими градиентами, характеристики РД и ее эффект на ткань также отличаются. Так, непосредственно в ишемическом ядре наблюдается единственная и, по сути, терминальная для этого участка РД, характеризующаяся отсутствием реполяризации клеток [50–52]. При менее выраженном метаболическом дефиците обычно наблюдается кластер из множества последовательных эпизодов РД, генерируемых на границе между ишемическим ядром и пенумброй [53, 54]. В промежутках между волнами РД спонтанная электрическая активность может частично восстанавливаться. Локальная длительность медленного сдвига потенциала, сопровождающего РД, отражает энергетический статус ткани и риск развития повреждения в данной области [55–57], поэтому по мере удаления от зоны наибольшего метаболического дефицита длительность РД снижается, а эффекты на ткань становятся все менее травматичными [58].

Непродолжительный период ишемии, ограничивающийся стадией ранней депрессии активности, не вызывает клеточной гибели и долговременного нарушения функций. Однако более длительная ишемия приводит к критическому уровню энергетического дефицита, при котором запускается РД. Исследования показывают, что РД является ключевым механизмом развития ишемического повреждения. Доказательство этой гипотезы было получено, в частности, в экспериментах, в которых РД искусственно вызывали вне зоны умеренной олигемии. Гибель нейронов при этом развивалась только тогда, когда через область олигемии проходила волна РД [59]. Однако РД сама по себе является не терминальным событием, а скорее триггером необратимых процессов, которые развиваются на протяжении примерно 1 ч в случае аноксической РД [51, 60], что соответствует длительности так называемого «золотого часа» – промежут-

ка от начала заболевания, во время которого реперфузионная терапия дает максимально эффективные результаты [61].

Очевидным повреждающим механизмом РД является ее высокая энергозатратность, связанная с нагрузкой на транспортеры, устраняющие ионный дисбаланс, сопровождающий прохождение каждой волны РД по ткани [10, 15, 62]. В условиях метаболического дефицита РД, по сути, опустошает внутриклеточные энергетические резервы [19, 63]. Кроме того, важным механизмом, опосредующим повреждающее воздействие РД на ишемизированную ткань, является инверсия нейроваскулярного ответа, в котором принимают участие нейроны, астроциты и эндотелиоциты, составляющие вместе нейроваскулярную единицу [37, 64]. В здоровом мозге РД приводит к высвобождению калия и глутамата, увеличению продукции оксида азота и метаболитов арахидоновой кислоты, вызывающих расширение сосудов и усиление регионального кровотока, т.е. развивается гиперемический ответ [65, 66]. В ишемизированной ткани наблюдается инвертирование гемодинамического ответа, т.е. в ответ на РД развивается сужение просвета сосудов, а не расширение [67]. Показано, что переход от вазодилатации к вазоконстрикции происходит при сочетании сниженной биодоступности NO с повышенной внеклеточной концентрацией калия [68–70]. Результатом патологической реакции сосудистого русла на РД в условиях ишемии является ухудшение перфузии в области пенумбры, из-за чего она становится более восприимчивой к новым эпизодам ишемии, вызванной РД [37, 62, 71], что обуславливает расширение зоны ишемического ядра (будущей зоны некроза) за счет захвата новых территорий в пенумбре при каждом эпизоде РД [72]. Наконец, РД инициирует процессы так называемого цитотоксического отека [73–76]. Вход ионов Na^+ и Cl^- внутрь клеток при РД приводит к повышению осмолярности цитозоля, поэтому вслед за ионами в клетки поступает вода, что вызывает их набухание с одновременным уменьшением объема внеклеточного пространства. На уровне ультраструктуры нейронов отек сопровождается исчезновением дендритных шипиков, специфическим изменением структуры отростков (так называемый дендритный бидинг), а также отеком клеточных тел [77, 78]. Цитотоксический отек развивается не только в нейронах, но и в глии. Судя по всему, отек глиальных клеток происходит посредством открытия аквапориновых каналов, в то время как пирамидные нейроны таких каналов не имеют и вода поступает в них через ионные котранспортеры и каналы [79]. Еще одним механизмом, вызывающим астроцитарный отек, является вход невозбуждающих аминокислот через транспортеры (ASCT2) и анионные каналы, регулируемые объемом (VRAC) [80].

Согласно сложившимся представлениям, РД развивается по принципу «все или ничего», и инициирование волны РД в ограниченной зоне приводит к ее распространению по всей структуре. При этом по мере прохождения волны РД через ткань в затронутых областях наблюдается полное подавление активности (распространяющаяся депрессия) [14, 81], поскольку мембранный потенциал нейронов находится выше уровня инактивации натриевых ионных каналов [32]. Вероятно, процесс поддерживается дополнительными механизмами, поскольку депрессия активности обычно длится дольше, чем деполяризация [82]. Однако недавние исследования пациентов с развивающимся вторичным ишемическим повреждением после субарахноидального кровоизлияния показали, что влияние РД на электрическую активность не столь однозначно. Клинические данные показали, что некоторая часть зарегистрированных РД либо не вызывает достоверных изменений электрической активности, либо даже приводит к ее парадоксальному усилению [83]. Эта недавно обнаруженная переменность влияния РД на электрическую активность может быть обусловлена глубиной проникновения фронта РД с поверхности коры в ее более глубокие слои (понимаемой как максимальная глубина, на которой наблюдается медленный сдвиг внеклеточного потенциала, характерный для РД), а также дальностью ее распространения в горизонтальной плоскости. Регистрация многоканальными интра-

кортикальными электродами в нескольких точках пространства во время РД, вызванных аппликацией калия, показала, что по мере горизонтального распространения сдвиги внеклеточного потенциала во время РД могут постепенно терять амплитуду и в конечном счете останавливаться в некоторой точке пространства на определенном расстоянии и глубине от точки инициации [84]. Похожий феномен наблюдался при исследовании взаимосвязи между РД и эпилепсией, вызванной флюоротилом [85]. Часть эпилептических приступов терминировалась волнами РД, глубина проникновения которых в слои коры значительно варьировала. Таким образом, волны РД могут иметь ограниченное пространственное распространение со множеством паттернов развития [83, 85, 86]. Также вертикальный профиль волн РД может меняться по мере роста ишемического повреждения. Так, было показано, что развитие фокального очага ишемического повреждения ассоциируется с кластером эпизодов РД, в которых точка зарождения каждой последующей волны располагается в более глубоких кортикальных слоях, чем у предыдущей волны РД, в то время как поверхностные слои переходят в перманентное изоэлектрическое состояние, при котором ткань уже не способна к генерации электрической активности [87].

В свете описанных выше негативных эффектов РД парадоксально выглядят результаты исследований, которые предполагают, что в определенных ситуациях РД может также оказывать и нейропротекторное воздействие. Эксперименты на животных показали, что в случае, если РД индуцируется в здоровом мозге перед ишемией либо вне зоны ишемического повреждения в здоровой ткани, наблюдается эффект preconditionирования, т.е. повышения толерантности ткани к грядущей ишемии [88, 89]. Эти наблюдения, безусловно, стимулируют интерес к дальнейшему изучению РД и ее роли в патофизиологии ишемического повреждения мозга.

Механизмы распространения РД. Несмотря на многолетнее изучение, механизмы генерации и распространения РД не вполне понятны. Возникновение и распространение РД традиционно обсуждается в рамках двух гипотез: «калиевой» и «глутаматной» [90, 91].

Согласно «калиевой» гипотезе, деполяризация клеток (нейронов и глии) сопровождается активацией калиевых каналов, выходом калия из клеток и повышением его концентрации во внеклеточном пространстве. Это, в свою очередь, приводит к положительному сдвигу равновесного потенциала Нернста для ионов калия, потере мембранного потенциала в зоне РД и к лавинообразной деполяризации соседних клеток, что вызывает распространение волны РД по коре. В пользу «калиевой» гипотезы свидетельствует тот факт, что концентрация ионов калия во внеклеточном пространстве действительно возрастает во время РД, а искусственное повышение внеклеточного калия вызывает РД. Однако записи, сделанные с помощью ионоселективных электродов, показали, что это повышение предшествует деполяризации нейронов только при гипоксической, но не нормоксической РД [92].

Согласно «глутаматной» гипотезе, деполяризация клеток обусловлена массивным выбросом глутамата. При этом активация НМДА-рецепторов на фоне деполяризации, которая устраняет магниевый блок, имеет особое значение из-за их длительной кинетики и меньшей склонности к десенситизации. Упрощенно, мембранный потенциал клеток как бы удерживается на потенциале реверсии токов через НМДА-рецепторы (около 0 мВ) за счет их массивной активации, что в какой-то степени схоже с «НМДА-спайками» в дистальных дендритах пирамидных клеток [78]. В пользу «глутаматной» гипотезы свидетельствует возрастание концентрации глутамата во внеклеточном пространстве во время РД, способность экзогенного глутамата (а также агонистов, включая НМДА) запускать РД и блокирование нормоксической (но не гипоксической) РД антагонистами НМДА-рецепторов [93–95].

О совместной роли глутамата и калия в процессах генерации и распространения РД свидетельствуют также исследования семейной гемиплегической мигрени

(СГМ). Показано, что у животных в моделях СГМ вследствие мутаций генов кальциевых каналов либо Na^+/K^+ -АТФазы может наблюдаться спонтанное повышение концентрации K^+ -глутамата, снижающее порог генерации РД [96, 97]. Обе эти гипотезы не исключают друг друга, и оба механизма вносят свой вклад в РД. Следует отметить, что ключевым объединяющим фактором в обеих этих гипотезах является то, что во время РД происходит дисбаланс в трансмембранных градиентах ионов и медиаторов, связанный с временной перегрузкой систем, которые не справляются с поддержанием этих градиентов, идет ли речь об ионных транспортерах (в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы) или о транспортерах нейромедиаторов (глутаматных транспортеров). Также обе эти гипотезы объединяет «диффузный» тип распространения РД посредством изменений во внеклеточной среде, что объясняет сравнительно медленную скорость распространения РД (несколько мм в мин), в отличие от намного более быстрых паттернов, опосредованных синаптическими взаимодействиями. Описанный выше сценарий в полной мере относится и к ишемическому РД (подробный сравнительный анализ нормоксических и аноксических РД можно найти в обзоре [31]) с той лишь разницей, что триггером РД в данном случае является метаболический дефицит, приводящий к выключению АТФ-зависимых ионных транспортеров (в первую очередь Na^+/K^+ -АТФазы), что запускает каскад описанных выше, но необратимых в самом ишемическом очаге событий.

Высказывались предположения, что щелевые контакты, обеспечивающие условия для прямой электротонической передачи возбуждения, также могут участвовать в механизмах распространения РД [98]. Однако известно, что у взрослых организмов в пирамидных клетках они представлены довольно скудно [99]. Было показано тем не менее, что блокаторы щелевых контактов могут предотвращать развитие РД в сетчатке цыпленка [100].

РД ассоциированы с ростом внутриклеточной концентрации Ca^{2+} не только в нейронах, но и в астроцитах. Предполагалось, что кальциевые астроцитарные волны являются одним из поддерживающих механизмов РД, однако позднее было показано, что рост Ca^{2+} в нейронах предшествует увеличению Ca^{2+} в астроцитах, а блокирование входа Ca^{2+} в астроциты не приводит к подавлению РД [93, 101]. Во то же время инактивация коннексина, специфичного для астроцитов, ускоряет наступление РД [102]. Важную роль в генерации РД может также играть микроглия [103]. Например, при моделировании инсульта у крыс селективное элиминирование микроглии приводило к значительному увеличению размера очагов, при этом частота РД резко снижалась [104]. Последнее было показано также на культурах клеток гиппокампа [105]. Было также предположено, что распространение РД может поддерживаться специфическими катионными каналами, которые пока не идентифицированы [106–109].

Клинический и трансляционный потенциал изучения РД. Медленное изменение потенциала, сопровождающее РД, делает его «невидимым» при стандартной ЭЭГ-регистрации, несмотря на значительную амплитуду сигнала. Этот парадокс возникает из-за мощного емкостного сопротивления твердой мозговой оболочки и черепа, которые фильтруют медленные изменения потенциала, при этом пропуская высокочастотную активность. На протяжении десятилетий эта физическая проблема приводила к ложному выводу о том, что РД в человеческом мозге не развивается. И только электрокортикографические записи (ЭКоГ) у пациентов с черепно-мозговыми травмами предоставили доказательство того, что РД являются неотъемлемой частью патофизиологической картины инсульта и других заболеваний [110–112].

Доказано, что РД усиливает метаболический стресс поврежденной ткани, вызывает снижение кровотока, запускает воспалительные процессы, а также является механизмом развития цитотоксического отека – основной причины клеточной гибели [75, 113]. Само по себе наличие РД как качественного признака, а также суммарная длительность периодов депрессии в кластере РД, время начала генерации – все это обладает

прогностической ценностью и может быть применено в клинике для более персонализированного подхода в диагностике и лечении инсульта [72, 114, 115]. Однако несмотря на понимание клинической значимости РД, революция в терапии инсульта, эпилепсии, острых черепно-мозговых травм пока не наступила. РД по-прежнему сложно зарегистрировать. ЭКоГ-режим регистрации применим лишь к тем наиболее тяжелым пациентам, которым по каким-то причинам (декомпрессия, клампирование аневризмы, хирургическое вмешательство по удалению ядра фаркаморезистентной эпилепсии) показана процедура краниотомии. И даже при таком «идеальном» (для исследователя, но, безусловно, не пациента) варианте область мозга, доступная для наложения ЭКоГ-матриц, весьма ограничена, в то время как развитие повреждения происходит в пространстве, в контексте градиента ишемии. Геометрия коммерчески доступных ЭКоГ-электродов преимущественно ограничена линейными вариантами с 8 сайтами регистрации, либо матрицами 8 x 8 с расстоянием между каналами 1 см и диаметром регистрирующей поверхности около 2–3 мм [116], чего явно недостаточно для построения полной пространственной картины развития повреждения и динамики волн РД.

Немаловажным фактором, накладывающим свои ограничения, является материал, из которого изготовлены электроды. Золотым стандартом электрофизиологии считаются хлорсеребряные (Ag/AgCl) электроды, однако они неприменимы в клинической практике из-за нейротоксического воздействия, которое серебро оказывает на мозг [117]. Наиболее безопасным для пациентов вариантом в настоящее время признаны электроды на основе платины/иридия, которые обладают высокой биосовместимостью, но также и поляризуемостью, высоким сопротивлением и уровнем шума. Альтернативным вариантом могут быть электроды из нержавеющей стали [118]. В последнее время появляются новые виды ЭКоГ-электродов, изготовленных из инновационных материалов [119–122], которые, вероятно, будут лишены перечисленных недостатков. Дополнительную трудность составляет необходимость оснащения клиник усилителями, позволяющими регистрировать низкочастотную активность типа РД. Большинство существующих моделей имеет встроенные низкочастотные фильтры (> 0.01 Гц), что изначально было предложено для устранения артефактов [123].

Детекция РД неинвазивными методами на сегодняшний день остается труднодостижимой. Данные лабораторных [124, 125] и клинических [126–129] исследований относительно возможности детекции РД при регистрации скальповой ЭЭГ противоречивы. Очевидно, что сигнал скальповой ЭЭГ значительно ослаблен и подвержен искажениям по сравнению с эпи- и субкортикальными записями. Не стоит однако забывать, что в травмированном мозге часто уже наблюдается подавление электрической активности, что дополнительно осложняет детекцию. Однако имеющиеся отдельные свидетельства успешной регистрации РД на скальповой ЭЭГ стимулируют к поиску новых вариантов электродов, техник их наложения, проводящих сред.

Помимо прямых измерений электрических сигналов, предпринимаются попытки обнаружить РД по косвенным признакам, сопровождающим ее развитие и распространение. Исследования показали, что при РД наблюдаются изменения в сопротивлении кожи головы [130], температуре мозга [109, 131, 132], а также во внутричерепном и артериальном давлении и церебральном кровотоке [133, 134]. Хотя эти изменения могут быть незначительными, существует потенциал использования технологий искусственного интеллекта. Обучаясь на разнообразных физиологических параметрах, собранных у пациентов, такие технологии могут помочь в прогнозировании течения заболевания и обнаружении РД. Первая подобная система, WAVEFRONT, уже была протестирована на группе пациентов с черепно-мозговой травмой и продемонстрировала свою эффективность [135]. Также развиваются новые методы диагностики инсульта и связанных с ним осложнений, включая транскраниальную ультрасонографию, функциональную около-инфракрасную микроскопию и фотоакустическую диагностику [136–138].

Негативный ультрамедленный потенциал – новый маркер развития инсульта

Важным событием клинической электрофизиологии инсульта последних лет стало открытие негативного ультрамедленного потенциала (НУП), который в силу его сверхмедленной динамики (в диапазоне десятков минут) можно зарегистрировать только в режиме постоянного тока (DC), исключая фильтрацию низкочастотных осцилляций потенциала [33, 84, 139], что сопряжено со значительными трудностями для клинической практики.

НУП представляет собой исключительно высокоамплитудный (-100 мВ и более) негативный сдвиг потенциала, регистрируемый непрерывно на протяжении часов (< 0.001 Гц). НУП впервые был обнаружен у пациентов в фазе развивающегося вторичного ишемического повреждения после геморрагического инсульта [139, 140], при остановке сердца [141], а также у пациентов, перенесших смерть мозга при сохранении функции кровообращения [142]. В дальнейшем развитие НУП было также показано при внеклеточной регистрации в моделях фокальной и терминальной ишемии у животных [50, 54, 143].

Клинические и экспериментальные данные указывают на то, что развитие НУП свидетельствует о клеточной гибели, поскольку НУП фиксируется именно в тех областях, в которых впоследствии обнаруживается новая сформированная зона ишемического очага [54, 139, 143]. Развитие НУП, вероятно, невозможно без предшествующей ему волны РД, поскольку РД сама по себе свидетельствует о серьезном энергетическом дефиците ткани и, по-видимому, является неизбежным патологическим паттерном для нервной ткани в условиях ишемии. Характерной последовательностью событий в таком случае будет развитие аноксической деполяризации, за которой следует генерация НУП.

Для регистрации сверхдлительных высокоамплитудных сигналов НУП у пациентов используются электроды из благородных металлов (Pt, Ir), поскольку они обладают максимальной биосовместимостью, однако это порождает проблему, заключающуюся в чувствительности этих материалов к таким параметрам, как концентрация кислорода и pH, которые, очевидно, в значительной степени изменяются во время ишемии [118, 144]. Так, в нашем исследовании терминальных кортикальных потенциалов, вызванных остановкой дыхания у крыс [50], при регистрации интракортикальным электродом AgCl наблюдался лишь сравнительно небольшой сдвиг потенциала (-12 мВ), который достигал максимальной амплитуды приблизительно через 10 мин после начала развития НУП, а затем его амплитуда снижалась до исходных значений. В то же самое время сигнал, регистрируемый интракортикальными Ir электродами, характеризовался двумя фазами. В первой, быстрой фазе, амплитуда НУП стремительно нарастала и не отличалась достоверно от пиковой амплитуды, зарегистрированной AgCl электродом (-13 мВ). Далее на Ir, но не AgCl электродах, наблюдалось развитие второй, медленной фазы НУП, в которой скорость изменения потенциала замедлялась, но изменения продолжались на протяжении длительного времени, достигая -81 мВ к концу второго часа. НУП развивался по всей глубине коры, а его амплитуда была выше в глубоких слоях. В другом подобном исследовании проводили сравнение потенциалов, регистрируемых Pt/Ir электродами эпи- и субдурально [143]. Поскольку при эпидуральной регистрации в условиях, когда твердая оболочка отделяет электроды от прямого контакта с изменяющейся средой, также были обнаружены НУП, можно предположить, что НУП представляет собой результат комбинации электрических потенциалов биологической и небиологической природы, отдельные компоненты и механизмы которого еще предстоит выяснить.

Следует отметить также, что НУП не является феноменом, характерным исключительно для нервной ткани, и НУП-подобные события наблюдаются, например, при локальной ишемии почки [50], что делает его кандидатом на роль универсального коррелята гибели клеток в живых тканях. Как в лабораторных, так и в клинических

исследованиях амплитуда НУП коррелировала с размерами будущего ишемического поражения [54], что делает его одним из важнейших параметров для прогнозирования исхода заболевания.

Проблемы, касающиеся регистрации медленноволновых сигналов типа РД, характерны также и для НУП. Однако значимость клинических данных, которые могут быть получены при регистрации таких сигналов, стимулирует к дальнейшему изучению механизмов этих явлений. Введение рекомендаций по внедрению количественного ЭЭГ-мониторинга в клиническую практику могло бы стать первым шагом на пути к более персонализированному подходу в терапии инсульта.

Возможности современной терапии инсультов

Инсульт – это комплексное заболевание, в процессе развития которого возникает множество нарушений клеточных процессов, таких как дисфункция митохондрий, окислительный стресс, воспаление, нарушение целостности ГЭБ, активация механизмов клеточной смерти, что делает терапию крайне нетривиальной задачей. Существует две основные стратегии лечения: первая и основная направлена на восстановление нормального церебрального кровотока (реканализация), а вторая – на предотвращение клеточной гибели (нейропротекция).

Для восстановления притока крови к пораженному участку мозга применяется внутривенный системный тромболитический рекомбинантный тканевым активатором плазминогена – tPA и его производными. Терапевтическое окно для успешного применения tPA составляет 4,5 ч после начала симптомов заболевания, по истечении этого срока использование tPA может сопровождаться повышенным риском кровотечений. В то же время tPA обладает нейротоксическим воздействием и способствует активации металлопротеаз, ухудшающих нарушение целостности ГЭБ [145].

Более современной альтернативой tPA-терапии при окклюзии крупных сосудов является механическая тромбэктомия. Этот метод использует специальные эндоваскулярные стент-ретриверы – цилиндры из тонких проволок. Методика заключается в раскрытии сетки непосредственно в теле тромба с последующим его извлечением. Применяются также аспирационные катетеры [146]. Важным преимуществом методики является более широкое терапевтическое окно в 6–8, а в отдельных случаях – до 16 ч [147, 148]. Иногда применяется комбинация обеих методик.

К сожалению, успешная реканализация лишь в половине случаев сопровождается восстановлением нормальной циркуляции крови в пораженной области [149]. Феномен отсутствия восстановления кровотока («no-reflow») предположительно возникает из-за сочетания микрососудистой дисфункции, воспаления и клеточного повреждения. Продолжительная ишемия ткани приводит к каскаду патологических изменений, которые способствуют обструкции микрососудистого русла. Одним из основных факторов является активация воспалительных путей, которые приводят к привлечению лейкоцитов к месту повреждения. Активированные лейкоциты могут прилипать к эндотелию и закупоривать мелкие сосуды, усугубляя ишемию и предотвращая реперфузию [149, 150]. Примечательно также, что недавние исследования показали возможную роль РД в возникновении феномена no-reflow [151]. Так, отсутствие восстановления кровотока у мышей наблюдалось только в случае, если ишемия сопровождалась РД, а фармакологическая блокада РД предотвращала развитие феномена даже при отсутствии коллатеральных сосудов.

Ввиду значительной роли, которую РД играет в патофизиологии инсульта, фармакологическое модулирование РД представляется перспективным терапевтическим подходом. Были предложены разнообразные стратегии против РД, направленные на уменьшение длительности, амплитуды и дальности распространения волны РД, а также нормализацию гемодинамического ответа на РД в условиях ишемии [152]. Доклинические исследования продемонстрировали, что фармакологические агенты, нацеленные на РД,

могут уменьшить степень повреждения мозга [109, 153], снижая эксайтотоксичность и окислительный стресс. Например, препараты мемантин и эдаравон показали хорошие результаты в доклинических и клинических исследованиях [8, 9]. Среди доступных к применению в клинической практике фармакологических ингибиторов РД наиболее эффективным является антагонист НМДА-рецепторов кетамин. Было показано, что кетамин обладает дозозависимым ингибиторным эффектом на частоту РД в животных моделях, а также при геморрагическом инсульте и травмах головы у людей [153, 154].

Помимо реперфузионной терапии, предлагаются многочисленные нейропротекторные подходы, потенциально способные поддерживать жизнеспособность ткани в пораженной зоне, от более традиционных вазодилаторов и антиоксидантов до новейших технологий мРНК-терапии и стволовых клеток [155–157]. Наиболее перспективной в данном контексте выглядит методика гипотермии [158, 159], которая может быть эффективной в том числе и против волн РД [160]. Несмотря на большой потенциал технологии, пока остается множество неразрешенных вопросов относительно длительности гипотермического воздействия, методов его локализации и устранения потенциальных осложнений. Крупные клинические исследования уже проходят в клиниках для оценки потенциальных рисков и преимуществ перед другими методами терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были систематизированы данные о ранних стадиях развития фокальной ишемии коры головного мозга и связанных с ними электрофизиологических изменениях. Ранняя депрессия активности, развивающаяся как компенсаторная реакция на ишемию, сменяется волнами распространяющейся деполяризации, способствующими значительному усугублению ишемического повреждения и запуску необратимых процессов в нервной ткани, свидетельством наступления которых является негативный ультрамедленный потенциал. Доказано, что количественная оценка параметров волн распространяющейся деполяризации и негативного ультрамедленного потенциала может служить надежным инструментом диагностики развития инсульта. Их медленная динамика является препятствием для скорейшего внедрения этих знаний в рутину клинической практики, однако новые подходы к детекции сверхмедленных сигналов, а также модернизация оборудования позволяют преодолеть данные затруднения. В то же время успехи в регистрации сверхмедленных сигналов не обещают успехов в лечении. Несмотря на многолетнюю историю изучения, механизмы распространяющейся деполяризации все еще не раскрыты полностью, как и не обнаружены подходы к ее эффективному и безопасному предотвращению. Негативный ультрамедленный потенциал, напротив, является новым феноменом, сопровождающим инсульт, и исследование его механизмов также является вопросом будущих исследований. Одновременно с этим возникает необходимость разработки методов нейропротекции, в том числе в период до реперфузии, таких как, например, локальная гипотермия. Таким образом, понимание механизмов, лежащих в основе этих электрофизиологических феноменов и их взаимосвязи с прогрессированием ишемического процесса, открывает новые перспективы для разработки эффективных методов диагностики и лечения инсульта.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование манускрипта (Д.Е.В.). Рисунок выполнен Д.Е.В.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-10054 (<https://rscf.ru/project/24-75-10054/>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В настоящей работе отсутствуют исследования человека и животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hossmann KA* (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36: 557–565.
<https://doi.org/10.1002/ana.410360404>
2. *Foreman BP, Claassen J* (2012) Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care* 16: 29–37.
<https://doi.org/10.1186/cc11230>
3. *Ajčević M, Furlanis G, Naccarato M, Miladinović A, Buoite Stella A, Caruso P, Cillotto T, Accardo A, Manganotti P* (2021) Hyper-acute EEG alterations predict functional and morphological outcomes in thrombolysis-treated ischemic stroke: A wireless EEG study. *Med Biol Eng Comput* 59: 121–129.
<https://doi.org/10.1007/s11517-020-02280-z>
4. *Rosenthal ES, Biswal S, Zafar SF, O'Connor KL, Becek S, Shenoy A V, Boyle EJ, Shafi MM, Gilmore EJ, Foreman BP, Gaspard N, Leslie-Mazwi TM, Rosand J, Hoch DB, Ayata C, Cash SS, Cole AJ, Patel AB, Westover MB* (2018) Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy. *Ann Neurol* 83: 958–969.
<https://doi.org/10.1002/ana.25232>
5. *Pulvers JN, Watson JDG* (2017) If Time Is Brain Where Is the Improvement in Prehospital Time after Stroke? *Front Neurol* 8: 617.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00617>
6. *Dreier JP, Lemale CL, Horst V, Major S, Kola V, Schoknecht K, Scheel M, Hartings JA, Vajkoczy P, Wolf S, Woitzik J, Hecht N* (2024) Similarities in the Electrographic Patterns of Delayed Cerebral Infarction and Brain Death After Aneurysmal and Traumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*.
<https://doi.org/10.1007/s12975-024-01237-w>
7. *Macrae I* (2011) Preclinical stroke research – advantages and disadvantages of the most common rodent models of focal ischaemia. *Br J Pharmacol* 164: 1062–1078.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01398.x>
8. *Heiss W -D, Rosner G* (1983) Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 14: 294–301.
<https://doi.org/10.1002/ana.410140307>
9. *Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK* (1992) Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 23: 552–559.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.23.4.552>
10. *Von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, Zheng Y, Dilekoz E, Qin T, Sandow N, Kura S, Eikermann-Haerter K, Endres M, Boas DA, Moskowitz MA, Lo EH, Dreier JP, Woitzik J, Sakadžić S, Ayata C* (2015) Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations. *Neuron* 85: 1117–1131.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.007>
11. *Walther J, Kirsch EM, Hellwig L, Schmerbeck SS, Holloway PM, Buchan AM, Mergenthaler P* (2023) Reinventing the Penumbra — the Emerging Clockwork of a Multi-modal Mechanistic Paradigm. *Transl Stroke Res* 14: 643–666.
<https://doi.org/10.1007/s12975-022-01090-9>
12. *Vinokurova D, Zakharov A, Chernova K, Burkhanova-Zakirova G, Horst V, Lemale CL, Dreier JP, Khazipov R* (2022) Depth-profile of impairments in endothelin-1 – induced focal cortical ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 42: 1944–1960.
<https://doi.org/10.1177/0271678X221107422>
13. *Hossmann KA* (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36: 557–565.
<https://doi.org/10.1002/ana.410360404>

14. *Leao AP* (1947) Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 10: 409–414.
<https://doi.org/10.1152/jn.1947.10.6.409>
15. *Dreier JP* (2011) The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 17: 439–447.
<https://doi.org/10.1038/nm.2333>
16. *Dreier JP, Reiffurth C* (2015) The Stroke-Migraine Depolarization Continuum. *Neuron* 86: 902–922.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.04.004>
17. *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* (2018) Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex. *Ann Neurol* 83: 295–310.
<https://doi.org/10.1002/ana.25147>
18. *Oliveira-Ferreira AI, Winkler MKL, Reiffurth C, Milakara D, Woitzik J, Dreier JP* (2012) Spreading depolarization, a pathophysiological mechanism of stroke and migraine aura. *Future Neurol* 7: 45–64.
<https://doi.org/10.2217/fnl.11.69>
19. *Lemale CL, Lückl J, Horst V, Reiffurth C, Major S, Hecht N, Woitzik J, Dreier JP* (2022) Migraine Aura, Transient Ischemic Attacks, Stroke, and Dying of the Brain Share the Same Key Pathophysiological Process in Neurons Driven by Gibbs–Donnan Forces, Namely Spreading Depolarization. *Front Cell Neurosci* 16: 1–29.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.837650>
20. *Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ, Land SC* (1996) Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 9493–9498.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9493>
21. *Hochachka PW, Lutz PL* (2001) Mechanism, origin, and evolution of anoxia tolerance in animals. *Compar Biochem Physiol—B Biochem Mol Biol* 130: 435–459.
[https://doi.org/10.1016/S1096-4959\(01\)00408-0](https://doi.org/10.1016/S1096-4959(01)00408-0)
22. *Dienel GA* (2019) Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiol Rev* 99: 949–1045.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2017>
23. *Fowler JC* (1989) Adenosine antagonists delay hypoxia-induced depression of neuronal activity in hippocampal brain slice. *Brain Res* 490: 378–384.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90258-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90258-8)
24. *Zironi I, Aicardi G* (2022) Hypoxia Depresses Synaptic Transmission in the Primary Motor Cortex of the Infant Rat—Role of Adenosine A1 Receptors and Nitric Oxide. *Biomedicines* 10: 2875.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10112875>
25. *Dzhala V, Desfreres L, Melyan Z, Ben-Ari Y, Khazipov R* (1999) Epileptogenic action of caffeine during anoxia in the neonatal rat hippocampus. *Ann Neurol* 46: 95–102.
[https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199907\)46:1<95::AID-ANA14>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199907)46:1<95::AID-ANA14>3.0.CO;2-1)
26. *Khazipov R, Congar P, Ben-Ari Y* (1995) Hippocampal CA1 lacunosum-moleculare interneurons: comparison of effects of anoxia on excitatory and inhibitory postsynaptic currents. *J Neurophysiol* 74: 2138–2149.
<https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.5.2138>
27. *Khazipov RN, Bregestovski P, Ben-Ari Y* (1993) Hippocampal inhibitory interneurons are functionally disconnected from excitatory inputs by anoxia. *J Neurophysiol* 70: 2251–2259.
<https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.6.2251>
28. *Canals S, Larrosa B, Pintor J, Mena MA, Herreras O* (2008) Metabolic challenge to glia activates an adenosine-mediated safety mechanism that promotes neuronal survival by delaying the onset of spreading depression waves. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 28: 1835–1844.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.71>
29. *Fleidervish IA, Gebhardt C, Astman N, Gutnick MJ, Heinemann U* (2001) Enhanced spontaneous transmitter release is the earliest consequence of neocortical hypoxia that can explain the disruption of normal circuit function. *J Neurosci* 21: 4600–4608.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-13-04600.2001>
30. *Rogers JM, Bechara J, Middleton S, Johnstone SJ* (2019) Acute EEG Patterns Associated With Transient Ischemic Attack. *Clin EEG Neurosci* 50: 196–204.
<https://doi.org/10.1177/1550059418790708>
31. *Somjen GG* (2001) Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 81: 1065–1096.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1065>

32. *Kager H, Wadman WJ, Somjen GG* (2002) Conditions for the Triggering of Spreading Depression Studied with Computer Simulations. *J Neurophysiol* 88: 2700–2712.
<https://doi.org/10.1152/jn.00237.2002>
33. *Dreier JP, Isele T, Reiffurth C, Offenhauser N, Kirov SA, Dahlem MA, Herreras O* (2013) Is spreading depolarization characterized by an abrupt, massive release of Gibbs free energy from the human brain cortex? *Neuroscientist* 19: 25–42.
<https://doi.org/10.1177/1073858412453340>
34. *Zhou N, Rungta RL, Malik A, Han H, Wu DC, MacVicar BA* (2013) Regenerative Glutamate Release by Presynaptic NMDA Receptors Contributes to Spreading Depression. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 33: 1582–1594.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.113>
35. *Chau L, Davis HT, Jones T, Greene-Chandos D, Torbey M, Shuttleworth CW, Carlson AP* (2022) Spreading Depolarization as a Therapeutic Target in Severe Ischemic Stroke: Physiological and Pharmacological Strategies. *J Pers Med* 12: 1447.
<https://doi.org/10.3390/jpm12091447>
36. *Liu F, Lu J, Manaenko A, Tang J, Hu Q* (2018) Mitochondria in Ischemic Stroke: New Insight and Implications. *Aging Dis* 9: 924.
<https://doi.org/10.14336/AD.2017.1126>
37. *Ayata C, Lauritzen M* (2015) Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature. *Physiol Rev* 95: 953–993.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2014>
38. *Spong KE, David Andrew R, Meldrum Robertson R* (2016) Mechanisms of spreading depolarization in vertebrate and insect central nervous systems. *J Neurophysiol* 116: 1117–1127.
<https://doi.org/10.1152/jn.00352.2016>
39. *Koroleva VI, Vinogradova LV* (1990) Spreading depression in the thalamus, hippocampus and caudate nucleus of the rat during electrical stimulation of the parietal area of the cortex. *Neirofiziologija* 22: 36–44.
40. *Gorji A, Zahn PK, Pogatzki EM, Speckmann E-J* (2004) Spinal and cortical spreading depression enhance spinal cord activity. *Neurobiol Dis* 15: 70–79.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.09.014>
41. *Aiba I, Noebels JL* (2015) Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med* 7: 282ra46.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4050>
42. *Oliveira-Ferreira AI, Major S, Przesdzing I, Kang EJ, Dreier JP* (2020) Spreading depolarizations in the rat endothelin-1 model of focal cerebellar ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 40: 1274–1289.
<https://doi.org/10.1177/0271678X19861604>
43. *Martens-Mantai T, Speckmann E, Gorji A* (2014) Propagation of cortical spreading depression into the hippocampus: The role of the entorhinal cortex. *Synapse* 68: 574–584.
<https://doi.org/10.1002/syn.21769>
44. *Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ* (2011) Clinical Relevance of Cortical Spreading Depression in Neurological Disorders: Migraine, Malignant Stroke, Subarachnoid and Intracranial Hemorrhage, and Traumatic Brain Injury. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 31: 17–35.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.191>
45. *Major S, Huo S, Lemale CL, Siebert E, Milakara D, Woitzik J, Gertz K, Dreier JP* (2020) Direct electrophysiological evidence that spreading depolarization-induced spreading depression is the pathophysiological correlate of the migraine aura and a review of the spreading depolarization continuum of acute neuronal mass injury. *Geroscience* 42: 57–80.
<https://doi.org/10.1007/s11357-019-00142-7>
46. *Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE* (1996) Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 740: 268–274.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)00874-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)00874-8)
47. *Nedergaard M, Hansen AJ* (1988) Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res* 449: 395–398.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91062-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91062-1)
48. *Mies G, Paschen W* (1984) Regional changes of blood flow, glucose, and ATP content determined on brain sections during a single passage of spreading depression in rat brain cortex. *Exp Neurol* 84: 249–258.
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(84\)90222-X](https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90222-X)
49. *Østergaard L, Dreier JP, Hadjikhani N, Jespersen SN, Dirnagl U, Dalkara T* (2015) Neurovascular Coupling during Cortical Spreading Depolarization and -Depression. *Stroke* 46: 1392–1401.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008077>

50. Mingazov B, Vinokurova D, Zakharov A, Khazipov R (2023) Comparative Study of Terminal Cortical Potentials Using Iridium and Ag/AgCl Electrodes. *Int J Mol Sci* 24: 10769. <https://doi.org/10.3390/IJMS241310769>
51. Juzekaeva E, Gainutdinov A, Mukhtarov M, Khazipov R (2020) Reappraisal of anoxic spreading depolarization as a terminal event during oxygen–glucose deprivation in brain slices in vitro. *Sci Rep* 10: 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75975-w>
52. Gainutdinov A, Juzekaeva E, Mukhtarov M, Khazipov R (2023) Anoxic spreading depolarization in the neonatal rat cortex in vitro. *Front Cell Neurosci* 17: 1–12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1106268>
53. Hartings JA, York J, Carroll CP, Hinzman JM, Mahoney E, Krueger B, Winkler MKL, Major S, Horst V, Jahnke P, Woitzik J, Kola V, Du Y, Hagen M, Jiang J, Dreier JP (2017) Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarction. *Brain* 140: 2673–2690. <https://doi.org/10.1093/brain/awx214>
54. Vinokurova D, Zakharov A, Chernova K, Burkhanova-Zakirova G, Horst V, Lemale CL, Dreier JP, Khazipov R (2022) Depth-profile of impairments in endothelin-1 – induced focal cortical ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 42: 1944–1960. <https://doi.org/10.1177/0271678X221107422>
55. Dijkhuizen RM, Beekwilder JP, Van Der Worp HB, Berkelbach Van Der Sprenkel JW, Tulleken KAF, Nicolay K (1999) Correlation between tissue depolarizations and damage in focal ischemic rat brain. *Brain Res* 840: 194–205. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01769-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01769-2)
56. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, Graf R, Vajkoczy P, Helbok R, Suzuki M, Schiefecker AJ, Major S, Winkler MKL, Kang EJ, Milakara D, Oliveira-Ferreira AI, Reiffurth C, Revankar GS, Sugimoto K, Dengler NF, Hecht N, Foreman B, Feyen B, Kondziella D, Friberg CK, Püllaard H, Rosenthal ES, Westover MB, Maslarova A, Santos E, Hertle D, Sánchez-Porrás R, Jewell SL, Balança B, Platz J, Hinzman JM, Lückl J, Schoknecht K, Schöll M, Drenckhahn C, Feuerstein D, Eriksen N, Horst V, Bretz JS, Jahnke P, Scheel M, Bohner G, Rostrup E, Pakkenberg B, Heinemann U, Claassen J, Carlson AP, Kowoll CM, Lublinsky S, Chassidim Y, Shelef I, Friedman A, Brinker G, Reiner M, Kirov SA, Andrew RD, Farkas E, Güresir E, Vatter H, Chung LS, Brennan K, Lieutaud T, Marinesco S, Maas AI, Sahuquillo J, Dahlem MA, Richter F, Herreras O, Boutelle MG, Okonkwo DO, Bullock MR, Witte OW, Martus P, Van Den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, Dijkhuizen RM, Shutter LA, Andaluz N, Schulte AP, Macvicar B, Watanabe T, Woitzik J, Lauritzen M, Strong AJ, Hartings JA (2017) Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 37: 1595–1625. <https://doi.org/10.1177/0271678X16654496>
57. Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA, Ayata C, Hinzman JM, Foreman B, Andrew RD, Boutelle MG, Brennan K, Carlson AP, Dahlem MA, Drenckhahn C, Dohmen C, Fabricius M, Farkas E, Feuerstein D, Graf R, Helbok R, Lauritzen M, Major S, Oliveira-Ferreira AI, Richter F, Rosenthal ES, Sakowitz OW, Sánchez-Porrás R, Santos E, Schöll M, Strong AJ, Urbach A, Westover MB, Winkler MKL, Witte OW, Woitzik J, Dreier JP (2017) The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leão's legacy. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 37: 1571–1594. [10.1177/0271678X16654495](https://doi.org/10.1177/0271678X16654495)
58. Oliveira-Ferreira AI, Milakara D, Alam M, Jorks D, Major S, Hartings JA, Lückl J, Martus P, Graf R, Dohmen C, Bohner G, Woitzik J, Dreier JP (2010) Experimental and preliminary clinical evidence of an ischemic zone with prolonged negative DC shifts surrounded by a normally perfused tissue belt with persistent electrocorticographic depression. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 30: 1504–1519. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.40>
59. Dreier JP, Alam M, Major S, Dirnagl U, Priller J, Kleberg J, Kohl-Bareis M, Petzold GC, Victorov I, Obrenovitch TP (2007) Endothelin-1-induced spreading depression in rats is associated with a microarea of selective neuronal necrosis. *Exp Biol Med* 232: 204–213. <https://doi.org/10.3181/00379727-207-2320204>
60. Charpier S (2023) Between life and death: the brain twilight zones. *Front Neurosci* 17: 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1156368>
61. Mackey J, Yamal JM, Parker SA, Silnes K, Rajan SS, Jacob AP, Wang M, Singh N, Jones WJ, Spokoyny I, Navi BB, Saver JL, Grotta JC (2023) Golden Hour Treatment with tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) in the BEST-MSU Study. *Stroke* 54: 415–425. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039821>
62. Nakamura H, Strong AJ, Dohmen C, Sakowitz OW, Vollmar S, Sué M, Kracht L, Hashemi P, Bhatia R, Yoshimine T, Dreier JP, Dunn AK, Graf R (2010) Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions. *Brain* 133: 1994–2006. <https://doi.org/10.1093/brain/awq117>

63. *Lindquist BE* (2024) Spreading depolarizations pose critical energy challenges in acute brain injury. *J Neurochem* 168: 868–887.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15966>
64. *Schaeffer S, Iadecola C* (2021) Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci* 24: 1198–1209.
<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00904-7>
65. *Lauritzen M, Hansen AJ, Kronborg D, Wieloch T* (1990) Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 10: 115–122.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1990.14>
66. *Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT* (2017) Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 20: 717–726.
<https://doi.org/10.1038/nn.4533>
67. *Koide M, Sukhotinsky I, Ayata C, Wellman GC* (2013) Subarachnoid hemorrhage, spreading depolarizations and impaired neurovascular coupling. *Stroke Res Treat* 2013: 1–10.
<https://doi.org/10.1155/2013/819340>
68. *Dreier JP, Körner K, Ebert N, Görner A, Rubin I, Back T, Lindauer U, Wolf T, Villringer A, Einhüpl KM, Lauritzen M, Dirnagl U* (1998) Nitric oxide scavenging by hemoglobin or nitric oxide synthase inhibition by N-nitro-L-arginine induces cortical spreading ischemia when K⁺ is increased in the subarachnoid space. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 18: 978–990.
<https://doi.org/10.1097/00004647-199809000-00007>
69. *Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH* (2007) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 256–263.
<https://doi.org/10.1038/NCPNEURO0490>
70. *Windmüller O, Lindauer U, Foddis M, Einhüpl KM, Dirnagl U, Heinemann U, Dreier JP* (2005) Ion changes in spreading ischaemia induce rat middle cerebral artery constriction in the absence of NO. *Brain* 128: 2042–2051.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh545>
71. *Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY* (2017) Interplay between cortical spreading depolarization and seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* 95: 1–5.
<https://doi.org/10.1159/000452841>
72. *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* (2022) Spreading depolarizations in ischaemia after subarachnoid haemorrhage, a diagnostic phase III study. *Brain* 145: 1264–1284.
<https://doi.org/10.1093/brain/awab457>
73. *Du Y, Wang W, Lutton AD, Kiyoshi CM, Ma B, Taylor AT, Olesik JW, McTigue DM, Askwith CC, Zhou M* (2018) Dissipation of transmembrane potassium gradient is the main cause of cerebral ischemia-induced depolarization in astrocytes and neurons. *Exp Neurol* 303: 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.01.019>
74. *Juzekaeva E, Gainutdinov A, Mukhtarov M, Khazipov R* (2018) Dynamics of the hypoxia—induced tissue edema in the rat barrel cortex in vitro. *Front Cell Neurosci* 12.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00502>
75. *Dreier JP, Lemale CL, Kola V, Friedman A, Schoknecht K* (2018) Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. *Neuropharmacology* 134: 189–207.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.027>
76. *Du T, Mestre H, Kress BT, Liu G, Sweeney AM, Samson AJ, Rasmussen MK, Mortensen KN, Bork PAR, Peng W, Olveda GE, Bashford L, Toro ER, Tithof J, Kelley DH, Thomas JH, Hjorth PG, Martens EA, Mehta RJ, Hirase H, Mori Y, Nedergaard M* (2022) Cerebrospinal fluid is a significant fluid source for anoxic cerebral oedema. *Brain* 145: 787–797.
<https://doi.org/10.1093/brain/awab293>
77. *Murphy TH, Li P, Betts K, Liu R* (2008) Two-photon imaging of stroke onset in vivo reveals that NMDA-receptor independent ischemic depolarization is the major cause of rapid reversible damage to dendrites and spines. *J Neurosci* 28: 1756–1772.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5128-07.2008>
78. *Herreras O, Makarova J* (2020) Mechanisms of the negative potential associated with Leão's spreading depolarization: A history of brain electrogenesis. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 40: 1934–1952.
<https://doi.org/10.1177/0271678X20935998>

79. Andrew RD, Labron MW, Boehnke SE, Carnduff L, Kirov SA (2007) Physiological evidence that pyramidal neurons lack functional water channels. *Cereb Cortex* 17: 787–802.
<https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHK032>
80. Álvarez-Merz I, Fomitcheva IV, Sword J, Hernández-Guijo JM, Solís JM, Kirov SA (2022) Novel mechanism of hypoxic neuronal injury mediated by non-excitatory amino acids and astroglial swelling. *Glia* 70: 2108–2130.
<https://doi.org/10.1002/glia.24241>
81. Leao AAP (1944) SPREADING DEPRESSION OF ACTIVITY IN THE CEREBRAL CORTEX. *J Neurophysiol* 7: 359–390.
<https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.6.359>
82. Carter RE, Seidel JL, Lindquist BE, Sheline CT, Shuttleworth CW (2013) Intracellular Zn²⁺ accumulation enhances suppression of synaptic activity following spreading depolarization. *J Neurochem* 125: 673–684.
<https://doi.org/10.1111/JNC.12237>
83. Nasretdinov A, Vinokurova D, Lemale CL, Burkhanova-Zakirova G, Chernova K, Makarova J, Herreras O, Dreier JP, Khazipov R (2023) Diversity of cortical activity changes beyond depression during Spreading Depolarizations. *Nat Commun* 14: 7729.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43509-3>
84. Nasretdinov A, Evstifeev A, Vinokurova D, Burkhanova-Zakirova G, Chernova K, Churina Z, Khazipov R (2021) Full-band eeg recordings using hybrid ac/dc-divider filters. *eNeuro* 8.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0246-21.2021>
85. Zakharov A, Chernova K, Burkhanova G, Holmes GL, Khazipov R (2019) Segregation of seizures and spreading depolarization across cortical layers. *Epilepsia* 60: 2386–2397.
<https://doi.org/10.1111/epi.16390>
86. Kaufmann D, Theriot JJ, Zyuzin J, Service CA, Chang JC, Tang YT, Bogdanov VB, Multon S, Schoenen J, Ju YS, Brennan KC (2017) Heterogeneous incidence and propagation of spreading depolarizations. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 37: 1748–1762.
<https://doi.org/10.1177/0271678X16659496>
87. Vinokurova D, Zakharov A, Chernova K, Burkhanova-Zakirova G, Horst V, Lemale CL, Dreier JP, Khazipov R (2022) Depth-profile of impairments in endothelin-1 – induced focal cortical ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 42: 1944–1960.
<https://doi.org/10.1177/0271678X221107422>
88. Shen P, Hou S, Zhu M, Zhao M, Ouyang Y, Feng J (2017) Cortical spreading depression preconditioning mediates neuroprotection against ischemic stroke by inducing AMP-activated protein kinase-dependent autophagy in a rat cerebral ischemic/reperfusion injury model. *J Neurochem* 140: 799–813.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13922>
89. Dell'Orco M, Weisend JE, Perrone-Bizzozero NI, Carlson AP, Morton RA, Linsenhardt DN, Shuttleworth CW (2023) Repetitive spreading depolarization induces gene expression changes related to synaptic plasticity and neuroprotective pathways. *Front Cell Neurosci* 17: 1292661.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1292661>
90. Grafstein B (1956) MECHANISM OF SPREADING CORTICAL DEPRESSION. *J Neurophysiol* 19: 154–171.
<https://doi.org/10.1152/jn.1956.19.2.154>
91. Harreveld AV (1959) Compounds in brain extracts causing spreading depression of cerebral cortical activity and contraction of crustacean muscle. *J Neurochem* 3: 300–315.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1959.tb12636.x>
92. Herreras O, Somjen GG (1993) Analysis of potential shifts associated with recurrent spreading depression and prolonged unstable spreading depression induced by microdialysis of elevated K⁺ in hippocampus of anesthetized rats. *Brain Res* 610: 283–294.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)91412-L](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)91412-L)
93. Peters O, Schipke CG, Hashimoto Y, Kettenmann H (2003) Different mechanisms promote astrocyte Ca²⁺ waves and spreading depression in the mouse neocortex. *J Neurosci* 23: 9888–9896.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-30-09888.2003>
94. Lauritzen M, Hansen AJ (1992) The Effect of Glutamate Receptor Blockade on Anoxic Depolarization and Cortical Spreading Depression. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 12: 223–229.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1992.32>
95. Petzold GC, Windmüller O, Haack S, Major S, Buchheim K, Megow D, Gabriel S, Lehmann T-N, Drenckhahn C, Peters O, Meierkord H, Heinemann U, Dirnagl U, Dreier JP (2005) Increased Extracellular K⁺ Concentration Reduces the Efficacy of N⁻-methyl-d -aspartate Receptor Antagonists to Block Spreading Depression-Like Depolarizations and Spreading Ischemia. *Stroke* 36: 1270–1277.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166023.51307.e0>

96. *Van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LAM, Cesetti T, van de Ven RCG, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD* (2004) A Caenala Knockin Migraine Mouse Model with Increased Susceptibility to Cortical Spreading Depression. *Neuron* 41: 701–710.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00085-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00085-6)
97. *Leo L, Gherardini L, Barone V, De Fusco M, Pietrobon D, Pizzorusso T, Casari G* (2011) Increased Susceptibility to Cortical Spreading Depression in the Mouse Model of Familial Hemiplegic Migraine Type 2. *PLoS Genet* 7: e1002129.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002129>
98. *Herreras O, Lorge C, Ibarz JM, Somjen GG, Martin R, Rio 'D* (1994) Role of Neuronal Synchronizing Mechanisms in the Propagation of Spreading Depression in the in vivo Hippocampus. *J Neurosci* 14: 7087–7098.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07087.1994>
99. *Dere E, Zlomuzica A* (2012) The role of gap junctions in the brain in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev* 36: 206–217.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.05.015>
100. *Nedergaard M, Cooper AJL, Goldman SA* (1995) Gap junctions are required for the propagation of spreading depression. *J Neurobiol* 28: 433–444.
<https://doi.org/10.1002/neu.480280404>
101. *Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA* (2007) High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 27: 4036–4044.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0721-07.2007>
102. *Theis M, Jauch R, Zhuo L, Speidel D, Wallraff A, Döring B, Frisch C, Söhl G, Teubner B, Eiwens C, Huston J, Steinhäuser C, Messing A, Heinemann U, Willecke K* (2003) Accelerated Hippocampal Spreading Depression and Enhanced Locomotory Activity in Mice with Astrocyte-Directed Inactivation of Connexin43. *J Neurosci* 23: 766–776.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00766.2003>
103. *Kearns KN, Liu L, Soldozy S, Sharifi KA, Shaffrey ME, Park MS, Tvrđik P* (2022) Microglia Modulate Cortical Spreading Depolarizations After Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Neurocrit Care* 37: 133–138.
<https://doi.org/10.1007/s12028-022-01469-4>
104. *Szalay G, Martinecz B, Lénárt N, Környei Z, Orsolits B, Judák L, Császár E, Fekete R, West BL, Katona G, Rózsa B, Dénes A* (2016) Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. *Nat Commun* 7: 11499.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11499>
105. *Pusic KM, Pusic AD, Kemme J, Kraig RP* (2014) Spreading depression requires microglia and is decreased by their M2a polarization from environmental enrichment. *Glia* 62: 1176–1194.
<https://doi.org/10.1002/glia.22672>
106. *Makarova J, Ibarz JM, Canals S, Herreras O* (2007) A steady-state model of spreading depression predicts the importance of an unknown conductance in specific dendritic domains. *Biophys J* 92: 4216–4232.
<https://doi.org/10.1529/biophysj.106.090332>
107. *Vitale M, Tottene A, Zarin Zadeh M, Brennan K, Pietrobon D* (2023) Mechanisms of initiation of cortical spreading depression. *J Headache and Pain* 24: 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s10194-023-01643-9>
108. *Chever O, Zerimech S, Scalmani P, Lemaire L, Pizzamiglio L, Loucif A, Ayrault M, Krupa M, Desroches M, Duprat F, Léna I, Cestèle S, Mantegazza M* (2021) Initiation of migraine-related cortical spreading depolarization by hyperactivity of GABAergic neurons and NaV1.1 channels. *J Clin Invest* 131: 1–15.
<https://doi.org/10.1172/JCI142203>
109. *Andrew RD, Farkas E, Hartings JA, Brennan KC, Herreras O, Müller M, Kirov SA, Ayata C, Ollen-Bittle N, Reiffurth C, Revah O, Robertson RM, Dawson-Scully KD, Ullah G, Dreier JP* (2022) Questioning Glutamate Excitotoxicity in Acute Brain Damage: The Importance of Spreading Depolarization. *Neurocrit Care* 37: 11–30.
<https://doi.org/10.1007/s12028-021-01429-4>
110. *Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, Parkin MC, Lauritzen M* (2002) Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 33: 2738–2743.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000043073.69602.09>
111. *Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, Lauritzen M* (2006) Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 129: 778–790.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh716>

112. *Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, Brinker G, Dreier JP, Woitzik J, Strong AJ, Graf R* (2008) Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 63: 720–728.
<https://doi.org/10.1002/ana.21390>
113. *Chung DY, Oka F, Ayata C* (2016) Spreading depolarizations: A therapeutic target against delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol* 33: 196–202.
<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000275>
114. *Eriksen N, Rostrup E, Fabricius M, Scheel M, Major S, Winkler MKL, Bohner G, Santos E, Sakowitz OW, Kola V, Reiffurth C, Hartings JA, Vajkoczy P, Woitzik J, Martus P, Lauritzen M, Pakkenberg B, Dreier JP* (2019) Early focal brain injury after subarachnoid hemorrhage correlates with spreading depolarizations. *Neurology* 92: E326–E341.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006814>
115. *Helbok R, Hartings JA, Schiefecker A, Balança B, Jewel S, Foreman B, Ercole A, Balu R, Ayata C, Ngwenya L, Rosenthal E, Boutelle MG, Farkas E, Dreier JP, Fabricius M, Shuttleworth CW, Carlson A* (2020) What Should a Clinician Do When Spreading Depolarizations are Observed in a Patient? *Neurocrit Care* 32: 306–310.
<https://doi.org/10.1007/s12028-019-00777-6>
116. *Chang EF* (2015) Towards large-scale, human-based, mesoscopic neurotechnologies. *Neuron* 86: 68–78.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.037>
117. *Rungby J* (1990) An experimental study on silver in the nervous system and on aspects of its general cellular toxicity. *Dan Med Bull* 37: 442–449.
118. *Major S, Gajovic-Eichelmann N, Woitzik J, Dreier JP* (2021) Oxygen-Induced and pH-Induced Direct Current Artifacts on Invasive Platinum/Iridium Electrodes for Electrocorticography. *Neurocrit Care* 35: 146–159.
<https://doi.org/10.1007/s12028-021-01358-2>
119. *Ha S, Akinin A, Park J, Kim C, Wang H, Maier C, Mercier PP, Cauwenberghs G* (2017) Silicon-Integrated High-Density Electrocortical Interfaces. *Proceed of the IEEE* 105: 11–33.
<https://doi.org/10.1109/JPROC.2016.2587690>
120. *Masvidal-Codina E, Illa X, Dasilva M, Calia AB, Dragojević T, Vidal-Rosas EE, Prats-Alfonso E, Martínez-Aguilar J, De la Cruz JM, García-Cortadella R, Godignon P, Rius G, Camassa A, Del Corro E, Bousquet J, Hébert C, Durduran T, Villa R, Sanchez-Vives M V., Garrido JA, Guimerà-Brunet A* (2019) High-resolution mapping of infraslow cortical brain activity enabled by graphene microtransistors. *Nat Mater* 18: 280–288.
<https://doi.org/10.1038/s41563-018-0249-4>
121. *Karbalaei Akbari M, Siraj Lopa N, Shahriari M, Najafzadehkhoe A, Galusek D, Zhuiykov S* (2023) Functional Two-Dimensional Materials for Bioelectronic Neural Interfacing. *J Funct Biomater* 14: 1–24.
<https://doi.org/10.3390/jfb14010035>
122. *Oribe S, Yoshida S, Kusama S, Osawa S ichiro, Nakagawa A, Iwasaki M, Tominaga T, Nishizawa M* (2019) Hydrogel-Based Organic Subdural Electrode with High Conformability to Brain Surface. *Sci Rep* 9: 13379.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49772-z>
123. *Kovac S, Speckmann EJ, Gorji A* (2018) Uncensored EEG: The role of DC potentials in neurobiology of the brain. *Prog Neurobiol* 165–167: 51–65.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.02.001>
124. *Lehmenkühler A, Richter F* (2020) Cortical Spreading Depolarization (CSD) Recorded from Intact Skin, from Surface of Dura Mater or Cortex: Comparison with Intracortical Recordings in the Neocortex of Adult Rats. *Neurochem Res* 45: 34–41.
<https://doi.org/10.1007/S11064-019-02737-0/FIGURES/5>
125. *Bastany ZJR, Askari S, Dumont GA, Speckmann EJ, Gorji A* (2016) Non-invasive monitoring of spreading depression. *Neuroscience* 333: 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.056>
126. *Hofmeijer J, van Kaam CR, van de Werff B, Vermeer SE, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM* (2018) Detecting cortical spreading depolarization with full band scalp electroencephalography: An illusion? *Front Neurol* 9: 17.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00017>
127. *Sivakumar S, Tsetso S, Patel AB, Stapleton CJ, Grannan BL, Schweitzer JS, Chung DY, Rosenthal ES* (2022) Cortical Spreading Depolarizations and Clinically Measured Scalp EEG Activity After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 37: 49–59.
<https://doi.org/10.1007/s12028-021-01418-7>

128. *Hartings JA, Wilson JA, Hinzman JM, Pollandt S, Dreier JP, DiNapoli V, Ficker DM, Shutter LA, Andaluz N* (2014) Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Ann Neurol* 76: 681–694.
<https://doi.org/10.1002/ana.24256>
129. *Robinson D, Hartings J, Foreman B* (2021) First Report of Spreading Depolarization Correlates on Scalp EEG Confirmed with a Depth Electrode. *Neurocrit Care* 35: 100–104.
<https://doi.org/10.1007/s12028-021-01360-8>
130. *Holder DS* (1992) Detection of cortical spreading depression in the anaesthetised rat by impedance measurement with scalp electrodes: implications for non-invasive imaging of the brain with electrical impedance tomography. *Clin Phys Physiol Meas* 13: 77–86.
<https://doi.org/10.1088/0143-0815/13/1/007>
131. *Schiefecker AJ, Kofler M, Gaasch M, Beer R, Unterberger I, Pfausler B, Broessner G, Lackner P, Rhomberg P, Gizewski E, Hackl WO, Mulino M, Ortler M, Thome C, Schmutzhard E, Helbok R* (2018) Brain temperature but not core temperature increases during spreading depolarizations in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 38: 549–558.
<https://doi.org/10.1177/0271678X17703940>
132. *Li C, Narayan RK, Wang P, Hartings JA* (2017) Regional temperature and quantitative cerebral blood flow responses to cortical spreading depolarization in the rat. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 37: 1634–1640.
<https://doi.org/10.1177/0271678X16667131>
133. *Schumm L, Lemale CL, Major S, Hecht N, Nieminen-Kelhä M, Zdunczyk A, Kowoll CM, Martus P, Thiel CM, Dreier JP, Woitzik J* (2022) Physiological variables in association with spreading depolarizations in the late phase of ischemic stroke. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 42: 121–135.
<https://doi.org/10.1177/0271678X211039628>
134. *Luckl J, Baker W, Boda K, Emri M, Yodh AG, Greenberg JH* (2023) Oxyhemoglobin and Cerebral Blood Flow Transients Detect Infarction in Rat Focal Brain Ischemia. *Neuroscience* 509: 132–144.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.11.028>
135. *Chamanzar A, Elmer J, Shutter L, Hartings J, Grover P* (2023) Noninvasive and reliable automated detection of spreading depolarization in severe traumatic brain injury using scalp EEG. *Commun Med* 3: 113.
<https://doi.org/10.1038/s43856-023-00344-3>
136. *Kassab A, Le Lan J, Tremblay J, Vannasing P, Dehbozorgi M, Pouliot P, Gallagher A, Lesage F, Sawan M, Nguyen DK* (2018) Multichannel wearable fNIRS-EEG system for long-term clinical monitoring. *Hum Brain Mapp* 39: 7–23.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23849>
137. *Chen W-L, Wagner J, Heugel N, Sugar J, Lee Y-W, Conant L, Malloy M, Heffernan J, Quirk B, Zinos A, Beardsley SA, Prost R, Whelan HT* (2020) Functional Near-Infrared Spectroscopy and Its Clinical Application in the Field of Neuroscience: Advances and Future Directions. *Front Neurosci* 14: 724.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00724>
138. *Vinciguerra L, Bösel J* (2017) Noninvasive Neuromonitoring: Current Utility in Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic Brain Injury, and Stroke. *Neurocrit Care* 27: 122–140.
<https://doi.org/10.1007/s12028-016-0361-8>
139. *Lückl J, Lemale CL, Kola V, Horst V, Khojasteh U, Oliveira-Ferreira AI, Major S, Winkler MKL, Kang EJ, Schoknecht K, Martus P, Hartings JA, Woitzik J, Dreier JP* (2018) The negative ultraslow potential, electrophysiological correlate of infarction in the human cortex. *Brain* 141: 1734–1752.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy102>
140. *Winkler MKL, Dengler N, Hecht N, Hartings JA, Kang EJ, Major S, Martus P, Vajkoczy P, Woitzik J, Dreier JP* (2017) Oxygen availability and spreading depolarizations provide complementary prognostic information in neuromonitoring of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 37: 1841–1856.
<https://doi.org/10.1177/0271678X16641424>
141. *Dreier JP, Major S, Foreman B, Winkler MKL, Kang E-J, Milakara D, Lemale CL, DiNapoli V, Hinzman JM, Woitzik J, Andaluz N, Carlson A, Hartings JA* (2018) Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex. *Ann Neurol* 83: 295–310.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/ana.25147>
142. *Carlson AP, Shuttleworth CW, Major S, Lemale CL, Dreier JP, Hartings JA* (2019) Terminal spreading depolarizations causing electrocortical silencing prior to clinical brain death: Case report. *J Neurosurg* 131: 1773–1779.
<https://doi.org/10.3171/2018.7.JNS181478>
143. *Dreier JP, Major S, Lemale CL, Kola V, Reiffurth C, Schoknecht K, Hecht N, Hartings JA, Woitzik J* (2019) Correlates of spreading depolarization, spreading depression, and negative ultraslow potential in epidural versus subdural electrocorticography. *Front Neurosci* 13: 1–20.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00373>

144. *Mutch WAC, Hansen AJ* (1984) Extracellular pH Changes during Spreading Depression and Cerebral Ischemia: Mechanisms of Brain pH Regulation. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 4: 17–27. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1984.3>
145. *Kim JS* (2019) tPA helpers in the treatment of acute ischemic stroke: Are they ready for clinical use? *J Stroke* 21: 160–174. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.00584>
146. *Papanagiotou P, Ntaios G* (2018) Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Interv* 11: 1–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005362>
147. *Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, Lum C, Bharatha A, Pereira VM, Stotts G, Saposnik G, Kelloway L, Xie X, Hill MD* (2016) Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Canad J Neurol Sci* 43: 455–460. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.30>
148. *Shi L, Rocha M, Leak RK, Zhao J, Bhatia TN, Mu H, Wei Z, Yu F, Weiner SL, Ma F, Jovin TG, Chen J* (2018) A new era for stroke therapy: Integrating neurovascular protection with optimal reperfusion. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 38: 2073–2091. <https://doi.org/10.1177/0271678X18798162>
149. *Sun F, Zhou J, Chen X, Yang T, Wang G, Ge J, Zhang Z, Mei Z* (2024) No-reflow after recanalization in ischemic stroke: From pathomechanisms to therapeutic strategies. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 44: 857–880. <https://doi.org/10.1177/0271678X241237159>
150. *Mujanovic A, Ng F, Meinel TR, Dobrocky T, Piechowiak EI, Kurmann CC, Seiffge DJ, Wegener S, Wiest R, Meyer L, Fiehler J, Olivot JM, Ribo M, Nguyen TN, Gralla J, Campbell BC, Fischer U, Kaesmacher J* (2024) No-reflow phenomenon in stroke patients: A systematic literature review and meta-analysis of clinical data. *Int J Stroke* 19: 58–67. <https://doi.org/10.1177/17474930231180434>
151. *Törteli A, Tóth R, Berger S, Samardzic S, Bari F, Menyhárt Á, Farkas E* (2023) Spreading depolarization causes reperfusion failure after cerebral ischemia. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 43: 655–664. <https://doi.org/10.1177/0271678X231153745>
152. *Klass A, Sánchez-Porras R, Santos E* (2018) Systematic review of the pharmacological agents that have been tested against spreading depolarizations. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 38: 1149–1179. <https://doi.org/10.1177/0271678X18771440>
153. *Sakowitz OW, Kiening KL, Krajewski KL, Sarrafzadeh AS, Fabricius M, Strong AJ, Unterberg AW, Dreier JP* (2009) Preliminary evidence that ketamine inhibits spreading depolarizations in acute human brain injury. *Stroke* 40: 519–522. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.549303>
154. *Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, Sánchez-Porras R, Uhlmann L, Kunzmann K, Zerelles R, Kentar M, Kola V, Aguilera AH, Herrera MG, Lemale CL, Woitzik J, Hartings JA, Sakowitz OW, Unterberg AW, Dreier JP* (2019) Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: A retrospective cohort study. *Crit Care* 23: 427. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2711-3>
155. *Frank R, Szarvas PA, Pesti I, Zsigmond A, Berkecz R, Menyhárt Á, Bari F, Farkas E* (2024) Nimodipine inhibits spreading depolarization, ischemic injury, and neuroinflammation in mouse live brain slice preparations. *Eur J Pharmacol* 977: 176718. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176718>
156. *Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doepfner TR* (2023) Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 24: 4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>
157. *Monai H, Wang X, Yahagi K, Lou N, Mestre H, Xu Q, Abe Y, Yasui M, Iwai Y, Nedergaard M, Hirase H* (2019) Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 11010–11019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817347116>
158. *You JS, Kim JY, Yenari MA* (2022) Therapeutic hypothermia for stroke: Unique challenges at the bedside. *Front Neurol* 13: 951586. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.951586>
159. *Hong JM* (2019) Targeted temperature management for ischemic stroke. *J Neurocrit Care* 12: 67–73. <https://doi.org/10.18700/jnc.190100>
160. *Hirayama Y, Kida H, Inoue T, Sugimoto K, Oka F, Shirao S, Imoto H, Nomura S, Suzuki M* (2024) Focal brain cooling suppresses spreading depolarization and reduces endothelial nitric oxide synthase expression in rats. *IBRO Neurosci Rep* 16: 609–621. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2024.05.001>

Ultraslow Signals in the Diagnostics of Stroke

D. E. Vinokurova*

Laboratory of Neurobiology, Kazan federal university, Kazan, Russia

**Email: dariavinokurova.kfu@gmail.com*

The acute phase of ischemic stroke is accompanied by changes in the electrical activity of the cerebral cortex, reflecting the dynamics of pathophysiological processes in the damaged tissue. The first manifestation of ischemia is early depression of activity associated with a sharp suppression of synaptic transmission and an increase in the threshold of action potential generation. Further deterioration of the metabolic crisis in the tissue is marked by the emergence of waves of spreading depolarization (SD) – slow waves of mass depolarization of neurons and glial cells initiating in the area of the greatest deficit and spreading to the surrounding tissues. It has been shown that SDs are the main pathological mechanism causing growth of the ischemic focus, which makes them the most important target for therapeutic effects. In addition to SD, the development of a negative ultraslow potential (NUP) is observed, which is a high-amplitude (up to -100 mV) extracellular potential shift with extremely slow dynamics. It has been shown that the NUP occurs only in the area of developing damage, and its amplitude correlates with the size of the future ischemic damage. The mechanisms of NUP have not been fully studied to date. Both SD and NUP are highly informative markers of ischemic damage, but have extremely slow dynamics (frequency < 0.01 Hz), as a result they are not detectable when recorded in the classical EEG range (0.5–45 Hz). This review discusses the mechanisms underlying early depression of activity, and ultraslow SD and NUP signals in focal stroke, their importance for diagnostics and monitoring of the ischemic process, as well as modern therapeutic approaches to stroke management.

Keywords: stroke, electroencephalography, intracortical registration, spreading depolarization, negative ultraslow potential, EEG-correlates of ischemia