



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

**Circadiane Periodizität des cerebralen Blutflusses: experimentelle
und klinische Untersuchungen**

Autor: Constantin Aurel Wauschkuhn
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Eine circadiane Rhythmik vieler Kreislaufparameter ist bekannt. In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob eine solche Rhythmik auch in der cerebralen Perfusion besteht. Untersuchungen wurden an gesunden Ratten sowie an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) durchgeführt.

Der cerebrale Blutfluss (CBF) wurde bei Ratten mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) kontinuierlich registriert. Es wurde eine Halterung entwickelt, mit der die Glasfaser so auf dem Schädel befestigt werden kann, dass die Bewegungsfreiheit der Tiere nicht eingeschränkt wird. In der Versuchsreihe 1 wurde an zwei Ratten parallel gemessen. Zur Kontrolle wurde bei einem Tier jeweils der Lichtweg versperrt. In der Versuchsreihe 2 wurde simultan mit zwei Fasern gemessen, von denen eine das gesamte Signal über dem Gehirn und die zweite nur das Artefaktsignal infolge Aktivität registrierte. Die Differenz beider Signale ergibt das CBF-Signal. Über einen intraabdominalen Sensor wurden telemetrisch der systolische und diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die Lokomotionsaktivität registriert. In der Versuchsreihe 2 wurden 8 normotensive Sprague Dawley (SDR) und 7 transgen-hypertensive (mRen2)27 (TGR) Ratten untersucht, letztere mit inverser Rhythmik des Blutdruckprofils. Bei vier Patienten mit SHT wurde im Rahmen eines multimodalen Neuromonitorings der CBF über eine Thermodiffusionsmessung registriert. Zusätzlich wurden der arterielle Mitteldruck, der intracranielle Druck, der cerebrale Perfusionsdruck und die Temperatur im Gehirn registriert. Die Rhythmusanalyse erfolgte mit dem Programm WIN-ABPM-FIT; für statistische Vergleiche der Ergebnisse wurde der Student t-Test benutzt.

Die Auswertung der LDF-Messungen mit offenem und geschlossenem Lichtweg zeigten in allen Fällen eine circadiane Rhythmik. Dabei war in dem gemessenen Signal ein Artefakt beinhaltet, der durch die Aktivität der Tiere verursacht wird. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass dieser Artefakt auch nicht durch Weglassen aller Messzeiträume mit Bewegungsaktivität des Tieres eliminiert werden kann. Durch simultane Messung mit zwei Fasern in einem Tier (eine registriert das mit einem Artefakt verfälschte CBF-Signal, die andere nur den Artefakt) konnte durch Differenzbildung der artefaktfreie CBF berechnet werden. In der Versuchsreihe 2 dauerten die Messungen im Mittel 3,8 (SDR) bzw. 4,5 (TGR) Tage. Die Spektralanalyse ergab hochsignifikante Perioden für den CBF bei 22,2h (SDR) bzw. 24,3h (TGR). Bei den SDR liegt die 24h-Acrophase des CBF (22:30Uhr, $\pm 3,7h$; Mittelwert $\pm SD$) vor der der Herzfrequenz (0:42Uhr, $\pm 0,3h$), der Aktivität (1:42Uhr, $\pm 0,3h$) und des Blutdrucks (diastolisch 2:24Uhr, $\pm 0,7h$; systolisch 4:12Uhr, $\pm 0,7h$). Bei den TGR liegt die 24h-Acrophase des CBF (0:42Uhr, $\pm 1,0h$) nach der der Herzfrequenz (22:30Uhr, $\pm 1,5h$) und vor der der Aktivität (2:42Uhr, $\pm 3,1h$). Das Blutdruckprofil der TGR ist invers (24h-Acrophase diastolisch 9:18Uhr, $\pm 2,7h$; systolisch 9:42Uhr, $\pm 1,6h$). Die Messzeiten bei den vier Patienten betragen 154, 39, 199 und 96 Stunden. Die Ergebnisse der Analyse der Messungen an den einzelnen Patienten zeigten keinen Anhalt für eine bestehende Rhythmik im CBF, auch nicht in den anderen gemessenen Parametern.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen in Langzeitaufzeichnungen des CBF an wachen Versuchstieren einen circadianen Rhythmus der cerebralen Perfusion. Diese Periodik wird offensichtlich nicht vom Blutdruck und dem Aktivitätszustand der Tiere vorgegeben, wie die unterschiedlichen Acrophasen zeigen. Dieser circadiane Rhythmus des CBF lässt sich bei Patienten mit SHT nicht nachweisen. Die physiologische Bedeutung der circadianen Rhythmik in der Regulation des CBF ist derzeit noch unklar, ebenso wie deren möglicher Einfluss auf pathologische Ereignisse wie etwa das tageszeitliche Profil im Auftreten von cerebrovaskulären Insulten.