



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Veränderungen der zerebralen Gefäßreaktivität nach Schädel-Hirn-Trauma

Autor: Andreas Menke
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Eine Dysregulation der zerebralen Perfusion nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) gilt als ein wesentlicher Pathomechanismus bei der Entwicklung eines sekundären Hirnschadens. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Änderungen der zerebrovaskulären Reaktivität nach fokalem und globalem SHT vergleichend zu charakterisieren.

Hierzu wurden Untersuchungen an Ratten durchgeführt, bei denen eine fokale Kontusion mit Hilfe einer modifizierten Kälteläsion oder ein diffuses SHT mittels des Weight-Drop Modells induziert wurden. Für die Kälteläsion wurde über dem temporo-parietalen Kortex der Schädelknochen bis auf die Tabula interna entfernt und dann der Kältestempel aufgesetzt (Läsionsparameter: 4 mm Ø; 6 Minuten Dauer). Die Läsionsparameter für das weight-drop Trauma waren: 28,5 cm Fallhöhe und 350 g Gewicht. Nach 24 oder 48 Stunden wurden die A. basilaris (BA) und die A. cerebri media (MCA) beidseits isoliert und Ringsegmente zur Messung der isometrischen Kontraktionskraft präpariert. Zum Vergleich wurden auch kleine Abgänge der A. mesenterica (MA) untersucht. Änderungen der Kontraktionskraft wurden durch kumulative Applikationen von Testsubstanzen ausgelöst und digital aufgezeichnet.

Im Gehirngewebe waren nach Weight-Drop Trauma keinerlei Zeichen für Zelluntergang oder Ödem nachzuweisen, dagegen waren histologische Veränderungen mit aktivierter Mikroglia, gesteigerter Astrozytenproliferation und subkortikaler Vakuolisierung nachweisbar. Die fokale Kälteläsion zeigte demgegenüber eine scharf begrenzte kortikale Läsion, die mit einem ipsilateral erhöhten Wassergehalt einherging. Zudem zeigte sich auch hier eine diffuse, ausgeprägte Aktivierung von Mikroglia.

Die Untersuchungen der zerebrovaskulären Gefäßreaktivität zeigten eine verminderte Kontraktionskraft bei maximaler Depolarisation. Ebenso war die Kraftentwicklung der BA nach Gabe von Serotonin (5-HT) und der MCA nach Applikation von U46619 (ein Thromboxan A₂ Analogon nach SHT) vermindert. Dagegen war die durch Endothelin (ET)-1 induzierte Kraftentwicklung in absoluten Einheiten nach SHT nicht verändert. Damit konnten die Segmente auch nach SHT noch denselben transmuralen Druck (ETP) aufbringen wie Kontrollgefäße. Relaxierende Antworten, die über Aktivierung der Rezeptor-NO-cGMP Achse wirken, waren weitgehend intakt und teilweise sogar verstärkt mit Ausnahme der ET_B Rezeptor-induzierten Relaxation, die signifikant vermindert war. Die endothel-unabhängige Relaxation auf Methanandamid war deutlich erhöht. In den Untersuchungen der mesenterialen Gefäße zeigte sich eine unveränderte Kontraktion auf Depolarisation während die durch Agonisten induzierte Kraftentwicklung vermindert (ET-1) oder verstärkt (UTP) war. Die durch Freisetzung von NO vermittelte Relaxation war hier im wesentlichen erhalten oder sogar gesteigert.

Die Befunde zeigten, dass es nach fokalem und globalem SHT zu differenziellen Veränderungen der zerebrovaskulären Reaktivität kommt, die auf Veränderungen in der Gefäßwand zurückzuführen sind und sowohl die endotheliale als auch die glattmuskuläre Funktion betreffen. Diese Veränderungen sind durchaus mit den Änderungen der cerebralen Perfusion, die bei Patienten nach SHT z.B. als Störung der Autoregulation beobachtet werden, vereinbar. Die hier beobachtete relative Zunahme der Kontraktion durch ET-1 könnte darauf hinweisen, daß selektive ET_A-Rezeptorantagonisten ein möglicher therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Patienten mit SHT darstellen. Damit könnte über eine Tonusminderung eine verbesserte regionale Perfusion erzielt und die Gefahr eines sekundären ischämischen Hirnschadens vermindert werden.