

Rainer Alexander Wolfgang Kollmar

Untersuchungen zur Wirksamkeit moderater Hypothermie nach fokaler, zerebraler Ischämie

Geboren am 15. Januar 1972 in Heilbronn-Sontheim

Abitur am 19.06.1991 am Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis WS 1999

Physikum

Klinisches Studium in Heidelberg

1. Staatsexamen am 19.9.1995 an der Universität Heidelberg

2. Staatsexamen am 14.4.1998 an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr in Baltimore/USA - Fach Neurologie,

Heidelberg - Fach Innere Medizin,

Zürich/Schweiz – Fach Chirurgie

3. Staatsexamen am 10.05.1999 an der Universität Heidelberg

Vollapprobation als Arzt am 09.04.2001-09-13

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: PD Dr. med. Stefan Schwab

Mit der vorliegenden Studie soll im Tierexperiment geklärt werden, ob postischämische Hypothermie den Reperfusionsschaden bei transienter zerebraler Ischämie vermindert, mögliche neuroprotektive Wirkungen persistent sind, und ob eine Modifikation der Beatmung nach alpha- und pH-stat während Hypothermie Auswirkungen auf Infarkt und Hirnödem hat.

An allen Tieren wurde durch einen Verschluss der Arteria cerebri media (MCA) mit dem intraluminale Fadenmodell (MCAO) eine Ischämie im Territorium der MCA induziert. An 48 Wistar Ratten wurden permanente Ischämie (NP; n=12) und transiente Ischämie (120 min) unter normothermen (NT; n=12) Bedingungen, 5 stündiger intranschämischer (HT; n=12) und postischämischer Hypothermie (TH; n=12) verglichen. Nach 24 Stunden ergab sich eine signifikante Verminderung des Infarkts für die intranschämische als auch postischämische Hypothermie verglichen mit der transienten Ischämie unter normothermen Bedingungen (Infarktvolumen in

Gruppe NT $306,04 \pm 81,5 \text{ mm}^3$, in Gruppe NP $220,9 \pm 52,6 \text{ mm}^3$, in Gruppe HT $77,14 \pm 32,62 \text{ mm}^3$ und in Gruppe TH $219,21 \pm 62,6 \text{ mm}^3$). Das Hirnödeme und der Neuroscore war lediglich für die Gruppe NT signifikant unterschiedlich zu allen anderen Gruppe ($p < 0,05$). In der Evans-Blau-Färbung zeigte sich eine deutliche Verminderung des Reperfusionsschadens für die Gruppen HT und TH im Vergleich zu NT. Desweiteren wurden an 30 Wistar Ratten mit einer 120 min transienten zerebralen Ischämie serielle MRT-Untersuchungen über 5 Tage durchgeführt. Die Gruppe H-MRT ($n=12$) wurde 180 min nach MCAO für 5 Stunden auf $33 \text{ }^\circ\text{C}$ Körpertemperatur geführt, wohingegen die Kontrollgruppe N-MRT ($n=18$) normotherm (37°C) blieb. Die Hypothermiebehandlung erhöhte signifikant die Überlebensrate der Versuchstiere ($p < 0,05$). Nach 5 Tagen wurde eine Reduktion von Infarktareal und Hirnödeme für die Hypothermiebehandlung in der TTC-Färbung nachgewiesen. Dieser Effekt konnte über den gesamten Versuchszeitraum im MRT in T2- und diffusionsgewichteten Aufnahmen beobachtet werden. Um Effekte unterschiedlichen Säure-Basen Managements zu untersuchen, wurde nach transienter zerebraler Ischämie (120 min) und 180 min nach MCAO eine fünfstündige Hypothermie unter alpha- und pH-stat Management durchgeführt. Das pH-stat Management verminderte das Infarktvolumen signifikant im Vergleich zu alpha-stat ($57,6 \pm 27,8 \text{ mm}^3$ vs. $101 \pm 45,8 \text{ mm}^3$; $p < 0,05$) und das Hirnödeme ($2,3 \pm 2,6 \%$ vs. $11,1 \pm 6,0 \%$; $p < 0,05$) in der High-Contrast Silberfärbung. In der Autoradiographie mit $\text{Iod}^{(14\text{C})}$ Antipyrin war der globale zerebrale Blutfluß (gCBF) bei pH-stat Tieren signifikant größer als bei alpha-stat Tieren ($69,5 + 12,3 \text{ ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$ vs. $54,7 + 13,3 \text{ ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$; $p < 0,05$). Der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) der ischämischen Hemisphäre in der pH-stat Gruppe übertraf den der alpha-stat Gruppe signifikant ($62,13 \pm 11,2 \text{ ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$ vs. $48,2 \pm 7,2 \text{ ml}/100\text{g}\cdot\text{min}$; $p < 0,05$).

Postischämische moderate Hypothermie hat neuroprotektive Eigenschaften, die in dieser Studie persistent sind. Beatmung nach pH-stat Management während postischämischer Hypothermie verbessert den CBF und vermindert Infarktvolumen und Hirnödeme. Wahrscheinlich ist eine verspätete Therapie mit moderater Hypothermie bei Schlaganfallpatienten von Nutzen. Eine pH-stat Beatmung könnte die neuroprotektiven Eigenschaften der Hypothermie verbessern.