

Simon Nagel
Dr. med.

MR-tomographisches und molekulares Monitoring der Infarktentwicklung und der postischämischen Blut- Hirn- Schrankenstörung unter Normo- und Hypothermie in einem fokalen zerebralen Ischämiemodell der Ratte

Geboren am 12.06.1974 in Speyer
Reifeprüfung am 14.06.1994 in Speyer
Studium der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002
Physikum am 20.08.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Bern (Schweiz)
Staatsexamen am 18.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Schwab

In der hier vorliegenden Studie wurden die frühen Veränderungen in der Reperfusionphase unter Normothermie und Hypothermie nach fokaler zerebraler Ischämie an der Ratte mit neuroradiologischen und immunhistochemischen Methoden untersucht. Insbesondere wurde auf eine eventuell auftretende Bluthirnschranken (BHS) Störung im Beobachtungszeitraum geachtet.

Verwendet wurde das intraluminale Fadenmodell der Ratte. In die Studie eingeschlossen wurden 57 Wistar Ratten, bei denen ein Verschluss der MCA über zwei Stunden mit anschließender Reperfusion herbeigeführt und dadurch eine transiente Ischämie im Territorium der MCA induziert wurde. 3 Tiere dienten als Sham-Kontrolle. Jeweils 27 Tiere wurden während des Versuches randomisiert in zwei Hauptgruppen eingeteilt und diese wiederum in vier Untergruppen unterschiedlicher Reperfusionsdauer zu je 6 Tieren (3h, 5h, 8h Reperfusion) bzw. 9 Tieren (12h Reperfusion). Eine Hauptgruppe (NTG) wurde unter Normothermie (37°C) gehalten, bei der anderen Hauptgruppe (HTG) wurde nach einer Stunde Okklusion eine Hypothermie (33°C) induziert und über vier Stunden aufrecht erhalten. Zu allen Zeitpunkten (3, 5, 8 und 12h) wurden diffusionsgewichtete (DWI), T2-gewichtete (T2WI) und nach Kontrastmittel Gabe T1-gewichtete (T1WI) MRT-Bilder angefertigt. Zum jeweiligen Versuchzeitpunkt erfolgte bei jeweils einem Tier pro Untergruppe eine Injektion von Evans-Blau zur späteren fluoreszenzmikroskopischen Darstellung einer

Extravasation des Farbstoffs. Bei allen Tieren wurde anschließend eine immunhistochemische Untersuchung der kryofixierten 12µm dicken Gewebeschnitte auf Laminin-5 durchgeführt.

In allen Gruppen kam es zu einer kontinuierlichen Zunahme der Läsionsgrößen im DWI, T2WI und T1WI. Die Läsionen waren zu allen Zeitpunkten auf den diffusionsgewichteten Bildern in der HTG kleiner als in der NTG (bei 3h, 5h und 8h jeweils $p < 0,0125$). Im T2WI waren die Läsionen ebenfalls durchweg in der HTG kleiner (bei 5h und 8h jeweils $p < 0,0125$). Bei 96% der Tiere war in der NTG bereits nach 3h eine BHS-Störung vorhanden (T1WI), in der HTG waren es 81%. Die Größen des BHS-gestörten Areale waren auch hier zu allen Zeitpunkten in der HTG geringer als in der NTG (bei 3h, 5h und 8h jeweils $p < 0,005$). Die Größe des Gebietes des DWI/T1WI Mismatch, also der Infarktperipherie, die keine BHS-Störung aufwies aber im DWI zur Darstellung kam, nahm in der NTG über die Zeit hin ab. In der HTG blieb dieses Gebiet länger erhalten. Bei 5h, 8h und 12h war es in der HTG signifikant größer (p jeweils $< 0,0125$). Immunhistochemisch kam es zu einem abgestuften Nachweis von Laminin-5 vom Infarktzentrum mit BHS-Störung, über die Infarktperipherie bis ins gesunde Gewebe in beiden Gruppen (NTG und HTG). Dabei galt: Expression von Laminin-5 Infarktzentrum $<$ Infarktperipherie $<$ gesundes Gewebe (zu allen Zeitpunkten in der NTG und der HTG $p < 0,05$). In der Infarktperipherie war zu den Zeitpunkten 8h und 12h die Expression von Laminin-5 höher in der HTG als in der NTG (jeweils $p < 0,05$). Die Mortalität betrug in der NTG 34,1% und wurde durch die Kältebehandlung auf 15,6% in der HTG gesenkt ($p = 0,083$).

Nach zweistündiger fokaler Ischämie kam es bereits nach drei Stunden Reperfusion zu einer nachweislichen BHS-Störung und zu einer abgestuften postischämischen Expression von Laminin-5. Hypothermie reduzierte die Infarktgrößen, das Gebiet der BHS-Störung und die Mortalität. Hypothermie wirkte protektiv auf die Expression von Laminin-5 in der Infarktperipherie, womöglich durch Inhibition von Metalloproteinasen. Laminin-5 konnte als Marker der Integrität der BHS dienen.