



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Ischämieunabhängige Läsionsentwicklung während eines  
permanenten fokalen Schlaganfalls bei Ratten**

Autor: Elke Angelika Lassel  
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. C. Thomé

Die Läsionsentwicklung bei fokaler zerebraler Ischämie unterliegt multiplen Einflussfaktoren. Dazu zählen Blutflussrestriktion, die Beeinträchtigung der metabolischen Homöostase und der Energiegewinnung, sowie die Freisetzung toxischer sekundärer Mediatoren, wie z.B. Glutamat. Die den Infarktkern umgebende hämodynamische Penumbra mit einer Perfusionsrate von 20 - 40% des physiologischen Maßes wird durch ebendiese Mechanismen in ihrer funktionellen und strukturellen Integrität gefährdet. Trotz enger Korrelation der Penumbraentwicklung mit dem herrschenden cerebralen Blutfluss, erstreckt sich der Wirkungskreis einiger sekundärer Einflussgrößen bis über die hämodynamische Penumbra hinaus. Damit liegt die Vermutung nahe, dass Perfusions-unabhängige Schädigungsmuster, wie z.B. die Diffusion akkumulierter toxischer Mediatoren, bei der Ausbreitung der Nekrosezone eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wurde nach Fadenokklusion der A. cerebri media bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten mittels Iodo[14C]Antipyrin-Autoradiographie die regionale Blutflussrestriktion an seriellen Gehirnschnitten nach 1, 12 und 24 Stunden gemessen und durch Microcomputer-enhanced-image-device-Software ausgewertet. Angrenzende Schnittebenen wurden zur Kenntlichmachung des Nekroseareales der Silberimpregnation unterzogen. Ein weiterer Teil der Gefrierschnitte diente der Anfertigung von Mikrodisektionspräparaten verschiedener Läsionsgebiete, deren Glutamatkonzentration mittels Hochleistungs-Chromatographie bestimmt und mit der Proteinkonzentration nach Bio-Rad Protein Assay in Relation gesetzt wurde.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Ischämie-bedingte Nekrosezone das Gebiet kompromittierter cerebraler Perfusion nach 12 bzw. 24 Stunden um  $25 \pm 25$  mm<sup>3</sup>, bzw.  $40 \pm 21$  überträgt. Der Anteil einer vitalen, hämodynamischen Penumbra minimiert sich derweil im selben Kollektiv auf 4 bis 5% des Gesamtfarktvolumens. Die Glutamatmessung bringt selbst 24 Stunden nach Ischämiebeginn statistisch signifikant erhöhte Konzentrationen in den Regionen, die den Infarktkern umgeben, ans Licht.

Es konnte somit gezeigt werden, dass toxisch wirkende Mediatoren, wie Glutamat, die ein immanentes Potenzial zur Ischämie-äquivalenten Gewebedestruktion aufweisen, über längere Zeitperioden nachweisbar bleiben, wohingegen die hämodynamische Penumbra innerhalb der ersten Stunden nach Infarktstehung nicht mehr nachweisbar ist. Das im Vergleich zur Perfusion-kompromittierten Zone größere Nekrosevolumen kann sowohl durch temporäre Blutflussveränderungen aufgrund sich ausbreitender Depolarisationssalven, als auch durch toxische Mediatoren getriggert werden. Die Akkumulation und Diffusion von Glutamat in der Periinfarktzone spielt daher möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der verzögerten, vom cerebralen Blutfluss unabhängigen, Entwicklung der sich ausbreitenden Nekrosezone.