



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

**Multimodale tierexperimentelle Evaluation der  
hypothermievermittelten Neuroprotektion in der Akutphase der  
Subarachnoidalblutung**

Autor: Sven Poli  
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Thomé

Die Bedeutung der Subarachnoidalblutung als neurologischer beziehungsweise neurochirurgischer Notfall ist bei einer 30-Tages Mortalität zwischen 40 und 50% bis heute immens. Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich in den ersten beiden Tagen nach Insult und sind auf die akuten Folgen der Subarachnoidalblutung zurückzuführen. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die therapeutische Wirkung der mäßigen Hypothermie im Rahmen der Akutphase der Subarachnoidalblutung zu überprüfen. Insgesamt wurden 64 männliche Sprague-Dawley Ratten ausgewertet, wobei 35 als normotherme Kontrolltiere und 29 als hypotherme Therapietiere dienten. Die Subarachnoidalblutung wurde durch eine autologe arterielle Blutinjektion in die Cisterna magna simuliert. Mittels Laser-Doppler Flussmessung, diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie-Spektroskopie und zerebraler Mikrodialyse konnten im Vergleich normothermer und hypothermer Versuchsbedingungen folgende relevante und potentiell neuroprotektive Mechanismen identifiziert werden:

- Die Anwendung der Hypothermie nach Insult bewirkte eine Senkung des arteriellen Blutdrucks. Ein Effekt der Hypothermie auf den Verlauf des intrakraniellen Drucks oder des zerebralen Perfusionsdrucks wurde nicht festgestellt, jedoch führte die Induktion der Hypothermie nach Subarachnoidalblutung über eine Reduktion des zerebralen Gefäßwiderstands, der Inhibition des akuten Vasospasmus, zu einer ausgeprägteren und schnelleren Erholung der zerebralen Durchblutung.
- In der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie bewirkte die Applikation der Hypothermie nach Insult eine rasche und ausgeprägtere Normalisierung des globalen ADC als Korrelat für die Reduktion der ischämiebedingten zytotoxischen Hinschwellung. Die bei der differenzierteren regionalen Betrachtung unter hypothermen Versuchsbedingungen sogar zu einem noch früheren Zeitpunkt nachgewiesene Erholung des kortikalen und hippokampalen ADC sowie das Ausbleiben eines Effektes in der basalen Hirnregion, ist am ehesten auf eine unterschiedliche Ischämieempfindlichkeit des lokalen Hirnparenchyms zurückzuführen.
- Der nach Insult in der Magnetresonanztomographie-Spektroskopie beobachtete Kreatin-Anstieg unter Normothermie sowie dessen Fehlen unter Hypothermie deutet auf eine hypothermievermittelte makromolekulare Stabilisierung. Die raschere Normalisierung des Laktats, als Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse, lässt auf eine Abschwächung der initialen Ischämie schließen. Zur Evaluation der hypothermievermittelten Neuroprotektion anhand der neuron-spezifischen Aminosäure N-Acetyl-Aspartat, als Indikator für die neuronale Integrität, war der gewählte Beobachtungszeitraum nicht geeignet.
- Die mittels zerebraler Mikrodialyse im Hippocampus untersuchte Konzentration des potentiell vasodilatatorisch (positiv) als auch neurotoxisch (negativ) wirkenden freien Radikals Stickstoffmonoxid (NO) zeigte unter Normothermie keine blutungsbedingten Veränderungen, fiel jedoch unter hypothermen Versuchsbedingungen unmittelbar nach Subarachnoidalblutung ab.

Zusammenfassend bewies die Hypothermie in der bisher wenig untersuchten, jedoch klinisch entscheidenden akuten Phase der Subarachnoidalblutung Neuroprotektion in mehrfacher Hinsicht: Sie führte zu einer Reduktion des freien Radikals NO, zu einer rascheren Normalisierung des zytotoxischen Hirnödems sowie zu einer vom „Vasodilatator“ NO unabhängigen Senkung des zerebrovaskulären Widerstands und der konsekutiven Verbesserung der zerebralen Durchblutung. Als hocheffiziente Referenz könnte die Hypothermie somit auch bei der Entwicklung zukünftiger neuroprotektiver Strategien eine entscheidende Rolle spielen.