

Aus der Neurochirurgischen Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. J. C. Tonn

und dem

Institut für Chirurgische Forschung der
Ludwig-Maximilians-Universität München
komm. Direktor: Prof. Dr. med. A. Baethmann

**Neuroprotektion durch hypertone Lösungen bei der
experimentellen Subarachnoidalblutung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Serge Chr. F. Thal

aus
Neuss

Jahr
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Robert Schmid-Elsaesser

Mitberichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Pfister
Univ.-Prof. Dr. med. H. A. Kretzschmar

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Zausinger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 27.1.2005

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	7
1. VERSUCHSTIERE	7
2. VERSUCHSANORDNUNG	8
2.1. Arbeitsplatz	8
2.2. Versuchsdurchführung	8
2.3. Materialverarbeitung	14
2.4. Histologie	15
2.5. Morphometrie	16
2.6. Postoperative neurologische Untersuchung	17
2.7. Versuchsgruppen	22
2.8. Statistische Datenauswertung	22
C. ERGEBNISSE	23
1. INTRAOPERATIVE DATEN	23
1.1. Körpertemperatur	23
1.2. Kopftemperatur	24
1.3. Blutgase	24
1.4. Elektrolyte	26
1.5. Serumosmolarität	27
1.6. Blutzucker und Laktat	28
1.7. Hämatokrit	28
1.8. Hämoglobin Konzentration im Blut	29
1.9. Blutdruck – MAP	30
1.10. Intrakranieller Druck – ICP	31
1.11. Zerebraler Perfusionsdruck – CPP	32
1.12. Regionale Hirndurchblutung – „CBF“	33
2. HISTOLOGIE	35
2.1. Motorkortex	35
2.2. Caudoputamen	36
2.3. Hippokampus	37
2.4. Zerebellum	38

3. LETALITÄT	39
4. FUNKTIONELLE ERHOLUNG	40
4.1. <i>Neuroscore Typ 1 – „6 Punkte Score“</i>	40
4.2. <i>Neuroscore Typ 2 – „allgemeiner Score“</i>	41
4.3. <i>Balkengang</i>	42
4.4. <i>Hängetest</i>	44
4.5. <i>Rotarod</i>	45
4.6. <i>Körpergewicht</i>	46
D. DISKUSSION	47
1. METHODIK	47
1.1. <i>Modell der Subarachnoidalblutung</i>	47
1.2. <i>Tierstamm</i>	48
1.3. <i>Laserdopplerfluxmetrie</i>	49
2. INTRAOPERATIVE DATEN	50
2.1. <i>ICP</i>	50
2.2. <i>CBF, MAP und CPP</i>	51
2.3. <i>Weitere physiologische Parameter</i>	52
3. NEUROLOGISCHE ERHOLUNG	53
3.1. <i>Neuroscore Typ 1 - „6 Punkte Score“</i>	53
3.2. <i>Neuroscore Typ 2 - „allgemeiner Score“</i>	54
3.3. <i>Balkengang</i>	54
3.4. <i>Hängetest</i>	55
3.5. <i>Laufgrad</i>	55
3.6. <i>Körpergewicht</i>	56
4. LETALITÄT	57
5. HISTOLOGIE	58
6. KLINISCHE BEURTEILUNG DES ERGEBNISSES	58
E. ZUSAMMENFASSUNG	60
F. LITERATURVERZEICHNIS	61
G. DANKSAGUNG	75
H. LEBENS LAUF	77

A. Einleitung

Einführung in die Problematik:

Zerebrovaskuläre Erkrankungen stehen nach Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs an dritter Stelle der Todesursachen. Die Folgen von Subarachnoidalblutungen (SAB) aus einem Aneurysma eines hirnversorgenden Gefäßes machen dabei einen überproportionalen Anteil der Todesfälle, sowie der bleibenden Schäden wie Lähmungen, Sprach- und Verhaltensstörungen aus: Nach den Ergebnissen internationaler Multi-center-Studien sind Subarachnoidalblutungen zwar für nur 6-10% aller Schlaganfälle verantwortlich, diese nehmen in der Folge jedoch einen besonders schweren Verlauf, so daß aus Subarachnoidalblutungen 22-25% aller zerebrovaskulären Todesfälle resultieren. Bei initial komatösen Patienten kommt es nur bei 11% der Patienten zu einer vollständigen Erholung. Ca. 70% der initial komatösen Patienten versterben innerhalb von 6 Monaten an den Folgen der Blutung^{1;44;109;124}.

Die wichtigste Ursache für die hohe Mortalität und Morbidität nach Subarachnoidalblutungen ist die nach der Blutung sich entwickelnde zerebrale Minderdurchblutung (Ischämie). In einer Vielzahl klinischer und experimenteller Studien konnte eine enge Korrelation zwischen der Schwere der Blutung und dem Ausmaß der ischämischen Schädigung sowie dem späteren klinischen Zustand der betroffenen Patienten gezeigt werden^{2;9;32;53;67;68;77}.

Ursächlich für die bereits unmittelbar nach der Blutung einsetzende globale, d.h. das gesamte Gehirn betreffende Ischämie des Gehirns sind v.a. zwei Pathomechanismen:

Erniedrigung des zerebralen Blutflusses (CBF):

Sowohl in der frühen Phase unmittelbar nach Blutung^{6;83;92;114}, als auch Tage danach (beim Menschen ~7-14 Tage post SAB⁶⁵, bzw. je nach Tiermodell zwischen 2-10 Tage^{18;75}) führt die SAB zu einer mehr blutungsintensitäts- und weniger lokalisationsabhängigen globalen Erniedrigung des zerebralen Blutflusses. Bei klinischen, meist mit der Xenon-Inhalationsmethode oder SPECT (single photon emission com-

puted tomography) untersuchten Patienten betrug der CBF je nach Schweregrad der Blutung in der Akutphase zwischen 36% und 85%^{32;47;77;78;81} der Kontrollgruppen. Das Ausmaß und die Dauer des CBF-Abfalls zeigten eine enge Korrelation mit dem initialen und späteren klinischen Zustand der Patienten^{14;32;37;72;77}. Experimentelle Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse bei allen untersuchten Tierarten und Modellen^{5;46;48;89;94;115}.

Der genaue Pathomechanismus, der der unmittelbar nach der Blutung einsetzenden CBF-Erniedrigung zugrunde liegt, ist derzeit noch nicht vollständig geklärt; in den Arbeiten zum Pathomechanismus der CBF-Erniedrigung wird eine Reihe potentiell auslösender Substanzen und Mechanismen genannt, wobei v.a. die Gewichtung der einzelnen Faktoren bisher unklar ist: Anstieg von u. a. Thromboxan A₂, Serotonin^{30;50}, freien Sauerstoffradikalen¹⁰⁵, Endothelin^{24;59} und Oxyhaemoglobin^{70;119}; Abfall von Prostacyclin⁵⁰ und NO¹⁰² - durch Bindung an Hämoglobin und Oxy-Hämoglobin - werden als mögliche Auslöser diskutiert. Die erwähnten Stoffwechselfvorgänge münden jedoch übereinstimmend in einen Endothelzellschaden und/oder eine Vasokonstriktion, welche die unmittelbare Ursache für den CBF-Abfall darstellen.

Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP):

In klinischen Studien werden Werte zwischen 28 mmHg bei kleinen und über 180 mmHg bei großen Hämatomen (Normalwert 5-15 mmHg) unmittelbar nach der Blutung angegeben^{2;47;87;88}. Experimentelle Studien erbrachten einen initialen Anstieg bis über 110 mmHg bei Affen^{22;48;64} und über 60 mmHg bei Ratten^{5;89;100;105}. Als Folge des schnellen ICP-Anstiegs bis in Höhe des mittleren arteriellen Blutdrucks sinkt der zerebrale Perfusionsdruck, wodurch die zerebrale Durchblutung stark verringert wird. Doppler-Messungen der Arteria cerebri media beim Menschen zeigten zum Zeitpunkt der Blutung und während der folgenden Minuten einen nahezu vollständigen Flußstillstand^{36;47}.

Zugrundeliegend für den schnellen ICP-Anstieg sind - neben der raumfordernden Wirkung des Hämatoms, einer intrakraniellen Vasoparalyse mit Erhöhung des intrakraniellen Blutvolumens³⁶ und möglicherweise eines Hydrozephalus (Hirnwasse-

raufstau) - das sich entwickelnde Hirnödem^{11;41;57;64;105}. Die intrakranielle Vasoparalyse führt zu einem Verlust der zerebralen Autoregulation¹²¹. Folge der zerebralen Ischämie ist der Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke¹⁰⁵ mit Austritt von Wasser und höhermolekularen Substanzen in das umgebende Hirngewebe. Das Sistieren der ATP-Produktion resultiert in einem unkontrollierten Einstrom von Wasser und Ionen in die Zellen des Gehirns. Die generalisierte Schwellung des Gehirns, das von der knöchernen Schädelkapsel umgeben ist, die keinen elastischen Druckausgleich erlaubt, führt in der Folge zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Das Auftreten eines Hirnödems nach SAB konnte sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen gezeigt werden^{11;40;57;64;85;105}. Mit steigendem Druck entwickelt sich eine globale zerebrale Ischämie und es entstehen disseminierte kortikale und hypothalamische Infarkte^{13;85;123}.

Therapeutische Ansätze:

Zurzeit existieren nur wenige therapeutische Ansätze frühzeitig in die Pathomechanismen der Subarachnoidal-Blutung einzugreifen, um damit das Überleben zu verbessern, und das Ausmaß bleibender neurologischer Defizite zu verringern. Die Therapie besteht in der Akutphase v.a. aus Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation, Analgosedierung und Hirndruck-Kontrolle, z.B. Messung durch Anlage einer externen Ventrikeldrainage oder Parenchymsonde und Hirndrucksenkung mit Gabe von Mannitol, tiefer Barbiturat-Narkose, Hyperventilation oder hypervolämisch-hypertensiver Therapie, bei der durch eine Kombination von Hämodilution, Hypervolämie und induzierter Hypertension ein Anstieg des initial erniedrigten zerebralen Blutflusses erreicht werden soll³⁹. Zusätzlich existieren verschiedene medikamentöse Ansätze, die z.B. durch antioxidative Therapie mit Tirilazad^{51;105;129} den ischämischen Hirnschaden verringern sollen oder mit Ca²⁺-Kanal-Blockern wie Nimodipin^{3;111} oder Kortikosteroide den Vasospasmus verhindern sollen.

Trotz dieser Maßnahmen sterben ~30% der Patienten noch während der ersten Stunden und Tage nach der Blutung¹⁰ - der dafür grundlegende Einfluß von Hirndruckanstieg, zerebraler Blutflußminderung und der nachfolgenden Ausbildung eines

globalen Hirnödems als bedeutendste Pathomechanismen wurde oben erläutert. Zur Therapie des Hirnödems nach SAB gibt es bislang keine spezifische bzw. kausal wirksame Methode.

Gerade auf mikrozirkulatorischer und zellulärer Ebene existieren Mechanismen von Bedeutung für die Entstehung des sekundären Hirnschadens, deren klinisch sinnvolle Hemmung nicht ausreichend erforscht ist. Dabei sind Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke und zellbiologische Mechanismen des sekundären Nervenzelluntergangs besonders zu erwähnen. Als neues Konzept für die Primärtherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks und des Schädel-Hirntraumas ist in den letzten Jahren die intravenöse Bolusinjektion eines kleinen Volumens (250ml) einer stark hyper-osmolaren (7,2-7,5%) Kochsalzlösung propagiert worden: Sie wird als Small-Volume-Resuscitation (SVR) bezeichnet⁶¹. Das Ziel ist die Normalisierung der Makro- und der Mikrozirkulation. SVR nutzt eine kurze Infusion eines geringen Volumens einer hypertonen Kochsalzlösung, um intraendotheliales und intraparenchymales Wasser zu mobilisieren und dadurch das intravaskuläre Volumen wiederherzustellen und zu vergrößern. Die dadurch erzielte Hämodilution zusammen mit dem hyperosmolaritätsbedingten Schrumpfen des endothelial-perivaskulären Volumens führt zu einer signifikanten Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion und einem Auswaschen potentiell gefährlicher Metaboliten. Die Reduktion des perivaskulären Ödems führt über eine Verringerung der Vasoobstruktion zu einer Reperfusion der mikrovaskulären Strombahn und zur Reduktion von „no reflow“-Phänomenen. Zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gradienten wird der Lösung eine hyperonkotische Komponente beigegeben, i. d. R. HAES 200.000 oder 10% Dextran 60 oder 70^{60;62}.

Die Wirkmechanismen von SVR sind im Einzelnen:

- unmittelbarer, überproportionaler Anstieg des Intravasalvolumens durch Mobilisierung körpereigener Flüssigkeit, in besonderem Maße aus dem Gefäßendothel⁸⁰
- periphere Gefäßdilataion, insbesondere kleiner Arteriolen⁶³
- positiv-inotroper Effekt am Herzen⁶⁰

- Hämodilution mit Verbesserung der Blutfluidität¹²⁰
- Reduktion der postischämischen Leukozytenadhärenz⁸⁶

Die angegebenen Wirkungen wurden in tierexperimentellen Studien beobachtet, bei denen ein hämorrhagischer Schock mit und ohne zerebrale Läsion induziert wurde. Insbesondere der positive Einfluß auf die wichtigsten Pathomechanismen nach einer SAB, die Erhöhung des intrakraniellen Drucks und die Erniedrigung des zerebralen Blutflusses, ist in einer Reihe experimenteller Studien belegt^{8;23;60;90;98;99;120}.

In mehreren klinischen Studien wurde SVR mittels hypertoner Kochsalzlösung als Primärtherapie bei traumatisch-hämorrhagischem Schock und bei Schädel-Hirntrauma getestet: Vassar^{116;117} fand in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie an Patienten mit traumatisch-hämorrhagischem Schock, die mit SVR behandelt wurden keine erhöhte Blutungs- oder Tachyphylaxie-Inzidenz. Diese Patienten benötigten während des Transports weniger Flüssigkeit zur Stabilisierung des Kreislaufs. Bei gleicher Mortalitätsrate bis zur stationären Aufnahme hatten Patienten mit schwerem Schädel-Hirntrauma und Gabe von hypertone-hyperonkotischer Lösung eine verbesserte Überlebensrate von 84% gegenüber 68% bei Gabe von Ringer-Laktat.

1991 wurden die Ergebnisse einer ersten Multizenterstudie bei polytraumatisierten Patienten veröffentlicht⁷³. Diese zeigten in der präklinischen Phase im Vergleich mit Bolus Ringer-Laktat Infusion einen signifikant höheren Blutdruck, jedoch keine höhere Überlebensrate in den ersten 24 Stunden. Die Untergruppenanalyse der Patienten mit einem GCS (Glasgow Coma Score: 0-15) ≤ 8 , bei denen eine sofortige Operationsindikation bestand, erbrachte hingegen eine signifikant höhere Überlebensrate nach SVR. Nach SVR waren signifikant seltener Komplikationen (ARDS, Nierenversagen, Koagulopathien) zu beobachten. Es traten insbesondere keine pulmonalen Nebenwirkungen (akute Volumenüberladung und erhöhte Filtration von Flüssigkeit) oder Laborauffälligkeiten (Prothrombinzeit, PTT nach 2, 4 und 24 Stunden) auf, abgesehen von einer kurzzeitigen Hypernatri- und Hyperchloridämie und der erwünschten Hämodilution (Hämatokrit: $32,7 \pm 7\%$) bei erhöhter Serum-Osmolarität^{15;73;116}.

Verschiedene Arbeitsgruppen^{29;45;56;82;96;103} infundierten Patienten hyperten-
hyperonkotische Kochsalzlösungen i.v. bei posttraumatischer ICP-Erhöhung. Alle
Untersucher beobachteten eine ICP-Senkung um 20-25 mmHg bei den behandelten
Patienten.

Die Bedeutung der pathologischen Vorgänge in der Akutphase nach einer Subarach-
noidalblutung auf den resultierenden klinischen Zustand der Patienten und deren
gezielte Beeinflussung durch Small-Volume-Resuscitation machen aus unserer Sicht
einen therapeutischen Einsatz Erfolg versprechend. Unser Bestreben war es, die Hirn-
schwellung zu hemmen und damit die zerebrale Durchblutung zu verbessern, um die
Entstehung eines Circulus vitiosus zu verhindern. Aus diesem Grund sollte SVR in
einem Tiermodell der SAB auf ihre Wirksamkeit, Wirkmechanismen und therapeuti-
sche Sicherheit hin untersucht werden. Das Ziel der Versuche war es, die experimen-
tellen Grundlagen für eine schnell verfügbare, sichere und gezielte Therapie bei
Patienten mit schwerer SAB zu schaffen. Nicht zuletzt handelt es sich bei hyperten-
hyperonkotischer Kochsalzlösung um ein kostengünstiges und bereits klinisch er-
probtes Medikament, was eine rasche klinische Umsetzung bei positiven experimen-
tellen Resultaten wesentlich begünstigen und beschleunigen würde.

B. Material und Methoden

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere verwendeten wir männliche Sprague-Dawley Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland) mit einem Gewicht von 260-300g, entsprechend einem Lebensalter von 3-4 Monaten. Die Tiere wurden im Tierstall des Instituts für Chirurgische Forschung in 26x42x15cm (LxBxH) großen Käfigen mit freiem Zugang zu Wasser und Futter gehalten. Die Tierstallung war voll klimatisiert bei einer Raumtemperatur von etwa 20°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit um 65%. Über eine Zeitschaltuhr wurde ein Zwölf-Stundenrhythmus künstlicher Beleuchtung eingehalten. 12 Stunden vor den Versuchen wurden die Ratten bei Wasser ad libitum nüchtern gelassen.

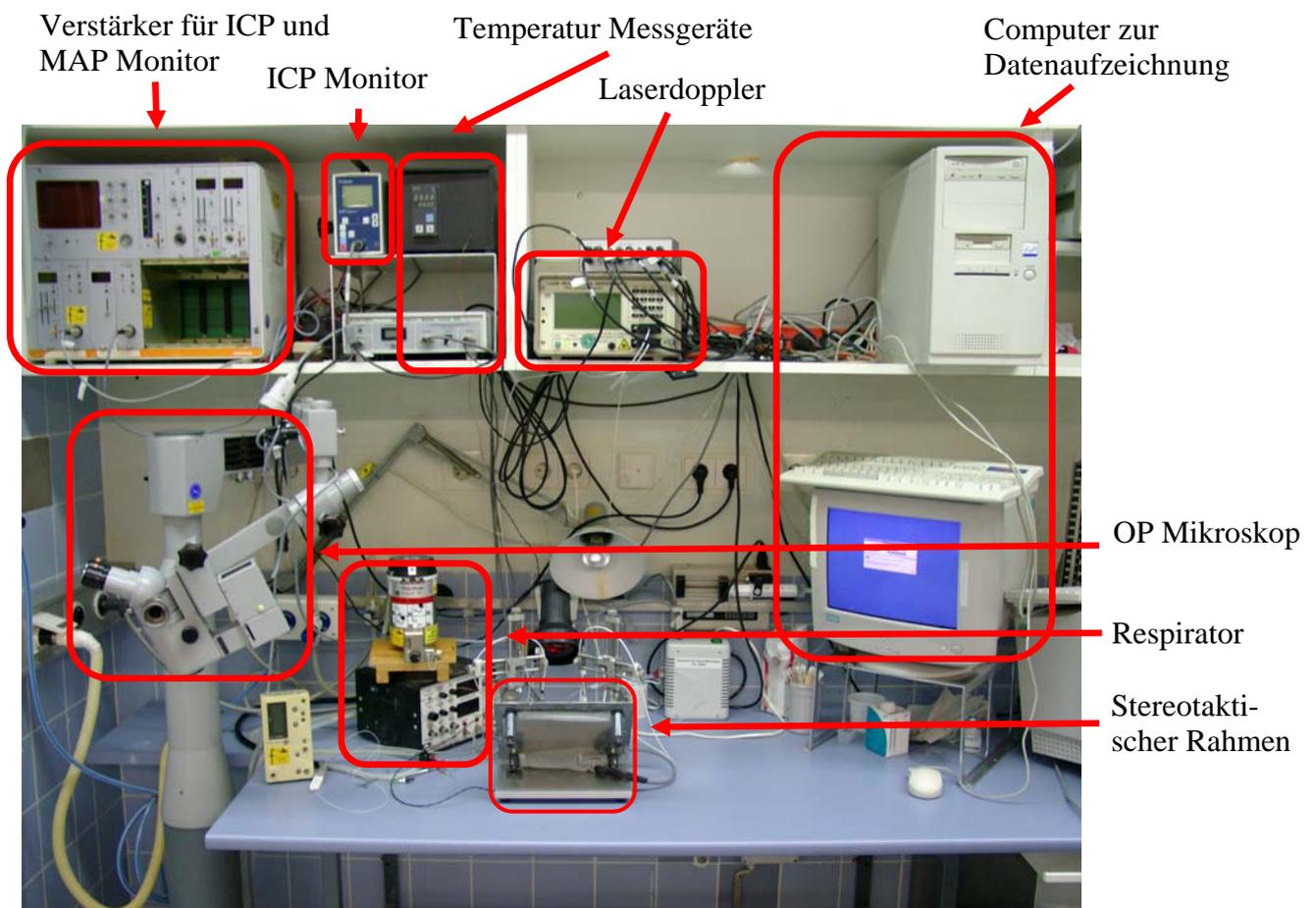


Abbildung B.1: Experimenteller Arbeitsplatz

2. Versuchsanordnung

2.1. Arbeitsplatz

Die Versuche wurden in der Zeit von Oktober 2000 bis Juni 2001 in einem Tier-Operationssaal des Instituts für Chirurgische Forschung durchgeführt.

Der Arbeitsplatz ist speziell für Operationen an Ratten eingerichtet. Der Aufbau ist in Abbildung B.1 dargestellt. Die einzelnen Geräte werden im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Narkose und Prämedikation

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Äther (Diethylether, Chinosolfabrik, Seelze, Deutschland). Zur Verhinderung einer Verschleimung der Atemwege wurde Atropinsulfat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen,



Abbildung B.2: Tubus für die endotracheale Intubation bei Ratten (Durchmesser: 1,8 mm)

Deutschland) subkutan in einer Dosis von 0,15mg pro 100mg Körpergewicht appliziert, danach der Operationsbereich am Hals und Kopf rasiert. Anschließend erfolgte unter Sicht die Intubation in 45° Kopfhochlagerung mit einem OP-Mikroskop (OPMI 6, Carl Zeiss, Göttingen, Deutschland). Als Tubus wurde eine Eigenkonstruktion (siehe Abbildung B.2) bestehend aus einem 16G-Venenverweilkatheter (Vasculon Plus, Becton-Dickinson Medical, Heidelberg, Deutschland) mit einer Silikonhülle (RTV Silikon, Rhône-Poulenc, Paris, Frankreich) an der Spitze verwendet¹²⁶.

Danach wurde das Tier mit einem druckgesteuerten Kleintierrespirator (Kent Scientific, Torrington, Großbritannien) mit einem Gas-Gemisch aus 30% Sauerstoff und 70% Lachgas (Linde, München, Deutschland) beatmet. Diesem Gemisch wurde 0,8-1,5% Halothan (Eurim-Pharma, Piding, Deutschland) über einem Dräger-Vapor 19.3 Narkosemittel-Verdunster (Dräger Medial, Lübeck, Deutschland) hinzugefügt. Die Halothan-Dosis betrug während der Schädelpräparation 1,5% und nach Umlagerung

auf den Rücken 0,8%.

2.2.2.1. Rektale Temperaturkontrolle

Zur Kontrolle der Körpertemperatur wurde eine Sonde rektal eingeführt und mit einem Temperaturhomöostasegerät (Homeothermic Blanket Control Unit, Harvard Apparatus, Holliston, USA) verbunden, das eine Heizplatte im Boden des stereotaktischen Rahmens steuerte. Als Richtwert diente eine Körpertemperatur von 37°C.

2.2.2.2. Temporale Temperaturmessung

Zur Sicherung einer gleichbleibenden Kopftemperatur von 37°C wurde rechts am M. temporalis eine Meßsonde (Philips IE Deutschland, Hamburg, Deutschland: Mantel-Thermoelement D40) eingebracht. Dazu wurde ein ca. 1 mm langer Schnitt an der rechten Schläfe gesetzt und die Sondenspitze submuskulär plaziert) Die Ansteuerung einer Heizlampe (Philips R95 Infraphil 100W, Springe, Deutschland) erfolgte durch ein Temperaturhomöostasegerät (K40, Philips, Springe, Deutschland).

2.2.3. Präparation der kraniellen Meßfenster

Das Tier wurde im stereotaktischen Rahmen in Bauchlage positioniert. Es erfolgte eine 1,5 cm lange mediane Inzision der Kopfhaut zur Freilegung des Schädelknochens von der vorderen (Bregma) bis zur hinteren (Lambda) Koronarnaht. Orientierend am Bregma wurde über dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media beidseits ca. 5 mm lateral und 1 mm okzipital ein Bohrloch mit einem Durchmesser von 1,5 mm gefräst (Bohrmaschine: Uni-Drive N, Paggen Werkzeugtechnik, Starnberg, Deutschland; Bohrer: Aesculap GD870R, 0,8x5,1mm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Anschließend erfolgte die Anlage eines weiteren Bohrlochs mit einem Durchmesser von ca. 1 mm etwa 1 mm rechts lateral der Sagitalnaht und ca. 1 mm frontal der hinteren Koronarnaht. (Abbildung B.3)

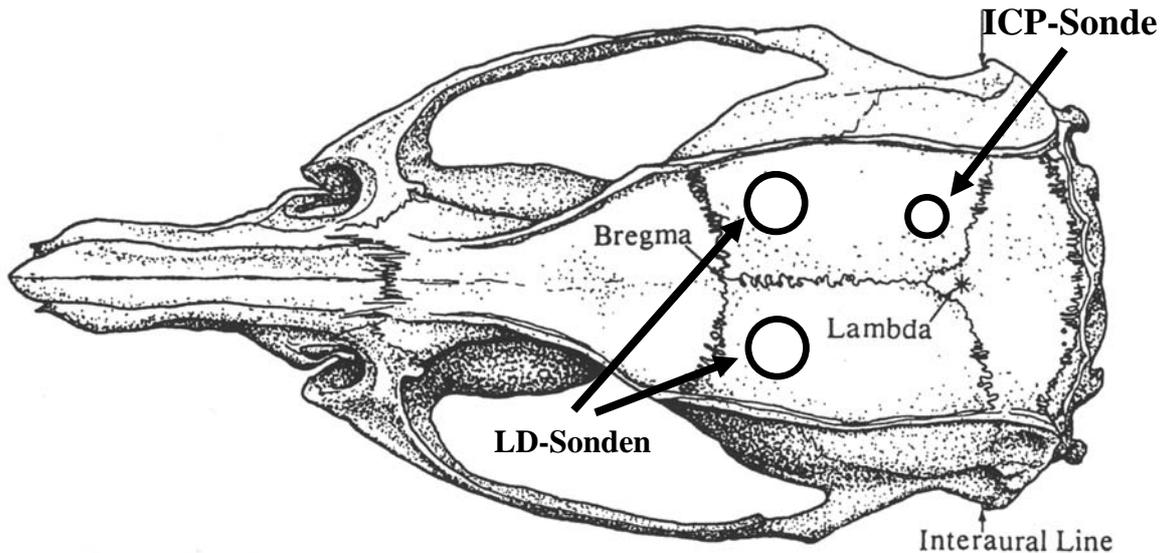


Abbildung B.3: Darstellung eines Rattenschädels mit Markierung der kraniellen Trepanationsstellen

2.2.4. Intrakranielle Druckmessung

Nach vorsichtiger Inzision der Dura mit einer 20G Injektionskanüle (Becton Dickinson, Spanien) erfolgte die Platzierung einer Codman MicroSensor Basic Parenchymsonde (Codman, Norderstedt, Deutschland) mit Hilfe eines Mikromanipulators (David Kopf Instruments, Tujunga, USA). Die Sonde wurde ca. 2 mm tief im parietalen Marklager platziert und anschließend mit Knochenzement (Poly-F Plus Bondex, Dentsply DeTrey, Konstanz, Deutschland) auf der Schädelkalotte befestigt. Die Messung erfolgte mittels des Codman ICP Express Systems (Codman, Norderstedt, Deutschland).

2.2.6. Messung des lokalen zerebralen Blutflusses mittels Laserdopplerfluxmetrie

Nach Implantation der ICP-Sonde erfolgte die Umlagerung der Ratte in Rückenlage und Fixierung des Schädels an drei Punkten mit (das Trommelfell nicht perforierenden) Earbars und einer Mundsperrre. Zur bilateralen kontinuierlichen Erfassung der zerebralen Durchblutung wurden abgewinkelte Laserdopplersonden (Moor Sonden Typ P5bs, Moor Instruments, Devon, UK) mit zwei Mikromanipulatoren der Dura

mater aufgesetzt. Die Lokalisation der Bohrlöcher war so gewählt, daß sie über dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media gelegen waren. Die Sonden waren an ein 2-Kanal Laserdopplergerät (MBF3D, Moor Instruments, Devon, UK) angeschlossen. Die Erfassung der Daten erfolgte in Abständen von 1 Sekunden, beginnend 25 Minuten vor Induktion bis 90 Minuten nach Induktion der SAB.

2.2.7. Blutdruckmonitoring

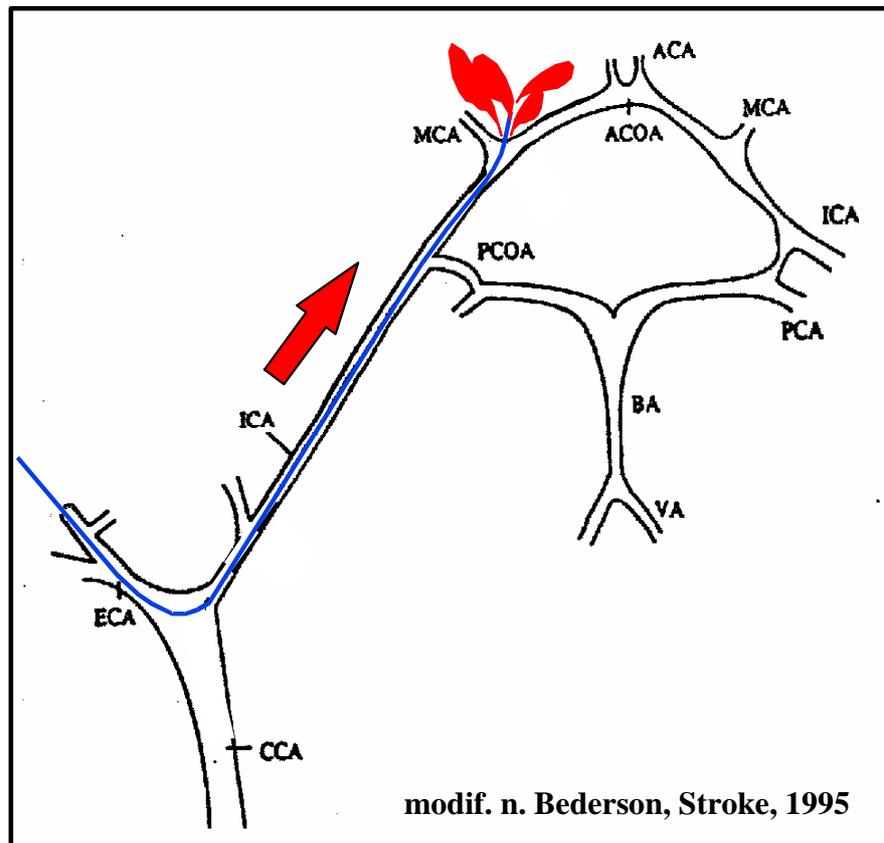
Zur kontinuierlichen Blutdruckerfassung wurde ein Katheter mit angeschlossenem Drucksensor in die Schwanzarterie implantiert. Nach medianer, ca. 1 cm langer Inzision am kranialen Ende des Rattenschwanzes mit Durchtrennung der Faszie, erfolgte die Präparation der Arterie und Punktion mit einem Katheter (Außendurchmesser: 0,96mm, Polythene Katheter, SIMS Portex, Großbritannien). Der Blutdruck wurde mit einem Transducer von Becton Dickinson (DTX Plus DT-XX, Becton-Dickinson Medical, Heidelberg, Deutschland) gemessen. Zur Verhinderung eines Verschlusses der Arterie wurde das Kathetersystem mit einer 0,9% NaCl Lösung mit einer Flußrate von 0,4 ml/hr perfundiert (Infusionspumpe WPI SP100i Syringe Pump, World Precision Instruments, Sarasota, USA).

2.2.8. Venöser Zugang

Für die spätere Infusion der Therapieflüssigkeiten wurde jeweils in die linke Vena femoralis ein Katheter (Außendurchmesser: 0,61mm, Polythene Katheter, SIMS Portex, Großbritannien) gelegt. Zur Verhinderung des Verschlusses erfolgte dann eine kontinuierliche Spülung (0,9% NaCl Lösung) mit einer Flußrate von 0,1 ml/hr über eine Infusionspumpe.

2.2.9. Induktion der Subarachnoidalblutung

Die Induktion der SAB erfolgte nach dem Fadenmodell nach Beder-son⁵. Dafür wurde die Haut am Rattenhals ca. 1 mm lateral der Medianlinie auf einer Länge von 1,5 cm inzidiert. Nach Freilegung der Carotisbifurkation wurde die A. carotis externa ca. 0,8 cm nach der Bifurkation mittels Fadenligatur verschlos-



sen. Nach Clippung der Carotis communis und Carotis interna erfolgte

Abbildung B.4: Schema der Fadenperforation

ECA = A. carotis externa ICA = A. carotis interna CCA = A. carotis com.
MCA = A. cerebri media ACA = A. cerebri anterior PCA = A. cerebri posterior
BA = A. basilaris VA = A. vertebralis
PCOA = A. cerebri comm. posterior ACOA = A. cerebri comm. anterior

die Durchtrennung und Eröffnung der Carotis externa. Nun wurde ein monophiler Faden (Prolene 3-0, Länge 2,5 cm; Ethicon, Norderstedt, Deutschland) eingeführt und mit einer Fadenligatur das Gefäß abgedichtet. Die Dicke des Fadens wurde entsprechend den Angaben von Schwartz¹⁰¹ ausgewählt. Nach Entfernung des temporären Clips auf der A. carotis communis und interna wurde der Faden unter Laserdoppler-Kontrolle vorgeschoben. Die Position des Fadens am Abgang der A. cerebri media wurde anhand eines ipsilateralen Abfalles des Laserdoppler-Signals (LDF) um ca. 80% festgestellt. Daraufhin wurde der Faden 3 mm weiter vorgeschoben, wodurch das Gefäß perforiert und die SAB induziert wurde. Die SAB führt zu einem prompten beidseitigen Abfall des LDF und gleichzeitigem ICP-Anstieg⁹⁷. Anschließend wurde der Faden zurückgezogen und die A. carotis externa mittels Fadenligatur okkludiert. Die Ischämiezeit betrug während dieser Prozedur maximal 5

Minuten.

2.2.10. Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit einem PC (Betriebssystem: Microsoft Windows 2000 Pro, PC System: F&P, München, Deutschland) mit einer Analog-Digital-Wandlerkarte von Adlink (AD 9112) und der Datenerfassungssoftware DasyLab 5.0 (measX, Mönchengladbach, Deutschland).

Sämtliche während der Narkose der Tiere gewonnenen Daten (Temperatur, intrakranieller Druck, Blutdruck, lokaler zerebraler Blutfluß) wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz aufgezeichnet, beginnend 30 Minuten vor Induktion bis 90 Minuten nach Induktion der SAB.

Zur Datenreduktion wurden 10 aufeinander folgende Werte zu einem Wert gemittelt. Für die weitere Verarbeitung wurden die Daten im DasyLab-Datenformat gespeichert.

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm FlexPro 5.0 (Weisang, St. Ingbert, Deutschland). Zuerst wurde der Zeitpunkt der SAB anhand des ICP und CBF Kurvenverlaufs definiert. Hierzu wurde der Zeitpunkt des beidseitigen Laser-Doppler-Signal-Abfalls und gleichzeitigen ICP-Anstiegs angegeben. Für die Berechnung der prozentualen Änderungen der Laserdoppler-Daten wurde für beide Hemispheren ein Basiswert aus dem Mittelwert der Daten 15 min bis 5 min vor Blutungsbeginn bestimmt. Im Zeitraum 12 min vor SAB bis 90 min nach SAB wurde in 3 min Intervallen die LDF-Daten gemittelt und in Prozent des Basiswertes umgerechnet.

Die rektale und temporale Temperatur, ICP und MAP wurden ebenfalls über 3 min beginnend 12 min vor SAB bis 90 min nach SAB gemittelt. Die berechneten Daten wurden in SigmaPlot 2000 (Systat Software, Erkrath, Deutschland) gespeichert und graphisch aufgearbeitet.

2.3. Materialverarbeitung

2.3.1. Blutgase

Es wurden zu den Zeitpunkten 60 min und 10 min vor SAB sowie 30, 60 und 90 min nach SAB je 60 µl arterielles Blut in eine heparinbeschichtete Kapillare (Chiron Diagnostics, Walpole, USA) abgenommen und mit einem Chiron Diagnostics 860 Blutgasanalysegerät sowohl pH-Wert, pO₂, pCO₂, als auch die Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Glukose und Laktat-Konzentration bestimmt.

2.3.2. Hämatokrit

Zu den Zeitpunkten 10 min vor und 90 min nach SAB erfolgte eine zusätzliche Abnahme von 60 µl Blut in eine heparinbeschichtete Kapillare (Chiron Diagnostics, Walpole, USA). Mit einem Blutzellanalysegerät Counter AcT 8 (Beckmann Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) wurde der Hämatokrit bestimmt.

2.3.3. Osmolarität

Zur Bestimmung der Serumosmolarität im Verlauf der Therapie wurden zu den Zeitpunkten 10 min vor sowie 30, 60 und 90 min nach SAB 120µl arterielles Blut in eine heparinbeschichtete Kapillare (Chiron Diagnostics, Deutschland) entnommen. Zur Gewinnung des Serums wurden die festen Blutbestandteile bei 8.000U/min über 10 min abzentrifugiert (Labofuge 400R, Heraeus Instruments, Deutschland). Vom Überstand wurden 50µl abpipettiert und mit einem Gefrierpunkt-Osmometer (Osmomat 030, Gonotec, Berlin, Deutschland) die Osmolarität bestimmt.

2.4. Histologie

7 Tage nach der Operation wurden die Gehirne für die histologische Aufarbeitung entnommen. Dazu erfolgte eine Narkoseeinleitung mit Äther (Diethylether, Chinosolfabrik, Seelze, Deutschland), gefolgt von einer intraperitonealen Injektion von Chloralhydrat (Dosis: 3,6 mg / 100 mg Körpergewicht). Nach Eintritt einer vollständigen Analgesie und tiefen Sedierung wurde das Herz freipräpariert. Über die Herzspitze wurde dann eine abgerundete Kanüle über den linken Ventrikel in die Aorta vorgeschoben und das Tier dann 20 min lang mit einer 2 % Paraformalin-Lösung (pH=7,4) transkardial perfundiert (Perfusionsdruck: ca. 120 cmH₂O). Der rechte Herzvorhof wurde am Herzohr für den Ausfluß von Blut und Spülflüssigkeit eröffnet. Danach wurde das Gehirn entnommen und in einer 2 % Paraformalin-Lösung aufbewahrt. Die Einbettung der Gehirne in Paraffin erfolgte mit einem Einbettautomaten (Shar-

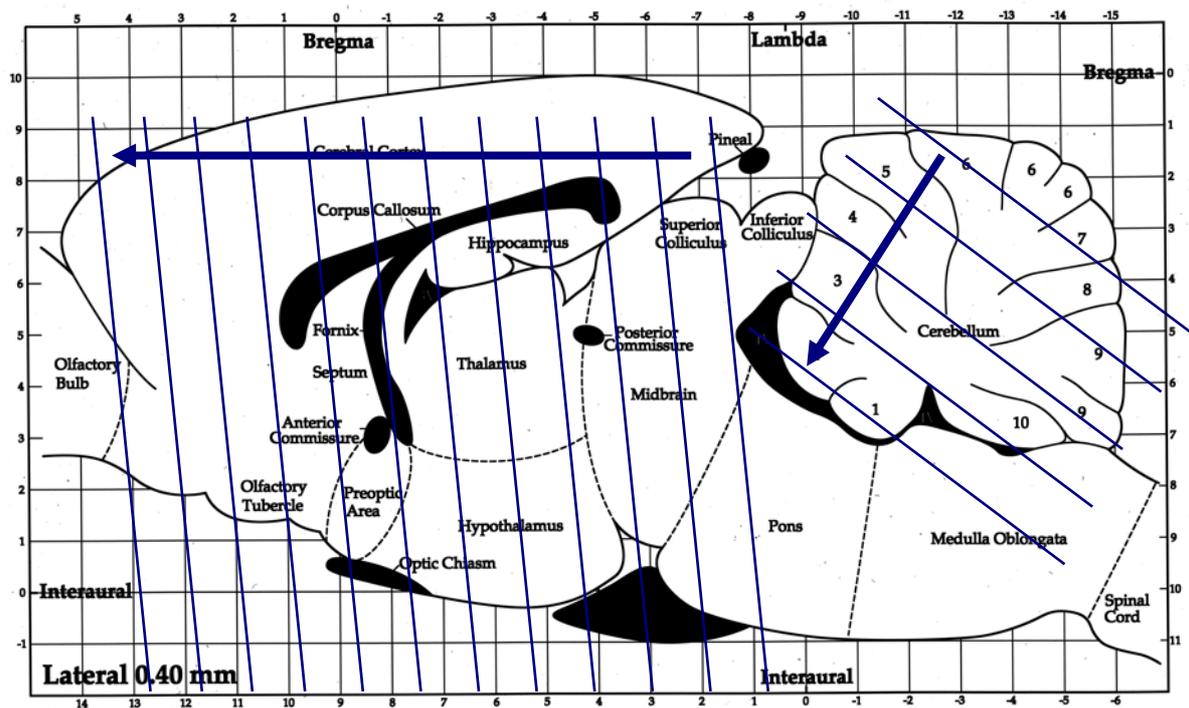


Abbildung B.5: Schema der Schnittführung der histologischen Aufarbeitung

don, Deutschland) nach Standardprotokoll.

Großhirn und Kleinhirn wurden mit einem Mikrotom (Reichert-Jung Biocut, Heidelberg-Nußloch, Deutschland) in 4 µm dicke Scheiben geschnitten, für die Auszählung jeweils 4 Scheiben in Abständen von 400 µm verwendet. Das Kleinhirn wurde in Richtung Medulla oblongata, das Großhirn in Richtung Riechhirn geschnitten

(Schnittschema siehe Abbildung B.5). Die Schnitte wurden in Vierergruppen auf insgesamt 28 Objekt-Trägern fixiert.

Die Färbung erfolgte nach Nissl. Dazu wurden die Schnitte zur Entparaffinisierung über 2x 10 min in Rotihistol gelegt. Danach wurden sie mittels einer absteigenden Alkoholreihe entwässert (2 min 100% Ethanol, 2 min 96% Ethanol, 2 min 70% Ethanol) und dann für 10 min in eine Standard Nissl-Farb Mischung gelegt. Darauf wurden die Schnitte kurz mit Aqua destillata gespült und mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert (kurz 70% Ethanol + Hac, kurz 96% Ethanol, kurz 100% Ethanol, 2 min Isopropanol rein), gefolgt von einer 2x 4 minütigen Lagerung in Rotihistol. Zuletzt erfolgte die Eindeckung der Schnitte mit Eukitt.

2.5. Morphometrie

Zur Bestimmung der Neuronenzahl wurden beiderseits verschiedene Hirnregionen untersucht: Motorkortex M1 und M2, Caudoputamen, posterior superior fissure (psf) und primary fissure (prf) des Kleinhirns (Purkinjezellen), sowie die Hippocampusregionen CA1-3. Die Auswahl der Hirnregionen wurde mit Hilfe eines stereotaktischen Rattenhirnatlas durchgeführt (Paxinos&Watson 1998).

Für die Bildaufnahme diente ein PC-Arbeitsplatz, bestehend aus einem Leitz Mikroskop (Leica Mikrosysteme, Bensheim, Deutschland) mit einem Adapter für eine Fuji Digital Kamera HC-300Z (AVT Horn, Aalen, Deutschland). Die Kamera war über einen SCSI Anschluß mit dem PC verbunden, auf welchen die Bilddaten mittels Fuji Photograb 300Z Software Version 2 übertragen wurde. Für die Aufnahmen wählten wir eine 16-fache Objektiv-Vergrößerung.

Die Aufnahmen wurden mit dem Programm Optimate Version 6.51 (Media Cybernetics, Silver Spring, USA) ausgewertet. Dazu wurden die Bilder in eine zuvor festgelegte einheitliche Position gedreht und ein definierter Rahmen der Größe 0,2 x 0,3 mm über das Bild gelegt. Die Kalibrierung erfolgte mit einem Objektträger mit eingravierter Meßskala. Die im Rahmen vorhandenen Neurone der Region wurden gezählt. Die Auszählung der Neurone erfolgte verblindet.

2.6. Postoperative neurologische Untersuchung

Zur Erfassung der neurologischen Ausfälle nach SAB wurden die Ratten täglich mit verschiedenen Leistungstests und neurologischen Untersuchungen verblindet beurteilt. Die Tests erfolgten je zweimal in gleicher Reihenfolge nachmittags nach 16 Uhr. Zwischen den Tests hatten die Ratten jeweils eine Pause von 5 min.

2.6.1. Seilhängeversuch

Die Apparatur bestand aus einem 60 cm langen 0,3 cm dicken Edelstahl Drahtseil,

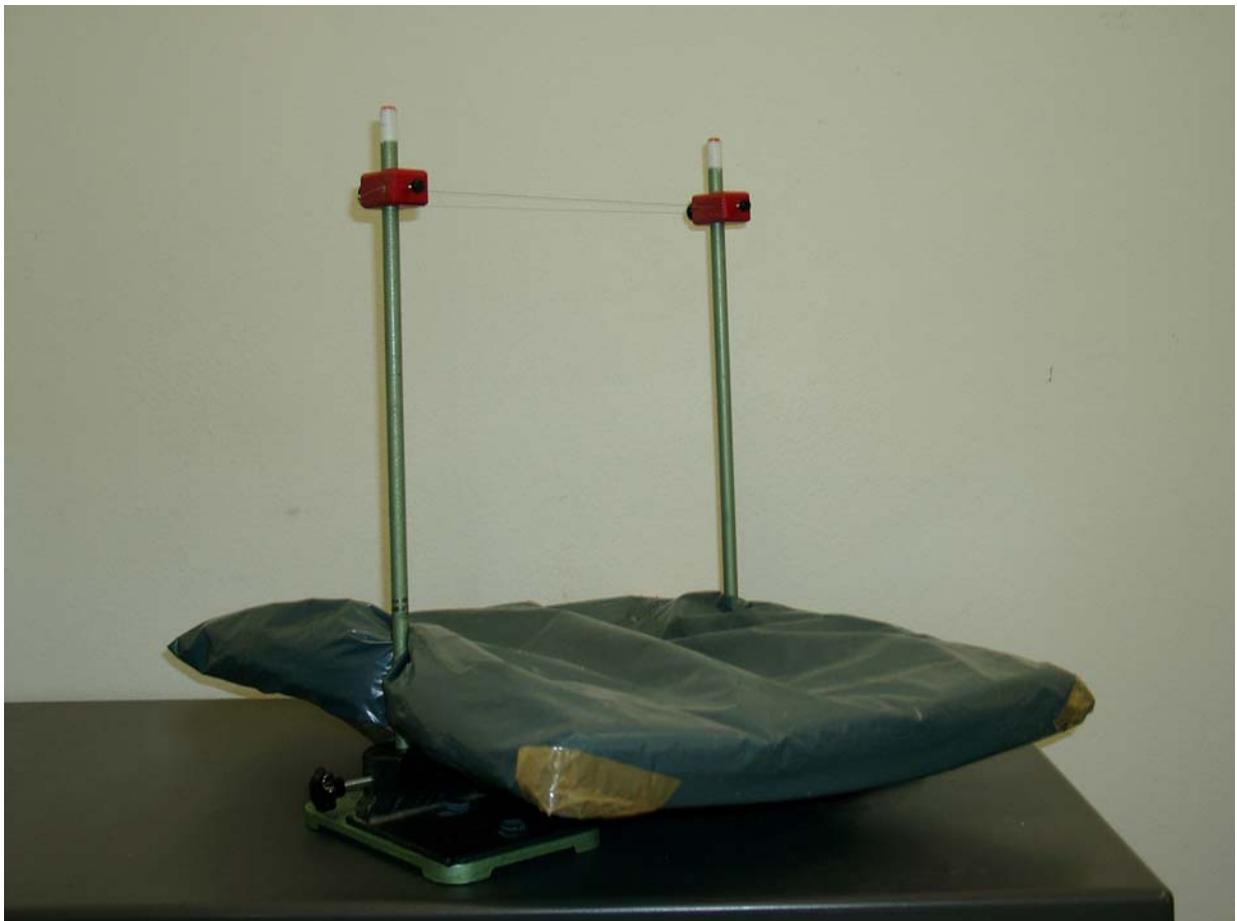


Abbildung B.7: Seil-Hängeapparatur

welches 40 cm horizontal über einem Schaumstoffpolster gespannt war. Die Ratten wurden mit den Vorderpfoten an das Drahtseil gehängt und dann frei hängend auf der Apparatur (siehe Abbildung B.7) belassen^{12;16}. Es wurde die Zeitspanne gemessen, während der sich die Tiere an dem Seil festhalten konnten. Die maximale Testzeit betrug 120 s. Zusätzlich wurde notiert ob die Tiere eine oder beide Hinterpfoten auf

das Seil heben konnten.

2.6.2. Balkengang

Bei diesem Test wurden die Ratten jeweils nacheinander auf die Mitte eines 1,5



Abbildung B.8: Balkengang-Apparatur

cm^{20;42} und 2,5 cm^{12;16;34} breiten unbeschichteten quadratischen Holzbalkens aufgesetzt, welcher sich 40 cm über einem Schaumstoffpolster befand. Es wurde bei diesem Test gemessen, wie lange sich die Tiere auf dem Balken festhalten konnten. Die maximale Testzeit betrug 120 s.

2.6.3. Rotarod

Die Apparatur bestand aus einem Laufrad (siehe Abbildung B.9), welches von einem



Abbildung B.9: Laufrad

Elektromotor angetrieben wurde^{42;43}. Das Laufrad bestand aus zwei durchsichtigen Plexiglasscheiben, zwischen denen 18 Edelstahlstäbe (Durchmesser: 0,1 cm) montiert waren. Die Stäbe bildeten einen Kreis mit einem Durchmesser von 8 cm. Die Tiere wurden in das Laufrad gesetzt, das dann innerhalb von 90 s auf 40 U/min beschleunigt wurde und weitere 30 s bei dieser maximalen Umdrehungszahl blieb. Es wurde gemessen, wie lange die Ratten im Laufrad laufen konnten. Die maximale Testzeit betrug 120 s.

2.6.4. Gewicht

Als allgemeiner Parameter für das Befinden der Tiere wurde täglich das Körpergewicht gemessen.

2.6.5. Neuroscore

Die Tiere wurden täglich mit 2 neurologischen Tests bewertet, um die Störungen der Motorik und des Verhaltens festzustellen und deren Schwere durch Zuordnung eines Punktwertes zu charakterisieren.

2.6.5.1. Neuroscore Typ 1 – „6 Punkte Score“

Dieser Test besteht aus 6 Punkten (Grad 0 – 5) und wird wie folgt definiert^{7;69;76}:

- Grad 0 = Tiere, die keine Spontanbewegung zeigten, wurden mit 0 Punkten bewertet.
- Grad 1 = Den Ratten wurde die freie Bewegung auf dem Boden erlaubt. Tiere, die spontan eine Kreisbewegung in Richtung einer gelähmten Seite ausübten, wurden mit 1 Punkt bewertet.
- Grad 2 = Den Ratten wurde die freie Bewegung auf dem Boden erlaubt und es wurde untersucht, ob sie bei Zug am Schwanz anfangen, eine Kreisbewegung zu zeigen. Bei Drehungen in Richtung einer gelähmten Seite erhielten die Tiere 2 Punkte.
- Grad 3 = Die Ratten wurden auf einem weichen beschichteten Papierstück aufgesetzt, so daß sie sich nicht festkrallen konnten. Danach erfolgte von beiden Seiten Druck hinter der Schulter und es wurde kontrolliert, ob das Tier mit den Vorderpfoten von beiden Seiten gleich gut dagegen drücken konnte. Bei erkrankten Tieren findet man einen eingeschränkten Widerstand und diese Tiere erhielten 3 Punkte.
- Grad 4 = Die Ratte beugt die Vorderpfote kontralateral (links) zum gesetzten Schaden. Alle Bewegungsformen von Beugung der Pfote, über Adduktion der Schulter bis zur starken Flexion von Pfote, Ellenbogen und Innenrotation der Schulter wurden mit 4 Punkten bewertet.
- Grad 5 = Die Tiere wurden vorsichtig am Schwanz ca. 1m über dem Boden gehalten. Dabei wurde die Flexion der Vorderpfoten beobachtet. Tiere die ihre Vorderpfoten Richtung Boden ausstreckten und keine neurologischen Auffälligkeiten zeigten, bekamen 5 Punkte.

2.6.5.2. Neuroscore Typ 2 – „allgemeiner Score“

Der allgemeine Neuroscore ist wie folgt definiert⁵⁴:

<u>1.) Allgemeines Verhalten</u>		
Aufmerksamkeit	an Umwelt interessiert	= 0 Punkte
	träge, nicht an Umwelt interessiert	= 20 Punkte
Atmung	normal	= 0 Punkte
	abnormal	= 20 Punkte
<u>2.) Hirnnervenstatus</u>		
Geruchssinn	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 4 Punkte
Visus	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 4 Punkte
Corneal Reflex	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 4 Punkte
Bewegung der Barthaare	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 4 Punkte
Gehör	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 4 Punkte
<u>3.) Motorik</u>	normal	= 0 Punkte
	steifer, unkoordinierter Gang	= 5 Punkte
<u>4.) Sensorik</u>	Lähmungen	= 10 Punkte
	Schmerzreaktion vorhanden	= 0 Punkte
	Schmerzreaktion nicht vorhanden	= 4 Punkte
<u>5.) Koordination</u>		
Balkengang	möglich	= 0 Punkte
	nicht möglich	= 5 Punkte
Bodengreiftest (beide Vorderpfoten berühren den Boden, wenn die Ratte am Schwanz hochgehoben wird)	möglich	= 0 Punkte
	nicht möglich	= 5 Punkte
Aufrichtreflex (Ratte dreht sich auf den Bauch, wenn auf Rücken plaziert)	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 5 Punkte
Halten am Ende eines Tisches	vorhanden	= 0 Punkte
	nicht vorhanden	= 5 Punkte

Im Test kann maximal eine Summe von 100 Punkten erreicht werden. 0 Punkte steht dabei für das beste mögliche Ergebnis und 100 Punkte für das schlechteste.

2.7. Versuchsgruppen

Die intravenöse Gabe der Therapielösungen erfolgte bei allen Tieren 30 min nach SAB-Induktion in die linke V. femoralis. Die Gabe erfolgte verblindet als Bolus über 2 min.

Die Tiere wurden drei Versuchsgruppen (je 20 Tiere) randomisiert zugeteilt:

1. Kontrollgruppe: Gabe von 0,9 % NaCl (Isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) [4 ml/kg KG]
2. Therapie mit 7,5 % NaCl (Krankenhausapotheke, Klinikum Großhadern, München, Deutschland) [4 ml/kg KG]
3. Therapie mit 7,5 % NaCl und 6% Dextran 70 (Rescue Flow™: BioPhausia AB, Stockholm, Schweden) [4 ml/kg KG] = HSD

2.8. Statistische Datenauswertung

Zur Beurteilung der Daten wurden Varianzanalysen für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Nullhypothese, d.h. kein statistisch nachweisbarer Unterschied der untersuchten Daten, wurde mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von unter 5% abgelehnt. Die Ergebnisse der Neuro-Scores wurden anhand der one-way Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis im Intergruppenvergleich¹¹² an allen Beobachtungstagen auf signifikante Unterschiede hin getestet. Die physiologischen Parameter und histomorphometrischen Daten wurden mit einer one-way ANOVA, die Laserdoppler-, MAP- und ICP-Werte mit der two-way ANOVA für wiederholte Messungen analysiert. Nachfolgende Paarvergleiche wurde mit dem Student-Newman-Keuls Test bzw. Dunnett's Test durchgeführt. Die Sterblichkeit der Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Die Statistik wurde mit dem Programm SigmaStat 2.0 (Systat Software, Erkrath, Deutschland) durchgeführt.

Wenn nicht anderes gekennzeichnet, sind in der Folge die Daten als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben.

C. Ergebnisse

1. Intraoperative Daten

1.1. Körpertemperatur

Die rektal gemessene Körpertemperatur war bei allen Versuchstieren stabil mit Werten um $36,4 \pm 0,2$ °C (Diagramm C.1) ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

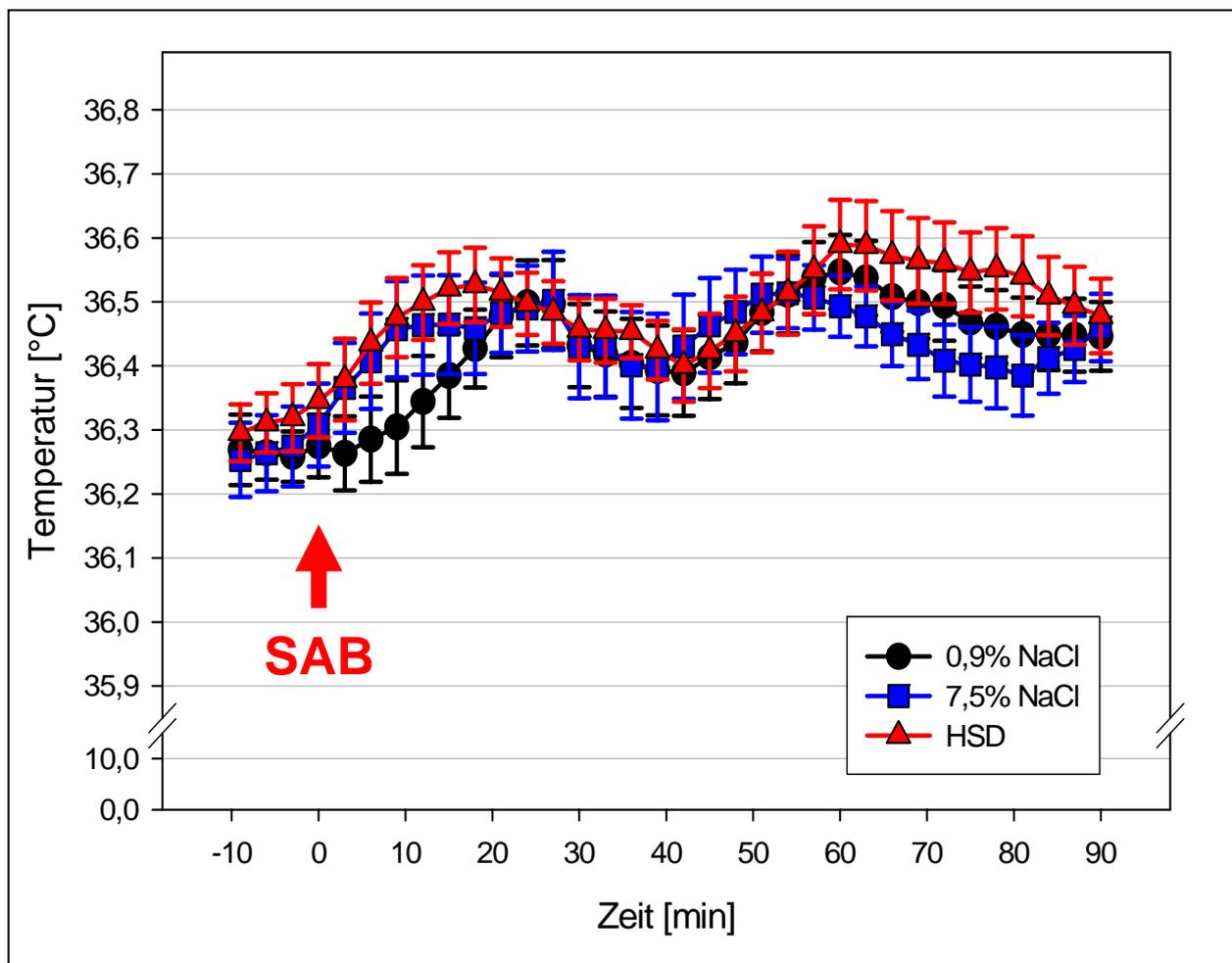


Diagramm C.1: Intraoperativer Verlauf der Körpertemperatur (MW±SEM), aufgetragen sind über 3 min gemittelte Werte gegen die Zeit

1.2. Kopftemperatur

Die gemessenen temporalen Temperaturwerte bewegten sich analog zur Körpertemperatur in einem engen Bereich von $36,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ohne signifikante Gruppenunterschiede.

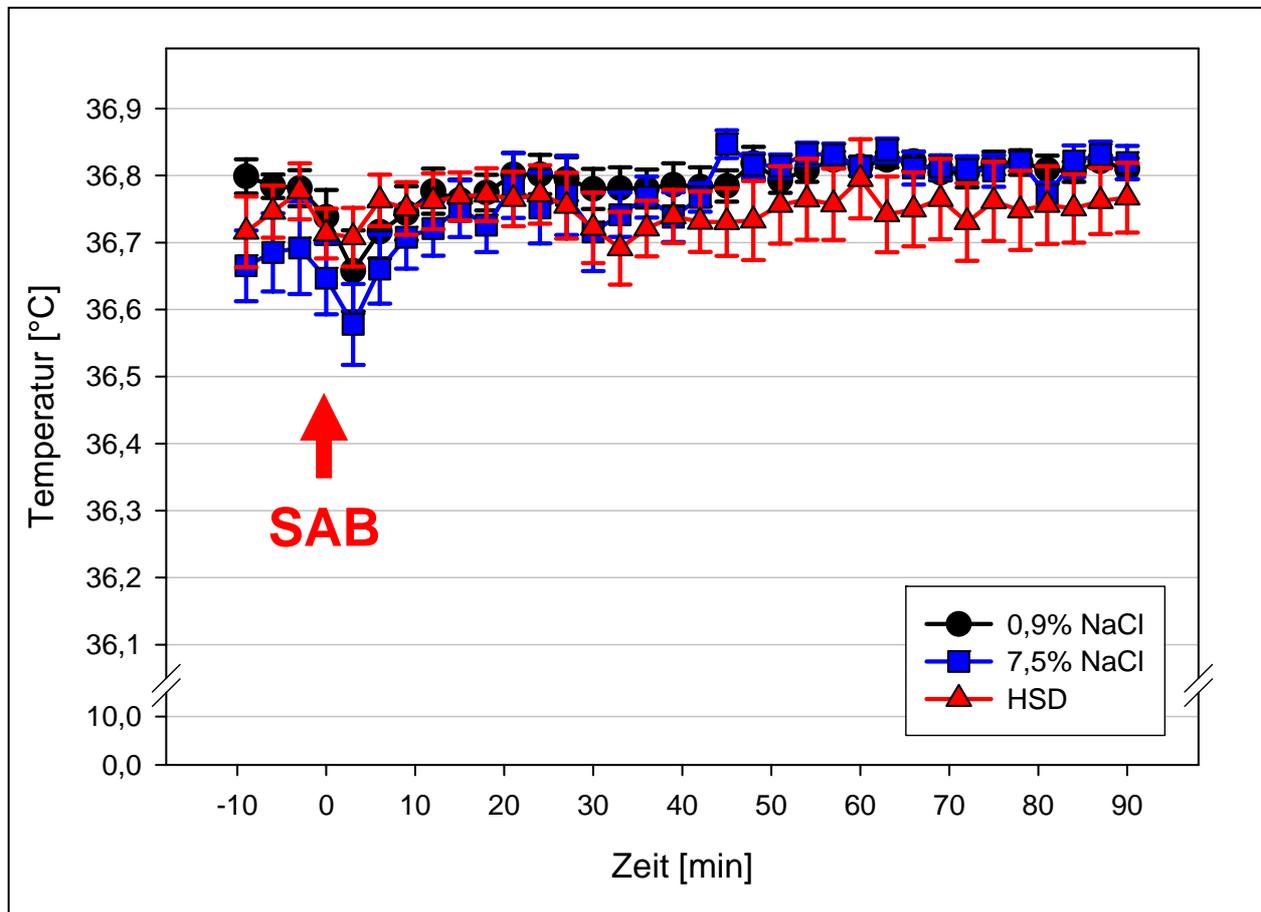


Diagramm C.2: Intraoperativer Verlauf der Kopftemperatur ($MW \pm SEM$), aufgetragen sind über 3 min gemittelte Werte gegen die Zeit

1.3. Blutgase

Die Blutgase der Tiere der Versuchgruppen unterschieden sich bis zum Zeitpunkt der SAB nicht signifikant voneinander. Anschließend bestand ein leicht divergierender Verlauf:

Während in der HSD-Gruppe der pO_2 während des ganzen Versuchs bei Werten um ca. 110 mmHg stabil blieb, fiel der pO_2 der beiden anderen Gruppen nach SAB-Induktion leicht auf 92-95 mmHg ab (Tabelle C.1). Der Unterschied war lediglich bei

pO_2	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	110,1±3,1	104,4±4,3	104,9±6,2
-10 min	108,1±3,2	105,2±3,8	109,0±3,7
30 min	91,2±3,9	97,2±3,5	103,7±3,8
60 min	92,7±3,7	94,1±3,3	*110,2±4,4
90 min	92,8±4,1	95,5±3,7	107,1±4,3

Tabelle C.1: Blut pO_2 -Werte (MW±SEM) [mmHg]

* $p < 0,05$ HSD vs. 0,9% und 7,5% NaCl

pCO_2	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	39,8±1,7	40,6±1,6	38,6±1,2
-10 min	41,4±1,1	41,0±1,6	38,7±0,9
30 min	45,8±1,3	45,5±1,6	*39,0±1,2
60 min	44,8±1,4	41,5±1,5	*34,4±1,6
90 min	43,7±1,8	41,3±1,7	#37,1±1,5

Tabelle C.2: Blut pCO_2 -Werte (MW±SEM) [mmHg]

* $p < 0,05$ HSD vs. 0,9% und 7,5% NaCl

$p < 0,05$ HSD vs. 0,9% NaCl

der 2. Blutabnahme nach SAB Induktion (60 min nach SAB) signifikant.

Bei den pCO_2 -Werten war der Unterschied nach SAB-Induktion zwischen den Gruppen deutlicher. So stieg der pCO_2 in allen Gruppen durchschnittlich leicht an. Der Anstieg war aber in der 0,9% und 7,5% NaCl Gruppe deutlicher ausgeprägt und zu den Zeitpunkten 30 und 60 min post SAB signifikant gegenüber der HSD-Gruppe erhöht (Tabelle C.2). Zum Zeitpunkt 90 min nach SAB war der Unterschied nur noch zwischen 0,9% NaCl und der HSD-Gruppe signifikant. Sämtliche Blutgaswerte bewegten sich jedoch zu jedem Zeitpunkt innerhalb des physiologischen Rahmens.

Die pH-Werte blieben während der gesamten Versuchsdauer stabil in allen Gruppen.

Die Werte bewegten sich in allen Gruppen vor SAB-Induktion bei $7,40 \pm 0,01$ und

pH	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	7,41±0,02	7,40±0,01	7,41±0,01
-10 min	7,39±0,01	7,40±0,01	7,41±0,01
30 min	7,34±0,01	7,34±0,01	7,35±0,01
60 min	7,36±0,01	7,36±0,01	7,35±0,01
90 min	7,37±0,01	7,38±0,01	7,37±0,01

Tabelle C.3: Blut pH-Werte (MW±SEM)

später bei $7,37 \pm 0,01$ (Tabelle C.3). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapiegruppen.

1.4. Elektrolyte

Wie zu erwarten stiegen die Na^+ und Cl^- Konzentration im Plasma nach Infusion der 7,5% NaCl und der HSD-Gruppe von Ausgangswerten um $\text{Na}^+ \sim 138 \text{ mmol/l}$, $\text{Cl}^- \sim 106 \text{ mmol/l}$ signifikant auf $\text{Na}^+ \sim 148 \text{ mmol/l}$, $\text{Cl}^- \sim 118 \text{ mmol/l}$ an, fielen dann im weiteren Verlauf ab, blieben aber bis zum Ende der OP deutlich erhöht (Tabelle C.4).

In der Kontroll-Gruppe gab es bei den Elektrolyten Na^+ und Cl^- keine Veränderungen während des gesamten Beobachtungszeitraums.

Na^+	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	139,2±0,6	138,7±0,4	138,4±0,5
-10 min	138,0±0,5	137,8±0,6	137,7±1,1
30 min	*139,2±0,5	148,0±0,5	149,2±0,7
60 min	*138,2±1,0	143,7±0,5	143,8±0,6
90 min	*139,8±0,8	142,5±0,8	143,3±0,6

Tabelle C.4: Plasma Na^+ -Werte (MW±SEM) [mmol/l]

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

Cl^-	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	106,5±0,7	108,0±1,1	105,9±0,6
-10 min	107,4±0,7	105,6±0,6	106,2±0,8
30 min	*107,9±0,6	116,0±0,8	119,6±0,9
60 min	*107,5±0,9	112,6±0,7	115,4±0,8
90 min	*108,0±1,1	114,1±1,3	112,2±0,6

Tabelle C.5: Plasma Cl^- -Werte (MW±SEM) [mmol/l]

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

Im Verlauf fiel die K^+ -Konzentration in den beiden Therapiegruppen leicht ab und war zum Zeitpunkt 60 min signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Am

K^+	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	4,2±0,1	4,0±0,1	4,0±0,1
-10 min	4,0±0,1	4,0±0,1	4,0±0,1
30 min	#4,0±0,1	3,7±0,1	3,6±0,1
60 min	*4,3±0,2	3,6±0,1	3,6±0,1
90 min	4,0±0,2	§3,8±0,1	4,5±0,2

Tabelle C.6: Plasma K^+ -Werte (MW ± SEM) [mmol/l]

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

$p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. HSD

§ $p < 0,05$ 7,5% NaCl vs. HSD

Ende des Versuchs war in der HSD-Gruppe ein deutlicher Anstieg der Serum- K^+ -

Konzentration im Vergleich zu den 30 min Werten um ~1 mmol/l auffällig. Der Unterschied war zwischen der HSD und 7,5% NaCl-Therapiegruppe signifikant (Tabelle C.6).

Die Ca^{++} -Werte verhielten sich in allen Gruppen ähnlich und blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums konstant (Tabelle C.7). Die Meßwerte unterschieden sich nicht zwischen den Therapiegruppen.

Ca^{++}	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	1,2±0,02	1,2±0,01	1,3±0,02
-10 min	1,2±0,02	1,2±0,01	1,2±0,02
30 min	1,2±0,02	1,2±0,02	1,2±0,02
60 min	1,2±0,02	1,2±0,02	1,2±0,02
90 min	1,2±0,03	1,2±0,03	1,2±0,02

Tabelle C.7: Plasma Ca^{++} -Werte (MW ± SEM) [mmol/l]

1.5. Serumosmolarität

Im Serum zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Osmolarität von ~300 mosmol/kg auf ~322 mosmol/kg in den beiden hypertonen Therapiegruppen. Die Werte pendelten im weiteren Verlauf auf signifikant erhöhte Werte um 316 mosmol/kg (Tabelle C.8).

<i>Osmolarität</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-10 min	302,1±0,9	301,6±0,8	301,2±1,0
30 min	*304,5±1,0	323,4±1,1	324,6±1,4
60 min	*305,4±1,1	317,5±1,1	318,3±1,5
90 min	*303,6±1,3	315,7±1,3	315,8±1,4

Tabelle C.8: Serum Osmolarität-Werte (MW±SEM) [mosmol/kg]

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

1.6. Blutzucker und Laktat

Die Blutzuckerkonzentration (Tabelle C.9) und die Laktatwerte (Tabelle C.10) blieben in der 0,9% und 7,5% NaCl-Gruppe während der gesamten OP-Dauer stabil auf

<i>Glukose</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	106,3±4,8	110,2±4,7	108,1±4,7
-10 min	106,1±4,6	112,8±4,6	105,2±6,2
30 min	105,5±4,1	112,6±5,0	105,1±4,8
60 min	107,2±5,0	103,3±3,9	111,8±5,6
90 min	107,6±5,4	113,6±6,4	*138,8±6,9

Tabelle C.9: Blut Glukose-Werte (MW±SEM) [mg/dl]

* p<0,05 HSD vs. 0,9% und 7,5% NaCl

Ausgangsniveau. Die HSD-Gruppe zeigte zum Ende einen deutlichen, signifikanten Anstieg der Serumglukosekonzentration (90 min post SAB) um ~30 mg/dl auf ~138 mg/dl und 60 und 90 min post SAB der Blutlaktatwerte um ca. 0,7 mmol/l auf ~1,4

<i>Laktat</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-40 min	0,82±0,12	0,83±0,08	0,95±0,08
-10 min	0,65±0,05	0,76±0,04	0,75±0,09
30 min	0,55±0,04	0,69±0,05	0,75±0,10
60 min	0,58±0,04	0,57±0,03	*1,37±0,13
90 min	0,55±0,04	0,71±0,05	*1,52±0,16

Tabelle C.10: Blut Laktat-Werte (MW±SEM) [mmol/l]

* p<0,05 HSD vs. 0,9% und 7,5% NaCl

mmol/l.

1.7. Hämatokrit

Der Hämatokrit blieb in den Therapiegruppen mit 0,9% NaCl und 7,5% NaCl während der Operationsdauer stabil. Demgegenüber stieg der Hämatokrit in der HSD-Gruppe deutlich und signifikant von ~42% auf ~50% an (Tabelle C.11).

<i>Hämatokrit</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
-10 min	43,2±2,5	42,4±3,7	43,2±3,3
90 min	44,2±2,9	42,5±3,1	*50,1±4,8

Tabelle C.11: Hämatokrit-Werte (MW±SD) [%]

* p<0,05 HSD vs. 0,9% und 7,5% NaCl

1.8. Hämoglobin Konzentration im Blut

Die Hb-Konzentration in der 0,9% und 7,5% NaCl Gruppe blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums stabil (Tabelle C.12).

<i>Serum-Hb</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	Dextran
-10 min	14,9±1,1	14,8±1,3	15,1±1,0
90 min	15,0±1,1	14,7±1,2	*17,1±1,5

Tabelle C.12: Blut Hämoglobin-Konzentration (MW±SD) [g/dl]

* p<0,05 Dextran vs. 0,9% und 7,5% NaCl

In der HSD-Gruppe fand sich eine leichte, signifikante Erhöhung der Hb-Konzentration von ~15g/dl auf ~17g/dl am Ende der Operation.

1.9. Blutdruck – MAP

Der mittlere Blutdruck (MAP) war in den 0,9% und 7,5% NaCl-Gruppen während des gesamten Beobachtungszeitraums stabil bei Werten um 95 mmHg. Der Verlauf des Blutdrucks in der HSD-Gruppe spiegelt die Überempfindlichkeits-Reaktion der Sprague-Dawley Ratten gegen Dextran wider. Es zeigte sich ein deutlicher Blutdruckabfall nach Infusion 30 min post SAB. Der Blutdruck fiel innerhalb von 15 min nach Infusion auf Werte um 58 mmHg ab und erholte sich innerhalb von 15 min auf Werte um ~75 mmHg. Während des gesamten Zeitraums nach Infusion der HSD-Lösung blieb der Blutdruck signifikant unterhalb dem der anderen beiden Gruppen (Diagramm C.3).

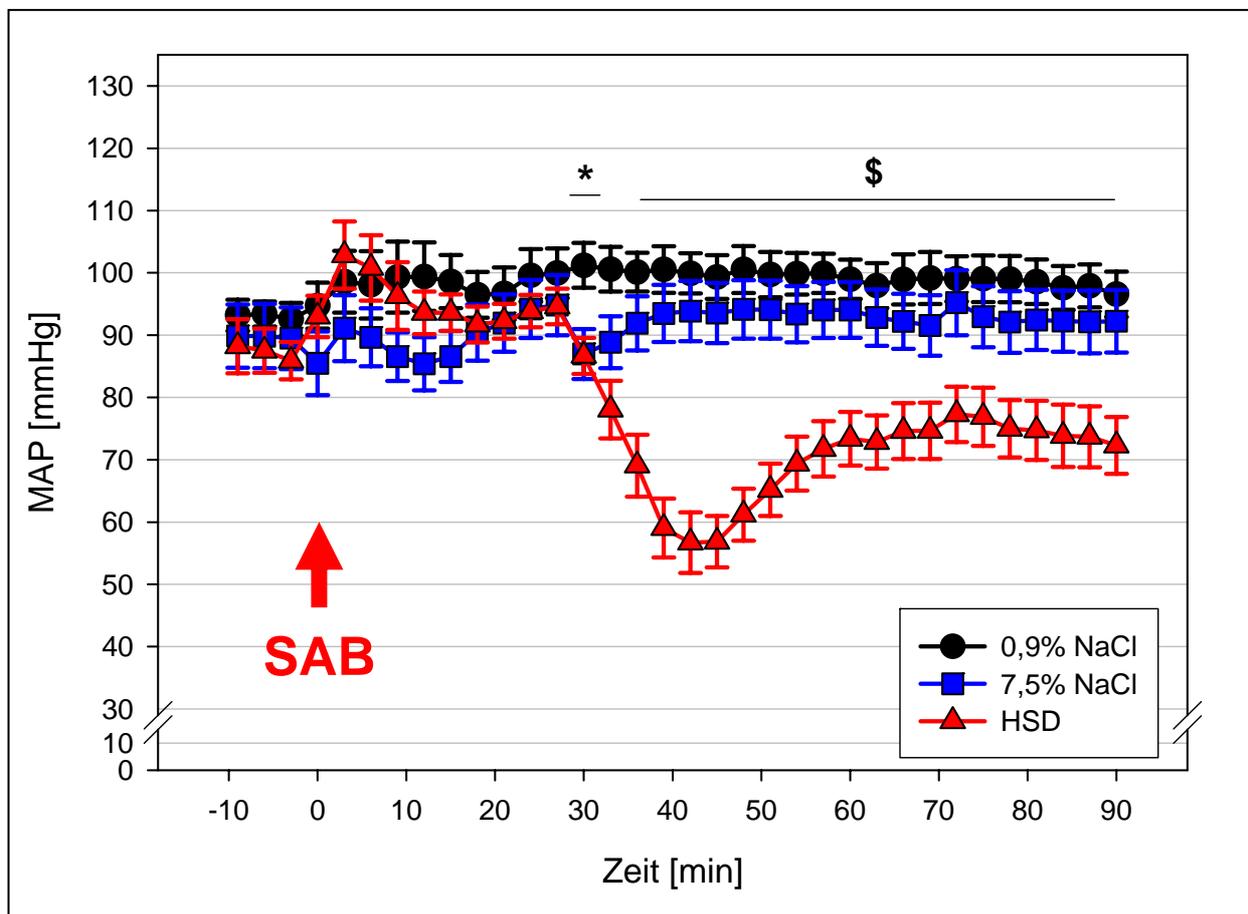


Diagramm C.3: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks bei den Tieren der verschiedenen Therapiegruppen (MW \pm SEM)

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. HSD und 7,5% NaCl

\$ $p < 0,05$ HSD vs. 0,9% NaCl und 7,5% NaCl

1.10. Intrakranieller Druck – ICP

Der intrakranielle Druck stieg nach Induktion der SAB sofort in allen Gruppen auf Werte um ~55 mmHg an, erholte sich aber innerhalb von 30 min auf ~32 mmHg. In der Kontrollgruppe blieb der ICP in den folgenden 90 min konstant in diesem Bereich. In den Therapiegruppen kam es zu einem sofortigen und signifikanten ICP-Abfall nach Infusion der Lösungen. Nach Gabe von 7,5% NaCl fiel der ICP auf Werte um ~20 mmHg, stieg dann aber im Verlauf langsam wieder an, so daß der letzte gemessene Wert (90 min post SAB) sich nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. In der HSD-Gruppe fiel der ICP noch deutlicher auf hochnormale Werte um ~15 mmHg. Der ICP stieg deutlich langsamer an und blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant erniedrigt (Diagramm C.4).

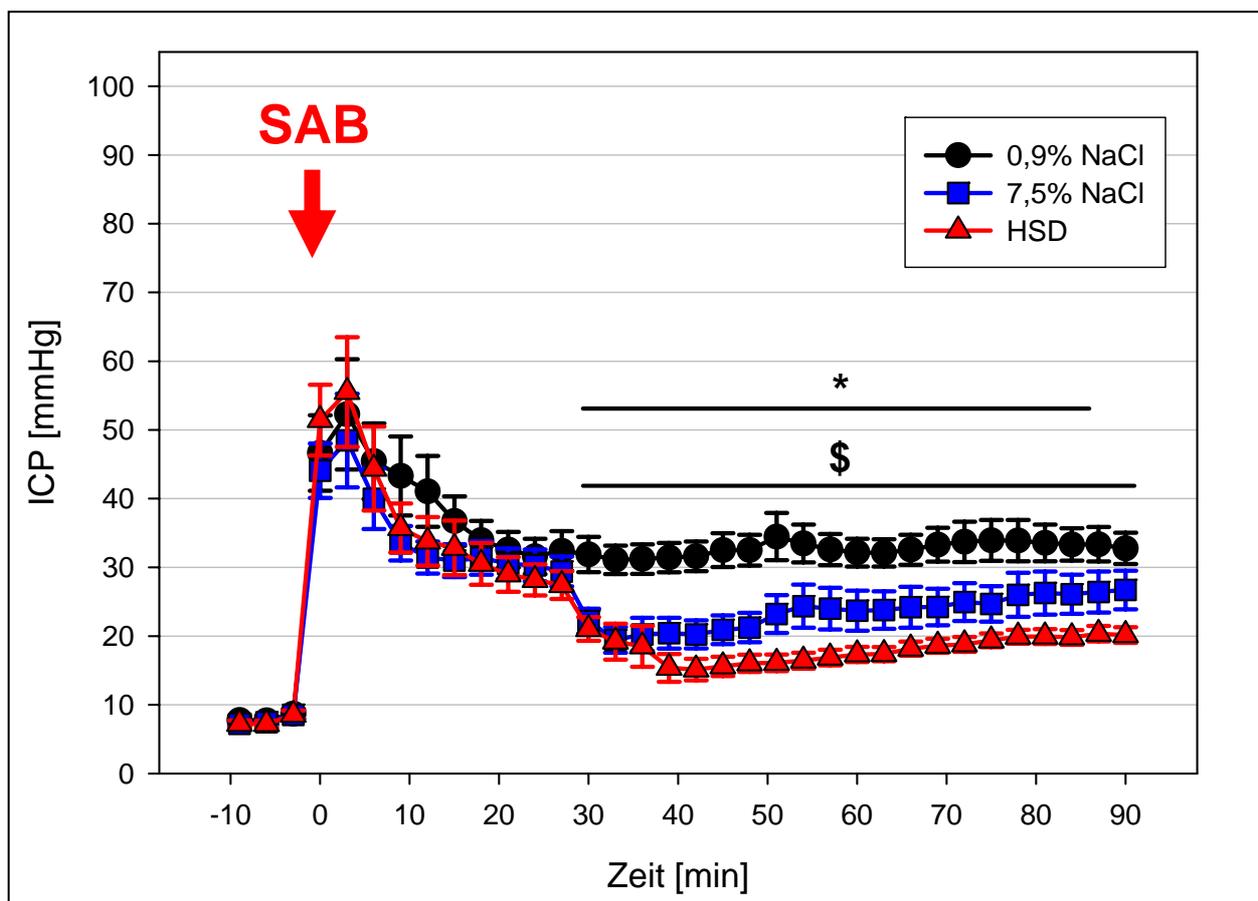


Diagramm C.4: Verlauf des intrakraniellen Drucks bei den Tieren der verschiedenen Therapiegruppen (MW±SEM)

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl

\$ $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. HSD

1.11. Zerebraler Perfusionsdruck – CPP

Aus den Parametern ICP und MAP wurde der zerebrale Perfusionsdruck entsprechend der Formel $CPP = MAP - ICP$ bestimmt. In allen Gruppen fiel der CPP nach SAB von ~82mmHg auf Werte um ~45mmHg. Innerhalb von 30 min erholte sich der CPP auf Werte um ~65mmHg. In der Kontroll- und 7,5% NaCl-Gruppe blieb der CPP in den folgenden Minuten in diesem Bereich. Bedingt durch den Blutdruckeinbruch findet man in der HSD-Gruppe zw. 36 min und 54 min nach SAB signifikant erniedrigte CPP Werte (Diagramm C.5).

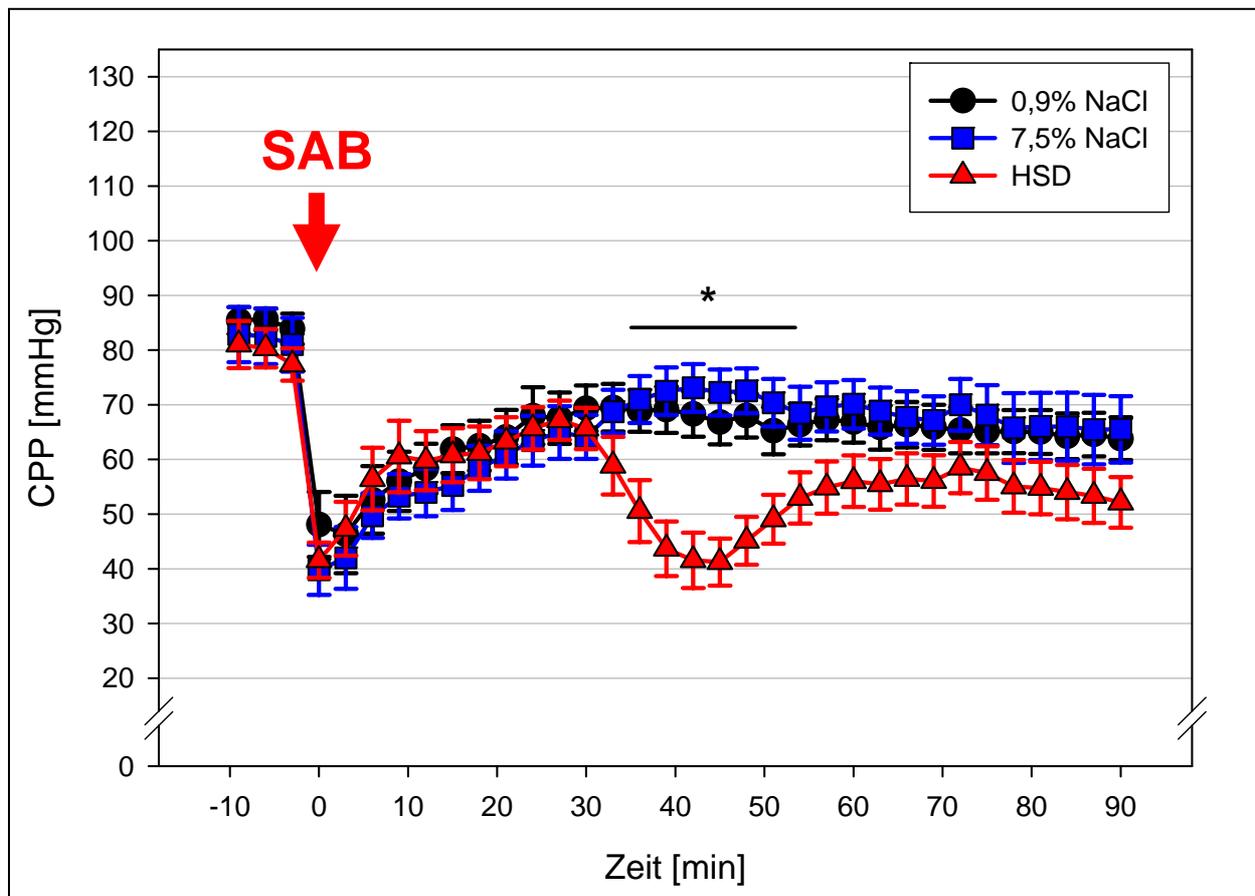


Diagramm C.5: Verlauf des zerebralen Perfusionsdrucks bei den Tieren der verschiedenen Therapiegruppen (MW±SEM)

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl & 7,5% NaCl vs. HSD

1.12. Regionale Hirndurchblutung – „CBF“

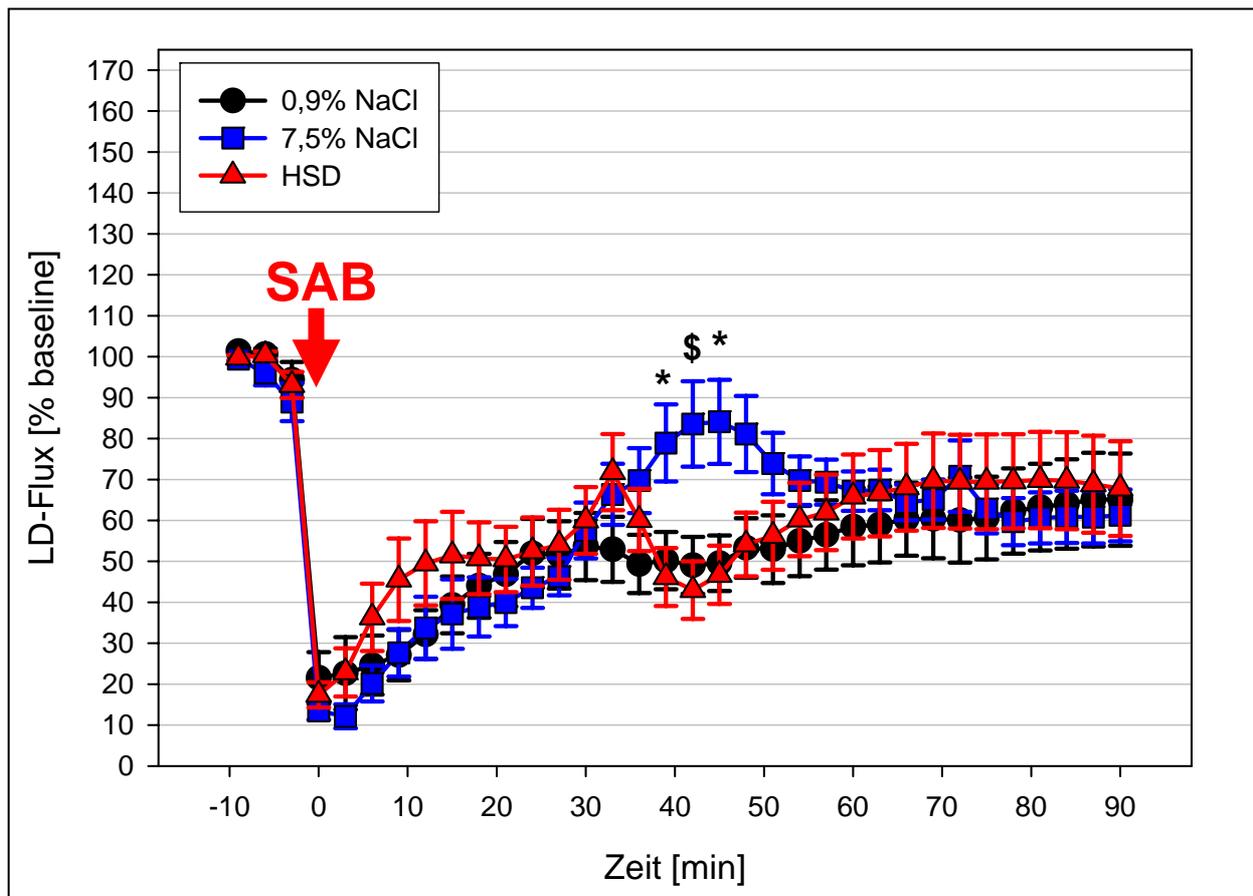


Diagramm C.6: Verlauf der rechtshemiphrischen regionalen Hirndurchblutung bei den Tieren der verschiedenen Therapiegruppen (MW±SEM)

* $p < 0,05$ 7,5% NaCl vs. 0,9% NaCl & HSD

\$ $p < 0,05$ 7,5% NaCl vs. HSD

Nach Induktion der SAB fiel in allen Gruppen der ipsilateral lokale CBF auf ~15% des Ausgangsniveaus. Danach kam es innerhalb von 30 min zu einer Erholung der Hirndurchblutung auf Werte um ~55%. In der Kontrollgruppe stieg die rechtsseitige Hirndurchblutung im Verlauf weiter langsam auf ~65% an. In der 7,5% NaCl Gruppe stieg die Durchblutung für ca. 25 min auf ca. ~80% an. Die Werte sind aber lediglich zu den Zeitpunkten 39-45 min post SAB signifikant. In der HSD-Gruppe fand man einen Ansatz von Durchblutungssteigerung 3 min nach Therapie auf ~72%. Diesem Anstieg folgte aber ein deutlicher Abfall der Durchblutung auf ~45%, erholte sich aber innerhalb von ~25 min wieder auf Niveau der 0,9% NaCl Gruppe. Zu keinem Zeitpunkt unterscheiden sich die 0,9% NaCl und die HSD-Gruppe (Diagramm C.6).

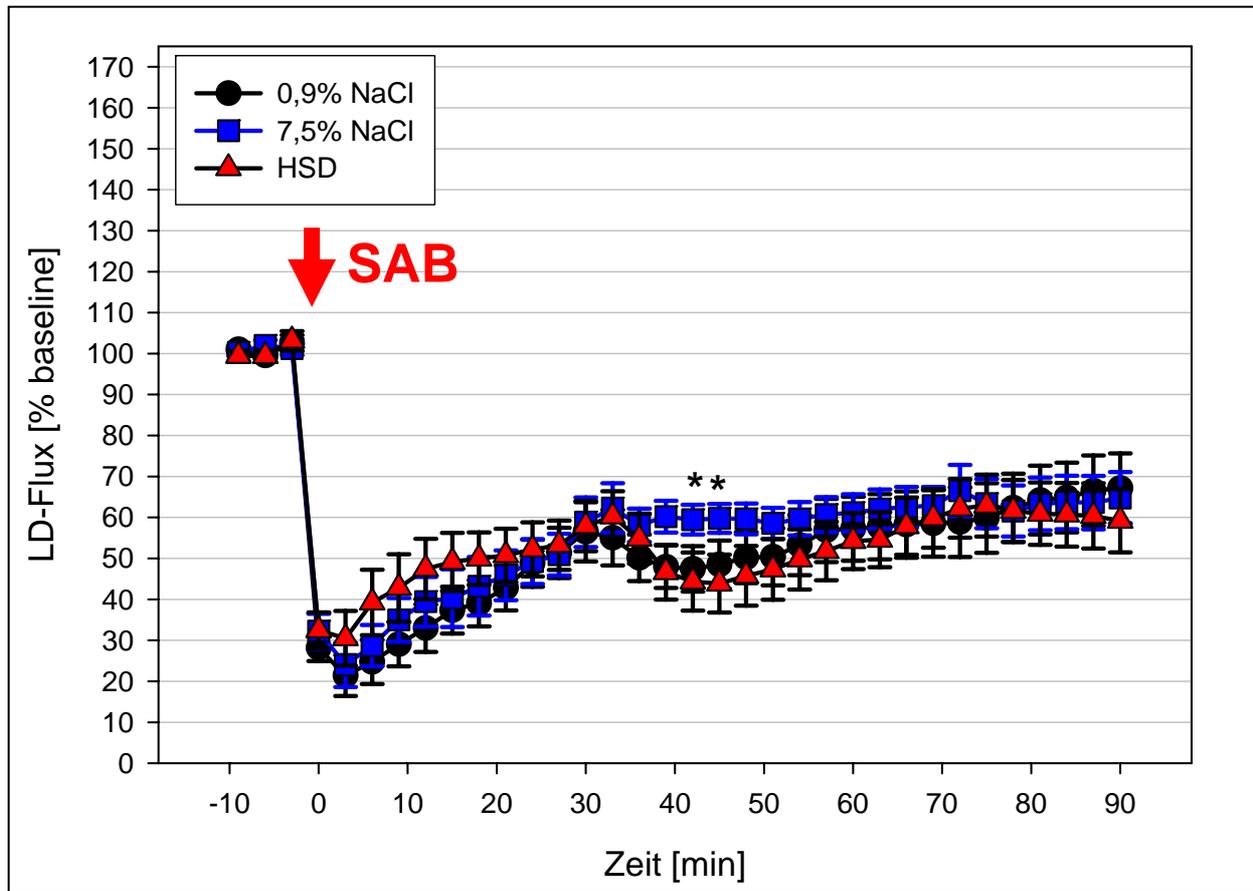


Diagramm C.7: Verlauf der linkshemiphrischen regionalen Hirndurchblutung bei den Tieren der verschiedenen Therapiegruppen (MW±SEM)

* $p < 0,05$ 7,5% NaCl vs. HSD

Hier findet sich sofort nach SAB Induktion ein Abfall der Durchblutung auf Werte um ~25% des Ausgangsniveaus. Die Durchblutung stieg anschließend innerhalb von 30 min auf Werte um 55% an. Nach Therapie blieb die Durchblutung in der 7,5% NaCl Gruppe stabil bei 60%, während es in der 0,9% NaCl und HSD-Gruppe zu einem leichten 25 minütigen Abfall auf ~48% kam, welcher in der HSD-Gruppe zum Zeitpunkt 42-45 min post SAB signifikant gegenüber der 7,5% NaCl Gruppe ist. Nach ca. 60 min unterscheiden sich die Gruppen nicht mehr (Diagramm C.7).

2. Histologie

2.1. Motorkortex

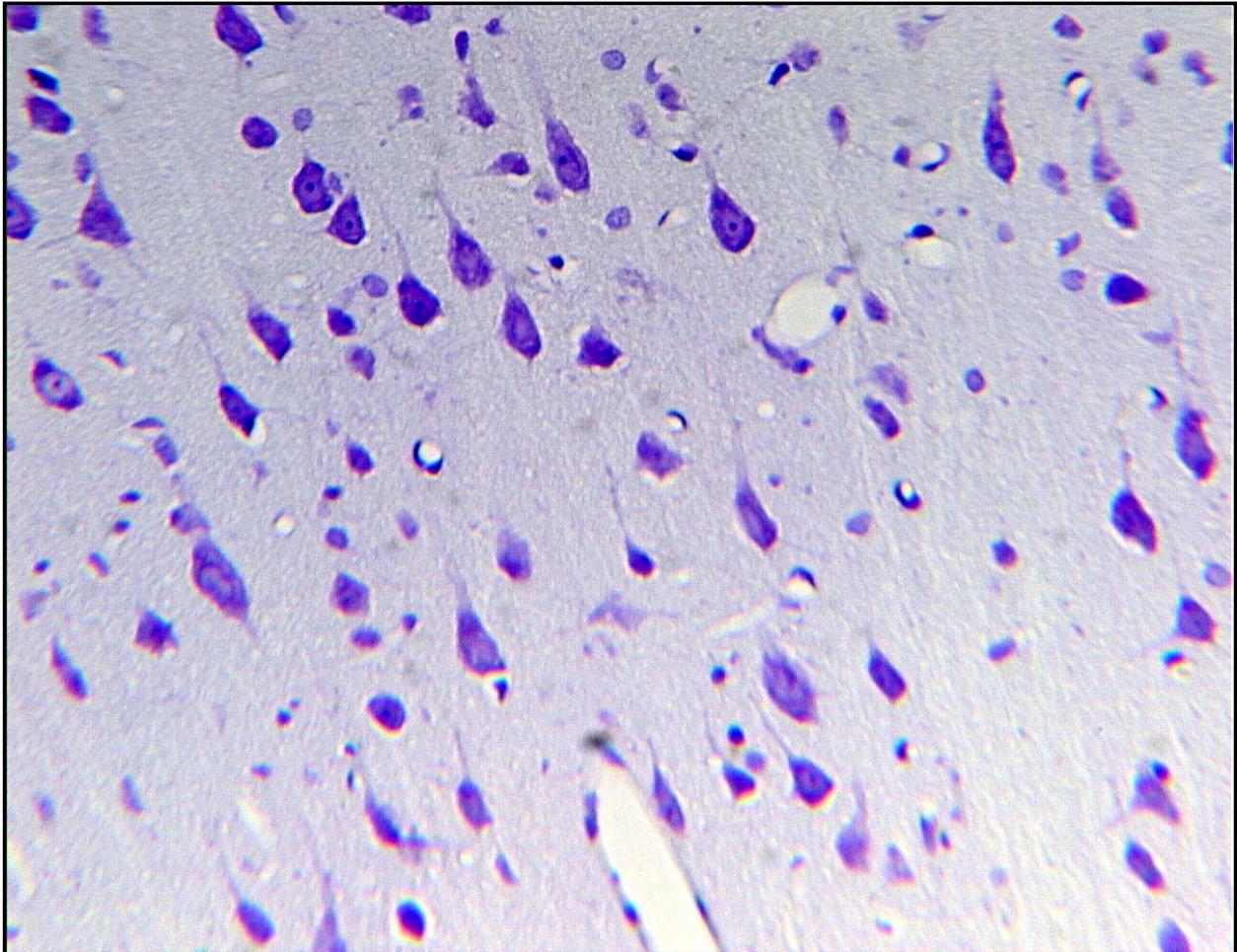


Abbildung C.1: Repräsentatives Bild eines histologischen Schnittes aus dem Motorkortex M1 Nissl-Färbung, 160x Vergrößerung

Die Unterschiede der Neuronenzahl zwischen den Gruppen waren bei der Untersuchung im Motorkortex (Abbildung C.1) gering. Linksseitig waren in der Regionen M1 und M2 kaum Unterschiede sichtbar. Lediglich auf der rechten Hemisphäre war die Neuronenzahl in den Therapiegruppen signifikant gegenüber der 0,9% NaCl-Vergleichsgruppe erhöht (Tabelle C.13).

<i>Motorkortex</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
M1 rechts	*15,5±0,9	19,1±1,4	20,5±0,7
M1 links	18,0±1,4	18,7±1,0	20,4±0,7
M2 rechts	*19,3±1,0	24,1±1,8	24,9±1,1
M2 links	23,0±1,8	23,1±1,1	26,3±1,0

Tabelle C.13: Neuronenzahl Motorkortex (MW±SEM) [n/0,2*0,3mm]

* p<0,05 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

2.2. Caudoputamen

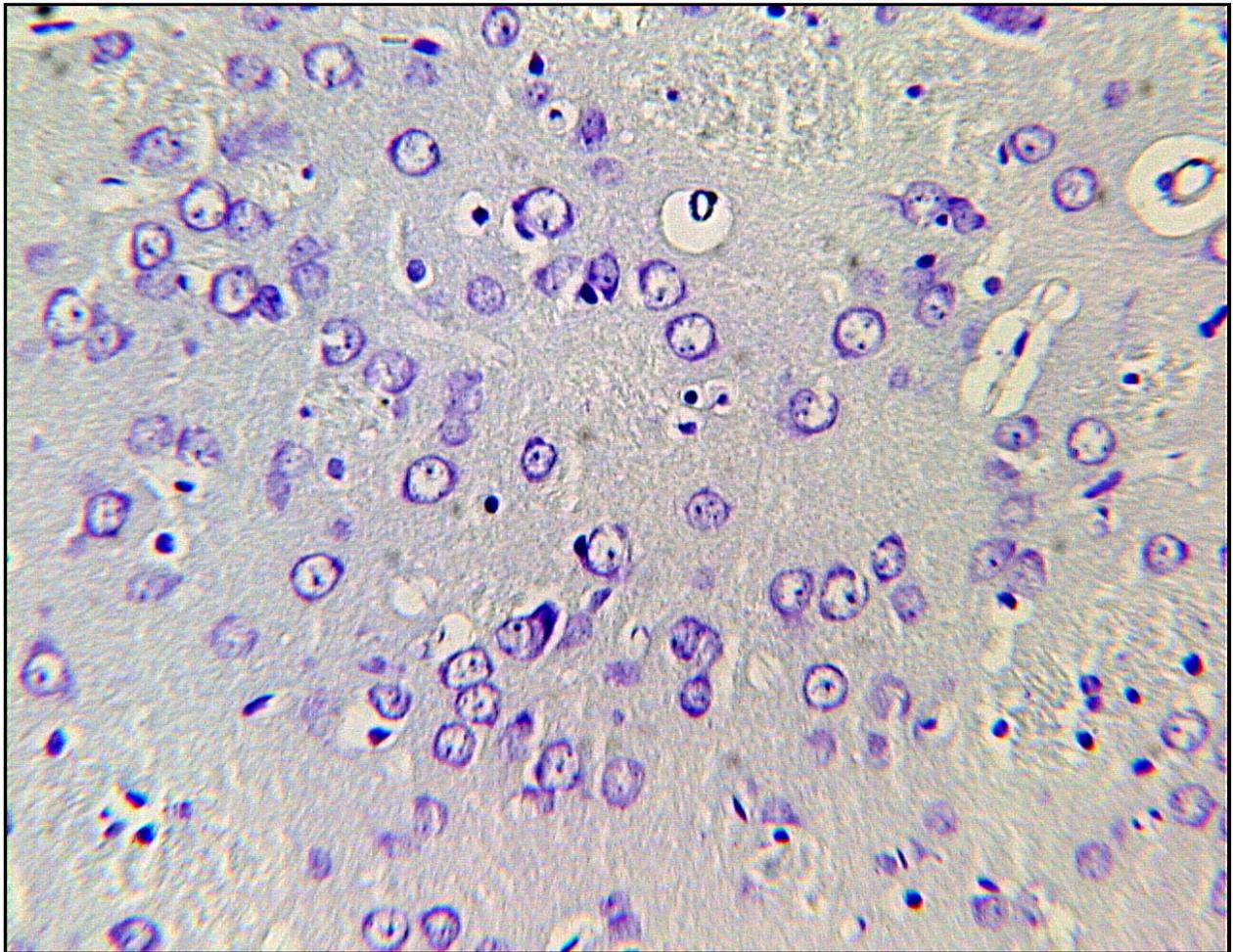


Abbildung C.2: Repräsentatives Bild eines histologischen Schnittes aus dem Caudoputamen Nissl-Färbung, 160x Vergrößerung

Im Caudoputamen (Abbildung C2.) waren die Unterschiede etwas deutlicher und beidseits ausgeprägt. Die Neuronenzahl beider Therapiegruppen war signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tabelle C.14).

<i>Caudoputamen</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
CP rechts	*40,1±2,8	44,6±2,2	51,5±0,8
CP links	*40,4±1,4	44,7±1,3	49,7±1,1

Tabelle C.14: Neuronenzahl Caudoputamen (MW±SEM) [n/0,2*0,3mm]

* p<0,05 0,9% NaCl vs. 7,5% NaCl & HSD

2.3. Hippokampus

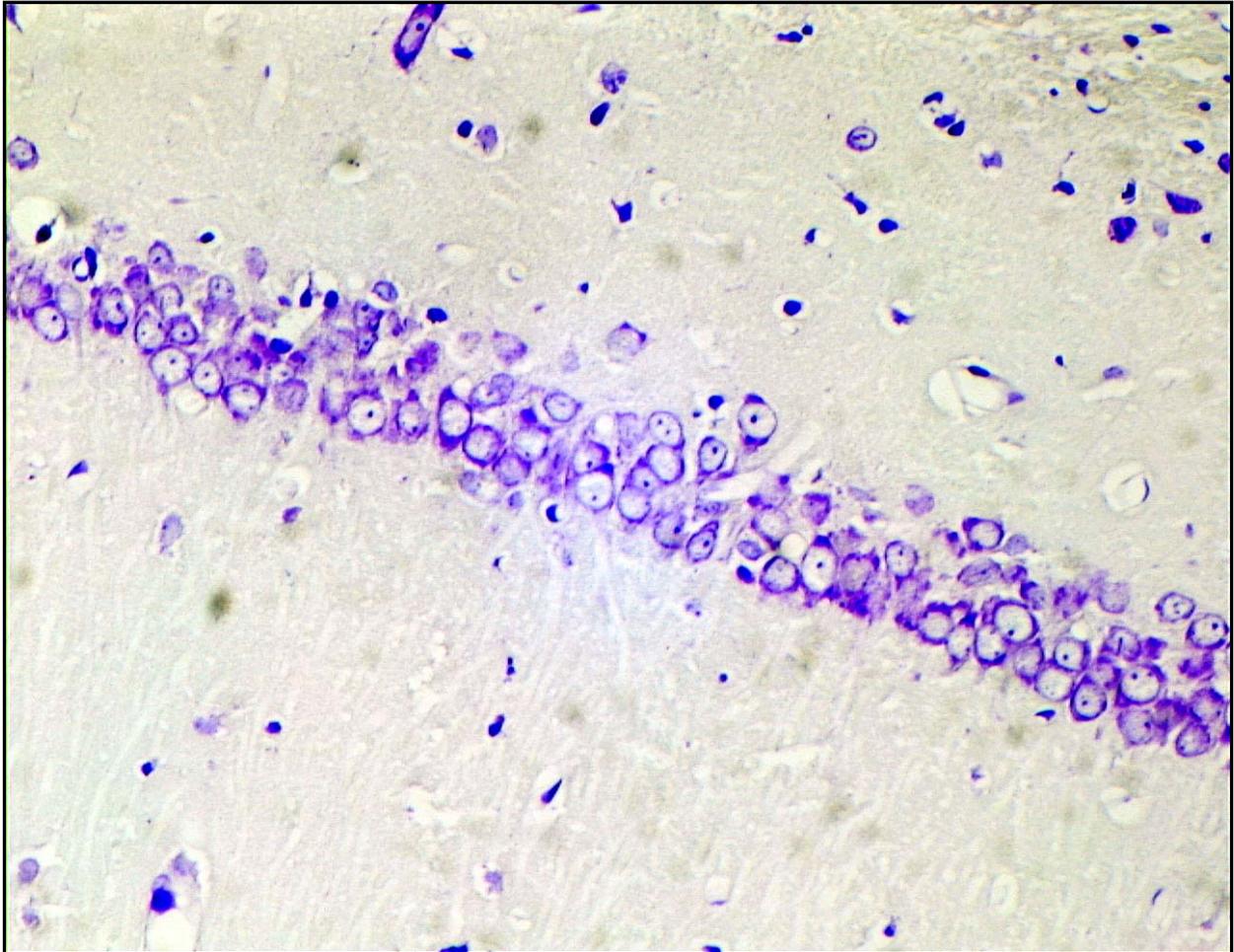


Abbildung C.3: Repräsentatives Bild eines histologischen Schnittes aus der CA1-Region
Nissl-Färbung, 160x Vergrößerung

Im Hippokampus (Abbildung C.3) unterschied sich die Zahl der Neurone beider Hemisphären. Die Anzahl war in der linken Hemisphäre um ~50% geringer. In der rechten Seite war die Zellzahl höher und die Zahl der Neurone in der HSD-Gruppe unterschied sich signifikant gegenüber der Kontroll-Gruppe (Tabelle C.15).

<i>Hippokampus</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
CA1-3 rechts	10,2±1,6	15,4±1,8	*15,5±1,2
CA1-3 links	6,8±1,1	8,9±1,7	8,1±1,1

Tabelle C.15: Neuronenzahl CA1-3 (MW±SEM) [n/0,2*0,3mm]

* p<0,05 0,9% NaCl vs. HSD

2.4. Zerebellum

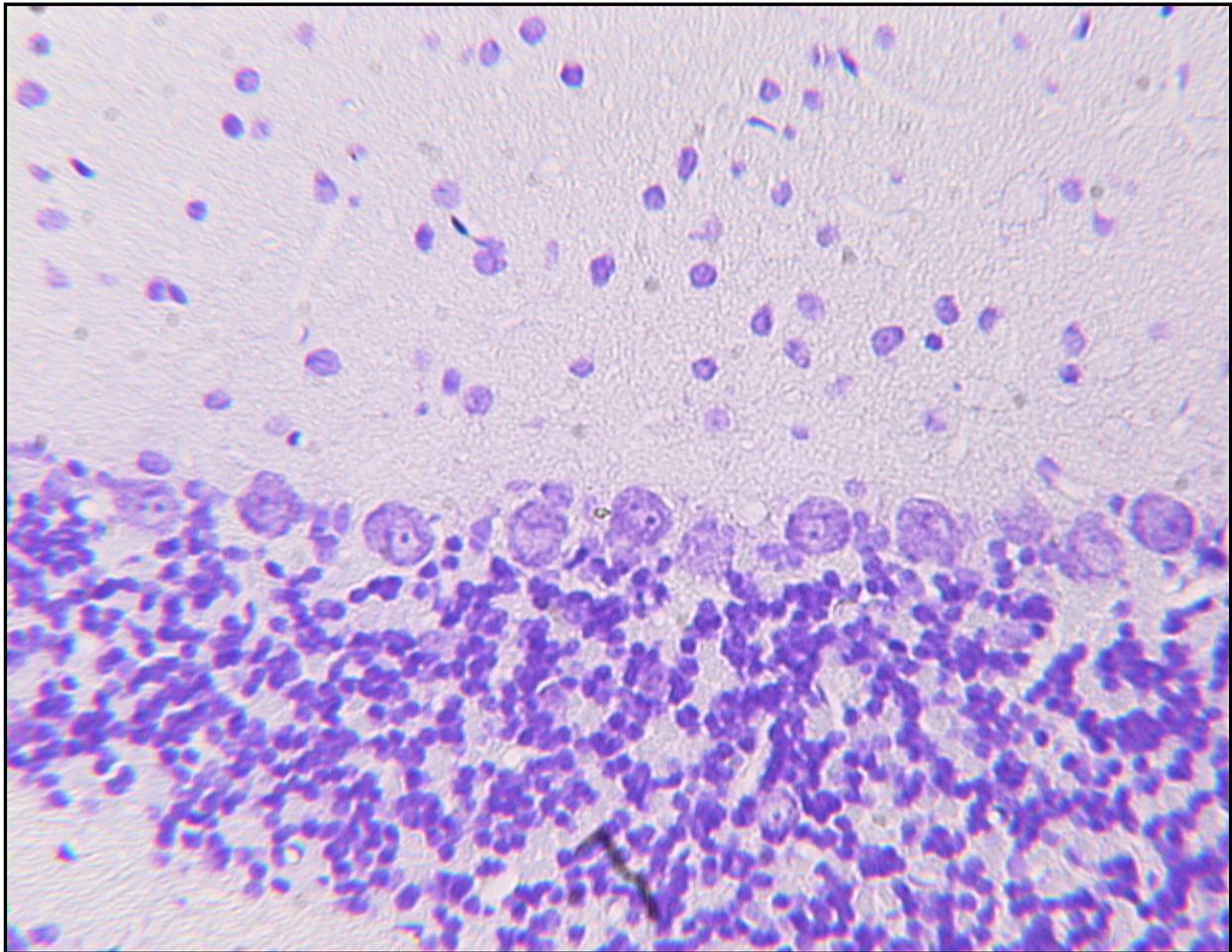


Abbildung C.4: Repräsentatives Bild eines histologischen Schnittes aus dem Zerebellum
Nissl-Färbung, 160x Vergrößerung

Wie im Hippokampus und Motorkortex unterschied sich die Zahl der Neurone der linken Kleinhirn-Hemisphäre (Abbildung C.4) kaum voneinander. Lediglich auf der rechten Seite findet sich zwischen der Kontroll- und der HSD-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Regionen (psf und prf) (Tabelle C.16).

<i>Kleinhirn</i>	0,9% NaCl	7,5% NaCl	HSD
psf rechts	3,0±0,7	5,1±0,4	*5,0±0,48
psf links	4,2±0,7	4,7±0,5	5,1±0,3
prf rechts	3,8±0,6	4,7±0,3	*5,5±0,3
prf links	3,8±0,6	5,1±0,6	5,2±0,4

Tabelle C.16: Neuronenzahl Kleinhirn (MW±SEM) [n/0,2*0,3mm]

* p<0,05 0,9% NaCl vs. HSD

3. Letalität

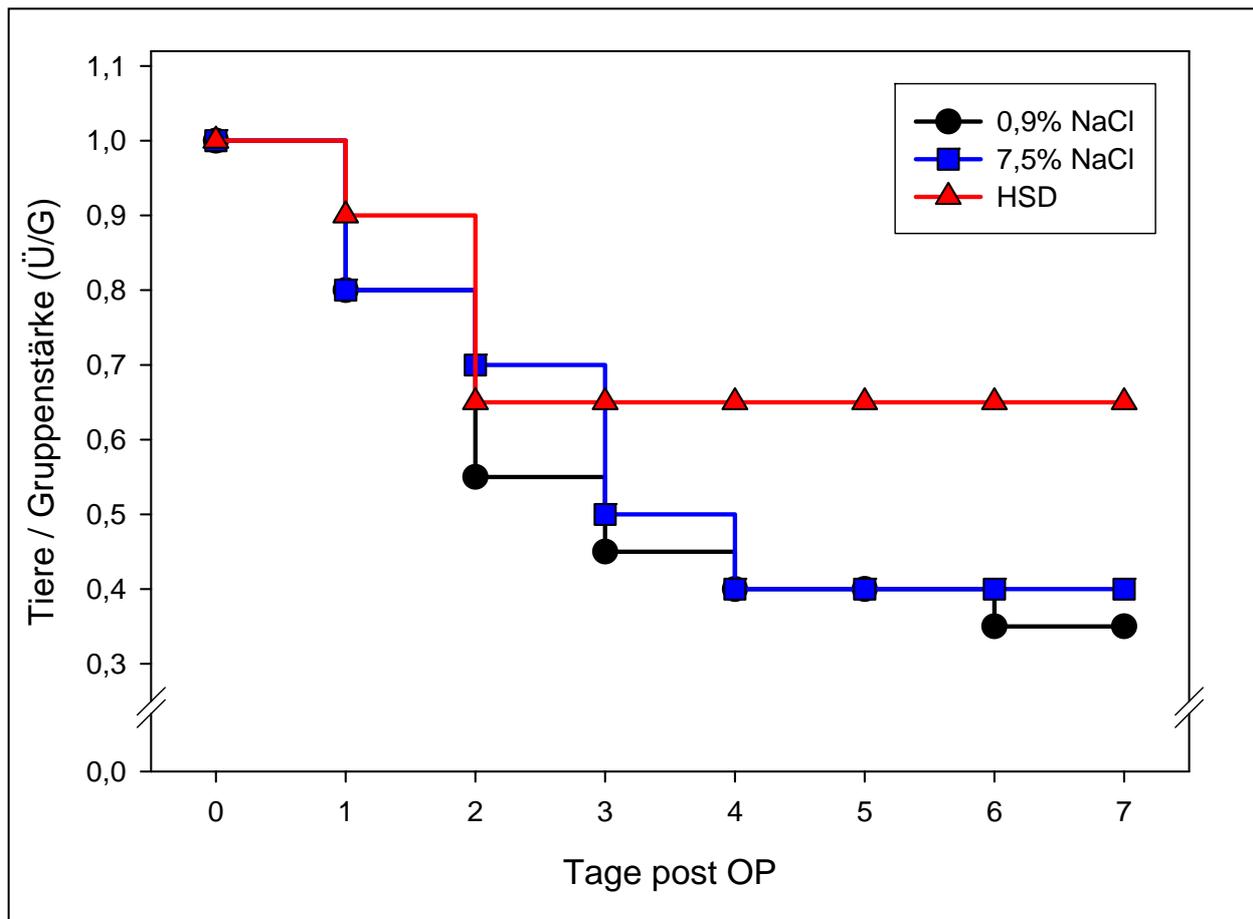


Diagramm C.8: *Kumulierte Überlebensrate* (Kaplan-Meyer-Kurve)

In der Kontrollgruppe mit 0,9% NaCl starben 13 von 20 Ratten = 65%, in der Therapiegruppe mit 7,5% NaCl waren es 12 von 20 Tiere = 60%, und in der HSD-Gruppe verstarben 7 von 20 Ratten = 35% der Tiere innerhalb einer Woche.

Der Anteil der Tiere, welche in den ersten 2 Tagen verstarben, lag bei 28 von 32 Tieren (=87,5%). Die Autopsie zeigte geschwollene, amorphe Gehirne mit ausgeprägter Blutansammlung in den basalen Zisternen. Dieses könnte auf eine zerebrale Genese des Todes hindeuten. Die einzigen systemischen Befunde waren kleine pulmonale intraparenchymale Blutungen. Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,125$) hin zu einer verminderten Letalität der HSD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Diagramm C.8).

4. Funktionelle Erholung

4.1. Neuroscore Typ 1 – „6 Punkte Score“

Die Tiere aller Versuchsgruppen zeigten das Maximum der funktionellen Beeinträchtigung am ersten posthämorrhagischen Tag mit einer stetigen Verbesserung des Scores über den gesamten Beobachtungszeitraum ohne signifikante Unterschiede

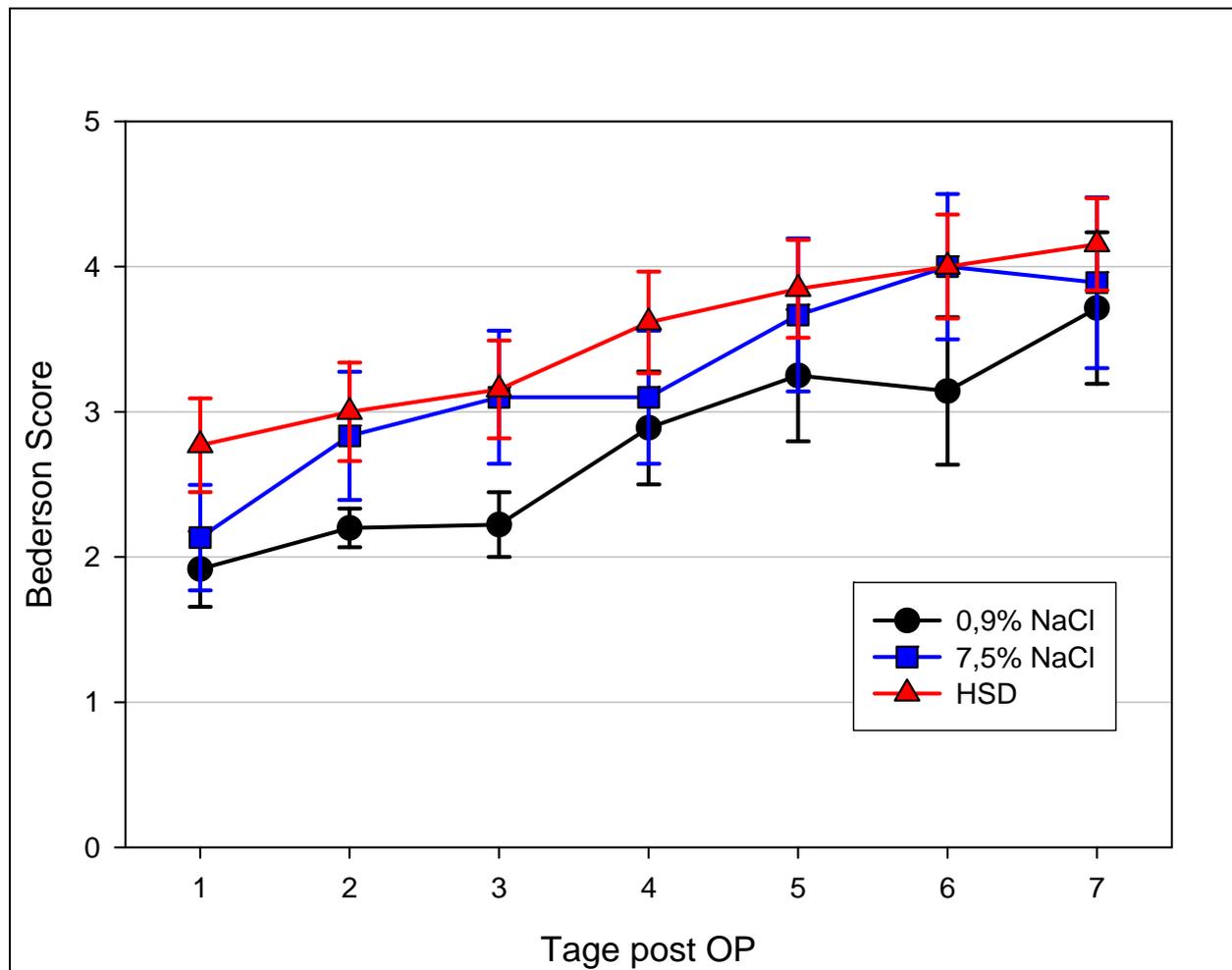


Diagramm C.9: Neuroscore Typ 1 (MW±SEM) [Punkte]

zwischen den Gruppen (Diagramm C.9).

Hinsichtlich möglicher Korrelationen zwischen Neuroscore und Zellzahl der untersuchten Hirnregionen ließ sich lediglich am 4. post SAB Tag eine mäßige Korrelation mit der psf Kleinhirnregion (re: $r=0,451$ / $p=0,03$; li: $r=0,473$ / $p=0,02$), am 6. post SAB-Tag mit der linken psf Kleinhirnregion ($r=0,413$ / $p=0,05$) bzw. rechtsseitigem Caudoputamen ($r=-0,379$ / $p=0,04$) und am 7. post SAB-Tag mit dem rechtsseitigen Caudoputamen ($r=-0,407$ / $p=0,03$) finden.

4.2. Neuroscore Typ 2 – „allgemeiner Score“

Der allgemeine Score zeigte ebenfalls ein Maximum der funktionellen Beeinträchtigung am 1. Tag mit einer kontinuierlichen Verbesserung in allen Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen werden im Verlauf des postoperativen Beobachtungszeitraums geringer. Lediglich am ersten Tag ist der Unterschied zwischen der HSD-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant (Diagramm C.10). Der allgemeine Neuroscore korrelierte mit der linksseitigen pfs Kleinhirnregion am 1.

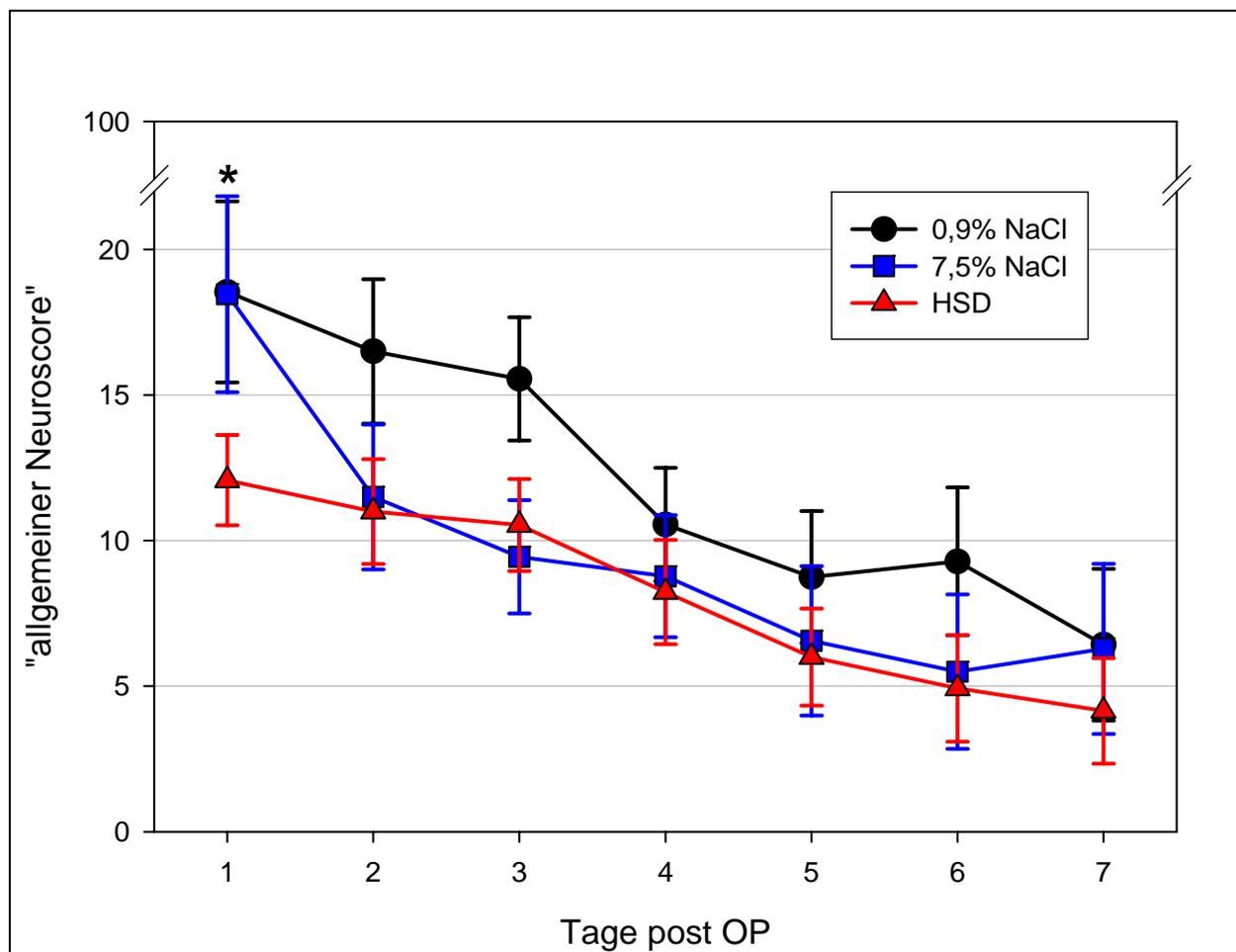


Diagramm C.10: Neuroscore Typ 2 (MW±SEM) [Punkte]

* $p < 0,05$ 0,9% NaCl vs. HSD

($r = -0,433$ / $p = 0,04$), 4. ($r = -0,507$ / $p = 0,02$), 6. ($r = -0,548$ / $p = 0,01$) und 7. ($r = -0,448$ / $p = 0,04$) post SAB-Tag. Zusätzlich zeigte sich am 3. post SAB-Tag mit der linken pfs Kleinhirnregion eine leichte Korrelation mit $r = -0,483$ / $p = 0,02$.

4.3. Balkengang

Der Balkentest zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Schon nach dem 3. Tag erreichten fast alle Ratten die maximale Standzeit von 120s, so daß sich ab diesem Zeitpunkt keinerlei Unterschiede mehr ergaben. Zu keinem Zeitpunkt unterschieden sich die einzelnen Gruppen signifikant voneinander (Diagramm C.11, C.12). Die Zeiten auf dem 2,5 cm Balken korrelierten an den ersten drei Tag mit der rechtsseitigen prf Kleinhirnregion (1: $r=0,667$ / $p=0,00$, 2: $r=0,608$ / $p=0,00$, 3: $r=0,434$ / $p=0,04$). Zusätzlich gab es eine leichte Korrelation mit der linksseitigen CA1-3 Region am 1. ($r=0,503$ / $p=0,01$) und 3. ($r=0,400$ / $p=0,03$) post SAB-Tag.

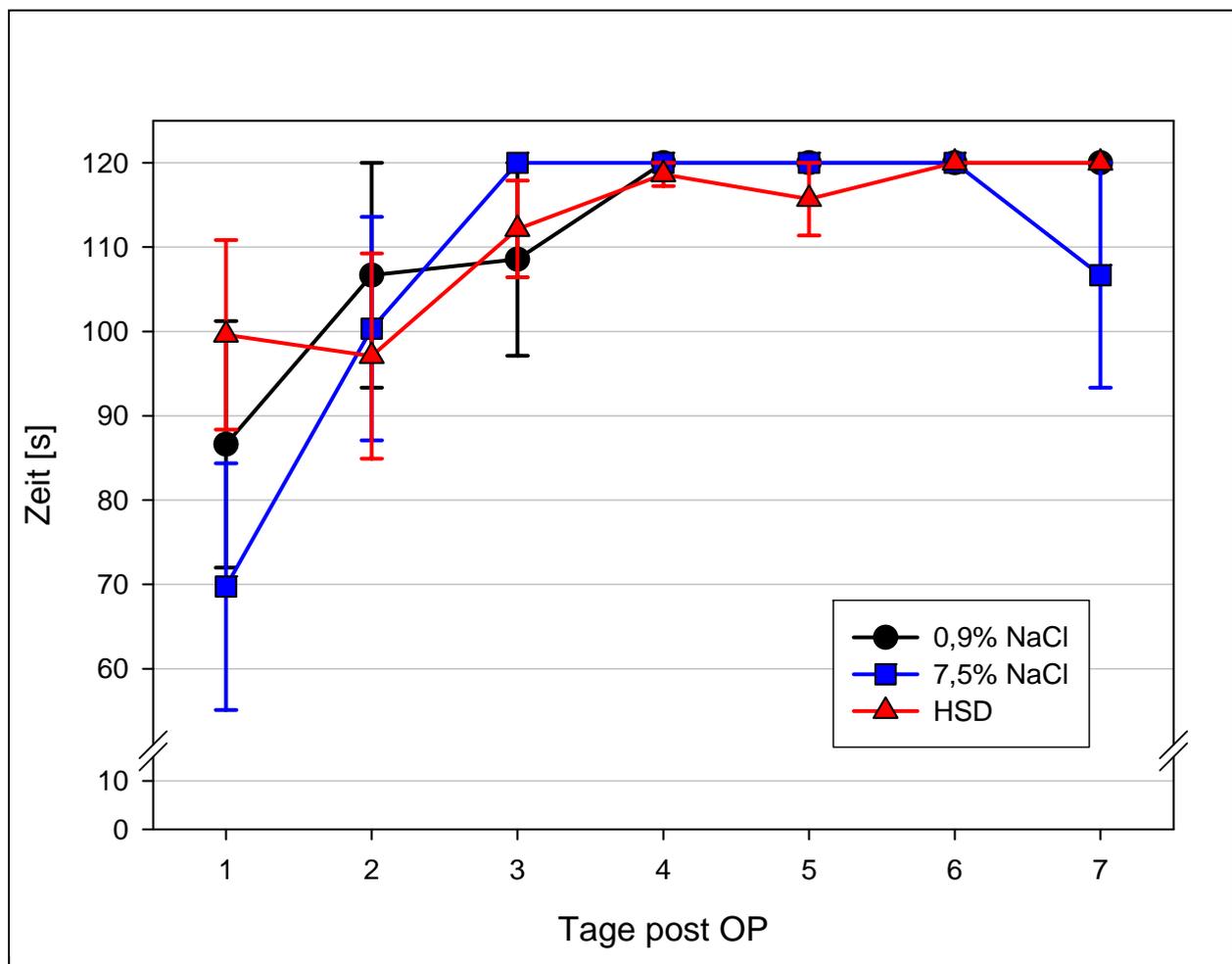


Diagramm C.11: Balkengang - Breite: 1,5cm (MW±SEM) [s]

Die Zeiten auf dem 1,5 cm Balken korrelierten lediglich am ersten Tag post SAB mit der rechtsseitigen prf Kleinhirnregion ($r=0,626$ / $p=0,00$). Zusätzlich gab es am 1. post SAB-Tag eine minimale Korrelation mit der rechtsseitigen M2 Region ($r=0,399$ /

p=0,03) und am 2. post SAB-Tag mit dem Caudoputamen (re: $r=-0,373$ / $p=0,04$, li: $r=-0,404$ / $p=0,03$).

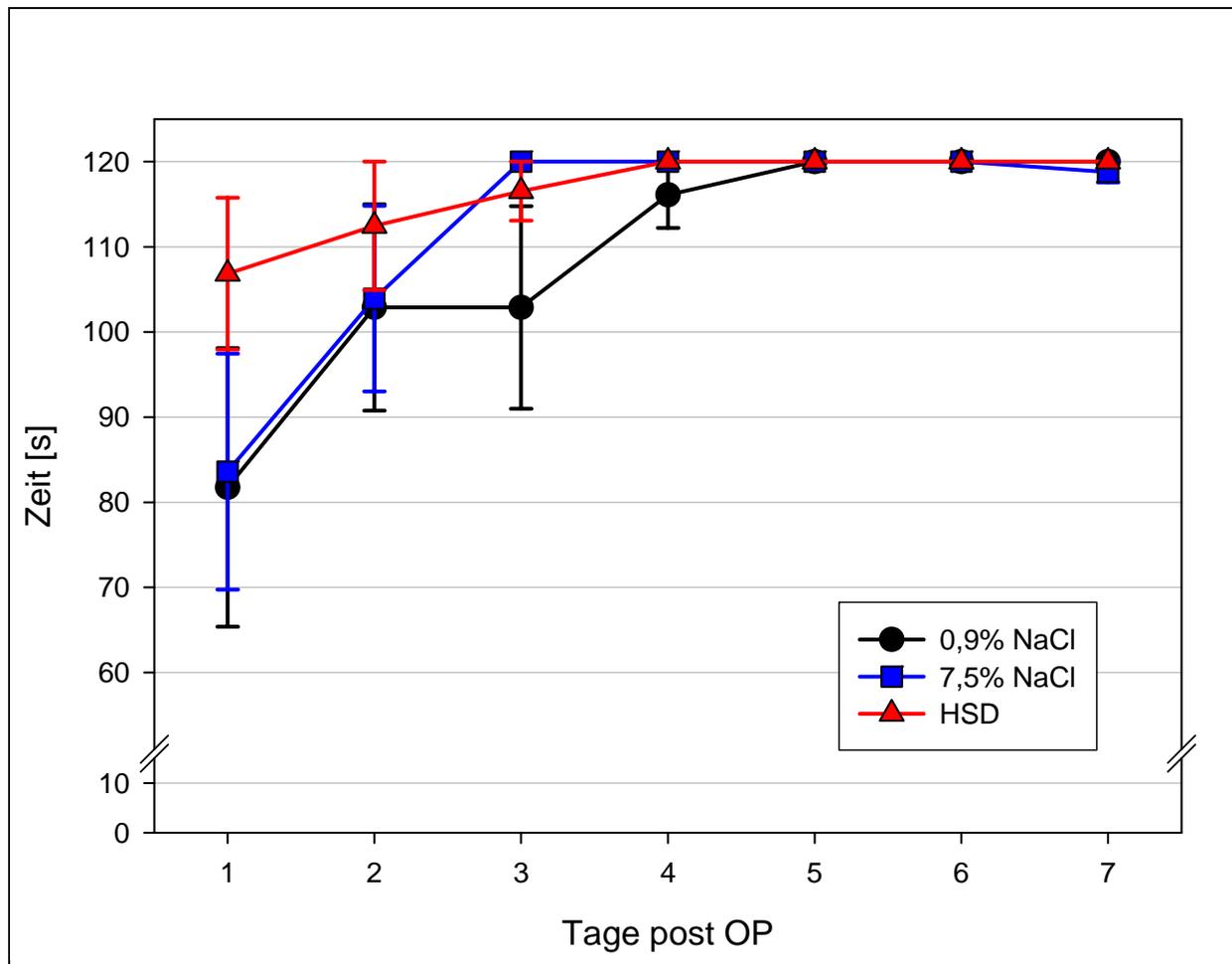


Diagramm C.12: Balkengang – Breite: 2,5cm (MW±SEM) [s]

4.4. Hangetest

Alle Gruppen verbesserten sich wahrend des Beobachtungszeitraums. Zu keinem

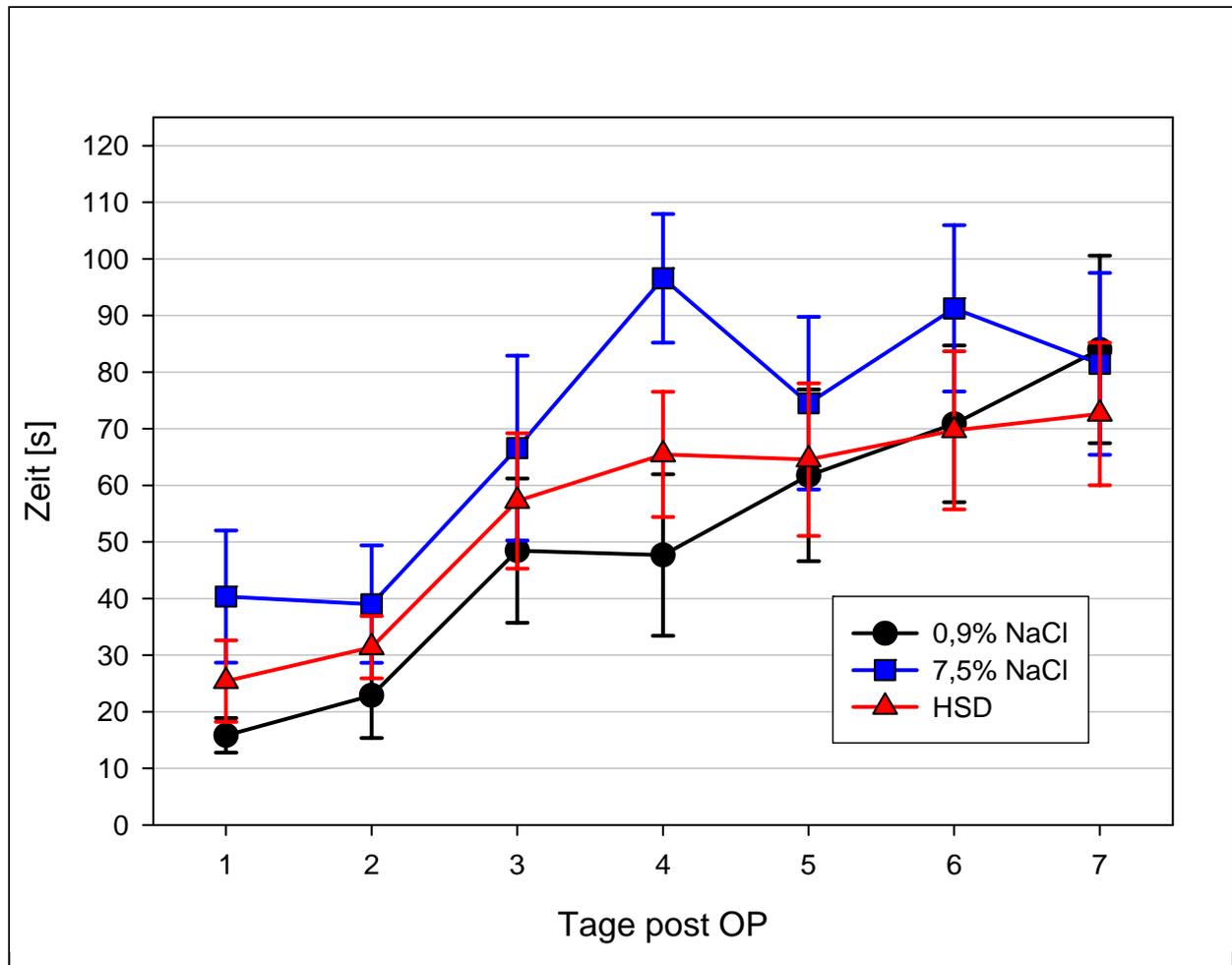


Diagramm C.13: Hangetest (MW±SEM) [s]

Zeitpunkt unterschieden sich die Gruppen signifikant voneinander (Diagramm C.12). Beim Hangetest fand sich lediglich am 7. post SAB-Tag eine Korrelation mit dem rechtsseitigen Caudoputamen ($r=-0,442 / p=0,02$).

4.5. Rotarod

Der Laufradversuch ergab am ersten Tag nach SAB-Induktion keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Auffällig ist, daß die HSD-Gruppe im Gegensatz zu den morphologischen und sonstigen neurologischen Befunden ab ungefähr dem dritten Tag tendenziell eine schlechtere Leistung liefert. Alle Gruppen verbessern sich allmählich bis zum 4. Tag. Danach erfolgt keine Leistungssteigerung mehr. Zu keinem Zeitpunkt

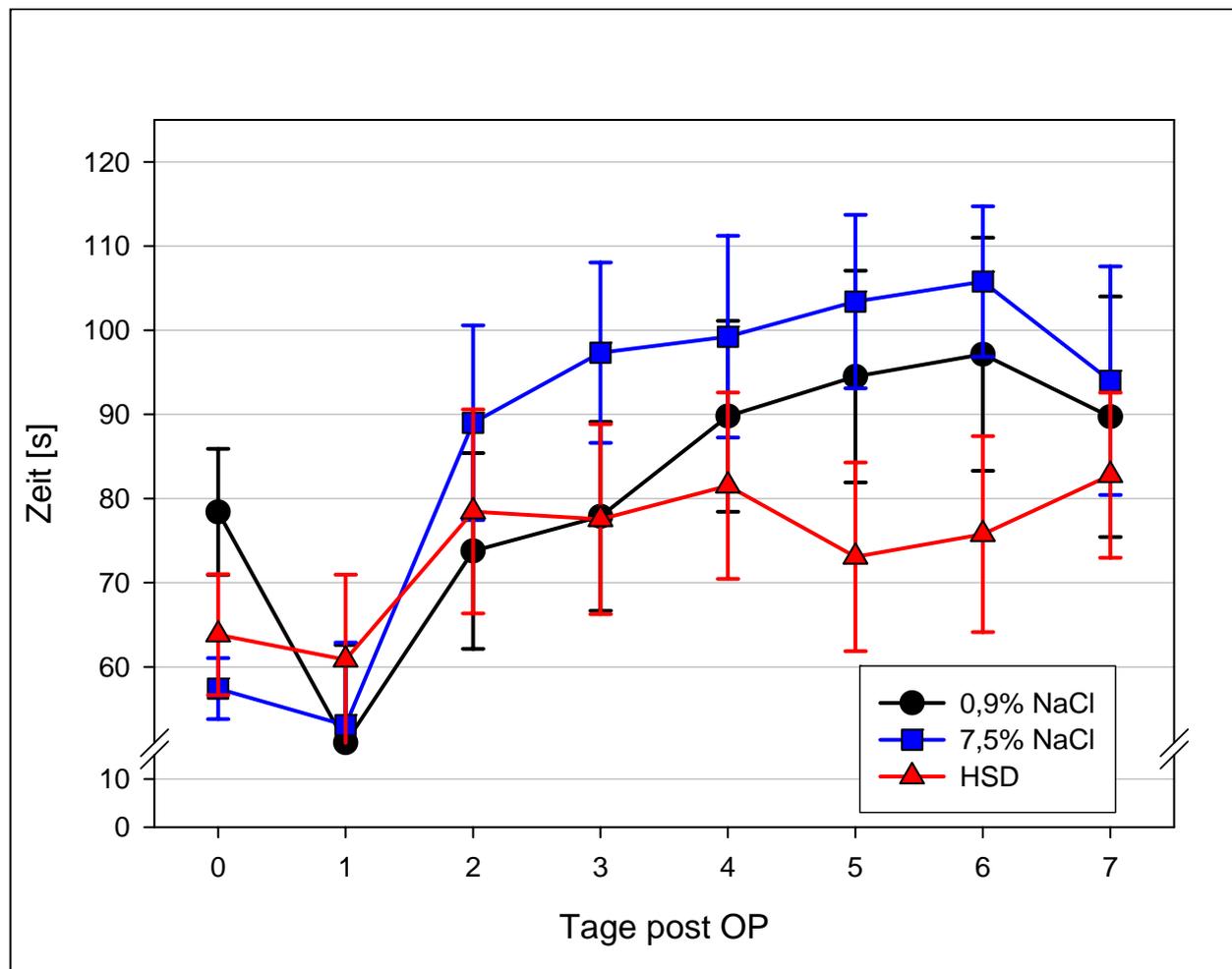


Diagramm C.14: Rotarod (MW \pm SEM) [s]

war der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant (Diagramm C.14).

4.6. Körpergewicht

Die Tiere aller Gruppen zeigten am ersten Tag nach SAB Induktion einen deutlichen Gewichtsverlust (Diagramm C.15). Dieser Gewichtsverlust ist in der HSD-Gruppe gegenüber den anderen beiden Gruppen signifikant geringer. In den nachfolgenden Tagen findet sich dann kein Unterschied mehr zwischen den Therapiegruppen und man sieht eine stetige Zunahme des Körpergewichts. Zu keinem Zeitpunkte korrelierte die Körpergewichtsentwicklung mit dem histologischen Ergebnis.

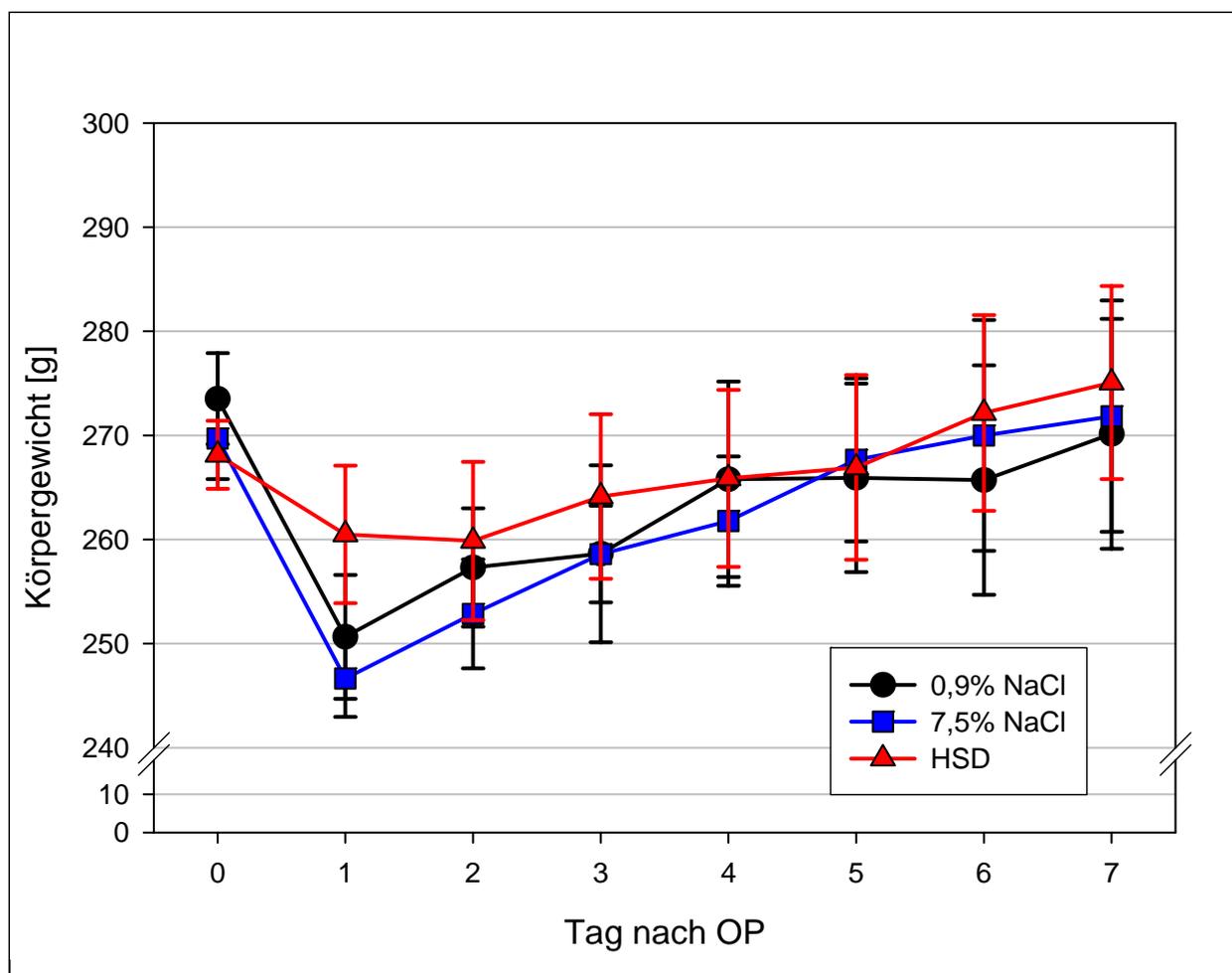


Diagramm C.15: Körpergewicht (MW±SEM) [% vom Ausgangsgewicht]

* $p < 0,05$ 0,9% und 7,5% NaCl vs. HSD

D. Diskussion

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, daß die Gabe der Lösungs-Kombination aus 7,5% NaCl und 6% Dextran 70 (HSD) deutlich die Folgen einer Subarachnoidalblutung (SAB) mindert. Die Anwendung führte zu einer Senkung des intrakraniellen Drucks, Verbesserung der neurologischen Erholung und Verringerung des Hirnparenchymschadens nach experimenteller SAB bei Ratten.

Die Applikation von HSD stellt deshalb einen viel versprechenden Ansatz in der Akuttherapie von Patienten mit Subarachnoidalblutung dar.

1. Methodik

1.1. Modell der Subarachnoidalblutung

Um die Pathophysiologie der Subarachnoidalblutung untersuchen zu können, sollten Tiermodelle folgende Kriterien⁹¹ erfüllen:

- 1.) Blutungsdynamik und Hämatomverteilung sollten denen einer Subarachnoidalblutung, z.B. aus einem zerebralen Aneurysma beim Menschen entsprechen.
- 2.) Das Modell sollte reproduzierbare pathophysiologische und morphologische Veränderungen hervorrufen.
- 3.) Es sollte eine „akzeptable“ Letalität haben.
- 4.) Das Modell sollte sowohl die Untersuchung der frühen, als auch der späten Veränderungen nach SAB erlauben.

Das erste bekannte Tiermodell an der Ratte wurde 1979 von Barry et al. beschrieben⁴. Nach Punktion der A. basilaris über den Clivus konnte der Vasospasmus durch direkte Beobachtung bewertet werden. In den folgenden Jahren wurden verschiedene andere Modelle entwickelt, die sich in 3 Gruppen einteilen lassen:

- 1.) Punktion einer Arterie (A. basilaris⁴ oder der A. carotis interna^{5;118}) mit Blutung in die unmittelbare Umgebung;
- 2.) Chirurgische Darstellung eines extrakraniellen Gefäßes und dessen Exposition in autologem Blut;

3.) Injektion von autologem Blut in den Subarachnoidalraum entweder mittels druckgesteuerter Injektion in den perichiasmalen Subarachnoidalraum^{58;91;128}, als einmalige Injektion mit beliebigem Druck und definiertem Blutvolumen in die Cisterna magna^{18;66;71;93;106} oder Cisterna chiasmatica⁸⁹, oder als Doppel-Injektions-Modell mit einer zweimaligen autologen Blutinjektion in die Cisterna magna^{74;110} nach 48 Stunden.

Für unsere Studie wählten wir das endovaskuläre Fadenmodell, welches die akuten Folgen einer SAB – ICP-Anstieg und CBF-Abfall – am adäquatesten abbildet. Die hohe Letalität von 30-50%^{5;101} entspricht der beim Menschen^{10;52}. Im Gegensatz dazu kommt es zum Beispiel bei den Injektionsmodellen zu keinem Gefäßschaden. Die Mortalität ist bei ähnlicher Blutverteilung in den basalen Cisternen mit ca. 25% bei druckgesteuerter Injektion und nahezu 0% bei volumengesteuerter Injektion deutlich geringer. Die zerebrale Durchblutung erholt sich bei diesen Modellen meist innerhalb von 15 Minuten.

Allerdings beinhaltet das Fadenperforationsmodell auch einige potentielle Fehlerquellen wie (1) scharfe Fadenspitzen, durch welche eine Perforation schon in anderen Gefäßabschnitten hervorgerufen werden kann, (2) ein verzögertes Zurückziehen des Fadens mit der Folge einer verzögerten zweiten Blutung und (3) die Gefahr eines starken Blutverlustes bei Entfernung des Fadens nach Induktion der Blutung.

Durch einige Modifikationen am Modell war es uns möglich, die Komplikationsrate zu senken und ein zuverlässiges Monitoring der Blutungsinduktion zu gewährleisten: Als Filament verwendeten wir 2,5 cm lange 3/0 Prolene Fäden, welche unter mikroskopischer Sicht orthogonal in Verlaufsrichtung abgestumpft wurden. Umgehend nach Induktion der Blutung wurde der Faden komplett aus der A. carotis interna entfernt, um eine ungehinderte sofortige Blutung zu erlauben. Der Zeitpunkt der Gefäßperforation wurde sowohl über eine bilaterale Messung der Hirndurchblutung, als auch über Hirndruckmessung verifiziert.

1.2. Tierstamm

Als Tierstamm verwendeten wir Sprague-Dawley (SD) Ratten. Bei diesen Ratten ist

eine hypersensitive Reaktion auf Dextran bekannt. Die Reaktion beruht auf einer Histaminausschüttung aus Mastzellen, auf welchen sich oberflächlich gebundene IgE Antikörper gegen Dextran-Epitope befinden¹²². Dies führt über eine periphere Vasodilatation zu einem Abfall des Blutdrucks und zu einer Verringerung des peripheren Widerstandes²⁶. Die Ausprägung der Überempfindlichkeit unterscheidet sich je nach Rattenstamm. Der Blutdruckabfall wurde in Kauf genommen und damit eine Aggravierung des Modells akzeptiert. Von der Sensitivität gegenüber Dextran sollen hypertensive und native Wistar Stämme besonders betroffen sein; SD-Ratten sollen eine geringere bzw. keine Reaktion auf Dextran zeigen¹²².

1.3. Laserdopplerfluxmetrie

Die Laser-Doppler Fluxmetrie misst die relative Durchblutung im Gewebe mit Hilfe des Doppler-Effekts, d.h. über eine Frequenzänderung von Laserlicht der Wellenlänge 820 nm durch vorüberbewegende Erythrozyten. Der Laser-Doppler Flow wird aus dem Produkt der Konzentration der Erythrozyten im gemessenen Gewebeareal und der Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten errechnet²⁸. Die Messung der Hirndurchblutung mittels Laser-Doppler Flowmetrie liefert im Gegensatz zu Bestimmungen durch radioaktive Mikrosphären, Autoradiographie oder Clearance-Methoden keine absoluten Werte, sondern zeigt relative Änderungen in einem kleinen Gewebevolumen von ca. 1 mm³^{19;31} an. Die Vorteile der Laser-Doppler Flowmetrie liegen in der kontinuierlichen Aufzeichnung der Änderungen der Durchblutung. Die hohe zeitliche Auflösung (1 Hz) ermöglicht eine rasche Beurteilung des Durchblutungsabfalls nach Induktion der Blutung und deren Erholung im weiteren Verlauf.

Am Gehirn konnte unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eine gute Korrelation der LDF-Werte mit Durchblutungswerten erhoben mittels radioaktiver Mikrosphären²⁵, Wasserstoff-Clearance³⁸ und Autoradiographie¹⁹ nachgewiesen werden.

2. Intraoperative Daten

2.1. ICP

Die Anwendung von HSD führt sofort zu einer Reduktion des intrakraniellen Drucks (ICP). Unter Therapie mit 7,5% NaCl, allein oder in Kombination mit Dextran kam es zu einem sofortigen ICP-Abfall von ~30 mmHg auf Werte unter ~20mmHg. Demgegenüber blieb der ICP bei den unbehandelten Tieren über den gesamten operativen Beobachtungszeitraum weitgehend unverändert bei Werten um 30 mmHg in einem deutlich pathologischen Bereich. Allerdings zeigten die beiden Testlösungen Wirksamkeitsunterschiede: So blieb der ICP bei der HSD-Lösung während des gesamten Beobachtungszeitraums signifikant erniedrigt, während der ICP bei der reinen hypertonen Kochsalz-Lösung allmählich wieder anstieg und sich am Schluß nicht mehr signifikant von der Kontrollgruppe unterschied.

Wesentliche Gründe für den plötzlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks nach SAB sind die raumfordernde Wirkung des Hämatoms und eine akute Vasoparalyse. Daraus resultiert ein Anstieg des intrakraniellen Blutvolumens³⁶ und die schnelle Entwicklung eines Hirnödems^{11;49;64} als Ergebnis des Zusammenbruchs der zerebralen Autoregulation^{36;94;125} und der Blut-Hirn-Schranke^{21;95}. Claassen zeigte 2002¹¹, daß das globale Hirnödem einen unabhängigen Risikofaktor für Sterblichkeit und schlechtes neurologisches Outcome darstellt. An 34 von 54 kurz nach SAB verstorbenen Patienten in einer neuropathologischen Studie von Neil-Dwyer fanden sich ein diffuses Hirnödem mit geschwollenen Neuronen und Endothelzellen⁸⁵.

Unter hypertonen Lösungen versteht man im Allgemeinen kristalloide Lösungen, die eine hohe Konzentration an Natrium, Glukose oder Mannitol enthalten. Nach Infusion führen diese Lösungen zu einer sofortigen Erhöhung der Plasmaosmolarität. Es findet umgehend eine Wiederherstellung des Gleichgewichts durch Wasserverschiebung von extravasal nach intravasal statt. Die Verschiebung extravasaler (intrazellulärer und parenchymatöser) Flüssigkeit reduziert das Hirnödem. Folge ist eine intrakranielle Druckentlastung, welche durch Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks eine bessere zerebrale Durchblutung (siehe Diagramm D.1) bewirkt.

Um die Wirkdauer von hypertonen Kochsalzlösungen zu verlängern, wurde als kolloidale Komponente Dextran oder Hydroxyethylstärke (HAES) beigefügt. Da diese

Kolloide das Gefäßbett nicht schnell verlassen können⁶², soll durch die kolloidale Wirkung das mobilisierte Wasser länger im Gefäßbett verbleiben und dadurch die Wirkung auf den Blutkreislauf verlängert werden. Der ICP-senkende Effekt von hypertoner Kochsalzlösung wurde bisher vorwiegend in Modellen des Schädelhirntraumas gezeigt^{8;55}. Eine Kombination mit 10% Dextran 60 und 20% Mannitol senkte den ICP bei einmaliger Anwendung vergleichbar effektiv. Bei wiederholter Gabe war der Effekt hypertoner 7,2% NaCl-Lösung + 10% Dextran 60 auf den zerebralen Perfusiondruck (CPP) dem von 20% Mannitol überlegen⁸. Die Infusion einer Kombinationslösung mit Dextran 60 bewirkte keine verstärkte Blut-Hirnschrankenstörung nach Reperfusion bei globaler zerebraler Ischämie⁵⁵. Bei Patienten mit auch unter

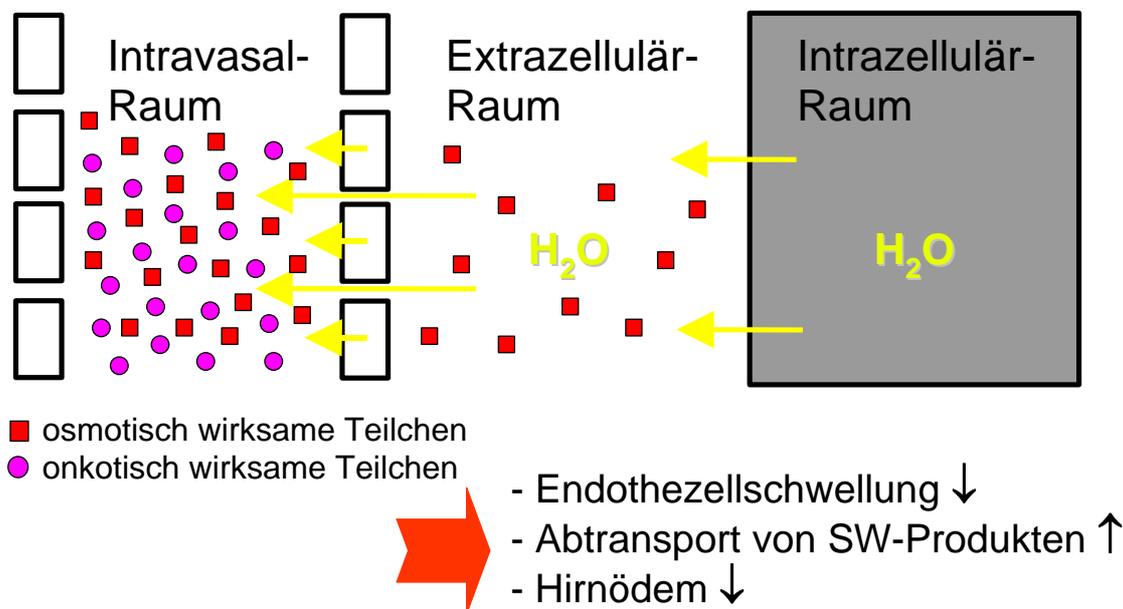


Diagramm D.1: Wirkungsmechanismus hyperton-hyperonkotischer Lösungen

Mannitol und Barbiturat-Narkose therapieresistenter Hirndruckerhöhung, zeigte die Gabe von 7,5% NaCl (2 ml/kg KG) selbst nach wiederholter Anwendung eine effektive hirndrucksenkende Wirkung⁴⁵.

2.2. CBF, MAP und CPP

Nach der SAB-Induktion kam es umgehend zu einem beidseitigen Abfall der regionalen Hirndurchblutung. Dieser initiale Abfall erholt sich innerhalb von 30 min auf Werte von ~50-60% des Ausgangsniveaus.

Die Infusion von 7,5% NaCl Lösung führte zu einer 20 minütigen signifikanten Erhöhung der zerebralen Durchblutung. Kontralateral blieb die Durchblutung konstant. In der HSD-Gruppe sieht man nach Infusion einen kurzen Anstieg der zerebralen Durchblutung, dieser Effekt wird jedoch rasch nivelliert und die Durchblutung geht auf das Niveau der Kontrollgruppe zurück. Auf der kontralateralen Seite unterscheidet sich die Durchblutung der Kontroll- und HSD-Gruppe nicht.

Eine Ursache für die fehlende Verbesserung der Durchblutung in der HSD-Gruppe findet sich im Blutdruckverlauf. Der Blutdruck fällt nach Infusion der beiden Therapielösungen initial für ca. 5 min ab, erholt sich aber in der 7,5% NaCl-Gruppe sofort wieder. Durch die anaphylaktische Reaktion auf Dextran fällt in der HSD-Gruppe der Blutdruck aber für ungefähr 20 min weiter ab, erholt sich dann wieder, geht aber nicht mehr auf Ausgangsniveau zurück. Der CPP als Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck und intrakraniellm Druck bricht dementsprechend kurz nach HSD-Infusion signifikant (6 min bis 24 min nach Infusionsbeginn) von ~65mmHg auf ~45mmHg ein. Danach unterscheiden sich die drei Gruppen nicht mehr voneinander.

2.3. Weitere physiologische Parameter

Da aus tierexperimentellen Studien bekannt ist, daß die Reduktion der Körpertemperatur durch Kühlung eine neuroprotektive Wirkung hat^{104;113}, wurde die Körper- und Kopftemperatur während der Operation in genauen Grenzen gehalten. Die Ergebnisse zeigen, daß die Kontrolle über einen Rückkopplungskreislauf aus Meßsonde und Heizmatte bzw. Heizlampe zu stabilen physiologischen Werten geführt hat. Zu keinem Zeitpunkt unterscheiden sich die drei Therapiegruppen.

Die Kontrolle der zerebralen Durchblutung über die Vasomotorik wird maßgeblich von der Konzentration an Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut beeinflusst. Im Sinne der Autoregulation der Durchblutung des Gehirns führt beispielsweise die Reduktion des pCO₂ zu einer zerebralen Vasokonstriktion. Um die Blutgase bei allen Tieren zu kontrollieren, wurden die Ratten intubiert und druckgesteuert ventiliert. Dabei wurden vor SAB-Induktion optimale Blutgase angestrebt und durch dreimalige Blutgas-

kontrollen 30, 60 und 90 min nach SAB verifiziert. Die SAB-Induktion führte in der Kontroll-Gruppe zu einer leichten Erhöhung des pCO₂ und leichten Senkung des pO₂. Die Ursachen könnten in einem gestörten Blutgasaustausch in der Lunge im Sinne eines neurogenen Lungenödems²⁷ liegen.

Der pO₂-Wert unterscheidet sich lediglich 62 min nach SAB zwischen HSD und den beiden anderen Gruppen. Nach SAB-Induktion sind die pCO₂-Werte der HSD-Gruppe signifikant verbessert gegenüber der Kontrolle und bei den ersten zwei Messungen nach SAB gegenüber der 7,5% NaCl-Gruppe. Als Erklärung kommt in Betracht, daß die HSD-Lösung zu einer Verbesserung des Gasaustauschs in der Lunge als Folge einer Hemmung der Ausbildung eines neurogenen Lungenödems führt.

3. Neurologische Erholung

Um ein breites Spektrum neurologischer Parameter zu erfassen, wurden täglich fünf Tests mit unterschiedlichem Schwerpunkt angewandt und zusätzlich das Körpergewicht gemessen.

3.1. Neuroscore Typ 1 - „6 Punkte Score“

In vielen in-vivo Studien zerebraler Schädigungen unter Verwendung von Ratten, insbesondere nach fokaler zerebraler Ischämie, wird der von Bederson et al.⁷ erstmalig beschriebene 6 Punkte Test verwendet. Mehrfach modifiziert konnte in verschiedenen Arbeit gezeigt werden, daß dieser Neuroscore mit den Graden morphologischer Schäden korreliert¹²⁷. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei ischämischen Schlaganfallmodellen konnten wir in unseren Versuchen keine Korrelation mit dem hirnmorphologischen Schaden finden. Im Intergruppenvergleich zeigte sich kein Unterschied zwischen den Therapieformen. Zusammenfassend scheint sich dieser Test nicht zur Detektion von neurologischen Unterschieden bei globalen hirnmorphologischen Schäden wie nach einer SAB zu eignen.

3.2. Neuroscore Typ 2 - „allgemeiner Score“

Ziel dieses Tests ist die umfassende Erhebung des neurologischen Zustands der Ratten⁵⁴. Untersucht und mit einem Punktesystem bewertet werden Vigilanz bzw. Aufmerksamkeit, Hirnnerven, Motorik, Sensibilität und Koordination.

In diesem Test zeigt die HSD-Gruppe am ersten postoperativen Tag einen signifikant besseren Punktwert als die Vergleichsgruppen. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums verbessern sich alle Tiere, so daß ab dem 2. postoperativen Tag keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen feststellbar sind. Auch im Hinblick auf funktionelle Erholung und Gewichtszunahme konnte ein positiver Effekt der SVR bei Gabe von hypertoner Kochsalzlösung in Kombination mit Dextran beobachtet werden. Da aber nur die überlebenden Tiere getestet werden konnten und mehr Tiere mit schwerem Defizit in Gruppe I und II in den ersten Tagen sterben, könnten dadurch weitere signifikante Unterschiede zu späteren Zeitpunkten eliminiert worden sein.

Dieser Neuroscore korreliert nur gering an den Tagen 1, 4, 6 und 7 post OP mit der Neuronenzahl der kontralateralen psf Kleinhirnregion ($r \approx 0,5$). Mit der Neuronenzahl in der prf Kleinhirnregion findet sich lediglich am 3. Tag eine schwache Korrelation mit den Neuroscore-Werten. Mit den Werten der anderen untersuchten Hirnregionen korrelieren die Neuroscore Daten zu keinem Zeitpunkt. Der „allgemeine Neuroscore“ läßt deshalb keine Rückschlüsse auf das Ausmaß des Hirnparenchymschadens zu.

3.3. Balkengang

In der Literatur werden zahlreiche Varianten dieses Testverfahrens hinsichtlich Balkendurchmesser, Länge und Form des Balkens und Bewertung der Leistung der Tiere beschrieben. Oft wird eine deskriptive Skalierung der Balanceleistung verwendet, häufig auch die Zeit gemessen, die sich das Tier auf dem Balken hält. In verschiedenen Tiermodellen der fokalen und globalen Ischämie, Kortex-Ablation und SAB³³ waren Leistungsunterschiede meßbar gewesen.

In diesem Test unterscheidet sich die Leistung der Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Die Ergebnisse korrelieren nicht mit dem Parenchymschaden der untersuchten Hirnregionen. Fast alle Tiere der drei Therapiegruppen errei-

chen innerhalb von 3 Tagen nach SAB die maximale Testzeit von 120 Sekunden auf dem Balken.

Zusammenfassend ist dieser Test nicht sensitiv genug, um mögliche morphologische Schäden vorherzusagen bzw. Unterschiede durch die Therapien zu detektieren.

3.4 Hängttest

Mit diesem Test wird die Kraft und Koordination der vorderen Extremitäten gemessen. Obwohl dieser Test wichtige Aspekte der Motorik untersucht, war der Test nicht sensitiv genug, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu detektieren. Lediglich am 7. postoperativen Tag korrelieren die Scores schwach ($r=0,4$) mit der Neuronenzahl im rechtsseitigen Caudoputamen.

Verschiedene Faktoren wie die beidseitige große kortikale Repräsentation der Vorderpfoten und zusätzliche kortikale Repräsentationsareale für das sensitive Empfinden der Vorderbeine sind wahrscheinlich für die geringe Sensitivität des Tests verantwortlich⁸⁴.

Ein weiteres Problem bei diesem Test ist die Motivation der Ratten. Unabhängig von der Schwere der neurologischen Ausfälle ließen sich die Ratten mit zunehmender Beobachtungsdauer ohne offensichtliche Entkräftung oder fokale Lähmung einer Extremität häufiger fallen.

Tests, die nicht nur Kraft, sondern auch Greiffertigkeit testen, wie der Pfoten-Greiftest (oder Treppenstufentest)^{35;79} sind eventuell sensitiver für die Überprüfung der Funktion der vorderen Extremität.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Hängttest sich nicht für die Untersuchung der neurologischen Ausfälle nach experimenteller SAB in der Ratte eignet.

3.5 Laufrad

Für diesen Test gibt es eine große Anzahl verschiedener Geräte mit Unterschieden im Durchmesser des Laufrads (3-9 cm), Beschaffenheit der Lauffläche (Materialien, Abstände der Laufbalken, etc.) und in der Umdrehungszahl bzw. Beschleunigung des

Laufrades. Die verschiedenen Testverfahren unterscheiden sich hinsichtlich des durchgeführten Vortrainings, sowie Häufigkeit und Dauer der Tests. Da die genauen Untersuchungsmodalitäten häufig nicht beschrieben werden, ist ein Vergleich zwischen den publizierten Arbeiten oft nicht möglich.

Mit diesem Test kann in unserer Studie kein Unterschied zwischen den Gruppen detektiert werden. Die Laufzeit korreliert zu keinem Zeitpunkt mit einer untersuchten Hirnregion. Alle Gruppen verbesserten ihre Leistung bis zum 4. Beobachtungstag. Danach fand keine Steigerung der Leistung mehr statt. Der induzierte Hirnschaden im Motorkortex ist offensichtlich so klein, daß sich keine Unterschiede in der Laufleistung zeigen. Auch dieser Test scheint für die Therapieevaluation nach experimenteller SAB nicht geeignet.

3.6 Körpergewicht

Als allgemeiner Indikator für das Wohlbefinden der Tiere kann die Entwicklung des Körpergewichts herangezogen werden. Im Verlauf der sieben Beobachtungstage zeigt die HSD-Gruppe einen signifikant geringeren postoperativen Gewichtsverlust im Vergleich zu den anderen Gruppen. Die Gewichtsentwicklung korrelierte jedoch zu keinem Zeitpunkt mit dem morphologischen Schaden oder den Neuroscores. Es scheint, daß unabhängig vom individuellen neurologischen und hirmorphologischen Zustand das Allgemeinbefinden der Tiere nach HSD-Therapie besser als in den Vergleichsgruppen ist, welches sich in einer schnelleren Normalisierung von Freßverhalten und Stoffwechsel niederschlägt.

4. Letalität

Die von uns beobachtete Letalität der Kontroll-Gruppe in Höhe von 65% innerhalb 7 Tagen entspricht der anderer Arbeitsgruppen^{5;91;101}. Vergleichbar mit dem Verlauf beim Menschen verstarben die meisten Tiere (87%) innerhalb der ersten zwei Tage nach SAB. Auch wenn die Therapie mit 7,5% NaCl-Lösung eine signifikante Senkung des Hirndrucks bewirkte, so war die Sterblichkeit unter dem verwendeten Therapieschema mit 60% nahezu identisch mit der Kontroll-Gruppe. Demgegenüber war die Letalität der HSD-Therapiegruppe mit 35% deutlich niedriger. Der Unterschied war aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Im Gegensatz zur alleinigen Gabe von reiner hypertoner Lösung mit kurzer Wirkungsdauer, bewirkt die zusätzliche Dextran-Gabe eine Wirkungsverlängerung bis ca. 24 Stunden nach Infusion. Die SAB verursacht eine Aktivierung von Leukozyten, welche wahrscheinlich zu einem Verschuß der Kapillaren und über die resultierende Ischämie zu einem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke führt¹²⁶. Schon geringe Mengen Dextran bewirken eine Reduktion des Reperfusionsschadens nach Schock und eine Reduktion mikrozirkulatorischer low bzw. no-flow Zustände^{107;108}. Nolte et al.⁸⁶ zeigten eine signifikante Verringerung adhärenter Leukozyten in den postkapillären Venulen 24 Stunden nach Bolusinjektion von 7,2% NaCl + 10% Dextran 60 Lösung nach Ischämie-Reperfusion in der Hamster Rückenhautkammer. Diese Lösung verhinderte effektiv die Durchlässigkeit für Makromoleküle und verringerte die Schwellung der kapillären Endothelzellen. Hypertone Lösung alleine reduzierte signifikant weniger die postischämische Leukozyten-Endothel Interaktion und deren Folgen. Es erscheint denkbar, daß eine wiederholte Gabe nach 24 Stunden die Wirkung verstärkt und somit die Sterblichkeit weiter reduziert haben würde.

5. Histologie

Um den morphologischen Schaden zu beurteilen wurden verschiedene Hirnregionen der 7 Tage überlebenden Tiere im Stromgebiet der A. cerebri anterior (Motorkortex: M1), A. cerebri media (Motorkortex: M2, Caudoputamen, Hippokampus: CA1-3) und A. cerebri posterior (Zerebellum: psf+prf Region) verblindet untersucht. In nahezu allen untersuchten Regionen finden sich signifikante Unterschiede der Neuronenzahl zwischen Kontroll- und HSD-Therapiegruppe, in Teilarealen auch zwischen der Kontrollgruppe und der Therapiegruppe mit reiner hypertoner Kochsalzlösung. Die nahezu globale Neuronenzahlverringering in der Kontrollgruppe deutet auf eine globale zerebrale Ischämie hin, die durch die hirndrucksenkende und hirnödemreduzierende Therapie mit hypertone-hyperonkotischen Lösungen verringert wird.

6. Klinische Beurteilung des Ergebnisses

Zur Zeit existieren nur wenige therapeutische Ansätze frühzeitig in die Pathomechanismen der Subarachnoidal-Blutung einzugreifen, um das Überleben zu verbessern, und die Zahl bleibender neurologischer Defizite zu verringern.

Die Therapie besteht vorwiegend aus

- 1.) Stabilisierung der kardio-pulmonalen Situation und Analgosedierung
- 2.) Hirndruck-Kontrolle mit Hilfe einer Parenchymsonde oder externer Ventrikeldrainage
- 3.) konservative Hirndrucktherapie zum Beispiel mit Hyperventilation, Barbituratnarkose und Mannitolgabe oder operative Druckentlastung mit Hilfe einer Kraniotomie
- 4.) Kontrolle der Blutflußgeschwindigkeit (mittels Ultraschall-Doppleruntersuchung) zur Frühdiagnose eines Vasospasmus
- 5.) Medikamentöser Vasospasmusprävention mit Nimodipin und Kortikosteroiden.

Für die zerebrale Makro- und Mikrozirkulation, welche posthämorrhagisch besonders betroffen ist, gibt es zurzeit keine spezifische Therapiemöglichkeit. Die gestörte Au-

toregulation wird meist durch Anpassung des systemischen Blutdrucks auf ein mittleres bis hoch-normales Niveau, insbesondere nach schweren Blutungen ohne Möglichkeit der Ausschaltung des zugrunde liegenden Aneurysmas, und durch stabilisierende Maßnahmen am Patienten behandelt. Diese Strategie birgt jedoch die erhöhte Gefahr einer Nachblutung. In dieser frühen Phase nach SAB, wenn die akut lebensbedrohlichen Folgen der Blutung im Vordergrund stehen, bietet sich die Anwendung der SVR an. Klinische Erfahrungen mit der SVR nach hämorrhagischem Schock zeigen, daß ein schneller hämodynamischer Effekt in Kombination mit tolerablen Nebenwirkungen erreicht werden kann. Dieses führte schließlich 1999 zur klinischen Zulassung der Kombination aus 7,5% NaCl- und 6% Dextran 70-Lösung („RescueFlow™“) in acht europäischen Ländern. Zusätzlich wird eine Volumenwirkung, eine Erhöhung der kardialen Auswurfleistung und eine Verringerung des peripheren Widerstandes erreicht⁶². Wichtig ist, daß es unter dieser Therapie zu keiner erhöhten Inzidenz einer Nachblutung nach Schädelhirntrauma kam¹⁷ – in unseren Experimenten konnten wir in keinem Fall nach SVR Gabe einen erneuten Anstieg des ICPs bzw. Abfall des CBFs als Zeichen einer Nachblutung beobachten.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß durch frühzeitige Infusion von hypertonen/hyperonkotischen Lösungen wie zum Beispiel einer Kombinationslösung aus 7,5% NaCl mit 6% Dextran 70 über eine frühzeitige Hirndrucksenkung und Verringerung des Hirnödems eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann.

E. Zusammenfassung

Die frühzeitige i.v. Infusion von hypertonen Lösungen 30 min nach Subarachnoidalblutung führt zu einer raschen und anhaltenden Reduktion des intrakraniellen Drucks. Die Wirkung wird durch Zusatz einer kolloidalen Komponente (Dextran 70, HSD) verlängert – die Versuchstiere zeigten im Vergleich zur alleinigen Therapie mit 7,5% NaCl oder zur Gabe von isotoner Kochsalzlösung eine im Trend verringerte Letalität, geringere hirmorphologische Schäden und eine verbesserte neurologische Erholung.

In dieser Studie wird erstmalig die frühzeitige Anwendung von HSD nach SAB getestet. Die bereits vorhandene klinische Zulassung der Kombination von 7,5% NaCl mit 6% Dextran 70 als Kombinationspräparat („RescueFlow™“) für die Behandlung des hämorrhagischen Schocks begünstigt die Möglichkeit einer klinischen Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Therapieverfahrens bei SAB.

F. Literaturverzeichnis

1. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators.
N.Engl.J.Med. 339:1725-1733, 1998
2. Bailes J.E., Spetzler R.F., Hadley M.N., Baldwin H.Z.: Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients.
J.Neurosurg. 72:559-566, 1990
3. Barker F.G., Ogilvy C.S.: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis.
J.Neurosurg. 84:405-414, 1996
4. Barry K.J., Gogjian M.A., Stein B.M.: Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm.
Stroke 10:538-541, 1979
5. Bederson J.B., Germano I.M., Guarino L.: Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat.
Stroke 26:1086-1091, 1995
6. Bederson J.B., Levy A.L., Ding W.H., Kahn R., DiPerna C.A., Jenkins A.L., III, Vallabhajosyula P.: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage.
Neurosurgery 42:352-360, 1998
7. Bederson J.B., Pitts L.H., Tsuji M., Nishimura M.C., Davis R.L., Bartkowski H.: Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination.
Stroke 17:472-476, 1986
8. Berger S., Schürer L., Härtl R., Messmer K., Baethmann A.: Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol.
Neurosurgery 37:98-107, 1995
9. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E., Tomsick T., Leach A.: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage.
Stroke 25:1342-1347, 1994

10. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E., Tomsick T., Leach A.: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage.

Stroke 25:1342-1347, 1994
11. Claassen J., Carhuapoma J.R., Kreiter K.T., Du E.Y., Connolly E.S., Mayer S.A.: Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome.

Stroke 33:1225-1232, 2002
12. Combs D.J., D'Alecy L.G.: Motor performance in rats exposed to severe forebrain ischemia: effect of fasting and 1,3-butanediol.

Stroke 18:503-511, 1987
13. Crompton MR: Cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms.

Brain 87:263-280, 1964
14. Davis S.M., Andrews J.T., Lichtenstein M., Rossiter S.C., Kaye A.H., Hopper J.: Correlations between cerebral arterial velocities, blood flow, and delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage.

Stroke 23:492-497, 1992
15. de Felipe J., Timoner J., Velasco I.T., Lopes O.U., Rocha-e-Silva: Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections.

Lancet 2:1002-1004, 1980
16. DeGraba T.J., Ostrow P., Hanson S., Grotta J.C.: Motor performance, histologic damage, and calcium influx in rats treated with NBQX after focal ischemia.

J.Cereb.Blood Flow Metab 14:262-268, 1994
17. del Zoppo G.J.: Microvascular Changes During Cerebral Ischemia and Reperfusion.

Cerebrovasc.Brain Metab.Rev. 6:47-96, 1994
18. Delgado T.J., Brismar J., Svendgaard N.A.: Subarachnoid haemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries.

Stroke 16:595-602, 1985
19. Dirnagl U., Kaplan B., Jacewicz M., Pulsinelli W.: Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model.

J Cereb.Blood Flow Metab 9:589-596, 1989
20. Dixon C.E., Lyeth B.G., Povlishock J.T., Findling R.L., Hamm R.J., Marmarou A., Young H.F., Hayes R.L.: A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat.

J.Neurosurg. 67:110-119, 1987

21. Doczi T., Joo F., Adam G., Bozoky B., Szerdahelyi P.: Blood-brain barrier damage during the acute stage of subarachnoid hemorrhage, as exemplified by a new animal model.

Neurosurgery 18:733-739, 1986
22. Dorsch N., Branston N.M., Symon L., Jakubowski J.: Intracranial pressure changes following primate subarachnoid haemorrhage.

Neurol.Res. 11:201-204, 1989
23. Ducey J.P., Mozingo D.W., Lamiell J.M., Okerburg C., Gueller G.E.: A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage.

J.Trauma 29:1510-1518, 1989
24. Ehrenreich H., Lange M., Near K.A., Anneser F., Schoeller L.A., Schmid R., Winkler P.A., Kehrl J.H., Schmiedek P., Goebel F.D.: Long term monitoring of immunoreactive endothelin-1 and endothelin-3 in ventricular cerebrospinal fluid, plasma, and 24-h urine of patients with subarachnoid hemorrhage.

Res.Exp.Med.(Berl) 192:257-268, 1992
25. Eyre J.A., Essex T.J., Flecknell P.A., Bartholomew P.H., Sinclair J.I.: A comparison of measurements of cerebral blood flow in the rabbit using laser Doppler spectroscopy and radionuclide labelled microspheres.

Clin.Phys.Physiol Meas. 9:65-74, 1988
26. Fearn H.J., West G.B.: Reactivity of rats to dextran.

J.Pharm.Pharmacol. 17:813, 1965
27. Fontes R.B., Aguiar P.H., Zanetti M.V., Andrade F., Mandel M., Teixeira M.J.: Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review.

J.Neurosurg.Anesthesiol. 15:144-150, 2003
28. Frerichs K.U., Feuerstein G.Z.: Laser-Doppler flowmetry. A review of its application for measuring cerebral and spinal cord blood flow.

Mol.Chem.Neuropathol. 12:55-70, 1990
29. Freshman S.P., Battistella F.D., Matteucci M., Wisner D.H.: Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries.

J Trauma 35:344-348, 1993
30. Fujii Y., Takeuchi S., Sasaki O., Minakawa T., Koike T., Tanaka R.: Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage.

J.Neurosurg. 84:35-42, 1996

31. Fukuda O., Endo S., Kuwayama N., Harada J., Takaku A.: The characteristics of laser-Doppler flowmetry for the measurement of regional cerebral blood flow.
Neurosurgery 36:358-364, 1995
32. Geraud G., Tremoulet M., Guell A., Bes A.: The prognostic value of noninvasive CBF measurement in subarachnoid hemorrhage.
Stroke 15:301-305, 1984
33. Germano A.F., Dixon C.E., d'Avella D., Hayes R.L., Tomasello F.: Behavioral deficits following experimental subarachnoid hemorrhage in the rat.
J.Neurotrauma 11:345-353, 1994
34. Goldstein L.B.: Rapid reliable measurement of lesion parameters for studies of motor recovery after sensorimotor cortex injury in the rat.
J.Neurosci.Methods 48:35-42, 1993
35. Grabowski M., Brundin P., Johansson B.B.: Paw-reaching, sensorimotor, and rotational behavior after brain infarction in rats.
Stroke 24:889-895, 1993
36. Grote E., Hassler W.: The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage.
Neurosurgery 22:654-661, 1988
37. Grubb R.L., Jr., Raichle M.E., Eichling J.O., Gado M.H.: Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans.
J.Neurosurg. 46:446-453, 1977
38. Haberl R.L., Heizer M.L., Ellis E.F.: Laser-Doppler assessment of brain microcirculation: effect of local alterations.
Am.J Physiol 256:H1255-H1260, 1989
39. Haberl R.L., Villringer A.: Hypertensive-hypervolämische Therapie bei zerebralem Vasospasmus.
Nervenarzt 61:749-751, 1990
40. Hall E.D., Travis M.A.: Attenuation of progressive brain hypoperfusion following experimental subarachnoid hemorrhage by large intravenous doses of methylprednisolone.
Exp.Neurol. 99:594-606, 1988
41. Hall J.M.: Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles.
Pharmacol.Ther. 56:131-190, 1992

42. Hamm R.J., Pike B.R., O'Dell D.M., Lyeth B.G., Jenkins L.W.: The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury.
J.Neurotrauma 11:187-196, 1994
43. Heath D.L., Vink R.: Magnesium sulphate improves neurologic outcome following severe closed head injury in rats.
Neurosci.Lett. 228:175-178, 1997
44. Hop J.W., Rinkel G.J., Algra A., van Gijn J.: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review.
Stroke 28:660-664, 1997
45. Horn P., Munch E., Vajkoczy P., Herrmann P., Quintel M., Schilling L., Schmiedek P., Schürer L.: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates.
Neurol.Res. 21:758-764, 1999
46. Jackowski A., Crockard A., Burnstock G., Russell R.R., Kristek F.: The time course of intracranial pathophysiological changes following experimental subarachnoid haemorrhage in the rat.
J.Cereb.Blood Flow Metab 10:835-849, 1990
47. Jakobsen M., Enevoldsen E., Bjerre P.: Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH.
Acta Neurol.Scand. 82:174-182, 1990
48. Jakubowski J., Bell B.A., Symon L., Zawirski M.B., Francis D.M.: A primate model of subarachnoid hemorrhage: change in regional cerebral blood flow, autoregulation carbon dioxide reactivity, and central conduction time.
Stroke 13:601-611, 1982
49. Johshita H., Kassell N.F., Sasaki T., Ogawa H.: Impaired capillary perfusion and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage: a morphometric study.
J.Neurosurg. 73:410-417, 1990
50. Juvela S., Hillbom M., Kaste M.: Platelet thromboxane release and delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage.
J.Neurosurg. 74:386-392, 1991
51. Kassell N.F., Haley E.C., Jr., Apperson-Hansen C., Alves W.M.: Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand.
J.Neurosurg. 84:221-228, 1996

52. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C., Jr., Jane J.A., Adams H.P., Kongable G.L.: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.
J.Neurosurg. 73:18-36, 1990
53. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C., Jr., Jane J.A., Adams H.P., Kongable G.L.: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.
J.Neurosurg. 73:18-36, 1990
54. Katz L., Ebmeyer U., Safar P., Radovsky A., Neumar R.: Outcome model of asphyxial cardiac arrest in rats.
J.Cereb.Blood Flow Metab 15:1032-1039, 1995
55. Kempinski O., Obert C., Mainka T., Heimann A., Strecker U.: "Small volume resuscitation" as treatment of cerebral blood flow disturbances and increased ICP in trauma and ischemia.
Acta Neurochir.Suppl (Wien.) 66:114-117, 1996
56. Khanna S., Davis D., Peterson B., Fisher B., Tung H., O'Quigley J., Deutsch R.: Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury.
Crit Care Med. 28:1144-1151, 2000
57. Klatzo I.: Evolution of brain edema concepts.
Acta Neurochir.Suppl (Wien.) 60:3-6, 1994
58. Klinge P.M., Beck H., Brinker T., Walter G.F., Samii M.: Induction of heat shock protein 70 in the rat brain following intracisternal infusion of autologous blood: evaluation of acute neuronal damage.
J.Neurosurg. 91:843-850, 1999
59. Kraus G.E., Bucholz R.D., Yoon K.W., Knuepfer M.M., Smith K.R., Jr.: Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review.
Surg.Neurol. 35:20-29, 1991
60. Kreimeier U., Brückner U.B., Niemczyk S., Messmer K.: Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow.
Circ.Shock 32:83-99, 1990
61. Kreimeier U., Messmer K.: Instantaneous Restoration of Regional Organ Blood Flow after Severe Hemorrhage: Effect of Small-Volume Resuscitation with Hypertonic-Hyperoncotic Solutions.
J.Surg.Res. 49:493-503, 1990

62. Kreimeier U., Messmer K.: Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions.
Acta Anaesthesiol Scand 625-638, 2002
63. Kreimeier U., Thiel M., Peter K., Messmer K.: Small-volume hyperosmolar resuscitation.
Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl 111:302-306, 1997
64. Kuyama H., Ladds A., Branston N.M., Nitta M., Symon L.: An experimental study of acute subarachnoid haemorrhage in baboons: changes in cerebral blood volume, blood flow, electrical activity and water content.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 47:354-364, 1984
65. Kwak R., Niizuma H., Ohi T., Suzuki J.: Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysms: Part I. Time of the appearance.
Surg.Neurol. 11:257-262, 1979
66. Lacy P.S., Earle A.M.: A correlation between multiple unit activity in the hypothalamus and electrocardiographic changes during a subarachnoid hemorrhage.
Brain Res. 373:146-152, 1986
67. Le Roux P.D., Elliott J.P., Newell D.W., Grady M.S., Winn H.R.: Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases.
J.Neurosurg. 85:39-49, 1996
68. Ljunggren B., Saveland H., Brandt L.: Causes of unfavorable outcome after early aneurysm operation.
Neurosurgery 13:629-633, 1983
69. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R.: Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats.
Stroke 20:84-91, 1989
70. Macdonald R.L., Weir B.K.: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm.
Stroke 22:971-982, 1991
71. Marzatico F., Gaetani P., Baena R., Silvani V., Fulle I., Lombardi D., Ferlenga P., Benzi G.: Experimental subarachnoid hemorrhage. Lipid peroxidation and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase in different rat brain areas.
Mol.Chem.Neuropathol. 11:99-107, 1989

72. Matsuda M., Shiino A., Handa J.: Sequential changes of cerebral blood flow after aneurysmal subarachnoid haemorrhage.

Acta Neurochir.(Wien.) 105:98-106, 1990
73. Mattox K.L., Maningas P.A., Moore E.E., Mateer J.R., Marx J.A., Aprahamian C., Burch J.M., Pepe P.E.: Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial.

Ann.Surg. 213:482-491, 1991
74. Meguro T., Clower B.R., Carpenter R., Parent A.D., Zhang J.H.: Improved rat model for cerebral vasospasm studies.

Neurol.Res. 23:761-766, 2001
75. Megyesi J.F., Vollrath B., Cook D.A., Findlay J.M.: In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review.

Neurosurgery 46:448-460, 2000
76. Menzies S.A., Hoff J.T., Betz A.L.: Middle cerebral artery occlusion in rats: a neurological and pathological evaluation of a reproducible model.

Neurosurgery 31:100-106, 1992
77. Meyer C.H., Lowe D., Meyer M., Richardson P.L., Neil-Dwyer G.: Progressive change in cerebral blood flow during the first three weeks after subarachnoid hemorrhage.

Neurosurgery 12:58-76, 1983
78. Mickey B., Vorstrup S., Voldby B., Lindewald H., Harmsen A., Lassen N.A.: Serial measurement of regional cerebral blood flow in patients with SAH using ¹³³Xe inhalation and emission computerized tomography.

J.Neurosurg. 60:916-922, 1984
79. Montoya C.P., Campbell-Hope L.J., Pemberton K.D., Dunnett S.B.: The "staircase test": a measure of independent forelimb reaching and grasping abilities in rats.

J.Neurosci.Methods 36:219-228, 1991
80. Moon P.F., Hollyfield-Gilbert M.A., Myers T.L., Uchida T., Kramer G.C.: Fluid compartments in hemorrhaged rats after hyperosmotic crystalloid and hyperoncotic colloid resuscitation.

Am.J.Physiol 270:F1-F8, 1996
81. Mountz J.M., McGillicuddy J.E., Wilson M.W., Bartold S.P., Siegal E.M.: Pre- and post-operative cerebral blood flow changes in subarachnoid haemorrhage.

Acta Neurochir.(Wien.) 109:30-33, 1991

82. Munar F., Ferrer A.M., de Nadal M., Poca M.A., Pedraza S., Sahuquillo J., Garnacho A.: Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure.

J Neurotrauma 17:41-51, 2000
83. Nagai H., Suzuki Y., Sugiura M., Noda S., Mabe H.: Experimental cerebral vasospasm. 1: Factors contributing to early spasm.

J.Neurosurg. 41:285-292, 1974
84. Neafsey E.J., Sievert C.: A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex.

Brain Res. 232:151-156, 1982
85. Neil-Dwyer G., Lang D.A., Doshi B., Gerber C.J., Smith P.W.: Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate.

Acta Neurochir.(Wien.) 131:137-145, 1994
86. Nolte D., Bayer M., Lehr H.A., Becker M., Krombach F., Kreimeier U., Messmer K.: Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran.

Am.J.Physiol 263:H1411-H1416, 1992
87. Nornes H.: The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm.

J.Neurosurg. 39:226-234, 1973
88. Nornes H.: Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm haemorrhage.

Acta Neurochir.(Wien.) 41:39-48, 1978
89. Piepgras A., Thome C., Schmiedek P.: Characterization of an anterior circulation rat subarachnoid hemorrhage model.

Stroke 26:2347-2352, 1995
90. Prough D.S., Whitley J.M., Taylor C.L., Deal D.D., DeWitt D.S.: Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass.

Anesthesiology 75:319-327, 1991
91. Prunell G.F., Mathiesen T., Diemer N.H., Svendgaard N.A.: Experimental subarachnoid hemorrhage: subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow, and perfusion pressure in three different rat models.

Neurosurgery 52:165-175, 2003

92. Qureshi A.I., Sung G.Y., Suri M.A., Straw R.N., Guterman L.R., Hopkins L.N.: Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Neurosurgery 44:967-973, 1999
93. Ram Z., Sahar A., Hadani M.: Vasospasm due to massive subarachnoid haemorrhage--a rat model.

Acta Neurochir.(Wien.) 110:181-184, 1991
94. Rasmussen G., Hauerberg J., Waldemar G., Gjerris F., Juhler M.: Cerebral blood flow auto-regulation in experimental subarachnoid haemorrhage in rat.

Acta Neurochir.(Wien.) 119:128-133, 1992
95. Sasaki T., Kassell N.F., Zuccarello M., Nakagomi T., Fujiwara S., Colohan A.R., Lehman M.: Barrier disruption in the major cerebral arteries during the acute stage after experimental subarachnoid hemorrhage.

Neurosurgery 19:177-184, 1986
96. Schatzmann C., Heissler H.E., Konig K., Klinge-Xhemajli P., Rickels E., Muhling M., Borschel M., Samii M.: Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients.

Acta Neurochir.Suppl (Wien.) 71:31-33, 1998
97. Schmid-Elsaesser R., Zausinger S., Hungerhuber E., Baethmann A., Reulen H.J.: A critical reevaluation of the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia: evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry.

Stroke 29:2162-2170, 1998
98. Schmoker J.D., Zhuang J., Shackford S.R.: Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock.

J.Trauma 31:1607-1613, 1991
99. Schürer L., Dautermann C., Härtl R., Murr R., Berger S., Röhrich F., Messmer K., Baethmann A.: Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic/hyperoncotic solutions: effects on regional cerebral blood flow and brain surface oxygen tension.

Eur.Surg.Res. 24:1-12, 1992
100. Schwartz A.Y., Masago A., Sehba F.A., Bederson J.B.: Experimental models of subarachnoid hemorrhage in the rat: a refinement of the endovascular filament model.

J.Neurosci.Methods 96:161-167, 2000
101. Schwartz A.Y., Masago A., Sehba F.A., Bederson J.B.: Experimental models of subarachnoid hemorrhage in the rat: a refinement of the endovascular filament model.

J.Neurosci.Methods 96:161-167, 2000

102. Schwartz A.Y., Sehba F.A., Bederson J.B.: Decreased nitric oxide availability contributes to acute cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage.

Neurosurgery 47:208-214, 2000
103. Shackford S.R., Bourguignon P.R., Wald S.L., Rogers F.B., Osler T.M., Clark D.E.: Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial.

J Trauma 44:50-58, 1998
104. Sirimanne E.S., Blumberg R.M., Bossano D., Gunning M., Edwards A.D., Gluckman P.D., Williams C.E.: The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat.

Pediatr.Res. 39:591-597, 1996
105. Smith S.L., Scherch H.M., Hall E.D.: Protective effects of tirilazad mesylate and metabolite U-89678 against blood-brain barrier damage after subarachnoid hemorrhage and lipid peroxidative neuronal injury.

J.Neurosurg. 84:229-233, 1996
106. Solomon R.A., Antunes J.L., Chen R.Y., Bland L., Chien S.: Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model.

Stroke 16:58-64, 1985
107. Steinbauer M., Harris A., Hoffmann T., Messmer K.: Pharmacological effects of dextrans on the postischemic leucocyte/endothelium interaction.,

in Messmer K (ed): Compromised Perfusion. Basel: Karger-Verlag, 1996, pp 114-125
108. Steinbauer M., Harris A., Leiderer R., Abels C., Messmer K.: Impact of dextran on microvascular disturbances and tissue injury following ischemia/reperfusion in striated muscle.

Shock 9:345-351, 1998
109. Sudlow C.L., Warlow C.P.: Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration.

Stroke 28:491-499, 1997
110. Suzuki H., Kanamaru K., Tsunoda H., Inada H., Kuroki M., Sun H., Waga S., Tanaka T.: Heme oxygenase-1 gene induction as an intrinsic regulation against delayed cerebral vasospasm in rats.

J.Clin.Invest 104:59-66, 1999
111. Tettenborn D., Dycka J.: Prevention and treatment of delayed ischemic dysfunction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Stroke 21:IV85-IV89, 1990

112. Theodorsson-Norheim E.: Kruskal-Wallis test: BASIC computer program to perform non-parametric one-way analysis of variance and multiple comparisons on ranks of several independent samples.
Comput.Methods Programs Biomed. 23:57-62, 1986
113. Thoresen M., Bagenholm R., Loberg E.M., Apricena F., Kjellmer I.: Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury.
Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed 74:F3-F9, 1996
114. Uhl E., Lehmberg J., Steiger H.J., Messmer K.: Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging.
Neurosurgery 52:1307-1315, 2003
115. Umansky F., Kaspi T., Shalit M.N.: Regional cerebral blood flow in the acute stage of experimentally induced subarachnoid hemorrhage.
J.Neurosurg. 58:210-216, 1983
116. Vassar M.J., Perry C.A., Gannaway W.L., Holcroft J.W.: 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport.
Arch.Surg. 126:1065-1072, 1991
117. Vassar M.J., Perry C.A., Holcroft J.W.: Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock.
Arch.Surg. 125:1309-1315, 1990
118. Veelken J.A., Laing R.J., Jakubowski J.: The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats.
Stroke 26:1279-1283, 1995
119. Vollrath B.A., Weir B.K., Macdonald R.L., Cook D.A.: Intracellular mechanisms involved in the responses of cerebrovascular smooth-muscle cells to hemoglobin.
J.Neurosurg. 80:261-268, 1994
120. Waschke K.F., Albrecht D.M., van Ackern K., Kuschinsky W.: Coupling between local cerebral blood flow and metabolism after hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation from hemorrhage in conscious rats.
Anesth.Analg. 82:52-60, 1996
121. Weaver J.P., Fisher M.: Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management.
J.Neurol.Sci. 125:119-131, 1994

122. West G.B.: Thoughts on mast cells, histamine release and immunoglobulin E.
Int.Arch.Allergy Appl.Immunol. 78:221-223, 1985
123. Wijdicks E.F., Vermeulen M., Murray G.D., Hijdra A., van Gijn J.: The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.
Clin.Neurol.Neurosurg. 92:111-117, 1990
124. Wolfe C.D., Giroud M., Kolominsky-Rabas P., Dundas R., Lemesle M., Heuschmann P., Rudd A.: Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration.
Stroke 31:2074-2079, 2000
125. Yamamoto S., Nishizawa S., Tsukada H., Kakiuchi T., Yokoyama T., Ryu H., Uemura K.: Cerebral blood flow autoregulation following subarachnoid hemorrhage in rats: chronic vasospasm shifts the upper and lower limits of the autoregulatory range toward higher blood pressures.
Brain Res. 782:194-201, 1998
126. Zausinger S., Baethmann A., Schmid-Elsaesser R.: Anesthetic methods in rats determine outcome after experimental focal cerebral ischemia: mechanical ventilation is required to obtain controlled experimental conditions.
Brain Res.Brain Res.Protoc. 9:112-121, 2002
127. Zausinger S., Hungerhuber E., Baethmann A., Reulen H., Schmid-Elsaesser R.: Neurological impairment in rats after transient middle cerebral artery occlusion: a comparative study under various treatment paradigms.
Brain Res. 863:94-105, 2000
128. Zhao W., Ujiie H., Tamano Y., Akimoto K., Hori T., Takakura K.: Sudden death in a rat subarachnoid hemorrhage model.
Neurol.Med.Chir (Tokyo) 39:735-741, 1999
129. Zuccarello M., Anderson D.K.: Protective effect of a 21-aminosteroid on the blood-brain barrier following subarachnoid hemorrhage in rats.
Stroke 20:367-371, 1989

G. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Messmer für die Aufnahme in das Institut für Chirurgische Forschung und seine große Unterstützung bei der Niederlegung dieser Doktorarbeit bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Schmid-Elsaesser danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für seine über alle Maßen kollegiale Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. A. Baethmann danke ich für die herzliche Aufnahme in die Neurochirurgische Arbeitsgruppe des Instituts für Chirurgische Forschung, die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die große Unterstützung auch nach Beendigung des experimentellen Abschnittes der Doktorarbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Zausinger für die tatkräftige Unterstützung bei der Doktorarbeit und den vielen Korrekturen des Manuskripts und der Vorträge.

Größter Dank gilt auch Frau Veronika Bischoff, welche die histologische Aufarbeitung der Gehirne und große Teile der neurologischen Untersuchungen der Tiere übernommen hat.

Ein herzliches Dankeschön an alle Mitarbeiter des Instituts für Chirurgische Forschung insbesondere an Frau Uta Mamrak und Herrn Dr. Jürgen Peters. Auch den Tierpflegerinnen, Tierpflegern, sowie den Herren Müller und Müller gilt mein Dank für die äußerst gute und angenehme Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Soon Ja und Hans-Uwe Thal, welche mir das Studium der Humanmedizin und die Doktorarbeit ermöglicht und mir mit Geduld in allen schwierigen Situationen den Rücken gestärkt haben. Abschließend möchte ich mich bei meiner Schwester Simone für Ihre Geduld und die vielen Korrekturen dieser Schrift bedanken.

H. Lebenslauf

Name: Serge Christian Friedrich Thal
Geburtsdatum: 14.03.1975
Geburtsort: Neuss
Eltern: Dr. med. Hans-Uwe Thal
Soon Ja Thal, geb. Hwang

Schulbildung:

1981-1985 Geschwister-Scholl-Grundschule Neuss-Norf
1985-1991 Gymnasium Lünen-Altlingen
1991-1992 Castle Park High School, Chula Vista / San Diego (USA)
1992 Highschoolabschluß mit Prädikat
1992-1994 Gymnasium Lünen-Altlingen
1992-1993 Schülersprecher des Gymnasiums Lünen-Altlingen
1994 Abitur

Wehrdienst:

1994-1995 Wehrdienst / Sanitätsausbildung
Truppführer in der Ausbildungskompanie 9. Sanitätsbataillon 7

Universitäre Ausbildung:

1995-2002 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1996-2001 Engagement in der Studierendenvertretung der LMU
von 1997 bis 1999 Fachschaftssprecher der med. Fakultät
von 1997 bis 1999 Mitglied im Fachbereichsrat der med. Fakultät
von 1997 bis 2000 Mitglied im Studentischen Konvent

von 1998 bis 2000 Mitglied der Versammlung der Universität

- 1997 Ärztliche Vorprüfung
- 1998 1. deutsches Staatsexamen
- 2000 2. deutsches Staatsexamen
-
- 9/2000-4/2001 Forschungssemester am Institut für Chirurgische Forschung der LMU
München
-
- 4/2001-3/2002 Praktisches Jahr
- Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, LMU München
 - Department of Neurology, Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, Boston, USA
 - Neurochirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern,
LMU München
 - Department of Surgery, St. Thomas' Hospital,
King's College London, UK
-
- 2002 Abschluss des Medizinstudiums im Juni 2002
-
- Weiterbildung:
- 7/2002-5/2004 Arzt im Praktikum am Institut für Chirurgische Forschung
in der Arbeitsgruppe Experimentelle Neurochirurgie,
Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Baethmann
als Stipendiat des DFG-Graduiertenkollegs 688
-
- 6/2004-11/2004 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Chirurgische Forschung
Ludwig-Maximilians Universität München
-
- ab 12/2004 Wissenschaftlicher Angestellter an der Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ch. Werner
Johannes Gutenberg Universität Mainz