

Fig. 6. Color-coded PET scan image showing blood flow distribution. The image displays various regions of interest with numerical values indicating blood flow.

 *édition scientifique*
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Evaluation verschiedener Schlaganfallmodelle im
Tierexperiment – Perfusionsuntersuchungen mit einem
Flat-Panel-Volumen-Computertomographen**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Sinja Nadeeka Gögel

aus Kalutara, Sri Lanka

Gießen 2016

Aus der Neurologischen Klinik
der Justus Liebig Universität Gießen

Betreuer:

Prof. Dr. med Tibo Gerriets

Gutachter: Prof. Dr. med. Tibo Gerriets

Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Tag der Disputation: 04.07.2016

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	9
1. Versuchstiere	9
2. Anästhesie	9
3. Induktion der fokalen Ischämie - Vorbereitung der Tiere	9
3.1 Fadenmodell: Permanenter Verschluss der A. cerebri media - Operationstechnik	11
3.2 Fadenmodell: Reperfusion nach 90 Minuten - Operationstechnik	12
4. Makrosphärenmodell	12
4.1 Makrosphärenmodell: Operationstechnik	13
5. Hemikraniektomie	14
6. Kontrolltiere	15
7. Klinisch-neurologische Beurteilung	16
7.1 Neuroscore	16
7.2 Rotarod-Test	17
8. Volumen-Computertomographie	18
8.1 Technischer Hintergrund	19
8.2 Platzierung der Tiere im VCT	21
8.3 Bildrekonstruktion	23
8.4 Bildanalyse an der Advantage Workstation	23
9. Post mortem-Analyse	24
10. TTC-Färbung	25
11. Computergestützte Planimetrie	26
12. Untersuchungskriterien der fpVCT- Scans	27
13. Auswertung der Bilder an der Advantage Workstation und Vergleich der TTC-Bilder	27
13.1 Zerebraler Blutfluss	31
13.2 Zerebrales Blutvolumen	31
14. Statistik	31
15.1 Experiment I: Vergleich von Blutfluss- und Blutvolumen bei verschiedenen Schlaganfallmodellen mittels flat-panel-Volumen-Computertomographie	32
15.2 Experiment II: Einfluss der Hemikraniektomie auf die zerebrale Perfusion ..	37
III. Ergebnisse	40
1. Experiment I	40
1.1 Ausschlussrate	40
1.2 Klinisch-neurologischer Befund	41
1.3. Quantifizierung der Infarktvolumina	43
1.4 Ergebnisse der VCT Messung	44
2. Experiment II	50
2.1. Ausschlussrate	50
2.2 Klinisch-neurologische Befunde	50
2.3 Quantifizierung der Infarktvolumina	52
2.4 Ergebnisse der VCT Messung	53
IV. Diskussion	59
1 Einleitung	59
1.1 Anatomie und Physiologie	59
1.2 Pathophysiologie	61
1.3 Die Perfusions-Computertomographie	62
1.4 Perfusionsuntersuchungen mit dem flat-panel-VCT	64

1.5 Warum sind Perfusionsuntersuchungen für die Schlaganfallforschung relevant?	65
2 Perfusionsuntersuchungen mit dem fpVCT bei akuter zerebraler Ischämie .	67
2.1 Zerebraler Blutfluss (CBF)	67
2.2 Zerebrales Blutvolumen (CBV)	68
2.3 Mean Transit Time	70
2.4 Vor- und Nachteile gegenüber anderen Perfusionsuntersuchungen	70
3. Vergleich der Modelle:.....	73
3.1 Permanenter Verschluss: Fadenmodell vs. Makrosphärenmodell.....	73
3.2 Permanenter Verschluss vs. Reperfusion.....	78
4 Hemikraniektomie vs. keine Hemikraniektomie.....	80
4.1 Das Hirnödem bei fokalen zerebralen Ischämien	80
4.2 VCT Perfusion: Unterschiede in zerebralem Blutfluss und Blutvolumen?	82
5. Methodenkritik	84
6. Konklusion	85
V. Zusammenfassung	87
VI. Abkürzungsverzeichnis	91
VII. Abbildungsverzeichnis	92
VIII. Tabellenverzeichnis	94
IX. Literaturverzeichnis	95
X. Publikationsverzeichnis	104
XI. Erklärung zur Dissertation	105
XII. Danksagung.....	106

I. Einleitung

Hintergrund

Der ischämische Schlaganfall bezeichnet die Folgen einer transienten oder permanenten Reduktion des zerebralen Blutflusses, die durch regionalen Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen zu einem Absterben von Hirngewebe in dem Versorgungsgebiet der betreffenden Hirnarterie(n) führt. Mit 65.133 Todesfällen pro Jahr (statistisches Bundesamt 2006) belegt der Schlaganfall Platz drei der Mortalitätsstatistiken in Deutschland. Mit einer Inzidenz von bis zu 350 Fällen / 100.000 Einwohner / Jahr in Deutschland zählt er zu den häufigsten Ursachen für Behinderung im Erwachsenenalter wie beispielsweise dauerhaft eingeschränkte Fähigkeiten der Motorik oder der Sprache [1, 2]. 15-25% aller Hirninfarktpatienten entwickeln bedeutsame kognitive Funktionsstörungen. Die Prävalenz einer sogenannten Post-Stroke-Depression liegt bei etwa einem Drittel der Schlaganfallpatienten. Es ist davon auszugehen, dass die emotionale Instabilität der Patienten die Lebensqualität und auch den Rehabilitationsprozess der körperlichen Einschränkungen negativ beeinflusst [3].

Die Erkrankung hat eine stark altersabhängige Inzidenz. Durch die steigende Lebenserwartung wird sich die demographische Struktur unserer Gesellschaft stark verändern und die Anzahl der Schlaganfallereignisse wird in den nächsten Jahrzehnten in ihrer Gesamtzahl erwartungsmäßig zunehmen [4].

Die Kosten für die Akutbehandlung, Rehabilitation und auch die Folgekosten für die Therapie stellen bedeutsame Ausgaben im Gesundheitswesen dar. Die Kosten setzen sich aus direkten (Akutbehandlung und Rehabilitation sowie die langfristige Betreuung) und indirekten Kosten (Wegfall der Arbeitskraft) zusammen. Die direkten Kosten für die Schlaganfallversorgung in Deutschland betrugen im Jahre 2004 etwa 7,1 Milliarden Euro. Dabei ergaben sich pro Fall Gesamtkosten von über 43.000 Euro [5]. Etwa die Hälfte der Folgekosten sind indirekte Kosten durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen und den fehlenden Sozialabgaben [6]. Kolominsky-Rabas et al [5] legten in einer Studie die voraussichtliche Entwicklung der direkten Kosten des Schlaganfalls in Deutschland dar. Dabei ergaben sich für eine Zeitperiode von 2006 bis 2025 bei vermutlich 3.430.000 eintretenden Schlaganfällen direkte Kosten für

Krankenhausaufenthalt, ambulante medizinische Versorgung, Nachuntersuchungen und Kontrollen, Rehabilitation und Langzeit-Pflege von etwa 108,6 Millionen Euro.

Die Prävention und die erfolgreiche Behandlung des Schlaganfalls sind daher sowohl versorgungsmedizinisch als auch gesundheitspolitisch von großer Relevanz.

Mögliche Ursachen des Schlaganfalls können die Hirnblutung (intrazerebrale Blutung, hämorrhagischer Infarkt) oder der Hirninfarkt (ischämischer Infarkt) sein. 85% aller Schlaganfälle sind ischämische Insulte, im Sinne einer umschriebenen arteriellen Mangeldurchblutung. Diese Mangeldurchblutung kann durch kardiale oder arterio-arterielle Embolien, autochtone Gefäßverschlüsse oder seltener auf Grund hämodynamischen Versagens durch Abfall des Druckgradienten bei hochgradigen Stenosen und Verschlüssen entstehen.

Das Risiko eine zerebrale Ischämie zu erleiden wird durch verschiedene Faktoren gesteigert: Hypertonie, Rauchen, Dyslipoproteinämie, Übergewicht, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern stellen die beeinflussbaren Risikofaktoren dar. Wohin gegen das steigende Alter, das Geschlecht (Männer>Frauen) und die familiäre Disposition zu den Faktoren zählen, auf die kein Einfluss genommen werden kann.

Zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls kann neben den Basismaßnahmen zur Schaffung optimaler physiologischer Parameter auf vier evidenzbasierte Therapieoptionen zurück gegriffen werden. Zu diesen zählt die rekanalisierende Thrombolyse-Therapie, welche während eines Zeitfensters von 3 Stunden bzw. 4,5 Stunden nach Infarkt durchgeführt werden soll [7]. Weiterhin kann die Behandlung auf einer sogenannten Stroke Unit erfolgen, die Thrombozytenaggregation mittels Acetylsalicylsäure gehemmt oder aber, gerade bei einem raumfordernden Hirninfarkt, eine dekompressive Hemikraniektomie durchgeführt werden.

Bildgebung bei dem akuten Hirninfarkt

Die Bildgebung des Gehirns und seiner Durchblutung ist ein wesentlicher Bestandteil der heutigen Schlaganfalldiagnostik. Ergänzend zur Anamnese und der klinisch-neurologischen Untersuchung bildet sie einen obligaten Schritt für die weitere evidenzbasierte Behandlung eines Patienten in der akuten und subakuten Phase des Schlaganfalls sowie auch bei der Entscheidung für eine optimale Sekundärprävention.

Hierfür stehen eine Reihe verschiedener Untersuchungsverfahren wie die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, der Ultraschall und die konventionelle Angiographie zur Verfügung, welche abhängig von Fragestellung, dem Zeitpunkt und der Dynamik der Symptomatik, oft ergänzend durchgeführt werden.

Spezifische Ansprüche, die hierbei an die jeweilige Bildgebung gerichtet werden, sind vielfältig: Bildgebende Verfahren dienen der Mithilfe beim Ausschluss sogenannter „Stroke Mimics“ [8, 9]; also Erkrankungen, die in ihrer Symptomatik Hirninfarkte imitieren können, deren Behandlung jedoch wesentlich von der eines akuten Hirninfarktes abweichen. Des Weiteren sind der Ausschluss einer intrakraniellen Blutung, die genaue Identifikation von Größe und Lokalisation eines Infarktes, die Darstellung der Gefäßversorgung, die Evaluation der zerebralen Hämodynamik sowie Hinweise auf Pathophysiologie und Ätiologie der zerebralen Minderdurchblutung von großer Bedeutung.

Der nativen Schädel-CT kommt in der Akutdiagnostik des Schlaganfalles gegenwärtig immer noch ein hoher Stellenwert zu [10, 11]. Diese Untersuchung ermöglicht zum einen den raschen Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mit guter Sensitivität [12], zum anderen können sogenannte Infarktfrühzeichen detektiert und wichtige nicht-zerebrovaskuläre Differentialdiagnosen einer plötzlich aufgetretenen fokale-neurologischen Symptomatik abgebildet werden. Diese Erkenntnisse sind für die folgende Therapie, zum Beispiel einer intravenösen Thrombolyse, unabdingbar [13, 14]. Durch die Entwicklung von Multislice-Detektoren konnten sowohl Untersuchungsgeschwindigkeit als auch Auflösung der CT-Scanner verbessert werden. Eine im Hinblick auf bestehende Kontraindikationen nahezu uneingeschränkte Durchführbarkeit sowie die schnelle und flächendeckende Verfügbarkeit stellen die wesentlichsten Vorteile dieser Untersuchung dar, wenn rasche Therapieentscheidungen unter Zeitdruck getroffen werden müssen. Limitationen der Computertomographie sind die Nutzung ionisierender Strahlung sowie die schlechte Darstellbarkeit von ischämisch infarziertem Hirngewebe, vor allem in den Bereichen der hinteren Schädelgrube.

Verglichen mit der Computertomographie verfügt die Magnetresonanztomographie über eine höhere Auflösung und eine verbesserte Sensitivität für die Darstellung ischämischer Hirninfarkte, gerade auch in vertebrobasilär versorgten Bereichen. Des Weiteren wird bei dieser Untersuchung keine ionisierende Strahlung benutzt und zu applizierende Kontrastmittel sind nicht jodhaltig. Im Rahmen der Schlaganfalldiagnostik stehen dem Untersucher neben der T1- und T2-Sequenz verschiedene weitere Wichtungen zur Verfügung, wie Diffusions- und Perfusionssequenzen,

Gradientenecho, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz und eine Magnetresonanz-Angiographie. Diese multimodale Bildgebung kann sowohl eine anatomische als auch eine funktionelle, dynamische Darstellung von Hirngewebe und Gefäßversorgung ermöglichen. Die bedeutendsten Nachteile der Magnetresonanztomographie sind jedoch die relativ lange Untersuchungszeit und die damit verbundene erhöhte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte sowie eine eingeschränkte Anwendbarkeit, welche vor allem durch die Inkompatibilität mit ferromagnetisch wirksamen Implantaten bedingt wird. Aufgrund dieser Limitationen konnte die Magnetresonanztherapie die CT in der akuten Schlaganfalldiagnostik bis zum heutigen Zeitpunkt nicht verdrängen.

Genaue und zeitnahe Informationen über den zerebralen Perfusionsstatus und seiner Dynamik sind von höchstem Interesse für die weitere Therapieentscheidung. Eine rekanalisierende Therapie geht mit einem erhöhten Risiko einer intrakraniellen Blutung einher und irreversibel geschädigtes Gewebe scheint nicht mehr von einer solchen Therapie profitieren zu können [14].

Dynamische CT-Perfusionsuntersuchungen können oben genannte Vorteile der Computertomographie in der Akutdiagnostik mit den Ansprüchen an eine dynamische und funktionell aussagekräftige Untersuchung vereinen. Dieser Untersuchung liegt das Bolus-Tracking-System zugrunde, bei der die durch ein ionisches Kontrastmittel verursachte Abschwächung zeitlich und örtlich erfasst wird. Die Abschwächung verhält sich hierbei proportional zu der Menge des Kontrastmittels. Durch die erhaltenen Daten ist es möglich, sogenannte Zeit-Dichte-Kurven (time-attenuation-curves) zu erstellen. Dies ermöglicht unter anderem die Bestimmung des zerebralen Blutflusses (CBF, cerebral blood flow) und der mittleren Transitzeit (MTT, mean transit time), die die Zeit zwischen arteriellem Anfluten und dem venösen Auswaschen des Kontrastmittels beschreibt. Die Untersuchung ist an die vorher zu definierende örtliche Ausdehnung der „Region of interest“ (ROI) gebunden. Ein Vergleich dieser Parameter könnte dazu beitragen, unwiederbringlich infarziertes von reversibel geschädigtem Hirngewebe zu differenzieren und so die weitere Therapie entscheidend zu beeinflussen. Diese klinische Anwendung basiert gegenwärtig noch auf empirischen Daten und der Annahme, dass es eine Beziehung zwischen den Grenzwerten der Parameter und dem reversibel geschädigten Gewebe gibt. Demnach wurden dem infarzierten Infarktkern höchstgradig reduzierte Werte für den CBF ($<30\%$) und das CBV ($<40\%$) bei erhöhter MTT zugewiesen; wohingegen Bereiche der Penumbra, dem möglicherweise reversibel geschädigten Gewebe, eine erhöhte MTT bei gleichzeitig moderat reduziertem CBF ($>60\%$) und normalem oder erhöhtem CBV ($>80\%$) oder eine

sekundär durch Autoregulationsmechanismen bedingt erhöhte MTT mit deutlicher Reduktion des CBF (aber >30%) und leicht reduziertem CBV (>60%) zeigen können [11, 15].

Dieses Konstrukt wird nach wie vor kontrovers diskutiert; die Beziehung der Parameter, ihre Grenzwerte und deren Aussagekraft müssen noch in größeren multizentrischen, randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studien validiert werden. Neben einer geringen Standardisierung dieses Verfahrens bestehen weitere Limitationen: Die durch eine Perfusions-CT generierten Karten der zerebralen Durchblutung sind auf wenige konsekutive Schnitte beschränkt, die eine Dicke von wenigen Zentimetern besitzen. Somit vermögen sie unter Umständen nicht die vollständigen Ausmaße der Ischämie widerzuspiegeln. Darüber hinaus sind vergleichbar hohe Dosen an Kontrastmittel notwendig; hier müssen Kontraindikationen und Risiken beachtet werden.

Die flat-panel Technologie des in dieser Studie verwendeten experimentellen Volumen-Computertomographen stellt eine Weiterentwicklung des bereits in der Klinik eingesetzten Spiral-CT dar. Grundsätzliches Prinzip dieses Gerätes ist die Ersetzung der Detektorreihen des Spiral-CT zu einem einzigen Flächendetektor (flat-panel). Der Vorteil dieser neuen Technologie besteht darin, dass durch eine hohe Ortsauflösung und gleichzeitiger hoher z-Achsenabdeckung eine Messung der Perfusion im gesamten Organ möglich wird. Durch schnelle Rotations- und Datenakquisitionszeiten verkürzt sich die Dauer des Scans, wodurch die Strahlenbelastung gemindert und Bewegungsartefakte minimiert werden.

Tiermodelle in der Schlaganfallforschung

Tiermodelle zur Induktion fokaler zerebraler Ischämien stellen bereits seit vielen Jahrzehnten ein wichtiges Instrument zur Untersuchung der pathophysiologischen Abläufe und der Evaluation therapeutischer Ansätze dar. Hierdurch kann in der experimentellen Schlaganfallforschung auf ein breites Repertoire an Erfahrungen bezüglich Stärken und Schwächen einer Methodik, Risiken und auch der Interpretation entsprechender Daten zurückgegriffen werden. Fortschritte in der Laborausstattung, der Operationstechnik und der diagnostischen Mittel ermöglichen mittlerweile vielfältige Studien auch an Kleintieren; am häufigsten werden gegenwärtig im Rahmen der Schlaganfallforschung Mäuse und Ratten, gefolgt von Hasen, Hunden, Schweinen und Primaten verwendet [16].

Tiermodelle ermöglichen eine Vielzahl an Untersuchungsmöglichkeiten auf molekular-genetischer, biochemischer, histologischer, klinischer und radiologischer Ebene. Im Vergleich zu klinischen Studien ist die Standardisierung der Versuche und somit eine Reproduzierbarkeit sowie die Vermeidung oder Kontrolle von Störfaktoren einfacher möglich [17]. In Tiermodellen für den Hirninfarkt sind die genaueren Untersuchungen zeitlicher Abläufe und deren Dynamik durch exakte Terminierung von Verschluss und Reperfusion möglich. Diese Vorteile ermöglichen oftmals Rückschlüsse auf eine Ursache-Wirkungsbeziehung.

In Verbindung mit kleineren Tieren entstehen oft geringere Haltungskosten, womit vor einem festgelegten finanziellen Rahmen eine größere Fallzahl und dementsprechend eine größere statistische Aussagekraft erreicht werden kann [18].

Nicht zuletzt haben Ergebnisse aus Neuroprotektionsstudien gezeigt, dass die Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Situation schwierig ist [16, 19]. Dies liegt mitunter darin begründet, dass die kontrollierten Bedingungen des Tierexperiments im Bezug auf zeitliche und logistische Faktoren sowie diagnostische Möglichkeiten in der klinischen Situation meist nicht vergleichbar vorzufinden sind. Darüber hinaus leiten sich Erkenntnisse aus Tierexperimenten oft von gesunden Versuchstieren ab. Im Vergleich dazu beziehen sich klinische Schlaganfallstudien meist auf multimorbide Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil.

Des Weiteren sind ebenfalls wichtige Unterschiede zwischen den verschiedenen Spezies betreffend der Gehirnstruktur, -Funktion, und Gefäßanatomie bekannt: Bei Säugetieren besteht beispielsweise ein reziprokes Verhältnis von zerebralem Energiemetabolismus/Gehirnperfusion und Körpergewicht. So sind bei Ratten zerebraler Glukose- und Sauerstoffmetabolismus dreimal höher als beim Menschen. Ratten verfügen über eine stärkere Kollateralisierung der Hirngefäße [19]. Dementsprechend können örtliche Verteilung sowie zeitliche Entwicklung einer Ischämie und somit auch Ausmaße der Penumbra zwischen Mensch und Ratte unterschiedlich sein.

Die sorgfältige Auswahl des entsprechenden Tiermodells ist ein entscheidender Faktor im Studiendesign.

Tiermodelle können nur dann erfolgreich sein, wenn der pathophysiologische Hintergrund des Modells die klinische Situation des zu untersuchenden Vorganges möglichst annähernd widerspiegelt, so dass entsprechende Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind [20]. Mit dem Wissen um methodenbedingte

Einschränkungen der verschiedenen Modelle hat der Einsatz von kleinen Nagern, insbesondere von Ratten, durchaus seine Berechtigung, da die Anatomie der intrakraniellen Gefäßversorgung bei Mensch und Ratte sehr ähnlich sind [21]. Endres et al. konnten in diesem Sinne die Vergleichbarkeit der Ischämien bei Ratte und Mensch bestätigen [21].

Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Tiermodellen für eine fokale Ischämie sind grundsätzlich endovaskuläre Techniken aufgrund ihrer geringeren Invasivität zu bevorzugen [22]. Unter den endovaskulären Modellen für einen Verschluss der A. cerebri media (middle cerebral artery occlusion MCAO) in der Ratte findet das Fadenmodell die häufigste Verwendung. Durch dieses können sowohl ein transienter wie auch ein persistierender Gefäßverschluss erzeugt werden [23]. Das sogenannte Makrosphärenmodell stellt ein weiteres Tiermodell mit endovaskulärem Ansatz zur Provokation persistierender Ischämien dar, welches 2002 entwickelt wurde, um Schwächen des oben genannten Fadenmodells zu umgehen [23].

Ziele

In einem ersten Experiment wurden in der vorliegenden Arbeit gängige Tiermodelle für endovaskulär induzierte, persistierende und transiente Gefäßverschlüsse im Hinblick auf einen klinisch-neurologischen Befundwandel, die Ausbildung bildmorphologisch darstellbarer Hirninfarkte sowie das Verhalten zerebraler Perfusionsparameter untersucht. Letztere wurden mit Hilfe eines experimentellen hochauflösenden Kleintier-Volumen-Computertomographen erhoben.

Anhand dieser Parameter erfolgte in einem zweiten Experiment die Untersuchung der hämodynamischen Auswirkungen einer Hemikraniektomie an einem Reperusionsmodell.

Von besonderem Interesse waren hierbei:

- Ist Perfusionsmessung bei ischämischen Infarktgeschehen mit dem experimentellen flat-panel Volumen-Computertomographen (fpVCT) möglich?
- Kann das fpVCT dazu eingesetzt werden verschiedene tierexperimentelle Schlaganfallmodelle zu vergleichen?
- Kann die Hirnperfusionsmessung mit dem fpVCT Unterschiede zwischen permanenten Verschlussmodellen darstellen?

- Sind mit dieser Untersuchungsmethode Unterschiede zwischen permanenten und rekanalisierenden Verschlussmodellen detektierbar?
- Wie wirkt sich eine Hemikraniektomie auf die Perfusionsparameter aus?
- Wie wirkt sich die Hemikraniektomie auf die Perfusionsparameter im Falle einer Reperfusion aus?

II. Material und Methoden

1. Versuchstiere

Für das Experiment wurden 42 männliche Wistar Ratten mit einem Gewicht von 290-350 g von der Firma Harlan Winkelmann GmbH (Borchen) bezogen.

Alle Versuchsvorgänge dieser Studie wurden gemäß unserer Institutsleitlinien und nach den Bestimmungen des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt und durch die regionale Ethikkommission geprüft (Regierungspräsidium Darmstadt; AZ B2/170).

2. Anästhesie

Die Narkose der Wistar Ratten wurde in einem geschlossenen System mit 5% Isofluran (Forene®, Abbott GmbH&Co. KG, Wiesbaden) in 3,0 l/min Luft für etwa 2 Minuten eingeleitet und mit 2-3% Isofluran in 0,5 l/min Luft über eine Maske bei erhaltender Spontanatmung aufrechterhalten.

Während des operativen Eingriffes wurde die Körpertemperatur der Tiere kontinuierlich über eine rektale Sonde (TCAT-2DF Controller, Physiotemp, New Jersey, USA) gemessen und mit einem thermostatisch reguliertem Wasserfluss-System zwischen 36,5°-37,5°C gehalten [24].

3. Induktion der fokalen Ischämie - Vorbereitung der Tiere

Zunächst wurden die rechte A. carotis communis, A. carotis externa und interna durch eine Mittellinieninzision der Haut im Bereich des Halses sowie durch die Präparation der Gefäße von Muskeln und Faszien dargestellt.

Im Folgenden wurden die A. carotis externa isoliert und die ersten beiden Abgänge - A. thyroidea superior und A. occipitalis - ligiert.

Durch Ligatur der distalen A. carotis externa mit einem 5-0 Faden und anschließender Abtrennung dieser, entstand ein Externa-Stumpf von etwa 5 mm Länge.

Diese Arbeitsschritte galten als Vorbereitung und Grundlage für sämtliche der folgenden Operationstechniken.

Zum Überblick der anatomischen Gegebenheiten des Blutversorgungssystems eines Rattenhirns siehe Abbildung 1.

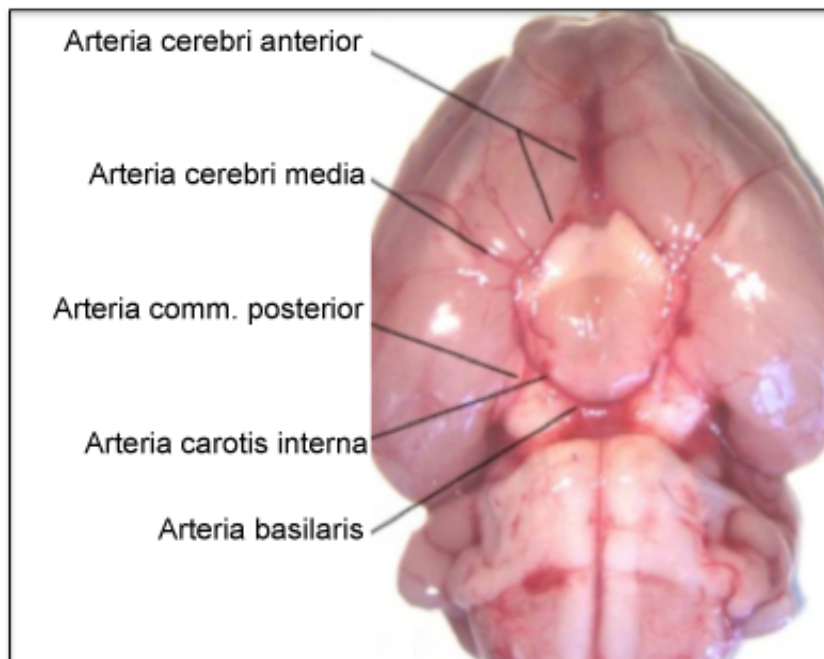


ABB. 1 ANATOMIE DES GEHIRNS EINER RATTE

zerebrale Gefäßversorgung – Circulus arteriosus

modifiziert nach Walberer [24]

3.1 Fadenmodell: Permanenter Verschluss der A. cerebri media - Operationstechnik

Durch den oben beschriebenen Externa-Stumpf wurde nun ein 3cm langer silikonbeschichteter 4-0 Nylonfaden (Ethilon®, Ethicon GmbH, Norderstedt) behutsam in die A. carotis interna eingeführt und bis zu dem Auftreten eines elastischen Widerstandes, etwa 16-18 mm ab der Karotisbifurkation, vorgeschoben [40, 41].

Dieser Widerstand ist Zeichen dafür, dass sich die Spitze des Fadens in der A. cerebri anterior befindet und somit der Blutfluss zur A. cerebri media blockiert wird. A. carotis communis und A. carotis interna wurden hierbei zeitweise abgebunden, um Blutverluste zu verhindern.

Nach Platzierung der Fadenspitze in der A. cerebri anterior und Fixierung mit einem 5-0 Faden wurden die Ligaturen an der A. carotis communis und der A. carotis interna wieder gelöst.

Abschließend erfolgte der Wundverschluss mit einer fortlaufenden Hautnaht.

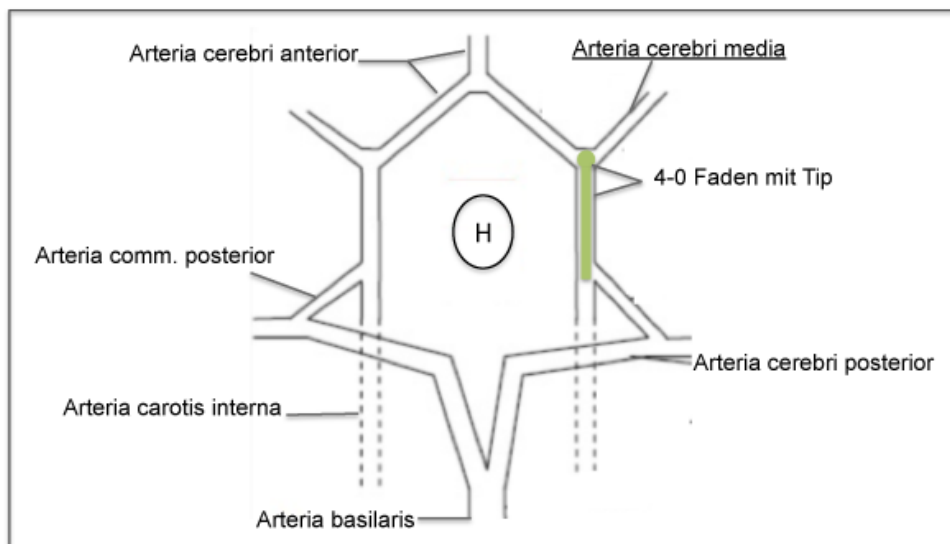


ABB. 2 CIRCULUS WILLISII DER RATTE

(SCHEMATISCHE DARSTELLUNG)

H=Hypothalamus; comm. = communicans

Modifiziert nach Walberer [24]

3.2 Fadenmodell: Reperfusion nach 90 Minuten - Operationstechnik

Alle Operationsschritte sind mit denen des permanenten Verschlussmodells identisch. Jedoch wurden bei diesem Modell die Tiere nach 85 Minuten erneut einer Isoflurannarkose unterzogen. Die Operationswunde wurde wiedereröffnet und der Nylonfaden nach exakt 90 Minuten Okklusionszeit wieder entfernt. Daraufhin wurde die Arteria carotis externa ligiert.

Auch hier wurde anschließend die Operationswunde durch eine fortlaufende Hautnaht verschlossen.

4. Makrosphärenmodell

2003 wurde dieses Modell von Gerriets et al. zum ersten Mal beschrieben [41]. Es handelt sich um ein Modell zur Induktion permanenter Gefäßverschlüsse. Diese Technik wurde entwickelt, um eine der wesentlichsten Komplikationen des weit verbreiteten Fadenmodells, die Hypothalamusinfarzierungen mit daraus resultierender Hyperthermie, zu umgehen.

Hierbei wird die intraarterielle Embolisation mit Hilfe von 6 TiO₂-Makrosphären einer Größe von 0,3-0,4 mm im Durchmesser erreicht. Diese Makrosphären werden über einen Katheter in die A. carotis externa eingespült und verlegen die basalen Hirnarterien an vorhersagbarer Stelle [41]. Der Blutfluss zur A. cerebri media wird blockiert und es resultieren gut reproduzierbare Infarkte im Mediastromgebiet.

Eine Hyperthermie entsteht bei diesem Modell nicht, da sich die Makrosphären distal des Abgangs der A. hypothalamica befinden und somit die Perfusion des Hypothalamus nicht beeinträchtigt wird.

Jedoch ist diese Methode nur für die Simulation permanenter Gefäßverschlüsse geeignet, da eine Reperfusion des betroffenen Stromgebietes nicht mehr möglich ist [41].

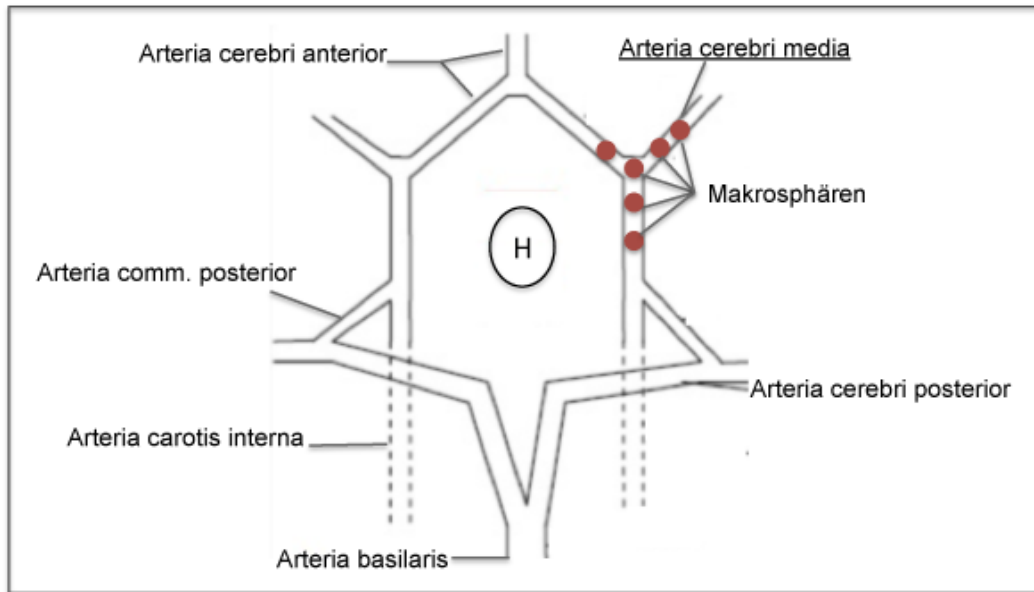


ABB. 3 EINGESCHWÄMMTE MAKROSPHÄREN IN DEN CIRCULUS WILLISII DER RATTE (SCHEMATISCHE DARSTELLUNG)

H=Hypothalamus, comm. = communicans; Modifiziert nach Walberer [24]

4.1 Makrosphärenmodell: Operationstechnik

Die Tiere wurden wie oben beschrieben vorbereitet. Wesentlicher Unterschied zum oben beschriebenen Fadenmodell ist hier das Einbringen eines Polyethylenkatheters (Magnevist, Berlex, Laboratories, NJ; Innendurchmesser 0,58mm, Außendurchmesser 0,965 mm). Dieser wurde mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (B. Braun AG, Melsungen) und 6 Keramik-Makrosphären mit einem Durchmesser von 315-355 µm befüllt und über den A. carotis externa - Stumpf vorgeschoben. Bei diesen Versuchen wurden Makrosphären aus gesintertem Titanoxid (TiO₂) (BRACE GmbH, Alzenau) verwendet.

Während der Einführung des Katheters wurden die A. carotis communis und die A. carotis interna für etwa 2 Minuten vorübergehend ligiert, um Blutverlusten vorzubeugen.

Daraufhin wurde der Katheter bis zur Karotidbifurkation vorgeschoben und mit seiner Spitze so platziert, dass der Blutfluss von der A. carotis communis zur A. carotis interna nicht beeinträchtigt wurde und in dieser Position mit einem 5-0 Faden (Ethilon®, Ethicon GmbH, Norderstedt) fixiert.

Die vorübergehenden Ligaturen wurden eröffnet, sodass physiologische Blutflussverhältnisse gegeben waren.

Mit Hilfe einer sterilen 0,9%igen NaCl-Injektion (B. Braun AG, Melsungen), von jeweils 0,05 ml wurden dann die Makrosphären einzeln und vorsichtig in die Karotibifurkation eingeschwemmt. Ihre Verteilung in die Hirnbasiszirkulation erfolgte daraufhin passiv durch den physiologischen Blutfluss in die Hirnbasisarterien. Daraufhin erfolgt nochmals eine temporäre Ligatur der A. carotis communis.

Die A. carotis interna wurde mit 0,5ml NaCl-Lösung (B. Braun AG, Melsungen) unter Sichtkontrolle gespült. Zur Vermeidung extremer Dilatation und somit hohem intraarteriellen Flussdruck innerhalb der A. carotis interna wurde der Spüldruck manuell reguliert.

Zur Entfernung des Katheters wurden die A. carotis communis und interna für etwa 20 Sekunden erneut abgebunden und der Externa-Stumpf mit einem 4-0 Faden (Ethilon®, Ethicon GmbH, Norderstedt) ligiert.

Abschließend wurden alle transienten Ligaturen gelöst und die Wunde mit einer fortlaufenden Hautnaht verschlossen.

5. Hemikraniektomie

Bei diesem Eingriff wurde vor der Induktion einer fokalen Ischämie eine Hemikraniektomie der rechten Schädelkalotte durchgeführt. Narkotisiert wurden die Tiere für den operativen Eingriff und die nachfolgende Untersuchung mit einer Isofluran-Inhalationsnarkose (Forene®, Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden). Die Einleitung der Narkose erfolgte mit einer 3,0 l/min über etwa zwei Minuten. Für die Aufrechterhaltung der Narkose wurde 2-2,5% Isofluran bei 0,5l/min verwendet. Auch hier wurde die Temperatur der Tiere über eine rektale Sonde kontrolliert und mit einem thermostatisch regulierenden Wasserfluss-System auf 36,5-37,5°C gehalten. Dafür wurde diese zunächst durch einen fronto-temporalen und kranialen Hautschnitt dargestellt. Durch die Präparation des dreieckigen Hautlappens vom Knochen werden zwei der Orientierung dienenden Schädelnähte sichtbar, wobei „Bregma“ die anteriore und „Lambda“ die posteriore Koronarnaht darstellen (siehe Abbildung 4).

Zwischen diesen beiden Orientierungsnähten wurde dann mit einer wassergekühlten Diamantfräse (Dremel® 3000, DremelEurope, Breda, Niederlande) ein etwa 4x8 mm großes Knochenfenster ausgefräst, wobei eine dünne elastische Lamelle des Knochens erhalten blieb. Diese wurde dann vorsichtig abgehoben und so die harte Hirnhaut freigelegt.

Anschließend wurde die Wunde sorgfältig mit Haut bedeckt und durch eine Naht verschlossen.

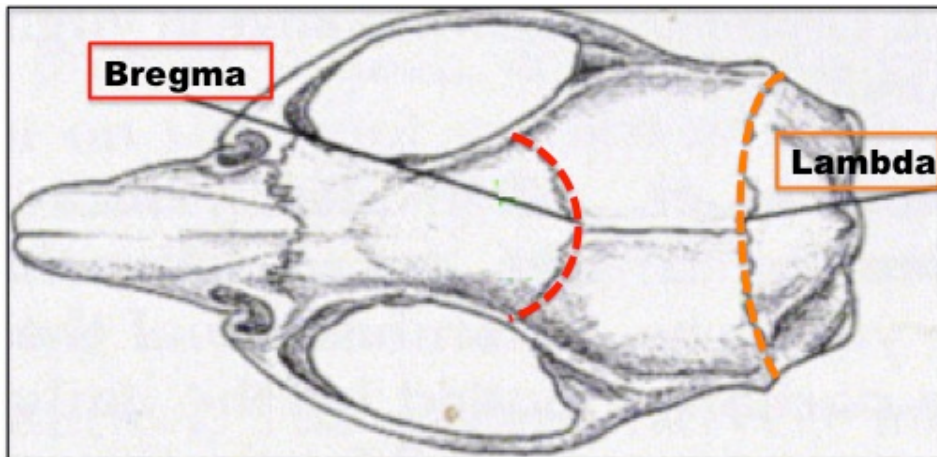


ABB. 4 BREGMA UND LAMBDA

modifiziert nach Lohman et al. [42]

6. Kontrolltiere

Präparation und Herstellung eines Externa-Stumpfes erfolgte analog zu den anderen Versuchsgruppen; es erfolgte jedoch kein Verschluss der Hirngefäße.

7. Klinisch-neurologische Beurteilung

7.1 Neuroscore

Alle Versuchstiere wurden vor und nach Beendigung des operativen Eingriffes und der Narkose einer klinisch-neurologischen Untersuchung unterzogen. Dabei wurde ein sogenannter Neuroscore erhoben. Dieser Score setzt sich aus 9 unterschiedlichen Parametern zusammen und prüft hierdurch Funktionen der Motorik, Koordination und Sensibilität [43].

Jeder Parameter wird mit jeweils 0 oder 10 Punkten bewertet. 0 Punkte bedeuten keine Einschränkungen, 10 Punkte bedeuten völlige Beeinträchtigung in diesem Test.

Dieses Bewertungsschema gilt für alle Untersuchungstests außer für „Walking on ground“ also dem Testen des normalen Gangbildes (0: normaler Gang, 5: orientierungsloses Laufen bzw. im Kreis Laufen, 10: nicht fähig zu laufen).

Die Tiere wurden jeweils direkt nach dem Erwachen aus der Narkose und 24 Stunden nach dem Eingriff untersucht. Maximale Punktzahl waren 90 Punkte.

Zu den zu untersuchten 9 Parametern zählten:

1. Extensionsdefizit der linken Vorderpfote

Normal = 0 Punkte

Flexion = 10 Punkte

2. Fallneigung nach links bei leichtem Anstoßen von rechts

Normal = 0 Punkte

Instabilität = 10 Punkte

3. Tail hanging

Normal = 0 Punkte

Aufrichten nach links = 10 Punkte

4. Gangbild

Normal = 0 Punkte

Orientierungslosigkeit = 5 Punkte

Unfähig zu Laufen = 10 Punkte

5. Bewegung der Schnurrhaare auf der linken Seite

Normal = 0 Punkte

Keine Bewegung = 10 Punkte

6. Vigilanz

Normal = 0 Punkte

Keine Reaktion auf Stimuli = 10 Punkte

7. Gehör

Normal = 10 Punkte

keine Reaktion auf akustische Stimuli = 10 Punkte

8. Sensorik (normal oder keine Reaktion bei Berührung der linken Seite)

Normal = 10 Punkte,

keine Reaktion bei Berührung der linken Seite = 10 Punkte

9. Sehen: Hemianopsie

Normal = 0 Punkte,

keine Reaktion auf visuelle Bedrohung von links = 10 Punkte

Diese Untersuchungsmethode zur Beurteilung des klinisch-neurologischen Defizits ist eine modifizierte Version der ursprünglich beschriebenen 5-Punkte Skala von Zea Longa et al. (1989) [31] und dem Bewertungsschema von Zausinger et al. [44].

7.2 Rotarod-Test

Funktionen der Motorik wurden mit dem Rotarod-Test bewertet. Bei diesem Test befanden sich die Ratten in einem motorisierten Laufrad. Die Geschwindigkeit wurde von 0 bis 30 Umdrehungen pro Minute (rpm) manuell erhöht. Die Testdauer lag bei einer Minute.

Dieser Test wurde wie auch der Neuroscore zu Beginn und 24 Stunden nach dem Eingriff durchgeführt. Aus den dokumentierten Werten wurde dann eine Differenz vor und nach der Embolisation berechnet.

Sobald ein Tier nicht mehr in der Lage war, in dem Rad zu laufen, d.h. sich drehte, passiv umhergewirbelt wurde oder aus dem Rad fiel, wurde die Anzahl der bis dahin erreichten Runden pro Minute dokumentiert [45].

Damit war auch der zuerst erhobene Wert ungleich Null. Aus den beiden erhobenen Werten wurde eine Differenz errechnet.

$$\Delta \text{ Rotarod} = \text{Baselinewert} - \text{Wert nach 24 Stunden}$$

und diese Differenzwerte arithmetisch gemittelt. Je größer also der Differenzwert war, desto stärker die Beeinflussung der motorischen Fähigkeiten.

8. Volumen-Computertomographie

Alle Untersuchungen wurden mit einem hochauflösenden Computertomographen durchgeführt, dem flat-panel-Volumen-Computertomographen (fpVCT) eXplore Locus Ultra der Firma General Electric (GE) Healthcare, London, Ontario, Kanada aus dem Jahre 2007 (siehe Abbildung 5).

Es handelt sich dabei um einen Kleintierscanner, der die flat-panel-Technologie nutzt und ausschließlich zu Forschungszwecken am Universitätsklinikum Giessen und Marburg eingesetzt wird. Es ist der einzige CT-Scanner seiner Bauart in Europa.

Dieser experimentelle Prototyp verfügt über eine hohe isotrope Ortsauflösung mit gleichzeitig hoher z-Achsenabdeckung, wodurch Ganzkörper-Blutflussmessungen und eine genauere Volumetrie ermöglicht werden [46].

Das Gerät ist in der Literatur bereits im Detail beschrieben [47-50].



ABB. 5 EXPLORE LOCUS ULTRA (ELU), GE (2006)

8.1 Technischer Hintergrund

Das Auflösungsvermögen eines CT-Gerätes wird maßgeblich durch sein Detektorsystem bestimmt bzw. beeinflusst. Daher werden bei neuesten CT-Geräten, sogenannten Multislice-CT-Geräten, mehrere Detektorreihen hintereinander geschaltet, so dass sich mehr Rohdaten innerhalb einer Gantryrotation akquirieren lassen [51].

Bei dem flat-panel-CT-Gerät wurden die Detektorreihen durch einen Flächendetektor ersetzt, wodurch das Gerät mit einem hohen räumlichen Auflösungsvermögen ausgestattet ist.

In experimentellen Studien werden sowohl Ein- als auch Zwei-Flächendetektoren in verschiedenen flat-panel-Volumen-CT (fpVCT) – Geräten eingesetzt. Als Vorteil eines Zwei-Detektorbetriebs galt bislang der größere

Bilddurchmesser von bis zu 33 cm im Gegensatz zum Einzeldetektormodus bei dem sich der Bildausschnitt auf 13 cm beschränkt [46].

Im Gegensatz zu anderen experimentellen fpVCT-Geräten verfügt der eXplore Locus Ultra über nur einen Flächendetektor. Jedoch wurde das ermittelbare Messfeld einer Gantryrotation auf $(16 \times 16 \times 10) \text{ cm}^3$ verändert. Der Messfelddurchmesser wurde damit an die am häufigsten genutzten Größenverhältnisse angepasst und ist demnach kleiner geworden. Dadurch ist nur noch ein flat-panel notwendig.

Komplexe anatomische Strukturen können dadurch mit hoher Abbildungsqualität dargestellt werden [52].

Der Unterschied zu einem modernen Multislice-CT ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1 Maximale Auflösung des Multislice-Computertomographen (MSCT) und des flat-panel-Volumen-CT (fpVCT) im Vergleich			
Gerät	Auflösung [mm]		
	x-Achse	y-Achse	z-Achse
MSCT	0,2	0,2	0,6
fpVCT	0,05	0,05	0,05
In der x- und y-Achse ist die Auflösung des flat-panel-VolumenCT jeweils 4-mal und in der z-Achse sogar 12-mal höher, sodass sich für die räumliche Auflösung ein Faktor von 192 ergibt. Die Angaben für das fpVCT sind dabei nur bei optimalen Kontrastverhältnissen im Hochkontrast gegeben. Sie beruhen auf der Beurteilung des subjektiven Bildeindrucks und nicht auf den Herstellerangaben. Der Hersteller gibt die räumliche Auflösung bei einer 10% Modulationstransferfunktion von ca. 0,22 mm in x-,y- und z-Richtung an [51].			

TABELLE 1 VERGLEICH DER TECHNISCHEN DATEN

Multislice-Computertomograph (MSCT) vs. flat-panel-Volumen-Computertomograph (fpVCT) [51]

Dieser Flächendetektor (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) besteht aus einem photosensitiven amorphen Silizium-Panel, auf den CsJ-Nadeln in einem speziellen Verfahren aufgebracht werden, die strahlenkollimative Eigenschaften besitzen.

Die Pixelmatrix des Detektors besteht aus 1024×1024 Elementen.

Der maximal scanbare Bereich in xy-Richtung beträgt (15,8×15,8) cm² und ist je nach Protokoll in z- Richtung variabel (3,6 cm, 5,4 cm oder 10,2 cm).

Dieser Bereich wird als „scanned field of view“ (SFOV) bezeichnet.

Die Gantry Rotationsdauer liegt, je nach angewendetem Protokoll, bei 1, 2, 4, 8 oder 16 Sekunden. Dabei werden pro Rotation zwischen 416 und 1000 Einzelprojektionsbilder aufgezeichnet.

Bei dem in dieser Studie angewendetem Protokoll wird eine Matrix von 1024×300 Bildpunkten ausgelesen. Hierbei beträgt das Field of view (15,8×15,8) cm² * 3,6 cm².

Die Rotationsdauer liegt bei einer Sekunde und es werden 416 Einzelprojektionsbilder aufgezeichnet. Bei diesem Protokoll beträgt die Scandauer 30 Sekunden, sodass man 30 zeitlich aufeinander folgende Datenwürfel erhält.

Die Röhrenspannung liegt bei 80 kVp und die Röhrenstromstärke bei 60mA.

Die Messungen dieses Versuches erfolgten alle als Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe. Dabei wurde PERITRAST Infusio 31% (retro) (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) 0,5 ml als Bolus mittels einer Pumpe (ALADDIN, World Precision Instruments, Sarasota, FL) gegeben.

8.2 Platzierung der Tiere im VCT

Zur Positionierung der Tiere im fpVCT wurden diese zunächst mit einer intraperitonealen Injektionsnarkose mit Ketamin/Xylazin (100mg/kg Ketamine/5mg/kg Xylazine) (Rompun 2% Bayer, Leverkusen; Ketavet Pharmacia GmbH, Erlangen)

narkotisiert. Nach Eintreten der Wirkung, etwa 3-5 Minuten nach Gabe des Anästhetikums wurden die Ratten auf den fahrbaren Tisch des fpVCT fixiert. Dabei war auf eine gerade Ausrichtung des Tierkopfes zu achten.

Zur Regulierung der Körpertemperatur wurde oberhalb des fahrbaren Tisches eine Rotlicht-Wärmelampe (Infrarot-Wärmestrahlung 22318, Kerbl, Buchbach) (siehe Abbildung 6) angebracht.

In das Schwanzende der Ratte wurde mit einer Verweilkanüle ein venöser Zugang gelegt, an welchen der Schlauch einer Pumpe mit dem Kontrastmittelbolus angeschlossen wurde. Diese Pumpe konnte dann über einen Fernsteuerungsmechanismus während des Scanvorgangs aktiviert werden. Abbildung 6 zeigt die Platzierung eines Versuchstieres im fpVCT zusammen mit der Konstruktion der Kontrastmittelpumpen im vorderen Bereich des Bildes.

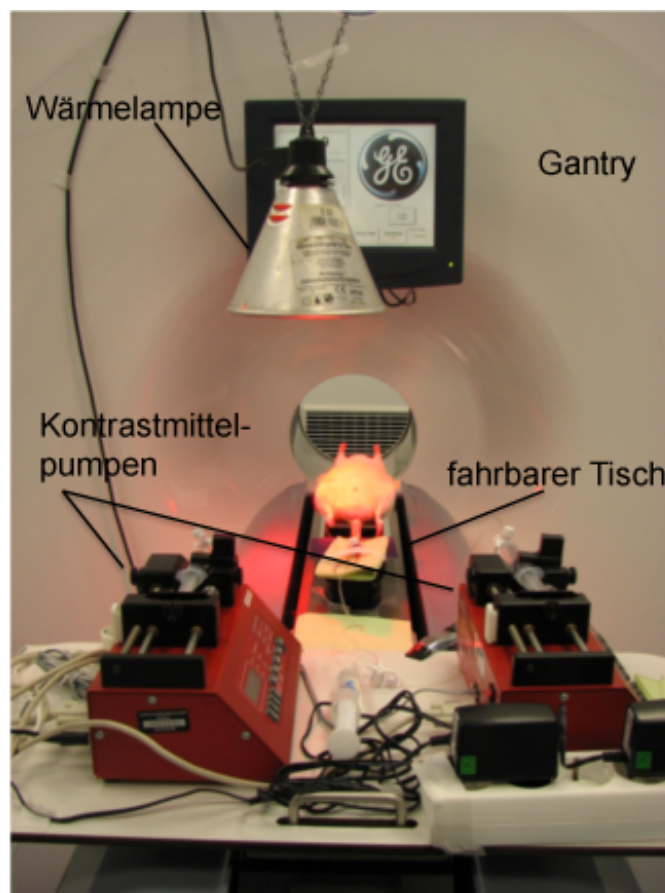


ABB. 6 PLATZIERUNG DER TIERE IM FPVCT

8.3 Bildrekonstruktion

Mit einem modifizierten Kegelstrahlrückprojektionsalgorithmus wurden die gescannten Bilder bei der Fragestellung von anatomischen Darstellungen in eine $512 \times 512 \times k$ Voxelmatrix rekonstruiert. k lag entsprechend der z-Ausdehnung des Objekts.

Daraus entstanden isotrope Voxel einer Größe von $(0,05 \text{ mm})^3$ – $(0,295 \text{ mm})^3$, welche dann als 12-Bit-DICOM Bilder ausgegeben wurden. Für die Fragestellung in Perfusionsuntersuchungen wurden die Rohdaten in anisotrope Voxel der Kantenlänge von ca. 0,1 mm in xy-Richtung und von wahlweise 0,7 bis 1,0 mm in z-Richtung rekonstruiert.

Für die Rekonstruktion der Bilder wurde ein auf Linux basierender PC-Cluster verwendet, der aus einem Master-PC und acht Nodes besteht, die jeweils mit einem dualen 3,06-GHz-Xeonprozessor und 2-GB-RAM ausgestattet sind [51].

8.4 Bildanalyse an der Advantage Workstation

Die gewonnen Bilddaten wurden dann mit Hilfe einer Advantage Workstation (Version 4.1 von GE Medical Systems, Buc, France) visualisiert und ausgewertet.

Diese Workstation ist ein mit dem Betriebssystem LINUX betriebener Rechner, ausgestattet mit einem dualen 2,2-GHz-Processor, 4-GB-RAM und einer Software (Volume Viewer, Voxtool 3.0.58c), die sowohl 2D-Schnittbilder als auch 3D-Volumenansichten analysieren kann.

Für die zu untersuchenden Perfusionsuntersuchungen wurde eine spezielle Software (CT Perfusion-3 des Functoll Version 2.6.0) benutzt.

Damit war es möglich, die zeitlichen Änderungen von Kontrastmittelkonzentrationen innerhalb des Organismus auszuwerten. Es

entstehen funktionelle Bilder, die Blutfluss- und Blutvolumenuntersuchungen möglich machen.

9. Post mortem-Analyse

Direkt nach dem Scanvorgang erfolgte in tiefer Narkose mit Isofluran gefolgt von der Dekapitation der Tiere mit anschließender Entnahme des Gehirns.

Zur Freilegung der Schädelkalotte wurde zunächst eine Mittellinieninzision entlang der Kopfhaut von kaudal nach rostral durchgeführt und die Haut nach lateral verlagert.

Daraufhin wurde das Os okzipitale mit einer Knochenzange entfernt und das Os frontale mit einer Feinsäge durchtrennt.

Entlang der Sutura interfrontalis wurde die Kalotte mit Hilfe einer Knochenschere eröffnet, um dann die beiden Kalottenhälften mit einer Knochenzange vollständig vom Gehirn zu trennen.

Mit einem Spatel wurde das Gehirn unter Entfernung der Dura vollständig herausgelöst.

Bei den Tieren, bei welchen das Makrosphärenmodell angewendet wurde, fand die Überprüfung der korrekten Lage der Makrosphären mit dem Operationsmikroskop (OPMI mit fahrbarem Bodenstativ S100, Zeiss, Oberkochen) statt.

Ausgeschlossen wurden die Tiere, bei denen sich die Kugeln nicht im Hauptstamm der Arteria cerebri media befanden und eine Blutversorgung über die Arteria cerebri anterior möglich war. Weitere Ausschlusskriterien stellten intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen dar.

Nach der Inspektion wurde das Gehirn für die weiteren Präparationsschritte bei -20°Grad für etwa eine Stunde tiefgefroren. Zunächst wurden Klein- und Riechhirn mit einem Skalpelli abgesetzt, um dann 6 koronare Schnitte mit einer Dicke von jeweils 2 mm anzufertigen.

10. TTC-Färbung

Zur histologischen Darstellung des Infarktgebiets wurde eine Färbung mit 2,3,5-Triphenyltetrazolium (TTC) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim) verwendet. Diese Methode wurde 1986 von Bederson et al. beschrieben und ist eine kostengünstige, einfach durchführbare Darstellungsart des ischämischen Gewebes [53].

TTC ist ein wasserlösliches Salz. Als Redox-Indikator färbt es im reduzierten Zustand (Formazan) gesundes Gewebe rot an und lässt ischämisches Gewebe im oxidierten Zustand (Tetrazolium) farblos.

In lebendem Gewebe der Ratten erfolgt diese Reduktion des TTC durch die Dehydrogenasen der Atmungskette innerhalb der Mitochondrien. So wird das intakte Hirngewebe in einem tiefen Rot angefärbt.

Ischämische Zellen haben keine funktionsfähigen Mitochondrien mehr, daher bleiben diese Gebiete farblos. [53]

Die 6 koronaren Hirnschnitte wurden in einer 2%igen TTC-Lösung bei 37°C für etwa 15 Minuten inkubiert und daraufhin in einer 10% Formalin-Lösung (10%; Roti, Histofix, Roth, Karlsruhe) fixiert. In Abbildung 7 ist die Schnittfolge der 6 koronaren Schnitte eines Rattenhirns dargestellt. Für jedes Tier wurde ein Bild der gefärbten Schnittpräparate angefertigt.

Die Schnitte wurden bei 4°C aufbewahrt.

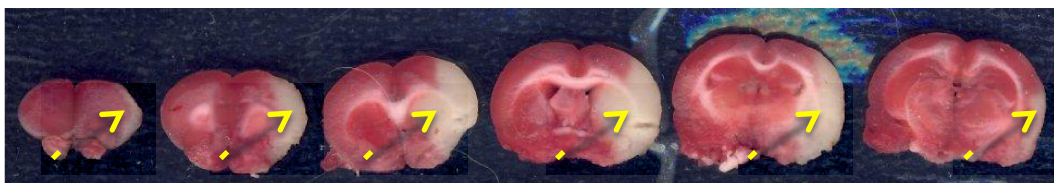


ABB. 7 TTC-FÄRBUNG

Die weißen, pfeilmarkierten Gebiete zeigen das Infarktareal

11. Computergestützte Planimetrie

Zur Digitalisierung der fixierten Präparate wurde ein Computer-Scanner (Scan Jet 3400 C Hewlett Packard Dtl., Auflösung 600*600dpi) benutzt.

Mit Hilfe der Bildanalyse-Software Image J 1,25s; National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) wurden Volumenmessungen der beiden Hemisphären (HVi = ipsilaterale Hemisphäre und HVc= kontralaterale Hemisphäre) sowie der Läsion (LV) für jeden der 6 koronaren Schnitte berechnet.

Das Läsionsvolumen ohne Korrektur des raumfordernden Ödems wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\%HLVuc = [(2 * LV) / HVc + HVi]100$$

Grundlage dieser Formeln ist die Annahme, dass die Komprimierung der kontralateralen Hemisphäre gleich der Ausdehnung der ipsilateralen Hemisphäre ist, das Gesamtvolumen des Hirns jedoch unverändert bleibt. [54, 55].

Durch die Ausbildung eines vasogenen Ödems nimmt der eigentliche Infarktbereich an Größe zu. Damit durch diese Wassereinlagerung das ischämische Gewebe in seiner Ausdehnung nicht überschätzt wird, wurde das Läsionsvolumen um den Anteil des raumfordernden Ödems gemäß folgender Formel korrigiert [54, 55].

$$\%HLVec = [(HVc-HVi+LV) / HVc]100$$

Das gesamte Ödemvolumen (%HEV) der infarzierten Hemisphäre ergab sich wie folgt:

$$\%HSE = \%HLVuc - \%HLVec$$

12. Untersuchungskriterien der fpVCT- Scans

Um die drei Infarktmodelle entsprechend miteinander und der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurden verschiedene Untersuchungskriterien festgelegt.

Die Platzierung der Regions of interest (ROI) erfolgt in allen Gruppen und jedem der Schnitte nach dem gleichen Schema:

1. ROI im Infarktkern und an korrespondierender Stelle auf der kontralateralen Hemisphäre
 - a. Im Kortex
 - b. Im Subkortex
2. ROI im Infarktrandbereich und an korrespondierender Stelle auf der kontralateralen Seite
 - a. Im Kortex: oberhalb der Infarktzone
 - b. Im Subkortex: medial der Mitte der Infarktzone
3. Manuelles Umfahren der gesamten Hemisphäre mit einem flexiblen ROI (create freehand ROI) jeweils in ipsi- und kontralateraler Hemisphäre unter Aussparung der basalen Hirngefäße
 - a. Gesamte Hemisphäre
 - b. Nur der Kortex
 - c. Nur der Subkortex

13. Auswertung der Bilder an der Advantage Workstation und Vergleich der TTC-Bilder

Die Auswertung der gescannten Bilder an der Advantage Workstation (AW) wurde durch einen erfahrenen und verblindeten Untersucher durchgeführt.

Nachdem die Tiere 30 Sekunden im flat-panel-Volumen-Computertomographen gescannt wurden entstanden 30 zeitlich aufeinander folgende Datenwürfel, die in den Viewer der Advantage Workstation geladen wurden.

Das entsprechende Tier konnte ausgewählt, und die dazugehörigen Bilddateien aufgerufen werden.

Zur weiteren Bearbeitung der Bilder wurden mit einem Schwellwertverfahren (Processing Thresholds) Binärbilder hergestellt. Das diente dazu, Objekt und Hintergrund der gleichmäßig ausgeleuchteten Bilder voneinander zu trennen. Die Grenzwerte für Luft und Knochen wurden damit genau definiert und dokumentiert.

Daraufhin wurde das Grauwertbild bestimmt, welches einen koronaren Mittelschnitt durch das Rattenhirn darstellt. Dieses Bild diente dazu Arterie und Vene und damit eine Blutflusskurve festzulegen. Durch das venös injizierte Kontrastmittel während der Untersuchung ändert sich das Absorptionsprofil des zerebralen Gefäßsystems der Ratten im zeitlichen Verlauf des Scans. Es kommt zu einer passageren Dichteanhebung während des ersten Kontrastmitteldurchflusses; somit lassen sich sogenannte Zeit-Dichte-Kurven darstellen (TAC = time attenuation curve). Entsprechend der anatomischen Gegebenheiten und der Physiologie des Blutflusses wird das Blutgefäß, welches als erstes im Zeitraffer erscheint als Arterie definiert. Darauf folgt die Darstellung des Kontrastmittels in der Vene. Die Definition von Arterie und Vene ermöglichten die Erstellung einer Zeit-Dichte-Kurve (siehe Abb.9), die den Blutfluss in den beiden Gefäßen wiedergibt.

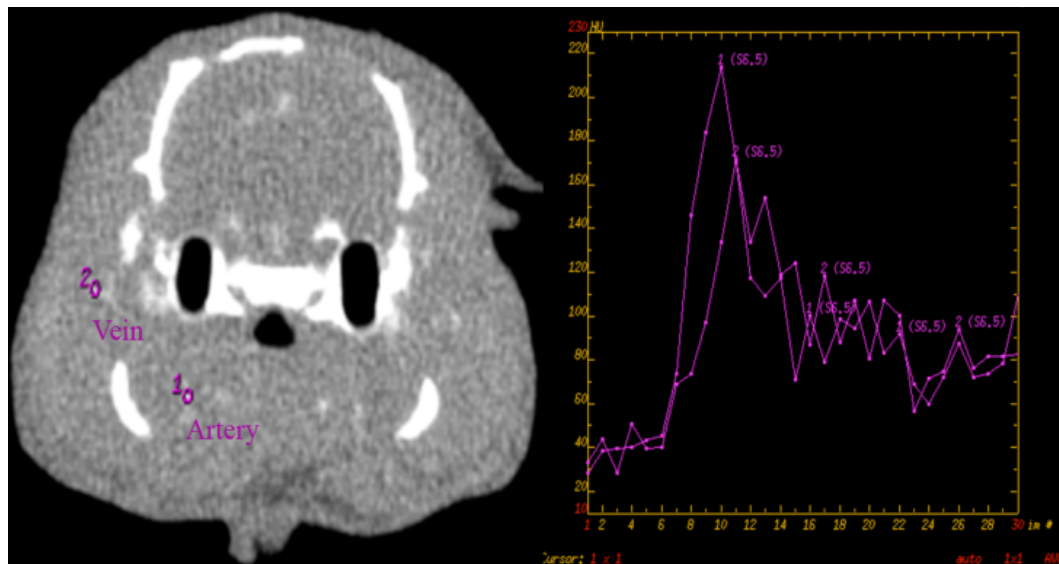


ABB. 8 ERSTELLUNG EINER ZEIT-DICHTEKURVE

(TIME ATTENUATION CURVE)

links: Definition von 1=Arterie und 2=Vene im Grauwertbild ;

rechts: Time attenuation curve: 1=Arterie, 2=Vene

Anschließend wurde das vorher angefertigte TTC-Bild des entsprechenden Tieres mit den Grauwert-Bildern des Scans verglichen.

Jeder der sechs Schnitte wurde einem der Grauwert-Bilder entsprechend seiner anatomischen Gegebenheiten und dem zeitlichen Aufnahmeverlauf zugeordnet.

Da es sich hier um Objektaufnahmen im Niedrigkontrastbereich handelt war es nicht möglich graue und weiße Hirnsubstanz voneinander zu unterscheiden. Die Orientierung zur Platzierung der Regions of interest (ROI) erfolgte also ausschließlich anhand der ischämischen Bereiche der TTC-Schnitte.

Sobald ein ROI gesetzt wurde, errechnete die Workstation sogenannte Colourmaps mit Werten zu Blutfluss und Blutvolumen innerhalb der betrachteten Schicht (siehe Abbildung 10).

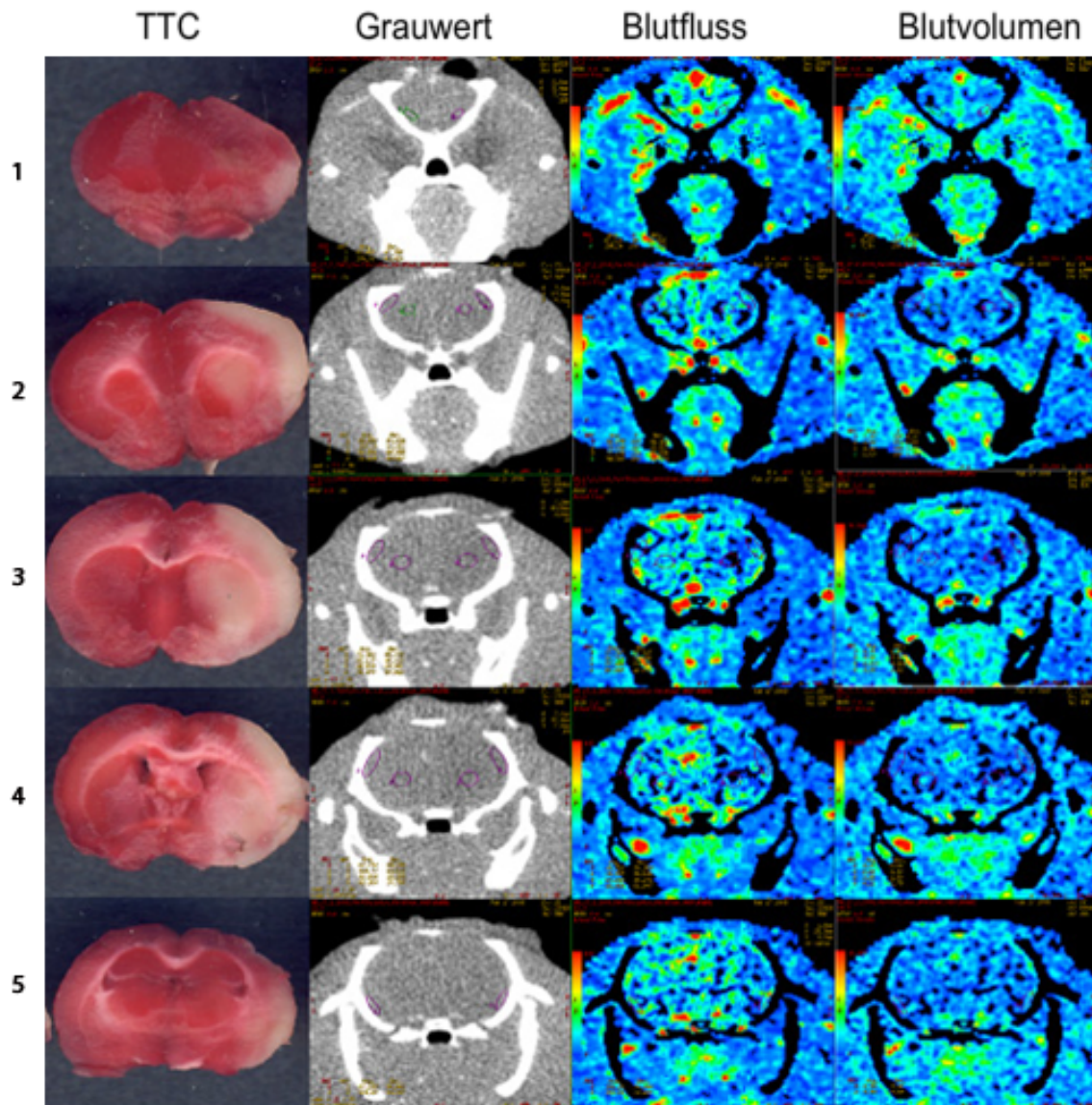


ABB. 9 PLATZIERUNG DER ROI IM GRAUWERTBILD

ANHAND DER TTC-SCHNITTE

Infarktkern kortikal und subkortikal;

Color-Maps zu zerebralem Blutfluss und Blutvolumen

Post mortem Analyse; 5 koronare Schnitte eines Rattenhirns von frontal nach okzipital TTC-Schnitte zeigen das ischämische Areal in weiß (Reihe 1) welche zur Platzierung der ROI (violette und grüne Ringe) diente (Reihe 2); Die Color-Maps zeigen die Werte zu zerebralem Blutfluss (CBF) (Reihe 3) und zerebralem Blutvolumen (CBV) (Reihe 4) . Hier reicht die Skala für den zerebrale Blutfluss von 0 (blau) bis 400 ml/100g/min (rot) und für das zerebrale Blutvolumen von 0 (blau) bis 40.000 ml/100 g (rot).

13.1 Zerebraler Blutfluss

Der zerebrale Blutfluss wird in ml/100g Hirngewebe/min angegeben und entspricht der mittleren Blutmenge, die während der Messung durch die Voxel der betrachteten Schicht strömt [56].

13.2 Zerebrales Blutvolumen

Das zerebrale Blutvolumen wird in ml/100g Hirngewebe angegeben und entspricht dem vaskulären Partialvolumen innerhalb eines betrachteten Gewebevoxels [56].

Entsprechend des unter II. 13 beschriebenen Schemas zur Platzierung der ROI erfolgte die Auswertung der Punkte 1 und 2 nacheinander in den Grauwertbildern ohne die Colourmaps zu berücksichtigen. Das erfolgte für jeden der 6 TTC-Schnitte.

Das manuelle Umfahren der Hemisphären mit dem create freehand ROI (Punkt 3 des Schemas) erfolgte nun in einem der Colourmaps.

Um die Blutfluss- und Blutvolumenwerte des Parenchyms nicht zu verfälschen und eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Hemisphären zu erreichen, gingen die großen basalen Blutgefäße nicht in die Berechnung ein.

Daraufhin wurden alle errechneten Werte zu Blutfluss und Blutvolumen tabellarisch dokumentiert.

14. Statistik

Alle statistischen Testverfahren wurden in Zusammenarbeit mit der Statistischen Beratung von Forschungsprojekten am Fachbereich Medizin der

Universität Gießen und der Software SPSS Windows (Standardversion 17.0 SPSS Incorporation, Chicago, USA) durchgeführt.

Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurden die parametrischen Daten auf Normalverteilung getestet. Dieser statistische Signifikanztest wurde deshalb verwendet, da er auch für die Überprüfung von kleinen Stichproben ($n < 50$) eine hohe Teststärke besitzt.

Die Gleichheit der Gruppenvarianzen wurde mit dem Levene-Test objektiviert.

Alle parametrischen Daten erfüllten die Voraussetzungen von Normalverteilung und Gleichheit der Varianzen.

Zur Untersuchung der Mittelwerte bei Gruppenvergleichen > 2 Gruppen schloss sich eine einfaktorielle ANOVA (Analysis of Variance) an - eine Varianzanalyse, welche die Varianzen zwischen den Gruppen mit den Varianzen innerhalb der Gruppen vergleicht.

Ergaben sich in einer Gruppe von Mittelwerten signifikante Unterschiede, wurde mit Hilfe eines Post-Hoc-Tests (Least-Significant-Difference) untersucht, welche dieser Mittelwerte sich voneinander unterscheiden.

Für den Vergleich zweier Gruppen wurde ein T-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt.

Alle Daten wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben.

Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

15. Studiendesign

15.1 Experiment I: Vergleich von Blutfluss- und Blutvolumen bei verschiedenen Schlaganfallmodellen mittels flat-panel-Volumen-Computertomographie

15.1.1 Ziel

Ziel dieses Experimentes ist die sach- und fachgerechte Bewertung verschiedener experimenteller Schlaganfallmodelle mit transientem oder persistierendem Gefäßverschluss mittels klinisch-neurologischer Untersuchung, TTC-Färbung sowie Blutfluss- und Blutvolumenmessung durch eine flat-panel-Volumen-CT-Bildgebung.

15.1.2 Versuchsgruppeneinteilung

32 Tiere wurden randomisiert auf vier Gruppen aufgeteilt. Die Gruppeneinteilung wurde in versiegelten Umschlägen vermerkt. Diese wurden gemischt und danach fortlaufend durchnummeriert und den Versuchstieren entsprechend zugeteilt.

Gruppe	Modell	n
I	Fadenmodell mit Reperfusion nach 90 Min.	10
II	Fadenmodell (permanenter Verschluss)	9
III	Makrosphärenmodell (permanenter Verschluss)	9
IV	Kontrolltiere	4

TABELLE 2: VERSUCHSGRUPPENAUFTEILUNG EXPERIMENT I

15.1.3 Studienablauf

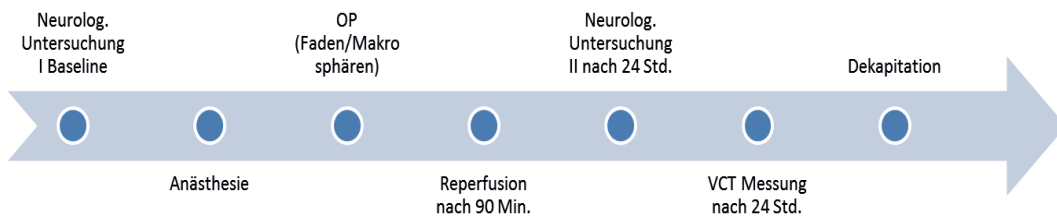


ABBILDUNG 10 STUDIENPROTOKOLL EXPERIMENT I

Zunächst erfolgt die klinisch-neurologische Untersuchung der Tiere, deren Ergebnisse mit „neurologische Untersuchung I Baseline“ gekennzeichnet und entsprechend dokumentiert wurden.

Danach erfolgte die Einleitung der Narkose. Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere je nach Gruppe und Modell entsprechend, wie zuvor beschrieben, operiert. Ausschließlich die Tiere der Gruppe I wurden nach 90 Minuten wieder narkotisiert und der okkludierende Faden entfernt. Nach 24 Stunden erfolgte die zweite neurologische Untersuchung. Im Anschluss wurde die fpVCT-Messung mit Kontrastmittelgabe (Dauer ca. 5-10 Minuten) durchgeführt. Sobald die Tiere den Scan abgeschlossen hatten, wurden sie in tiefer Narkose dekapitiert und die Gehirne, wie in Kapitel II.10 beschrieben, entnommen und 6 TTC-Schnitte präpariert.

Die Planimetrie der Hemisphären- und Infarkt volumina wurde computergestützt von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt.

15.1.4 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählte zum einen der Tod des Tieres vor oder während des Scanvorgangs. Ferner wurden Tiere ausgeschlossen, die auf Grund einer zu großen Läsion oder einer Hirnblutung vorzeitig verstarben. Außerdem wurden Tiere aus der Studie genommen, wenn Schwierigkeiten beim Datentransfer auftraten und somit Artefakte in den Aufnahmen entstanden.

15.1.5 Datenerhebung

Die Auswahl der ROI Platzierung der ROI ist Abbildung 12 zu entnehmen.

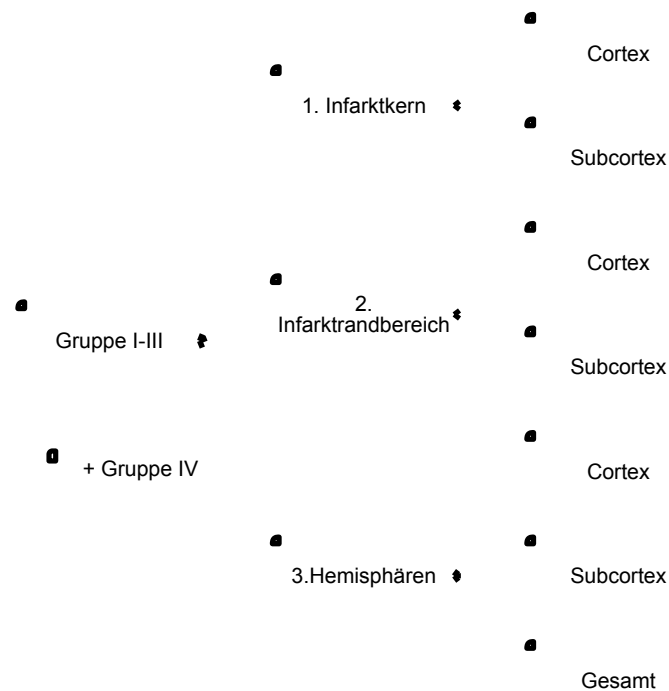


ABB. 11 SCHEMA ZUR PLATZIERUNG DER REGIONS OF INTEREST (ROI)

Die Auswertung erfolgte für jedes Tier der Gruppe und für jede der 6 Schichten gleichwertig. Dabei wurde zunächst der ROI in den Infarktkern zum einen in den kortikal infarzierten Bereich und zum anderen in den subkortikal infarzierten Bereich gelegt. Parallel wurde an die jeweils korrespondierende Stelle der gesunden Hemisphäre ein ROI gleicher Größe platziert. Daraus errechnete die Advantage Workstation Colourmaps mit Daten zu Blutfluss (ml/100g/min) und Blutvolumen (ml/100g).

Danach schloss sich der zweite Schritt an. Dieser beinhaltete die Betrachtung des Infarkttrandbereichs. Hier wurden die ROI im Cortex oberhalb der Läsionszone und im Subcortex medial der Mitte der Läsion angeordnet. Auch hier erfolgte die Positionierung der ROI an den korrespondierenden Stellen der kontralateralen Hemisphäre.

Anhaltspunkt für die Platzierung der ROI stellte dabei nur der TTC-Schnitt dar. Dieser zeigte welcher Bereich des Gehirns ischämisch verändert war und bildete somit die Orientierung im dazugehörigen Grauwertbild. Um einer Verfälschung der Werte vorzubeugen, wurden die Colourmaps dabei nicht berücksichtigt.

Im dritten Schritt wurden manuell definierte ROI verwendet. Dieser sogenannte „create freehand ROI“ wurde eingesetzt, um die Hemisphären einzeln zu umfahren. Dabei wurde zunächst die gesamte Hemisphäre unter Aussparung der basalen Blutgefäße ausgewählt. In einem nächsten Schritt wurde dann nur der Cortex bzw. nur der Subcortex, ebenfalls auch in der kontralateralen Hemisphäre, eingezeichnet. Hierbei wurden die Colourmaps mit in das Messverfahren einbezogen, da nur in diesen die Anordnung der großen basalen Hirngefäße nachzuvollziehen war.

Da die Hemisphäre im Gesamten auf Blutfluss und Blutvolumen getestet wurde und hier das Vorhandensein einer Läsion nicht ausschlaggebend für die Platzierung der ROI war, konnte diese Methode ebenfalls auch bei der Kontrollgruppe (Gruppe IV) durchgeführt werden.

Alle gewonnenen Rohdaten wurden durch einen für die Randomisierung geblindeten Untersucher erhoben, in einer Excel-Tabelle auflistet und weiter verarbeitet.

15.1.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Zu jedem Tier ergaben sich pro Auswertungspunkt 6 Wertepaare, welche separat für Blutfluss und Blutvolumen erhoben und in einer Excel-Tabelle dokumentiert wurden.

Aus den Werten der ipsilateralen Hemisphäre wurde ein Mittelwert gebildet, um diesen mit dem Mittelwert der kontralateralen Hemisphäre zu vergleichen und einen prozentualen Verhältniswert der beiden Werte zu erhalten.

Dazu diente folgende Formel:

$$\% \text{Verhältnis} = (\text{Mittelwert ipsilaterale Hemisphäre} / \text{Mittelwert kontralaterale Hemisphäre}) * 100$$

Die statistische Auswertung erfolgte wie unter II. 15. beschrieben. Anschließend wurden die prozentualen Differenzwerte in den einzelnen Gruppen graphisch dargestellt.

15.2 Experiment II: Einfluss der Hemikraniektomie auf die zerebrale Perfusion

15.2.1 Ziel

In diesem Experiment wird untersucht, inwieweit die Hemikraniektomie bei einem experimentell verursachten Schlaganfall Einfluss auf die Perfusion nimmt und welche Aussagekraft in diesem Hinblick Blutfluss- und Blutvolumenmessungen mit dem fpVCT besitzen. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Perfusionswerte von Tieren die eine dekompressive Hemikraniektomie mit Reperfusion erhielten und Tieren welche nur reperfundiert wurden

15.2.2 Versuchsgruppeneinteilung

20 männliche Wistar Ratten wurden randomisiert auf 2 Gruppen aufgeteilt.

Gruppe	Modell	n
I	Fadenmodell mit Reperfusion nach 90 Minuten <u>mit</u> Hemikraniektomie	10
II	Fadenmodell mit Reperfusion nach 90 Minuten <u>ohne</u> Hemikraniektomie	10

TABELLE 3: VERSUCHSGRUPPENAUFTEILUNG EXPERIMENT II

15.2.3 Studienablauf

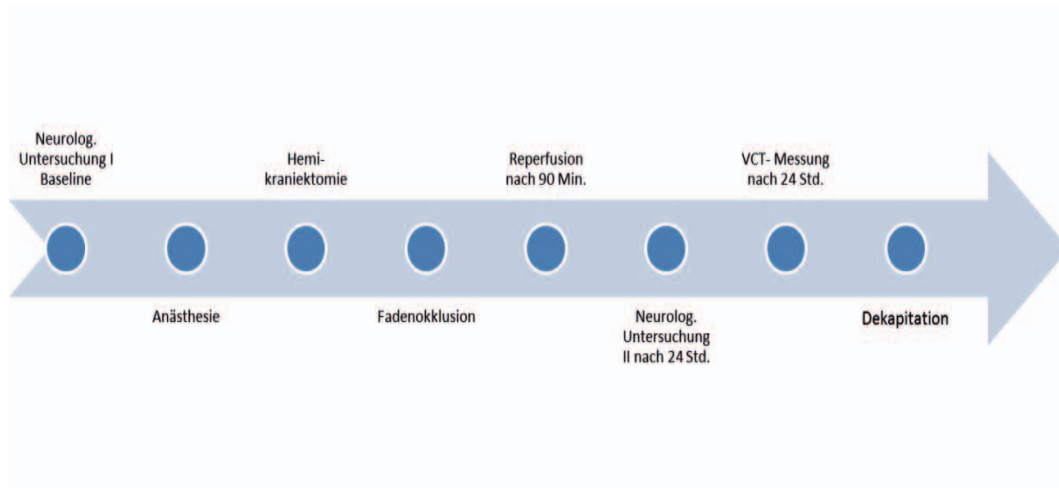


ABBILDUNG 12 STUDIENPROTOKOLL EXPERIMENT II

Analog zu Experiment I wurde der Baseline-Wert für die klinisch-neurologische Testung erhoben. Daraufhin erfolgten unter Isofluran-Narkose die ipsilaterale Hemikraniektomie rechts wie unter II.5 dargestellt sowie die Induktion der fokalen Ischämie unter Verwendung des Fadenmodells mit Reperfusion nach 90 Minuten.

24 Stunden nach dem Eingriff wurden erneut Neuroscore- und Rotarod- Werte erhoben und diese dokumentiert. Anschließend erfolgte die Messung der Tiere im flat-panel-Volumen-CT. Sobald der Scanvorgang abgeschlossen war, wurden die Tiere in tiefer Narkose dekapitiert.

15.2.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Tiere die während der Intervention sowie des Scanvorgangs verstarben. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte das Auftreten intrakranieller Blutungen dar. Darüber hinaus wurden Versuchstiere, bei denen Schwierigkeiten beim Datentransfer sowie Artefaktbildung entstand, in der Analyse nicht berücksichtigt.

15.2.5 Datenerhebung

Wie in II. 16.1.5 beschrieben, erfolgte die ROI Platzierung nach dem gleichen Schema. Hierbei war darauf zu achten, dass sich das Hirngewebe der kraniektomierten Hemisphäre verformen und oftmals über die Ränder des ausgefrästen Knochendeckels hinausragen kann. Da offensichtlich war welche Tiere eine Hemikraniektomie erhielten und welche nicht, konnte eine Verblindung des Untersuchers in diesem Schritt nicht gewährleistet werden.

15.2.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Verarbeitung der Rohdaten sowie die statistische Auswertung der Daten wurde äquivalent zu den vorher beschriebenen Verfahren durchgeführt.

III. Ergebnisse

1. Experiment I

1.1 Ausschlussrate

7 der 32 Tiere mussten auf Grund der festgelegten Kriterien von der Studie ausgeschlossen werden. Die fehlenden Tiere wurden ersetzt.

	Gruppe I Fadenmodell mit Reperfusion	Gruppe II Fadenmodell permanenter Verschluss	Gruppe III Makrosphären- modell
Tod (Läsionsgröße, Narkose)	-	2	2
Fehler beim Datentransfer	-	1	1
Kein Infarkt	-	-	1

TABELLE 4 AUSSCHLUSSRATE EXPERIMENT I

1.2 Klinisch-neurologischer Befund

Die klinisch-neurologische Beurteilung setzte sich aus der Messung der Temperatur sowie der Erhebung des Neuroscores und des Rotarod-Tests zum Baseline-Zeitpunkt und 24 Stunden nach Intervention zusammen.

Die Temperatur konnte bei allen vier Gruppen konstant auf 37°C gehalten werden. Somit gab es keine signifikanten Temperaturschwankungen während des Versuchsvorgangs.

Es wurden nur Tiere in die Versuchsreihe integriert, deren Baseline-Wert Null Punkte betrug.

Wie in Abbildung 13 erkennbar zeigten die Tiere der Gruppe II, dem Fadenmodell mit permanentem Gefäßverschluss, mit durchschnittlich $46,7 \pm 9,3$ Punkten die erheblichste klinisch-neurologische Einschränkung. Gruppe I und Gruppe III unterschieden sich nur geringfügig in der Erhebung des Neuroscore-Mittelwertes nach 24 Stunden.

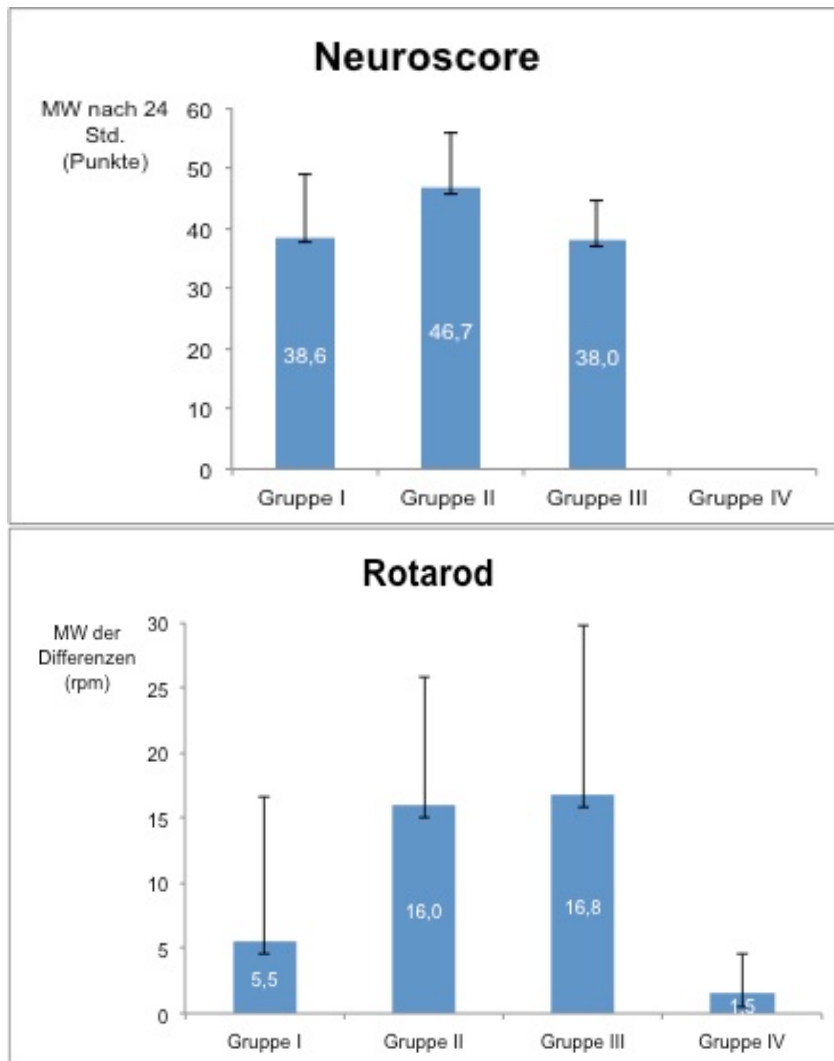


ABB. 13 KLINISCH-NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG EXPERIMENT I

Neuroscore: Gruppenvergleich des Neuroscore nach 24 Stunden; MW= Mittelwert

Rotarod: Gruppenvergleich des Rotarodtest; MW = Mittelwert von Δ Rotarod; rpm = Runden pro Minute; Angaben: Mittelwert +/- Standardabweichung

Die Überprüfung der Motorik erfolgte mit dem Rotarod-Test. Abermals wurden zwei Werte erhoben: Der Baseline-Wert, also der Ausgangswert vor dem Eingriff, und ein Wert 24 Stunden nach der Operation.

Abbildung 13 stellt die Ergebnisse als Differenz zwischen Ausgangswert und der Testung nach Intervention dar. Höhere Werte beinhalten somit auch hier

eine schwerwiegendere motorische Einschränkung. Es gilt festzuhalten, dass die Beeinträchtigung der Motorik in den beiden Infarktmodellen mit permanentem Gefäßverschluss, d.h. in Gruppe II ($16 \pm 9,8$ rpm) und in Gruppe III ($16,8 \pm 13,0$ rpm) am stärksten ausgeprägt war. Tiere des Reperusionsmodells wiesen hier im Mittel nur eine Differenz von $5,5 \pm 11,2$ rpm und die Kontrolltiere von $1,5 \pm 3,0$ rpm auf.

Die Werte wiesen jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen auf. Der p -Wert für die Neuroscore Messung betrug $p=0.211$ und für die Rotarod Messung $p=0.068$.

1.3. Quantifizierung der Infarktvolumina

Die computergestützte Auswertung der Infarktvolumina wurde sowohl für das ödemkorrigierte als auch für das ödemunkorrigierte Läsionsvolumen wiedergegeben.

Abbildung 14 stellt den Vergleich der Läsionsvolumina mit und ohne Ödemkorrektur sowie das sich daraus ergebende Ödemvolumen für alle drei Interventionsgruppen dar. Tiere der Gruppe III, dem Makrosphärenmodell, wiesen hierbei jeweils die größten Volumina für Infarkt und Ödem auf ($\%HLVuc = 25,4 \pm 15,5$ $\%HLVec = 18,8 \pm 15,3$ $\%HSE = 8,3 \pm 4,4$). Dieser Unterschied war im Vergleich zu den Werten für das Fadenmodell jedoch nicht statistisch signifikant. Läsionen der beiden Gruppen des Fadenmodells, Gruppe I und Gruppe II, waren von vergleichbarer Größe, obwohl sämtliche Werte hier im Falle eines permanenten Verschlusses niedriger gemessen wurden, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Reperfusion (Gruppe I) und permanenter Okklusion (Gruppe II) auch hier nicht verifiziert werden. Die univariate Varianzanalyse ergab p -Werte zwischen den Gruppen für $\%HLVuc$ $p=0.821$, für $\%HLVec$ $p=0.931$ und für $\%HSE$ $p=0.135$. Da hier keine signifikanten Werte errechnet wurden, erfolgte keine Post-Hoc-Testung.

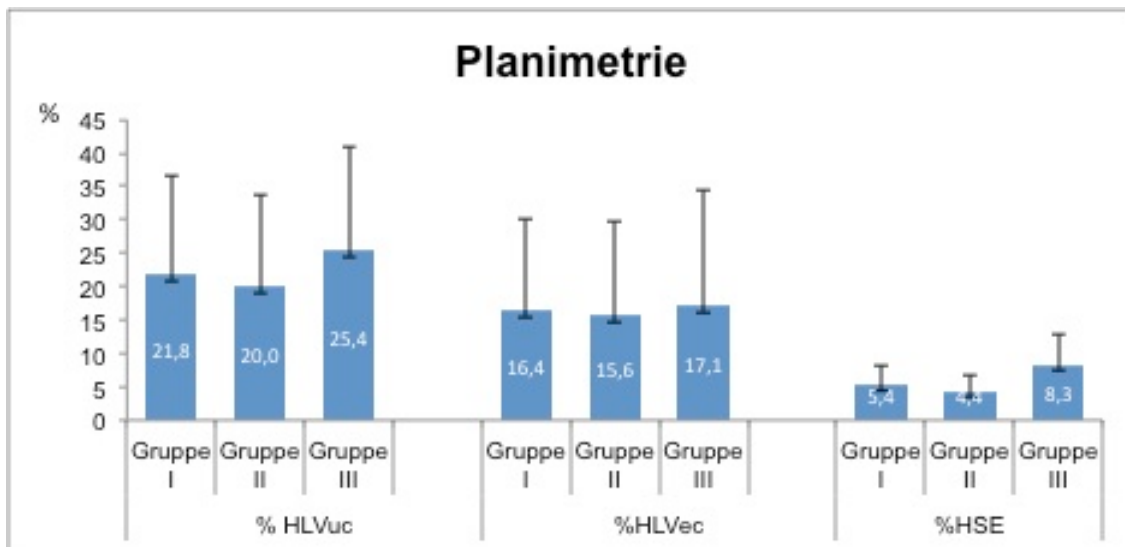


ABB. 14 PLANIMETRIE EXPERIMENT I:

LÄSIONSVOLUMINA DER DREI GRUPPEN IM VERGLEICH

%HLVuc = ödemunkorrigiertes Läsionsvolumen, *%HLVec* = ödemkorrigiertes Läsionsvolumen, *%HSE* = Ödemvolumen;

Angaben: Mittelwert +/- Standardabweichung

1.4 Ergebnisse der VCT Messung

1.4.1 Blutfluss

1.4.1.1 Infarktkern

Der Vergleich des Blutflusses zwischen Infarktkern und korrespondierender Stelle der kontralateralen Hemisphäre zeigte ein generelles Defizit des Blutflusses in allen drei Infarktmodellen. Werte, wie sich der zerebrale Blutfluss im Bereich des Infarktkerns verglichen mit der gesunden kontralateralen Hemisphäre verhielt, sind der Abbildung 15 zu entnehmen. Die Gegenüberstellung der einzelnen Methoden ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Interventionsgruppen. Dies galt sowohl

für die Messungen im Kortex- als auch im Subkortexbereich (ANOVA Kortex $p=0.898$; Subkortex $p=0.704$).

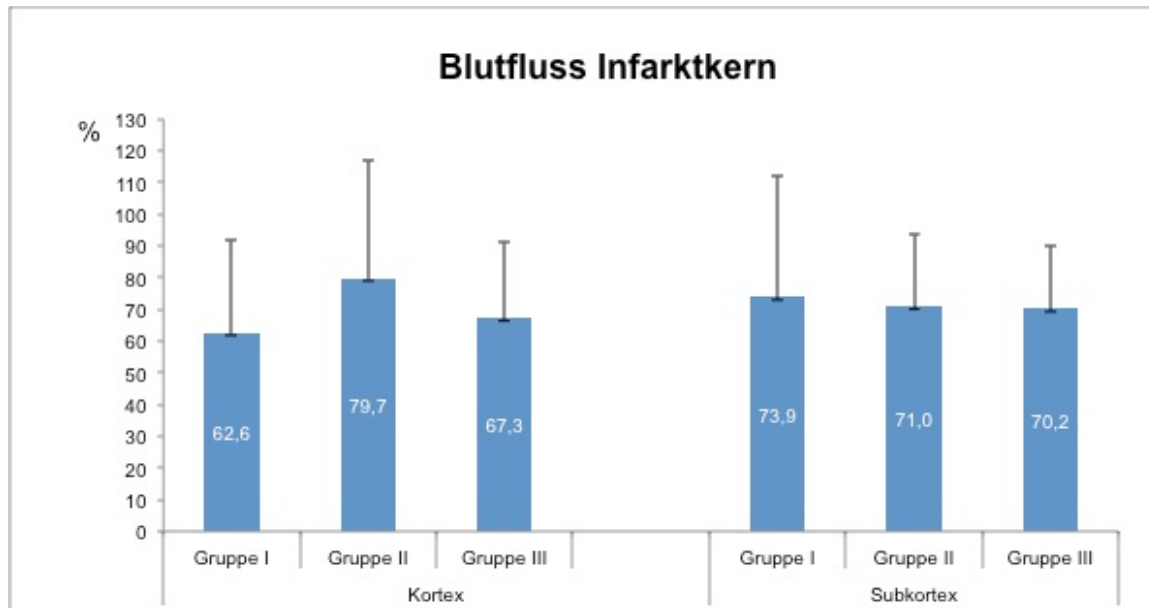


ABB. 15 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTKERNS (EXPERIMENT I) IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

1.4.1.2 Infarkttrandbereich

Die Untersuchung des Blutflusses im Infarkttrandbereich zeigte gerade bei den Gehirnen des Reperusionsmodells (Gruppe I) sowohl in kortikalen ($79,4 \pm 29,9\%$) als auch in den subkortikalen Bereichen ($95,2 \pm 25,6\%$) eine geringere Reduktion verglichen mit den Gruppen, bei denen ein Gefäßverschluss persistierte (Gruppe II und III) (Abbildung 16). Die zu beobachtenden Unterschiede erreichten jedoch auch hier keine statistische Signifikanz (Kortex $p=0.803$; Subkortex $p=0.072$).

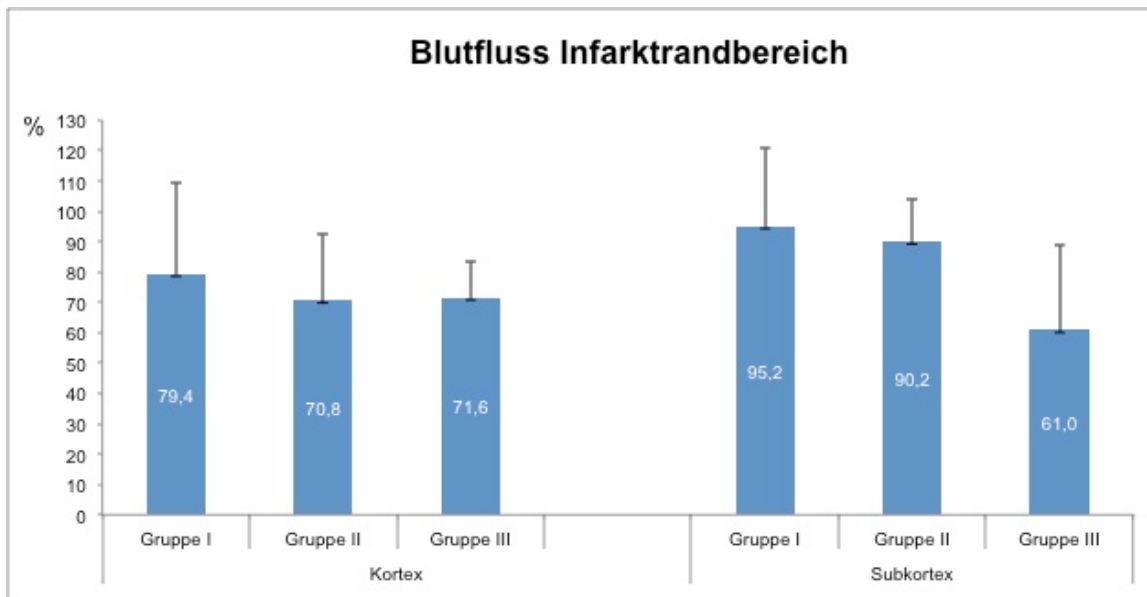


ABB. 16 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

1.4.1.3 Hemisphären

Die Untersuchung des Blutflusses der Hemisphäre mit flexiblen ROI erfolgte im kortikalen und subkortikalen Bereich sowie zusammenfassend für die gesamte Hemisphäre. Eine graphische Aufarbeitung der Ergebnisse ist der Abbildung 17 zu entnehmen.

Gehirne der Kontrollgruppe (Gruppe IV) wiesen für alle Untersuchungsschritte die geringste Reduktion des Blutflusses auf. Unter den Interventionsgruppen zeigte das Fadenmodell mit Reperfusion (Gruppe I) die höchsten Werte für den zerebralen Blutfluss auf der Schädigungsseite (Kortex $91,2 \pm 16,4\%$ Subkortex $90,0 \pm 11,5\%$ Gesamt $91,3 \pm 11,2\%$). Verglichen mit den Gehirnen des Fadenmodells bei persistierendem Verschluss - Gruppe II - (Kortex $75,1 \pm 21,6\%$, Subkortex $78,2 \pm 10,8\%$, Gesamt $77,4 \pm 14,4\%$) war dieser Unterschied statistisch signifikant (siehe Abbildung 17; $p=0.031$ bzw. $p=0.023$). Alle drei Teiluntersuchungen zeigten eine gleichmäßige Reduktion des Blutflusses für die Modelle mit permanentem Verschluss (Gruppe II und III); auch diese Reduktion wies im Vergleich zur Kontrollgruppe im Subkortex und der

gesamten Hemisphäre für beide Modelle eines persistierenden Verschlusses eine statistische Signifikanz auf (Abbildung 17; Subkortex $p=0.005$, $p=0.012$, Gesamt $p=0.010$, $p=0.049$).

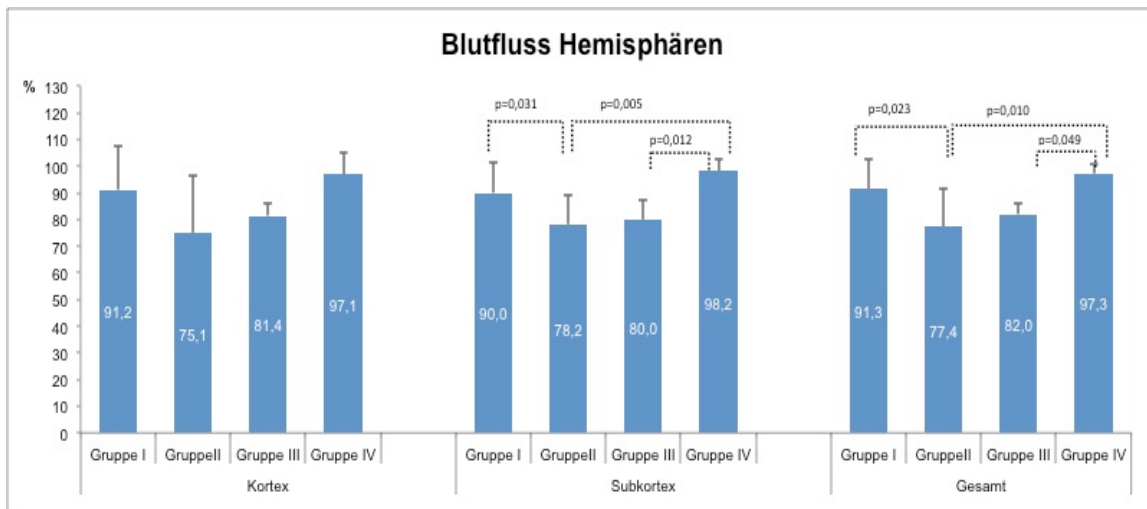


ABB. 17 BLUTFLUSSWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

1.4.2 Blutvolumen

Die Blutvolumenmessungen zeigten im Gegensatz zu den Blutflussmessungen in allen Messverfahren geringere Unterschiede zwischen infarzierter und gesunder Hemisphäre.

1.4.2.1 Infarktkern

Die Untersuchung des Blutvolumens im Infarktkern und der Vergleich innerhalb der Interventionsgruppen zeigte in den Bereichen von Kortex und Subkortex die niedrigsten Werte für die Reperusionsgruppe I (Abbildung 18). Verglichen mit den Gruppen des permanenten Gefäßverschlusses war dieser Unterschied vor allem im Subkortex nur sehr diskret ausgeprägt und besaß keine statistische Signifikanz. Die univariate Varianzanalyse ergab im Test der

Zwischensubjekteffekte für den Kortexbereich $p=0.574$ und für den Subkortextbereich $p=0.261$.

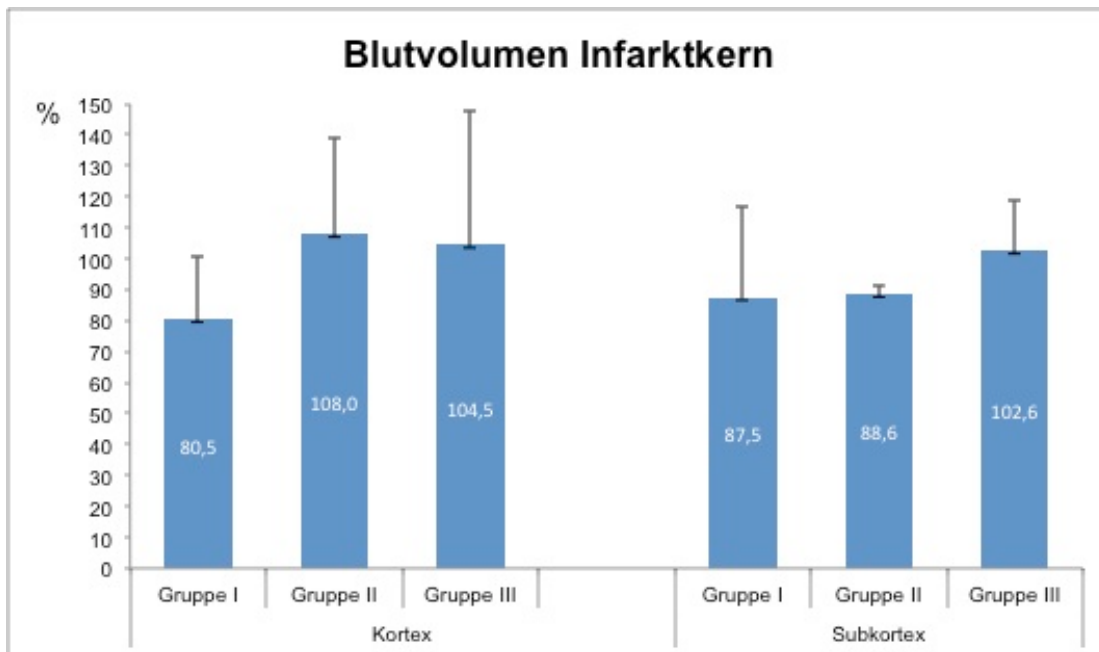


ABB. 18 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

1.4.2.2 Infarkttrandbereich

Die Untersuchung des Blutvolumens im Randgebiet des Infarktes zeigte für Kortex und Subkortex ein vergleichbares Bild (Abbildung 19). Das Blutvolumen im Falle der Reperfusion war hier sowohl bei der Messung in kortikalem und subkortikalem Infarktgebiet minimal gegenüber den Okklusionsmodellen der Gruppe II und III erhöht, ohne jedoch eine statistische Signifikanz aufweisen zu können.

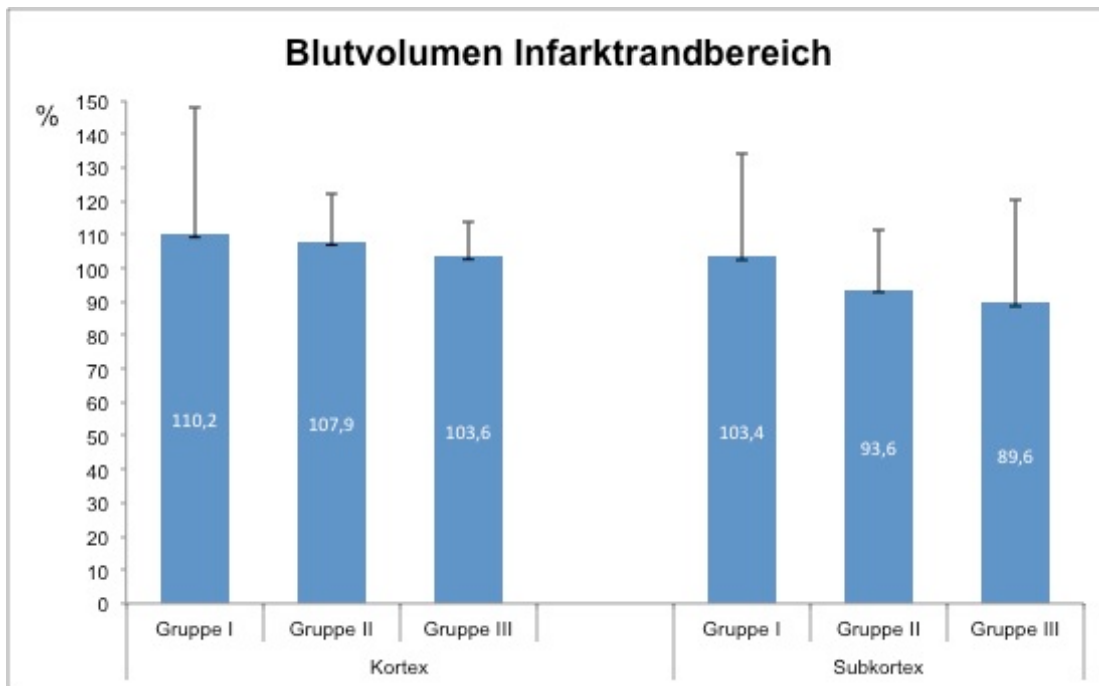


ABB. 19 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwert: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100*

+/- Standardabweichung

1.4.2.3 Hemisphären

Die durch flexible ROI erhaltenen Werte für das zerebrale Blutvolumen in den Hemisphären zeigten in den drei Teiluntersuchungen (Kortex, Subkortex, gesamte Hemisphäre) für alle Gruppen eine homogene Verteilung mit einer nur sehr gering messbaren Reduktion des Blutvolumens (Abbildung 20). Dies galt ebenfalls unter Einbeziehung der Kontrollgruppe IV. Es ließen sich hier keine signifikanten Unterschiede konstatieren. Werte >100% wiesen hierbei auf ein im Vergleich zur kontralateralen Seite erhöht gemessenes Blutvolumen in der infarzierten Hemisphäre hin.

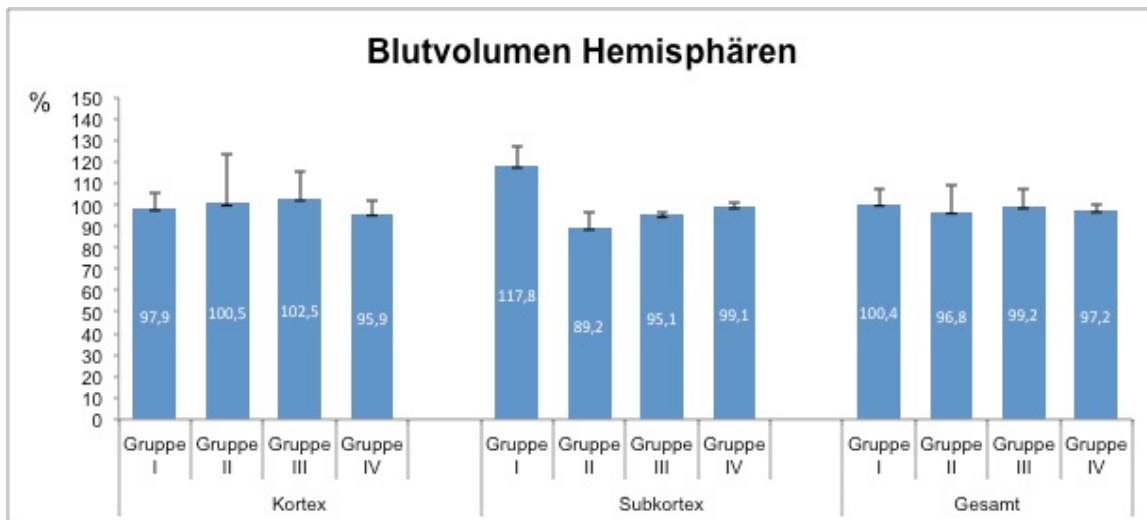


ABB. 20 BLUTVOLUMENWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2. Experiment II

2.1. Ausschlussrate

Innerhalb dieses zweiten Experiments mussten keine Tiere auf Grund der unter II.15.2.4 beschriebenen Kriterien ausgeschlossen werden.

2.2 Klinisch-neurologische Befunde

Die Temperatur konnte bei allen Versuchstieren konstant auf 37°C gehalten werden.

Die Untersuchung klinisch-neurologischer Defizite durch den Neuroscore 24 Stunden nach Intervention zeigte einen leicht erhöhten Score, entsprechend einer diskret schlechteren Test-Performance auf Seiten der Tiere ohne

Hemikraniektomie ($35,9 \pm 11,6$ Punkte vs. $38,6 \pm 10,3$ Punkte). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (t-test $p > 0,05$) (Abbildung 21).

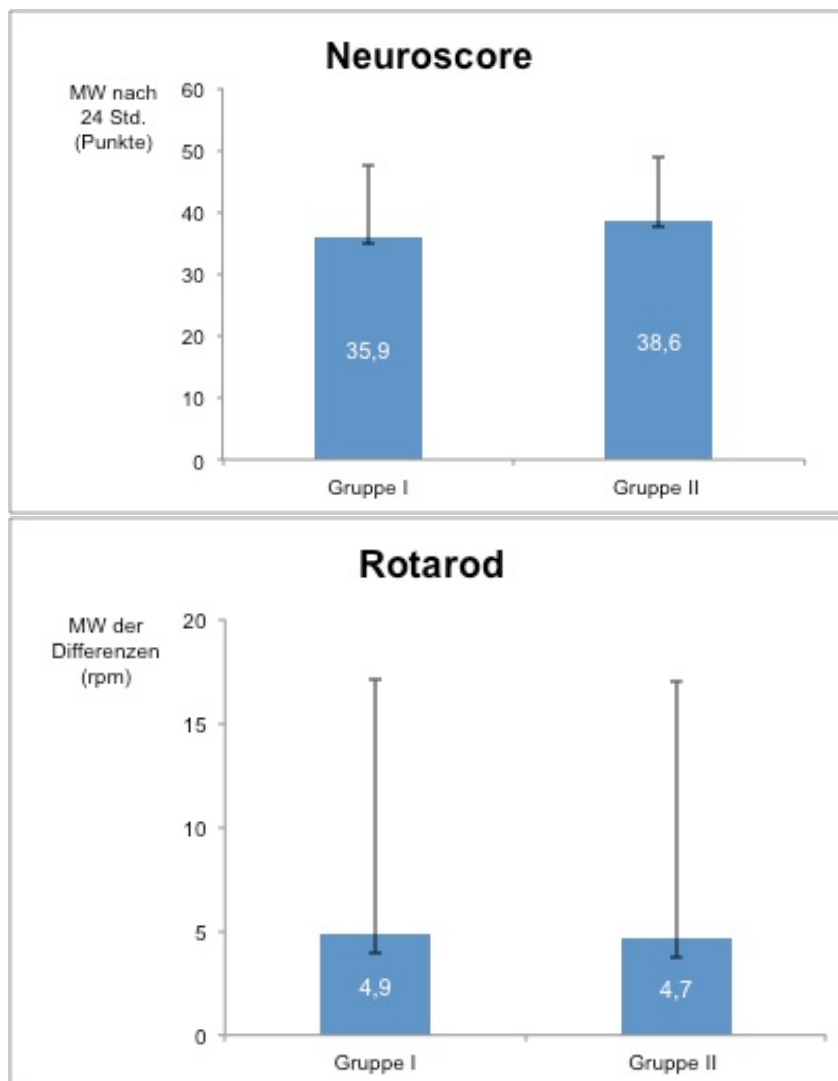


ABB. 21 NEUROSCORE UND ROTAROD

Neuroscore: Gruppenvergleich des Neuroscore nach 24 Stunden; MW= Mittelwert

Rotarod: Gruppenvergleich des Rotarodtest; MW = Mittelwert von Δ Rotarod

Angaben: Mittelwert +/- Standardabweichung

Die Messungen der motorischen Beeinträchtigung nach Intervention im Rotarod-Laufrad ergab mit einer Δ Rotarod in Gruppe I = $4,9 \pm 12,2$ und Δ Rotarod in Gruppe II = $4,7 \pm 12,3$ ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (t-test $p > 0,05$).

2.3 Quantifizierung der Infarktvolumina

Abbildung 22 bildet den Vergleich der Infarktvolumina ab. Dabei wurde zunächst das ödemunkorrigierte Läsionsvolumen %HLVuc untersucht. Die Versuchsgruppe, die keine Kraniektomie (Gruppe II) erhielt, lag mit einem Läsionsvolumen von $21,8 \pm 15,0\%$ über dem der Versuchsgruppe I ($15,0 \pm 11,4\%$). Auch das ödemkorrigierte Läsionsvolumen und das Ödemvolumen an sich zeigten ein ähnliches Ergebnis. Gruppe II wies auch hier jeweils ein größeres Läsionsvolumen als Gruppe I auf. Sämtliche Unterschiede hier waren jedoch nicht statistisch signifikant (t-test $p > 0,05$).

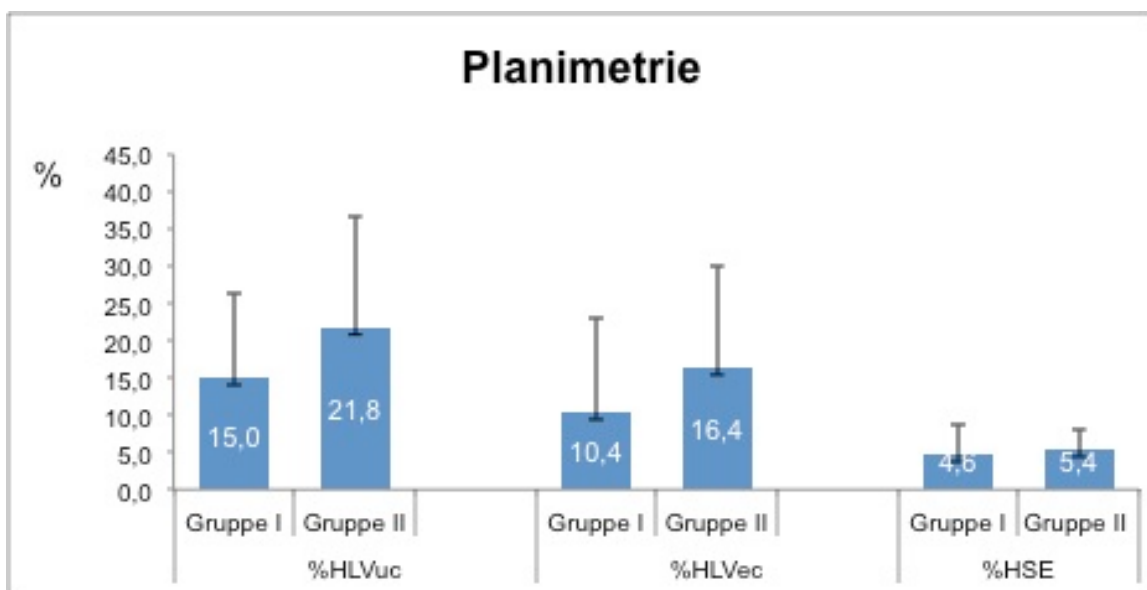


ABB. 22 PLANIMETRIE LÄSIONSVOLUMINA DER 2 GRUPPEN IM VERGLEICH

%HLVuc = ödemunkorrigiertes Läsionsvolumen

%HLVec = ödemkorrigiertes Läsionsvolumen, %HSE = Ödemvolumen

Angaben: Mittelwert +/- Standardabweichung

2.4 Ergebnisse der VCT Messung

2.4.1 Blutfluss

2.4.1.1 Infarktkern

Die Messungen des Blutflusses innerhalb des Infarktkerns ergaben für Bereiche des Kortex und des Subkortex einen im Mittel besseren Blutfluss für die Gruppe mit Hemikraniektomie (Gruppe I) gegenüber der Gruppe II (Kortex: $94,4 \pm 28,6\%$ vs. $72,3 \pm 24\%$; Subkortex: $92,7 \pm 26,7\%$ vs. $74,3 \pm 29,0\%$) (Abbildung 23). Die Durchführung eines T-Tests für zwei unabhängige Stichproben konnte dieses Ergebnis statistisch jedoch nicht untermauern (Kortex $p=0,158$; Subkortex $p=0,187$).

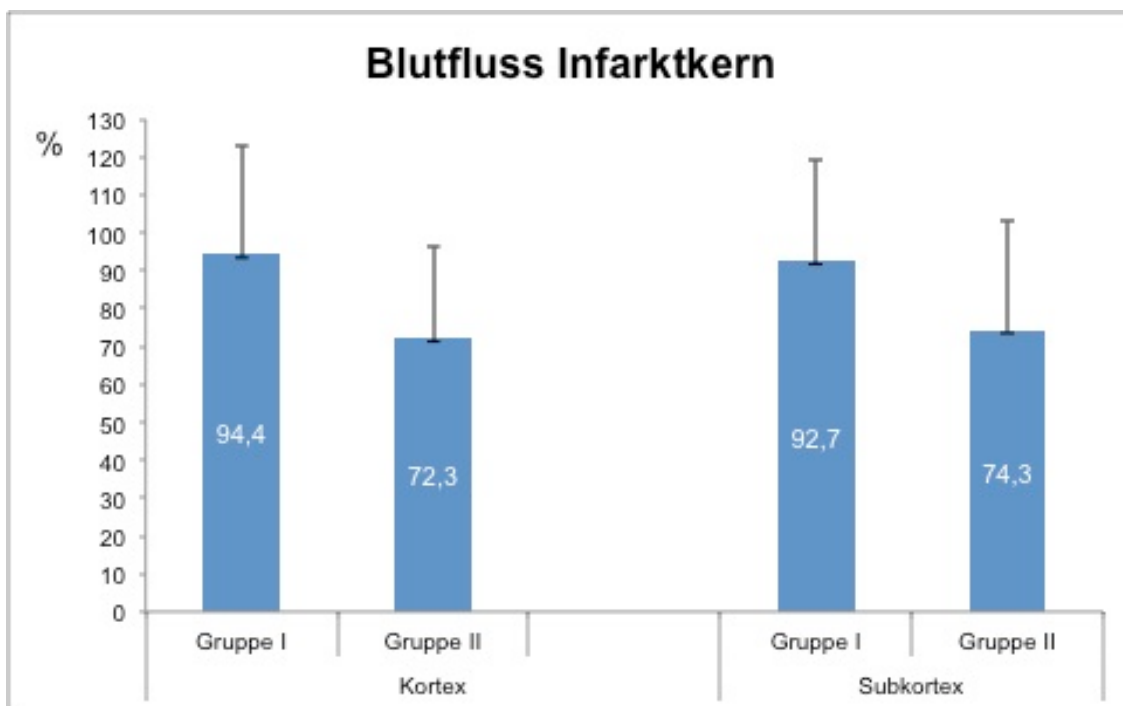


ABB. 23 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangabe: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2.4.1.2 Infarkttrandbereich

Auch für den Infarkttrandbereich konnte festgestellt werden, dass die Versuchsgruppe I mit Hemikraniektomie (Kortex: $96,5 \pm 27,3\%$; Subkortex $101,3 \pm 24\%$) im Vergleich zur Gruppe II (Kortex: $79,4 \pm 30\%$; Subkortex $95,2 \pm 25,6\%$) einen höheren Blutfluss aufwies (Abbildung 24). Allerdings war auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (Kortex: $p=0.304$; Subkortex: $p=0.611$).

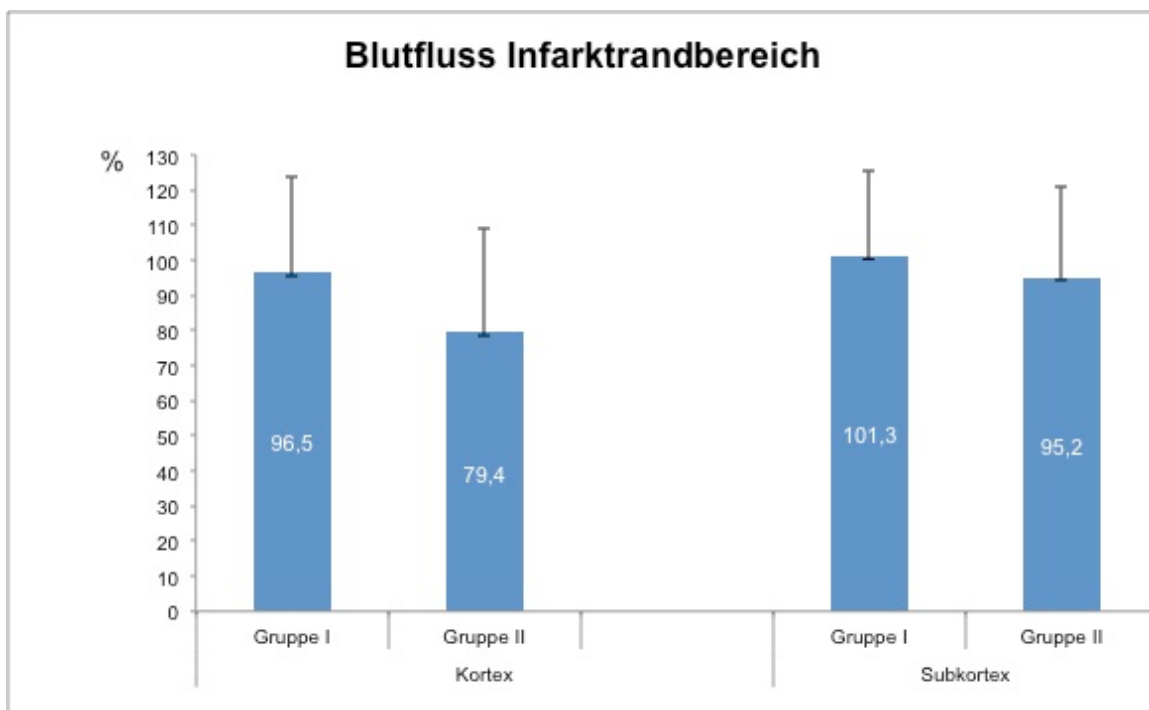


ABB. 24 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2.4.1.3 Hemisphären

Die Messung des Blutflusses innerhalb der Hemisphären zeigte im Vergleich zu den Ergebnissen in Infarktkern- und Infarkttrandbereich ein ähnliches Verhalten.

Auch hier wies die Gruppe mit Hemikraniektomie in allen drei Teiluntersuchungen einen vermehrten Blutfluss gegenüber Gruppe II auf (Abbildung 25). Im Kortex konnte mit $108,6 \pm 19,5\%$ für Gruppe I gegenüber $91,2 \pm 16,4\%$ für Gruppe II ein statistisch signifikanter Unterschied gemessen werden ($p=0,041$).

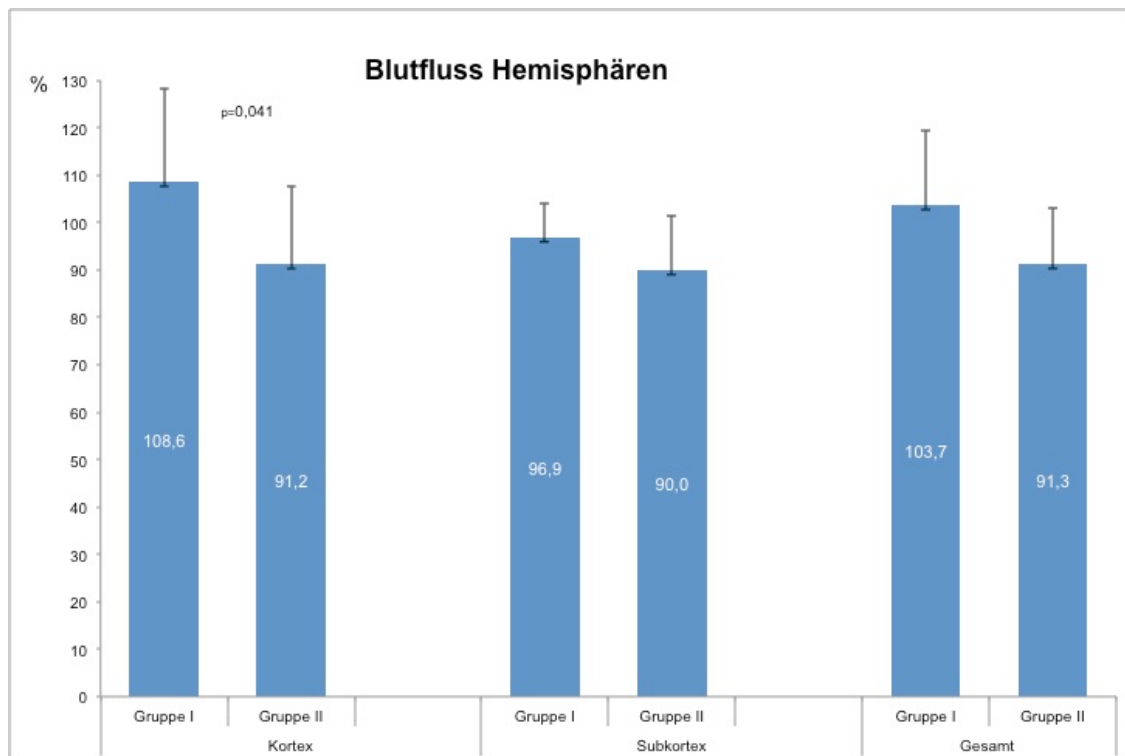


ABB. 25 BLUTFLUSSWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2.4.2 Blutvolumen

2.4.2.1 Infarktkern

Die Messungen des zerebralen Blutvolumens im Infarktkern zeigte bei der Gruppe mit Hemikraniektomie sowohl im kortikalen als auch im subkortikalen Bereich eine geringere Seitendifferenz. Das Blutvolumen der ipsilateralen

Hemisphäre war in dieser Gruppe verglichen mit Gruppe II (Reperusionsmodell) vermehrt (Abbildung 26). Jedoch gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p>0,05$).

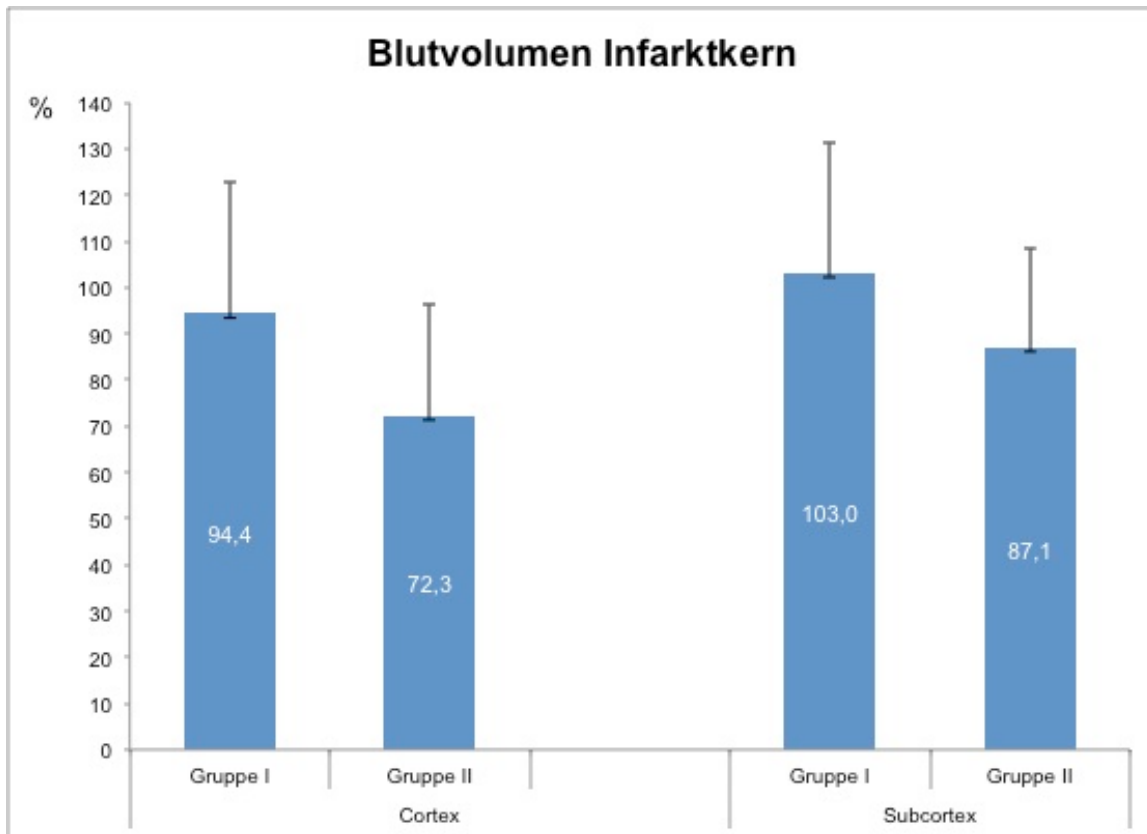


ABB. 26 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2.4.2.2 Infarkttrandbereich

Das Blutvolumen im Infarkttrandbereich konnte sowohl kortikal als auch subkortikal in Gruppe II (Reperusionsmodell ohne Hemikraniektomie) tendenziell größer als in Gruppe I gemessen werden (Abbildung 27). Auch hier waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant ($p>0,05$).

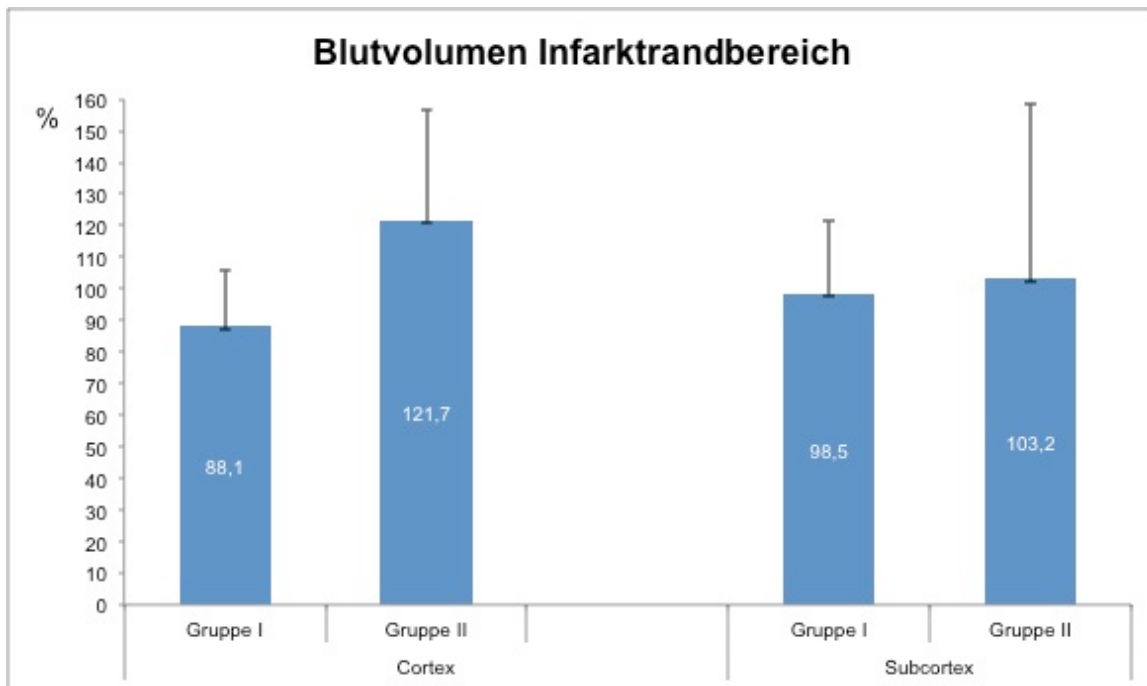


ABB. 27 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

2.4.2.3 Hemisphären

Die Messung innerhalb der Hemisphären ergab in der kortikalen sowie in der Messung der gesamten Hemisphäre ein im Vergleich zur Gruppe II vermehrtes Blutvolumen in den Gehirnen der hemikraniektomierten Tiere (Abbildung 28). Im subkortikalen Bereich wies hingegen die Gruppe II das größere Blutvolumen auf. Diese Ereignisse konnten ebenfalls nicht mit einer statistischen Signifikanz belegt werden ($p > 0,05$).

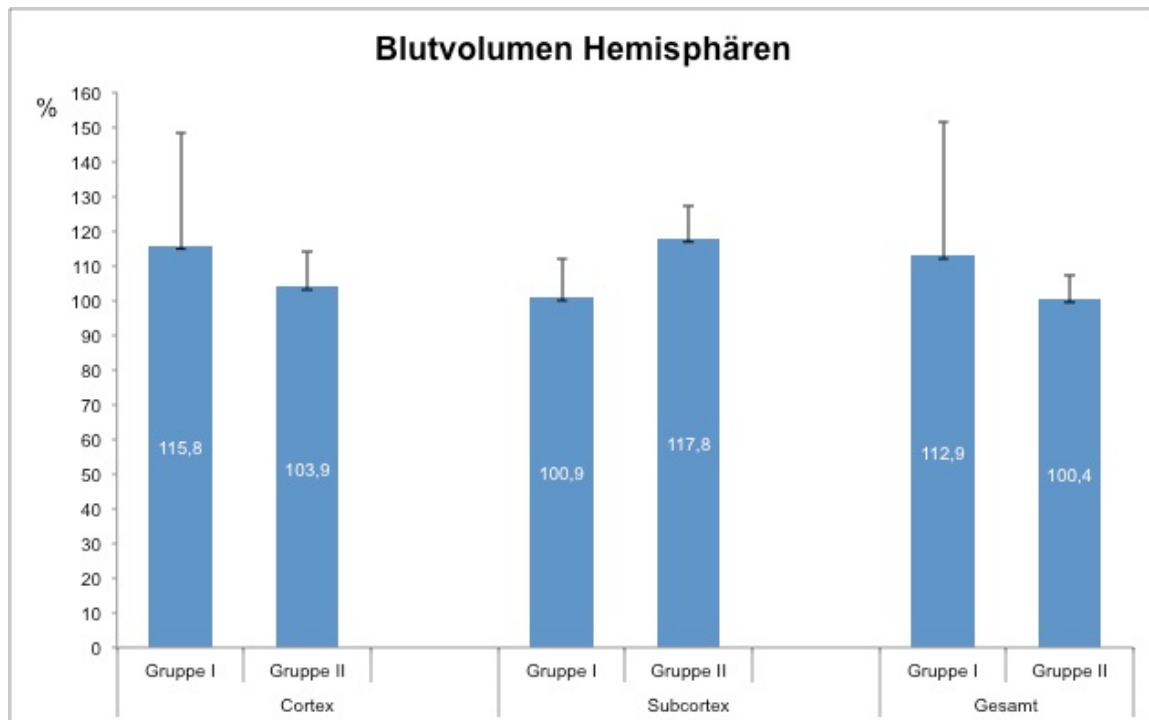


ABB. 28 BLUTVOLUMENWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH

*Prozentwertangaben: (Mittelwert ipsilaterale Seite / Mittelwerte kontralaterale Seite)*100 +/- Standardabweichung*

IV. Diskussion

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie

Das Gehirn als zentrales Steuerungsorgan des Organismus reagiert besonders empfindlich auf Durchblutungsstörungen. Im Gegensatz zu anderen Organen des menschlichen Körpers liegt die tolerable „Ischämiezeit“ von Hirngewebe bei wenigen Minuten bevor irreversible Schädigungen der Nervenzellen auftreten. Im Vergleich dazu hat beispielsweise Nierengewebe eine Ischämietoleranz von bis zu 24 Stunden.

Die physiologische Hirndurchblutung des Menschen liegt bei 50-80 ml / 100g Hirngewebe / Minute und unterliegt der Autoregulation bei einem arteriellen Mitteldruck (MAP) zwischen 50 und 150 mmHg, unabhängig vom Perfusionsdruck. Steigt der Blutdruck an, führt dies zu einer Konstriktion der Gefäße. Fällt der Blutdruck ab, kommt es zu einer Relaxation der Gefäßmuskulatur. Dieser Mechanismus wird Bayliss-Effekt genannt und sorgt für eine konstante Hirndurchblutung. Wird die Autoregulationsschwelle durch einen zu hohen MAP überschritten, geht dieser Mechanismus verloren und die Durchblutung des Hirngewebes folgt in Abhängigkeit des Blutdrucks. Bei extremen Anstiegen führt dies zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Folgen sind Hirnödem und eine erhöhte Blutungsgefahr. Unterschreitet der MAP die oben genannte Grenze kurzzeitig, kann es durch die cerebrale Minderversorgung zu Synkopen kommen.

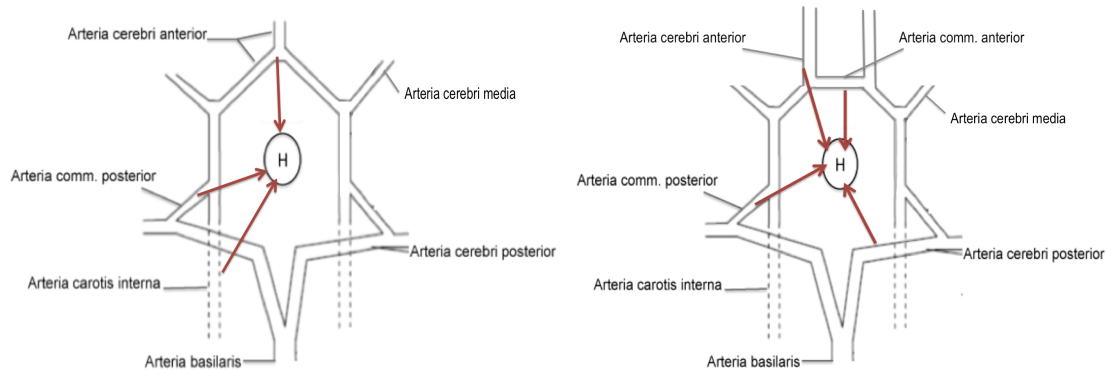
Sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte übernehmen sechs große Hauptarterien, i.e. jeweils die rechte und linke anteriore, mediale und posteriore Arteria cerebri, die Blutversorgung des Gehirns. Zwei Kollateralsysteme, der Circulus Willisii an der Hirnbasis und die Heubnersche leptomeningeale Anastomosen im distalen kortikalen Bereich verschalten diese sechs großen Gefäße miteinander und sorgen im Falle einer Versorgungsknappheit im Stromgebiet zunächst für eine Sicherung des Blutflusses [57]. Dabei sorgen die leptomeningealen Anastomosen bei einem Verschluss distal des Circulus Willisii, also bei einem Verschluss der großen Arterien, wie beispielsweise der Arteria cerebri media für eine Ersatzversorgung. Je größer die

Anzahl und der Durchmesser dieser Verbindungsgefäße ist, desto effektiver ist der Kollateralfluss im betroffenen Gebiet [58].

Zwischen Mensch und Ratte finden sich grundsätzlich zwei entscheidende Unterschiede bezüglich der intrakraniellen Blutversorgung (siehe Abbildung 29).

Der erste Unterschied besteht darin, dass die Arteria cerebri anterior der Ratte unpaar, beim Menschen jedoch paarig angelegt ist und das hier beide Arteriae cerebri anteriores über die Arteria communicans anterior miteinander verbunden sind.

Der zweite Unterschied betrifft die Versorgung des Hypothalamus und stellt einen weitaus bedeutenderen Unterschied dar: Bei der Ratte wird der Hypothalamus hauptsächlich über die Arteria hypothalamica versorgt, die aus der Arteria carotis interna entspringt. Des Weiteren wird er durch kleine Äste der Arteria cerebri anterior und der Arteria communicans posterior gespeist. Der menschliche Hypothalamus hingegen wird aus einem Gefäßgeflecht der Arteria cerebri anterior, der Arteria cerebri posterior sowie der A communicans anterior und posterior versorgt.



Blutversorgung Hypothalamus Ratte

Blutversorgung Hypothalamus Mensch

H = Hypothalamus

ABB. 29 BLUTVERSORGUNG DES HYPOTHALAMUS VON RATTE UND MENSCH IM VERLGEICH

1.2 Pathophysiologie

Eine Reduktion des Blutflusses auf 50-70% führt zu einer Abnahme der zerebralen Proteinsynthese [58, 59]. Die Funktionsstoffwechselschwelle liegt bei 20-25 ml / 100 g / Minute. Ab diesem Durchblutungsgrad kommt es zu einem Funktionsverlust der betroffenen Hirnregion. Der Glukosestoffwechsel stellt sich ein und es entsteht eine Azidose durch die Akkumulation von Laktat.

Die Strukturstoffwechselschwelle bzw. die Infarzierungsschwelle ist bei einem anhaltenden zerebralen Blutfluss unter 10-12 ml / 100g / Minute erreicht [60]. Hierunter kommt es zum Zelltod.

Bei einem ischämischen Infarktgeschehen liegt die Restdurchblutung des Infarktkerns meist unterhalb der Infarzierungsschwelle. Innerhalb weniger Sekunden tritt in dieser Akutphase der Ischämie eine Funktionsstörung ein. Es kommt zum Zusammenbruch der Ionen-Homöostase mit terminaler Depolarisation (anoxischer Depolarisation) der Neurone. Nach 5-10 Minuten ist die Hirnschädigung irreversibel. Um den Infarktkern kann das Gewebe durch Kollateralzuflüsse erhalten werden. Dabei ist dieser Bereich zu diesem Zeitpunkt zwar nicht mehr funktionsfähig, jedoch kann, bei schneller therapeutischer Intervention, ein Strukturhalt möglich gemacht werden. Dieser Bereich wird auch Penumbra – ischämischer Halbschatten- genannt. Genauere Erläuterungen zur Penumbra finden sich in Kapitel IV. 1.3. Wird der zerebrale Blutfluss in diesem Areal durch reperfundierende oder neuroprotektive therapeutische Maßnahmen nicht schnellst möglich verbessert breitet sich das Infarktareal weiter aus. Die Ausbreitung der Infarktzone geht auf die anoxische Depolarisation zurück. Diese entsteht im Kern und weitet sich in die Periinfarktzone aus (peri-infarct spreading depression) [61]. Nach etwa 4-6 Stunden ohne therapeutische Intervention entspricht dieser Bereich um den Infarktkern dem Infarktkern selbst [58]. Die Spätphase des ischämischen Infarkts tritt nach einigen Tagen oder Wochen ein. In dieser Phase können sog. Sekundärphänomene wie das vasogene Ödem, Inflammation und programmierter Zelltod (Apoptose) zu einer Progression der zerebralen Schädigung führen [58].

Die Optimierung der Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten, gerade in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls, erhält dadurch eine besondere Bedeutung.

Experimentelle Tierversuche schlagen eine Brücke zwischen der Schlaganfall Grundlagenforschung und den klinischen Studien. Dabei sind auf Grund der geringeren Kosten bezüglich Anschaffung und Durchführung der Experimente die Gattung der

Wistar Ratten eine verbreitete Versuchstierart. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Gattungen besteht darin, dass innerhalb der einzelnen Stämme eine inzuchtbedingte Homogenität vorliegt, wodurch die Reproduzierbarkeit verbessert und Vergleichsstudien erleichtert werden. Die Ähnlichkeit der zerebralen Gefäßstruktur von Mensch und Ratte bietet dem Tierversuch eine gute Möglichkeit einzelne, pathophysiologische Konzepte des Ischämiegeschehens weiter zu erforschen und potentielle Modelle zur Prävention, Neuroprotektion sowie therapeutischer Medikation und Intervention zu entwickeln [62].

Weiterhin konnten Verfahren zur Überprüfung des Verhaltens von Neurosensorik und Motorik nach einem Infarkt für Nager standardisiert werden, wodurch die Beurteilung des funktionalen Outcomes nach experimenteller Induktion einer Ischämie vereinfacht wird [63].

1.3 Die Perfusions-Computertomographie

Zur Einschätzung der Perfusionssituation nach einem fokalen Gefäßverschluss hat sich in der klinischen Diagnostik die Perfusions-Computertomographie etabliert.

Grundlage der funktionellen Perfusions-Computertomographie stellt die Kombination aus CT-Untersuchung mit Boluskontrastmittelgabe und der Auswertung der gescannten Bilder mittels einer speziellen Software dar. Die Durchblutung eines Organs wird mit Hilfe dieser Software gemessen und daraufhin in sogenannten color-coded-maps farblich dargestellt.

In der Diagnostik des akuten Schlaganfalls liefert diese Funktionsuntersuchung eine schnell verfügbare Quantifizierung des regionalen zerebralen Blutflusses und des zerebralen Blutvolumens. Zerebrale Ischämien können durch die kombinierte Berechnung mehrerer Parameterbilder nicht nur nachgewiesen, sondern auch genau charakterisiert werden [64].

In der Frühphase des Infarktes kann die Perfusionsstörung, die sich direkt an den Gefäßverschluss anschließt, mit der funktionellen CT-Untersuchung und der Ermittlung der Perfusionsparameter schon vor den strukturellen Ischämiebefunden der konventionellen CT erfasst werden [65].

Das Prinzip der dynamischen Computertomographie ist, dass sich zeitliche Konzentrationsänderungen des Kontrastmittels proportional zu den Veränderungen der CT-Werte verhalten und diese sich in sogenannten Schwächungszeitkurven (TAC =

time attenuation curve) darstellen [65]. Wichtig dabei ist die Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke, sodass sich das jodhaltige Kontrastmittel wie ein „Tracer“ in der Blutbahn und nicht außerhalb von ihr bewegen kann [65]. So können Werte des Blutflusses ermittelt werden.

Die aus den Messungen resultierenden Ergebnisse des relativen zerebralen Blutflusses lassen eine Differenzierung zwischen reversibel und irreversibel geschädigten Gewebearealen zu und können somit dazu beitragen ein spezifisches Therapieprofil für den Patienten zu erstellen [56].

Die dynamische Computertomographie erkennt embolische und hämodynamische Läsionen mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 100% und ist daher der nativen CT-Untersuchung gerade in der Frühphase des Infarkts überlegen [66].

Die Perfusions-CT hat sich als ein schnell verfügbares und leicht durchführbares Verfahren etabliert, weil innerhalb weniger Minuten eine Fülle an therapierelevanten Informationen gewonnen werden kann. Außerdem kann ein zusätzlicher Zeitaufwand für Umlagerung und Transport des Patienten zu anderen bildgebenden Verfahren vermieden werden [56].

Trotz der vielen positiven Aspekte dieser Methode unterliegt diese Perfusionsdiagnostik noch einigen Limitierungen: Liegt bei den zu untersuchenden Patienten auf Grund einer kardialen Erkrankung eine stark eingeschränkte Auswurfleistung des Herzens vor, kann dies zu einer schlechten Kontrastmittelbolus-Charakteristik führen, was das Untersuchungsergebnis verfälschen könnte [67].

Des Weiteren können Perfusionsstörungen des Hirnstamms und der Kleinhirnhemisphären nicht mit dieser Methode evaluiert werden. Die große Schichtdicke der hinteren Schädelgrube führt zu Partialvolumeneffekten und die Bildqualität kann durch Aufhärtungseffekte eingeschränkt werden [65].

Die Beschaffenheit des Kontrastmittels spielt für die Qualität des Bildkontrastes eine große Rolle. Es ist bekannt, dass die Bildqualität der Computertomographie-Untersuchungen von der Strahlendosis und von dem Grad des mit Kontrastmittel angereicherten Gewebes abhängig ist. Dabei konnte festgestellt werden, dass hochkonzentrierte Kontrastmittel die Abbildungsqualität des ischämischen Gewebes verbessern [68, 69].

Abgesehen davon kann es unter Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels bei oft multimorbiden Patienten zu allergischen Reaktionen oder einer Schilddrüsenüberfunktion kommen.

Ferner können durch das Verhalten des Patienten, dass bei einem Schlaganfall nicht immer bewusst kontrollierbar ist, Bewegungsartefakte auftreten, die eine Auswertung des Bildmaterials erheblich erschweren.

Ein weiterer großer Nachteil dieser Methode ist, dass mit dem Perfusions-CT keine vollständige Messung des eigentlichen Organvolumens stattfinden kann [70].

Das in dieser Studie eingesetzte experimentelle flat-panel-Volumen-CT stellt eine Weiterentwicklung des bereits etablierten Perfusions-CT dar. Im Gegensatz zur konventionellen CT kann mittels dem flat-panel-Volumen-CT eine höhere dreidimensionale Auflösung, eine dynamische Bildgebung sowie volumetrische Datenerhebung innerhalb einer Gantryrotation erreicht werden. Die genauen Details werden im Kapitel 1.4 erläutert.

In der vorliegenden Studie wurden drei verschiedene tierexperimentelle Schlaganfallmodellen untersucht. Dabei wurde der Fokus auf die Untersuchung der Perfusionsparameter gelegt. Zum Einen stellte sich die Frage, ob dieser Prototyp eines fpVCT Indikatoren einer akuten Ischämie messen kann und welche Vorteile von dieser neuen Technologie zu erwarten sind. Zum anderen wurden diese verschiedenen Ischämiemodelle miteinander verglichen.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden die hämodynamischen Konsequenzen der dekompressiven Hemikraniektomie untersucht. Hierbei wurden ebenfalls mittels des flat-panel-Volumen-CT Perfusionsmessungen durchgeführt.

1.4 Perfusionsuntersuchungen mit dem flat-panel-VCT

Ein flat-panel-Volumen-CT ist in der Lage, dynamische CT-Scans mit direkter ultrahoher dreidimensionaler Auflösung durchzuführen [71].

Das Besondere an diesem Gerät ist ein Flächendetektor, durch den das zeitliche Auflösungsvermögen gesteigert wird und innerhalb einer Gantryrotation ein hohes Volumen an Daten akquiriert werden kann [72]. Die Technologie der direkten Volumenmessungen eröffnet die Möglichkeit, den Blutfluss im gesamten Organ zu erfassen und stellt somit die erste experimentelle Methode dar, mit welcher nicht-invasive Langzeitstudien zur Hirnperfusion durchgeführt werden können [70].

Das Verfahren der zerebralen Blutfluss- und der zerebralen Blutvolumenmessung mit diesem Volumen-CT konnten durch Greschus et al. bereits gezeigt werden [70].

Dabei wurden drei Perfusionsparameter untersucht: Der zerebrale Blutfluss, das zerebrale Blutvolumen und die Mean Transit Time. So konnten Normwerte festgelegt werden, die sich mit Daten anderer Perfusionsuntersuchungen im Tierexperiment deckten.

Die Genauigkeit der Messung ist dabei abhängig von der zeitlichen Auflösung des Systems [46]. In früheren Untersuchungen mit experimentellen fpVCT-Geräten wurden die Perfusionsstudien durch eine maximale Rotationsgeschwindigkeit von 2 Sekunden limitiert [70]. Obschon in Studien belegt werden konnte, dass für die Bildgebung des Schlaganfalls diese zeitliche Auflösung für genaue Blutflussmessungen ausreicht [69], konnte durch die Weiterentwicklung des fpVCT, dem eXplore Locus Ultra, GE, die zeitliche Auflösung auf 1 Gantryrotation/Sekunde verbessert werden. Dadurch lassen sich diagnostisch relevante Unterschiede des Blutflusses gegenüber normalem Gewebe genauer erfassen [46].

1.5 Warum sind Perfusionsuntersuchungen für die Schlaganfallforschung relevant?

Das Penumbra-Konzept

Der Begriff „Penumbra“ bedeutet ischämischer Halbschatten. Dieser Begriff wurde von Astrup et al. [73] eingeführt und bezeichnet das Areal um den Kern des Infarktes.

Dieser Bereich verfügt, meist aufgrund des Vorhandenseins von Kollateralen, während eines gewissen Zeitfensters, über ein bestimmtes Maß an Restdurchblutung. Bei einem Verschluss distal des Circulus Willisii, wie beispielsweise in der Arteria cerebri media, sorgen vor allem die leptomeningealen Anastomosen für die kollaterale Versorgung des Periinfarktgebietes [58] (Siehe Abbildung 30).

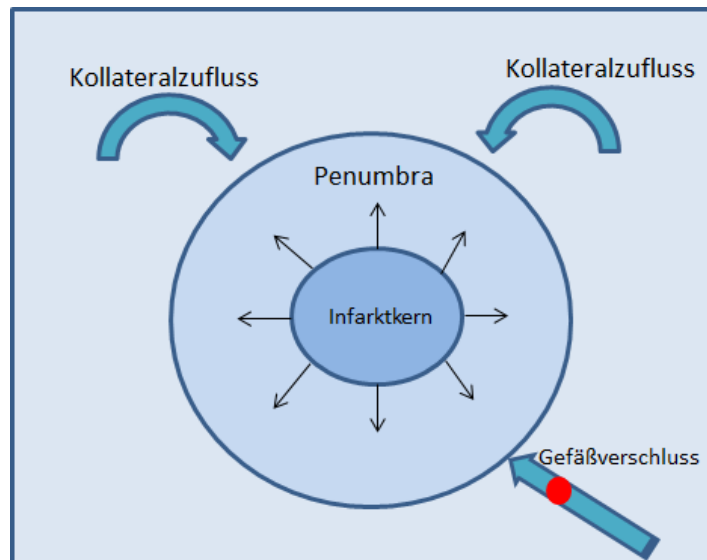


ABB. 30 DAS PENUMBRA-KONZEPT

Die Penumbra stellt somit das Randgebiet zwischen normal perfundiertem Gewebe und nekrotischem Kerngebiet dar. Durch die Restdurchblutung können hierbei energieabhängige Funktionen der Zellen nicht aufrechterhalten werden, dennoch ermöglicht sie den Strukturerhalt in dem betroffenen Gebiet [74].

Das Konzept des Halbschattens ist zeitabhängig und unterliegt demnach einer großen Dynamik. Folglich kann die Penumbra Ziel akuter therapeutischer Interventionen darstellen [75]. Wird die Durchblutungssituation innerhalb des Penumbra-aktiven Zeitraumes nicht verbessert, verkleinert sie sich rasch zugunsten des Infarktkerns mit konsekutiver Verschlechterung des klinischen Zustandes betroffener Patienten.

Hinsichtlich dieser pathophysiologischen Gegebenheiten ist die Verbesserung der Durchblutungssituation während eines ischämischen Prozesses von großer Relevanz.

Zur Identifizierung des Penumbra-Bereichs wird eine hochentwickelte und Dynamik-erfassende zerebrale Bildgebung benötigt, um rekanalisierende Therapiekonzepte gezielt erfolgreich planen, einsetzen und evaluieren zu können [76].

Vor diesem Hintergrund soll diese Studie dazu beitragen, Grundlagen des Perfusionsverhaltens bei ischämischen Insulten darzustellen und die Möglichkeit einer neuen Untersuchungsmethode der Hirnperfusion bei fokaler zerebraler Ischämie zu evaluieren.

2 Perfusionsuntersuchungen mit dem fpVCT bei akuter zerebraler Ischämie

2.1 Zerebraler Blutfluss (CBF)

Grundsätzlich konnte mit den Ergebnissen der Experimente I und II aufgezeigt werden, dass mit dem fpVCT eine Hypoperfusion bei fokaler zerebraler Ischämie messbar ist.

Experiment I zeigte in allen drei Infarktmodellen (Gruppe I-III) Blutflussminderungen der infarzierten Hemisphäre im Vergleich zur gesunden Hemisphäre. Sowohl die Untersuchungen des Infarktkerns, als auch die der Hemisphären ließen Seitendifferenzen des zerebralen Blutflusses zwischen den beiden Hemisphären tendenziell zur Geltung kommen (Abbildung 15-17). Für die Untersuchung der gesamten Hemisphären dienten gesunde Tiere als Kontrolle (Gruppe IV), da diese wie zu vermuten war keine oder die physiologisch bedingten Seitendifferenzen des Blutflusses aufwiesen (Abbildung 17).

In verschiedenen klinischen Perfusionsstudien konnte untersucht werden, ab welcher prozentualen Blutflussminderung von einem irreversiblen Infarktgeschehen beim Menschen auszugehen ist. Dabei wurde festgestellt, dass ab einer Blutflussminderung von >33% gegenüber der nicht betroffenen Hemisphäre von einem Infarkt gesprochen werden kann [77-81]. In diesen Geweben liegt Infarktbereich neben Penumbra. Im Falle von Perfusionsdefiziten in einem Rattengehirn sind laut Buchan et al. [82] eine Blutflussminderung von 10% und laut Nedergaard et al. und Bolander et al. [83, 84] eine Minderung von 5-20% als Indikator einer Ischämie anzusehen.

Diese prozentualen Seitendifferenzen des zerebralen Blutflusses konnten in der hier durchgeführten fpVCT-Messung des Infarktkerns regelhaft gemessen werden und befand sich stets unterhalb von 80% (entsprechend einer Minderung von >20%) (Abbildung 16). In den weiteren Messkategorien, wie der Auswertung des Infarktrandbereichs, fanden sich erwartungsgemäß größere Schwankungen der Blutflusswerte (Abbildung 17). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass durch die ROI ein durch Kollateralen besser versorgtes Gebiet erfasst und damit über die eigentlich infarzierte Zone hinaus ausgewertet wurde. In der Randzone des Infarktes liegt der Bereich der Penumbra, was die gesteigerten Blutflusswerte verglichen mit dem Infarktkern erklären kann.

Gupta et al. [85] untersuchten, ob die zeitliche Auflösung eines fpVCT für die Erfassung der Perfusionsunterschiede bei zerebraler Ischämie im Kleintiermodell suffizient ist. Dabei wurde festgestellt, dass die zeitliche Auflösung des Gerätes für die schnelle zerebrale Zirkulationszeit der Ratte nicht ausreichend ist. Auf Grund dessen

und aus Gründen der zu schwachen Kontrastauflösung konnten in deren Studie keine aussagekräftigen Perfusionskarten aus den time-attenuation-curves abgeleitet werden [85].

Bei Abhängigkeit des zeitlichen Auflösungsvermögens u.a. von der Geschwindigkeit der Gantryrotationsdauer, konnte in unserem Versuch gezeigt werden, dass mit dem eXplore Locus Ultra, GE durch eine Verkürzung der Gantry Rotationsdauer auf 1 Sekunde (bei Gupta et al. 5 Sekunden) und der Gesamtscanzeit auf 30 Sekunden (bei Gupta et al. 60 Sekunden) eine Beurteilung des verminderten Blutflusses möglich wurde.

2.2 Zerebrales Blutvolumen (CBV)

Resultate der Blutvolumenmessungen verhielten sich im Gegensatz zu den Ergebnissen des Blutflusses sehr unterschiedlich (Abbildung 18-20). Somit konnten hier auch Ergebnisse ermittelt werden, die Werte >100% aufwiesen, was bedeutet, dass die infarzierte Seite im Vergleich zur gesunden Hemisphäre über ein vergrößertes Blutvolumen verfügt (Berechnungsformel: $CBV\% = \frac{\text{ipsilaterale Hemisphäre}}{\text{kontralaterale Hemisphäre}} \cdot 100$). Das könnte Ausdruck dafür sein, dass das Blutvolumen bei einer ischämischen Infarzierung des Gewebes pathologisch ansteigt: Pathophysiologische Untersuchungen beschreiben Vasodilatation der Gefäße sowie eine Rekrutierung der Kollateralgefäße bei Abfall des Perfusionsdruckes, was ein Anstieg des Blutvolumens nicht aber des Blutflusses erklären würde [86]. Ein Abfall des zerebralen Blutflusses bei gleichbleibendem oder vermehrtem zerebralen Blutvolumen wird in verschiedenen Studien als Charakteristikum des Penumbra-Gebietes beschrieben und ist somit Ziel therapeutischer Interventionen [73, 75, 87-89].

Die Ergebnisse unserer Studie ließen keine Tendenz erkennen, wie sich das Blutvolumen post-interventionem grundsätzlich von den Kontrollwerten unterscheidet. Zur genauen Identifizierung und Differenzierung von Infarktkern und Penumbra über das zerebrale Blutvolumen sind gezieltere Studien notwendig.

Hatazawa et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass der regionale zerebrale Blutfluss bei ischämischen Infarkten sowohl erhöht, normal oder auch erniedrigt sein kann [90]. Dies würde sich auch mit den Ergebnissen des regionalen Blutvolumens in den Messungen mit dem fpVCT decken.

Es bleibt anzumerken, dass die Platzierung der ROI in den Grauwertbildern erfolgte. Diese zeigen im Niedrigkontrastbereich keinen Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz oder perfundiertem und nicht-perfundiertem Gewebe. Die Auswahl

des Infarktgebietes wurde ausschließlich an Hand der gefärbten TTC-Schnitte bestimmt. Damit ist eine exakte Erfassung des Infarktgebietes zwar annähernd möglich, jedoch letztendlich von den subjektiven Entscheidungen des Untersuchers abhängig. Dieses Problem kann umgangen werden, indem Messungen von Blutfluss und Blutvolumen direkt an den entsprechenden Farbkartographien erfolgen, die Perfusionsdefizite deutlicher abbilden.

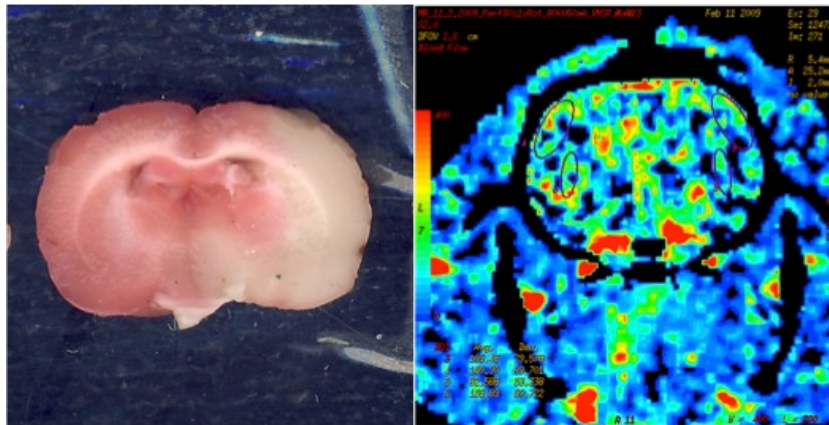


ABB. 31 TTC-SCHNITT (LI) VS. FARBKARTOGRAPHIE (RE)

Infarktkern kortikal und subkortikal;

Color-Maps zu zerebralem Blutfluss und Blutvolumen

TTC-Schnitte zeigen das ischämische Areal in weiß (ABB. links) welche zur Platzierung der ROI (violette Ringe) diene (ABB rechts); Die Color-Maps zeigen die Werte zu zerebralem Blutfluss (CBF) zerebralem Blutvolumen (CBV) . Hier reicht die Skala für den zerebrale Blutfluss von 0 (blau) bis 400 ml/100g/min (rot) und für das zerebrale Blutvolumen von 0 (blau) bis 40.000 ml/100 g (rot).

Anhand der Farbkartographie kann der gut durchblutete Bereich (=rot-gelb) vom mäßig (grün) bis kaum durchbluteten Bereich (blau-Schwarz) gut abgegrenzt werden. Anhand der Abbildung kann hier, im Gegensatz zu den TTC-Schnitten, genauer demonstriert werden, welcher Bereich des Gehirns mangelndurchblutet ist.

Im Vordergrund unserer Untersuchungen standen jedoch die tatsächlich infarzierten Hirnareale und nicht die mangelndurchbluteten. Diese zeigen sich eindeutig in den TTC-Schnitten, welche damit Maßgabe unserer Messungen waren. Damit konnten die

unterschiedlichen Infarktmodelle sicherer miteinander verglichen werden. Da die Auswahl der ROI unbeeinflusst von der Farbkartographie erfolgte.

2.3 Mean Transit Time

Die Mean Transit Time (MTT, mittlere Verweildauer) wurde bei diesem Versuch nicht gesondert aufgeführt. Sie gibt an, wie lange der Kontrastmittelbolus benötigt, um einmal von der Arterie bis zur Vene zu durchfließen. Wenn es zu einem arteriellen Verschluss kommt, steigt die Mean Transit Time an. Jedoch erhöht sich diese ebenfalls, wenn beispielsweise die gesamte Arteria carotis interna verschlossen ist, aber Kollateralgefäße die betroffenen Gewebeareale weiterversorgen [91]. Daher ist die Mean Transit Time alleine nicht aussagekräftig genug, um eine adäquate Definition der Gewebepfusion zu erhalten [91]. Das „Central volume principle“ beschreibt den Zusammenhang von Mean Transit Time (MTT), zerebralem Blutfluss (CBF) und zerebralem Blutvolumen (CBV) [92-96]:

$$CBV = CBF/MTT$$

Dieses Prinzip lässt einen direkten Zusammenhang des Blutflusses zur MTT erkennen. Daher sowie aufgrund oben beschriebener Fehlerquellen und den sich daraus ergebenden Interpretationsschwierigkeiten wurde die mittlere Verweildauer in unserer Untersuchung nicht differenziert ausgewertet und aufgeführt.

2.4 Vor- und Nachteile gegenüber anderen Perfusionsuntersuchungen

Die Untersuchung der Perfusionsparameter bei einer zerebralen Ischämie ist für die Optimierung der Therapie des Schlaganfalls von großer Bedeutung. Die Frühzeichen eines Infarktes, innerhalb der ersten beiden Stunden nach dem Gefäßverschluss können durch die konventionelle Computertomographie oftmals nicht hinreichend genau erfasst werden [97]. Folglich ist die Entwicklung moderner Methoden wie beispielsweise PET, SPECT, Perfusions- und Diffusions-MRT und der Perfusions-CT zur Erfassung der Hirnperfusion und Einschätzung eines Infarkts und dessen Ausmaß von großem Interesse.

Das flat-panel-Volumen-CT verfügt gegenüber anderen Untersuchungsmethoden der zerebralen Perfusion bei ischämischen Schlaganfällen über einige Vorteile. Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass es sich um einen Prototypen handelt, welcher

noch keine Anwendung in der Klinik gefunden hat. Es konnten bisher nur präklinische Perfusionsstudien an Kleintieren durchgeführt werden.

Einen der größten Fortschritte dieses CT-Gerätes gegenüber den gängigen Perfusions-CT-Geräten stellt die Tatsache dar, dass hiermit die direkte Erzeugung eines Volumenmodells möglich wird. Durch die höhere Abdeckung des Field-of-view in z-Richtung kann die Perfusion im gesamten Organ gemessen werden, wohingegen bei einem Multidetector-Perfusions-CT das Volumen an Hirngewebe, welches untersucht werden kann auf 3,2 bis 2,0 cm Schichtdicke limitiert ist [91].

Weiterhin verkürzen sich die Scanzeiten gegenüber der konventionellen Perfusions-CT, was zum einen bedeutet, dass ein Auftreten von Bewegungsartefakten vermindert werden kann, zum anderen die Strahlendosis reduziert wird und entsprechend wichtige akut-diagnostische Befunde schneller zur Verfügung stehen.

Außerdem trägt die schnelle Datenakquisition innerhalb einer Rotationsdauer dazu bei, dass während des Eingriffs weniger Anästhetikum verwendet werden muss. Dadurch können Nebeneffekte und Komplikationen durch eine verkürzte Narkosedauer verringert werden.

Die schnelle Datenermittlung stellt auch einen wichtigen Vorteil gegenüber der MR-Perfusions-Untersuchung dar, die einen hohen Zeitaufwand erfordert und aufwendig in der Durchführung ist [91]. Schramm et al. [98] konnten in einer Studie zeigen, dass auf Grund der vielfältigen Kontraindikationen für eine MRT nur etwa 60% aller Patienten für eine solche Untersuchung geeignet sind. Dagegen können 90% aller Patienten dieses Kollektivs eine CT-Untersuchung erhalten.

Genauso wie bei den Perfusions-CT-Untersuchungen, können mit dem fpVCT parametrische Karten zu zerebralem Blutfluss, zerebralem Blutvolumen und der Mean Transit Time aus der Platzierung der ROI abgeleitet werden.

Die Methode der Perfusionsmessung mit dem fpVCT ist eine minimal-invasive Untersuchungsform. Im Tierexperiment kann sie eine praktikable Möglichkeit zur Verifizierung des suffizienten Gefäßverschlusses und seiner hämodynamischen Folgen darstellen. Im Vergleich zu der invasiven Laser-Doppler-Messung ist hiermit keine verlängerte Anästhesie oder die Eröffnung der Schädelkalotte notwendig, bei der relevante Nebenwirkungen wie beispielsweise der Abfall des zerebralen Druckes und der zerebralen Temperatur auftreten können [22, 23].

Trotz der vielversprechenden Aussichten dieses neuen Verfahrens, das sowohl in der präklinischen Forschung als auch in der zukünftigen klinischen Anwendung Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls bringen kann, birgt sie einige Nachteile.

Wie auch bei der konventionellen Perfusions-CT muss für die Untersuchung ein jodhaltiges Kontrastmittel verwendet werden. Das aktuell eingesetzte Kontrastmittel für tierexperimentelle Studien kann wegen seiner im Vergleich zu den herkömmlichen Kontrastmitteln zu geringen Jodkonzentration (180mg/ml) keinen ausreichenden Kontrast erzeugen [70]. König et al. konnten in einer Perfusionsstudie zeigen, dass ein Kontrastmittel mit einer 400mg/ml Jod-Konzentration eine signifikant bessere Bildqualität in gering perfundierten Gewebearealen erreicht als eine 300 mg/ml Konzentration. Auch die Unterscheidung von grauer und weißer Substanz innerhalb der zerebralen Blutfluss- und Blutvolumen-Karten konnte mit Einsatz des stärker jodhaltigen Kontrastmittels besser erfolgen [68]. Mit dem fpVCT konnte die fortschrittliche Visualisierung feiner Details im Hochkontrastbereich wie bei der knöchernen Bildgebung schon belegt werden [47, 49]. Im Niedrigkontrastbereich ist die Bildqualität hinsichtlich Kontrast und Auflösung vergleichbar gering und verschlechtert sich auch zu Gunsten der schnelleren Rotationszeit. Den Abbildungen 8 und 9 ist zu entnehmen, dass die Grauwertbilder keinen Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz zeigen und auch das Ventrikelsystem nicht klar abgrenzbar ist.

Klotz et al. zeigten, dass der relative Wert des regionalen zerebralen Blutflusses in der Perfusions-CT-Untersuchung gut zwischen den reversibel und irreversibel geschädigten Infarktarealen unterscheiden kann und damit eine wegweisende Entscheidung für oder gegen eine thrombolytische Therapie möglich ist [56].

Eine differenzierte Entscheidung über eine thrombolytische Therapie ist deshalb wichtig, weil eine solche Therapie mit einem gesteigerten Risiko für eine intrakranielle Blutung einhergeht [99]. Jedoch müssen die Grenzwerte des zerebralen Blutflusses und Blutvolumens für ischämisches und infarziertes Gewebe die unter anderem von Wintermark et al. [100] aufgestellt wurden, durch größere klinische Studien belegt werden [91].

Für das präklinische Flat-panel VCT sind nach den aktuellen Literaturergebnissen solche Grenzwerte der Perfusionsparameter zerebraler Ischämie noch nicht speziell untersucht und definiert worden.

Die Genauigkeit der Perfusionsuntersuchung hängt von der Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke ab. Daher wäre eine Möglichkeit zur Erkennung von Störungen dieser von großem Vorteil in der Weiterentwicklung der Perfusionsmessungen.

3. Vergleich der Modelle:

3.1 Permanenter Verschluss: Fadenmodell vs. Makrosphärenmodell

Das Fadenmodell

1986 wurde dieses Modell von Koizumi zum ersten Mal beschrieben [25].

Das Fadenmodell ist eine mittlerweile etablierte Methode zur Erzeugung fokaler Ischämien im Tierexperiment. Sowohl permanente als auch transiente Gefäßverschlüsse (Reperusionsmodell) können hiermit minimal invasiv und gut reproduzierbar induziert werden.

Nach Arteriotomie der A. carotis communis wird ein Nylonfaden anterograd bis zum Abgang der A. cerebri media eingeführt wodurch Infarkte im Versorgungsgebiet dieses Gefäßes entstehen.

Dieses endovaskuläre Modell zur Induktion einer zerebralen Ischämie gehört zu den am weit verbreitetsten experimentellen Infarktmodellen. Ein großer Vorteil dieses intraluminalen Verfahrens ist, dass Kraniotomien vermieden werden können [22]. Dadurch wird ein einfacher und weniger traumatischer Zugang zum Gehirn ermöglicht und die Gefahr von Hirnverletzungen sowie Hirnblutungen oder Verletzungen der Blut-Hirn-Schranke kann reduziert werden. Außerdem kommt es nicht zu einer Veränderung des intrakraniellen Drucks oder der Hirntemperatur wie bei Modellen, die eine Eröffnung der Schädelkalotte erfordern [26, 27].

Ein weiterer großer Vorteil dieser Methode ist die Option, auch transiente Verschlüsse zu induzieren und die Reperfusion des Infarktgebietes durch Zurückziehen des Okkluders auch zeitlich exakt zu definieren.

Darüber hinaus besteht durch die langjährige Anwendung und Modifizierung des Modells ein großes Repertoire an Daten. Ist der Operateur geübt, kann mit diesem Verfahren eine hohe Rate an gut reproduzierbaren Ischämien induziert werden [22].

Nichtsdestotrotz hat dieses experimentelle Infarktmodell auch einige Nachteile:

Zu den Komplikationen dieser Methode zählt, dass ein adäquater Verschluss der MCA durch den Faden nicht garantiert ist, wenn der Faden unzureichend eingeführt wird. Trotz richtiger Positionierung des Fadens kann es über die Arteria communicans posterior oder durch perforierte kleinere Gefäße zu einem ungewollten Blutfluss im Infarktgebiet kommen [28-30]. Außerdem können Gefäßperforationen zu unbeabsichtigten und ungewollten subarachnoidalen Blutungen führen, welche die Aussagekraft dieses Modells wesentlich verfälschen [30-33].

Weiterhin wurde durch die mechanische Irritation des Endothels eine intraluminale Thrombusbildung beschrieben, weshalb einige Arbeitsgruppen auf eine perioperative Heparinisierung zurückgreifen [25, 34-37].

Die Hauptkomplikationen, welche bei diesem Modell auftreten, sind zum einen ein insuffizienter Verschluss der mittleren zerebralen Arterie und die ungewollte subarachnoidale Blutung, die beim Durchstoßen der Hirngefäße entstehen kann [22].

Durch die Kontrolle mit dem Laser-Doppler kann die frühzeitige Reperfusion bei vermutet korrekter Fadenplatzierung, detektiert werden. Diese kann auf eine Dislokationen des Fadens oder aber auch auf einen Restblutfluss bei dilatierten Gefäßen zurückgeführt werden [22, 28, 30].

Die Variabilität des Läsionsvolumens ist stark von der Anatomie des Circulus Willisii, der leptomeningealen Kollateralversorgung im Infarktgebiet sowie von Grad und Dauer des Verschlusses abhängig [58, 101].

Weiterhin wird die Erfolgsrate dieses Infarktmodells stark von der Geschicklichkeit des Operateurs beeinflusst. Die Platzierung des Fadens erfordert hohe Sensibilität, da die unter II. 5.1 beschriebene Resistenz an der Aufzweigung der Arterien wahrgenommen werden muss. Ein zu tiefes Eindringen in den Gefäßkanal kann, wie oben bereits erwähnt, zu subarachnoidalen Blutungen führen. Ein Operationsmikroskop ist hier unentbehrlich [22].

Weitere wesentliche Nebenwirkungen dieser Methode stellen provozierte intra- und postischämische Hyperthermien durch die Verlegung der A. hypothalamica dar [38, 39]. Durch die anatomischen Gefäßstruktur des Rattenhirns kann es durch das Einführen des okkludierenden Fadens dazu kommen, dass die Arteria hypothalamica, die im distalen Bereich der Arteria carotis interna abgeht, ebenfalls verschlossen wird und somit die Blutversorgung des Hypothalamus unterbrochen wird [23]. Da der Hypothalamus sowohl beim Menschen als auch bei der Ratte eine wichtige Funktion in der Regulation der Temperatur übernimmt, kann eine Infarzierung dieses Hirnbereichs zu einem spontanen Anstieg der Körpertemperatur bis zu 40°C führen. [23].

Solche starken Temperaturschwankungen können sich verzerrend auf Untersuchungsergebnisse auswirken, da die Hyperthermie zu einem Anstieg der Infarktgröße führen kann [102].

Verhindern lässt sich diese Komplikation unter anderem durch eine Reperfusion. Bei der Induktion transientscher Ischämien wird der Faden zu einem gewissen Zeitpunkt

wieder aus dem Gefäß gezogen und so die Reperfusion ermöglicht. Sowohl die postischämische Hyperthermie als auch eine intraluminale Thrombusbildung können ausbleiben, wenn die Ischämiezeit auf maximal 90 bzw. 120 Minuten begrenzt wird [22, 38, 39, 103].

Bei bis zu 25% der Versuche kann durch Dislokation des Fadens eine frühzeitige Reperfusion festgestellt werden [22].

Durch die Kontrolle mit dem Laser-Doppler kann ein weiterer Schwachpunkt der Methode, die frühzeitige Reperfusion bei vermutet korrekter Fadenplatzierung, detektiert werden. Diese kann auf eine Dislokationen des Fadens oder aber auch auf einen Restblutfluss bei dilatierten Gefäßen zurückgeführt werden [22, 28, 30].

Die Variabilität des Läsionsvolumens ist stark von der Anatomie des Circulus Willisii, der leptomeningealen Kollateralversorgung im Infarktgebiet sowie von Grad und Dauer des Verschlusses abhängig [58, 101].

Weiterhin wird die Erfolgsrate dieses Infarktmodells stark von der Geschicklichkeit des Operateurs beeinflusst. Die Platzierung des Fadens erfordert hohe Sensibilität, da die unter II. 5.1 beschriebene Resistenz an der Aufzweigung der Arterien wahrgenommen werden muss. Ein zu tiefes Eindringen in den Gefäßkanal kann, wie oben bereits erwähnt, zu subarachnoidalen Blutungen führen. Ein Operationsmikroskop ist hier unentbehrlich [22].

Das Makrosphärenmodell

Dieses Modell zur Induktion fokaler zerebraler Ischämien wurde von Gerriets et al. [41] 2003 zum ersten Mal beschrieben. Das Verfahren wurde entwickelt, um die oben beschriebene Nebenwirkung des Fadenmodells, die Hypothalamusinfarzierung und die dadurch bedingte Hyperthermie, zu vermeiden. Als eine Alternative zum Fadenmodell soll dieses Modell für eine bessere Übertragbarkeit auf den Menschen sorgen, da bei diesen, bedingt durch eine abweichende zerebrale Gefäßversorgung, solche Hypothalamusinfarkte im Zusammenhang mit einem Verschluss der Arteria cerebri media, nicht auftreten [41].

Darüber hinaus kann in diesem Modell der stattgehabte Verschluss der Arteria cerebri media post-mortem besser detektiert werden [23]. Auf Grund der festen und tiefen Lage der Makrosphären innerhalb der Arterie, kann der Circlus Willisii nach Tötung der Tiere betrachtet werden, ohne dass es durch die operative Manipulation am Rattenhirn zu Dislokationen der Keramikkugeln kommt. Im Gegensatz dazu kann dieser Vorgang

im Fadenmodell nicht durchgeführt werden, da es während der Dekapitation oder Gehirnentnahme häufig zu Verschiebungen des Fadens kommt [41, 104, 105].

Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist, dass Reperfusionstudien mit diesem Modell nicht möglich sind, da auf diese Weise nur permanente Gefäßverschlüsse induziert werden können.

Vergleich der beiden Modelle bezüglich der Perfusionsmessungen

Die Untersuchung der Perfusionsparameter konnte im Vergleich der beiden permanenten Verschlussmodelle keine wesentlichen Unterschiede aufzeigen.

Das Makrosphärenmodell (Gruppe III) zeigte genau wie das weit verbreitete und häufig angewendete Fadenmodell mit permanentem Verschluss (Gruppe II) eine deutliche Verminderung des Blutflusses sowohl im Infarktkern als auch im Infarkttrandbereich, dort insbesondere subkortikal (Abbildung 15-16).

Auch die Hemisphärenmessungen zeigten für beide permanenten Infarktmodelle signifikante Unterschiede zur Kontrolle, sowohl im Subkortextbereich ($p=0.005$ bzw. $p=0.012$) als auch im Vergleich der gesamten Hemisphäre ($p=0.010$ bzw. $p=0.049$) (Abbildung 17).

Dies unterstreicht den Stellenwert des Makrosphärenmodells als praktikable und hochwertige Alternative zum Fadenmodell, wenn ein permanenter Gefäßverschluss experimentell induziert werden soll.

Des Weiteren wird hier die Annahme, dass mit dem flat-panel VCT, dem eXplore Locus Ultra, GE minderdurchblutetes von mit Blut adäquat versorgtem Gewebe anhand der Perfusionsparameter unterschieden werden kann, gestützt. Diese Eigenschaft könnte folglich ebenfalls dazu genutzt werden, einen suffizienten Gefäßverschluss und seine hämodynamischen Folgen schnell und wenig invasiv zu verifizieren. Das würde einen wichtigen Aspekt bei der Anwendung des Fadenmodells darstellen, da bei diesem Modell trotz der vermeintlich korrekten Lage des Fadens kein ausreichender Verschluss der Arteria cerebri media vorliegen kann [23]. Die alleinige Überprüfung des erfolgreichen Verschlusses mittels des Neuroscores erscheint nicht ausreichend. Zwar kann bei fehlenden neurologischen Defiziten vermutet werden, dass eine Okklusion mit ischämischer Infarzierung eines größeren Gebietes fehlgeschlagen ist, jedoch beweist ein Auftreten klinisch-neurologischer Defizite per se noch keinen suffizienten Verschluss des Mediagefäßes [23].

In wie weit reversibles von irreversibel geschädigtem Gewebe mit Hilfe von Perfusionsuntersuchungen voneinander abgegrenzt werden kann, muss in weiteren Studien geprüft werden. Die optimalen CT-Protokolle und Perfusionswerte zur Differenzierung von reversibel zu irreversibel geschädigtem Gewebe sind auch für die Perfusions-CT noch nicht genau definiert [106].

Vorerst bleibt festzuhalten, dass sowohl das Fadenmodell als auch das Makrophärenmodell geeignet sind um eine permanente Okklusion der Arteria cerebri media zu induzieren. Die Perfusionsparameter zeigten sowohl für den zerebralen Blutfluss als auch für das zerebrale Blutvolumen keine gravierenden Messunterschiede bezüglich der Minderversorgung des Medialstromgebietes. Damit stellt das Makrophärenmodell eine alternative Möglichkeit zu dem weitverbreiteten Fadenmodell dar.

Das Makrophärenmodell hat den großen Vorteil, dass die Infarzierung des Hypothalamus und die daraus resultierende Hyperthermie vermieden werden kann. Auf Grund der Gefäßarchitektur des menschlichen Gehirns, tritt bei einem Verschluss der Arteria cerebri media solch ein Hypothalamusinfarkt nicht auf. Außerdem kann das Auftreten operativ induzierter subarachnoidaler Blutungen mit dem Makrophärenmodell im Vergleich zum Fadenmodell verringert werden.

Trotz dieser Verbesserungen des Makrophärenmodells bezüglich der besseren Darstellung der zerebralen Ischämie bleibt die Übertragbarkeit auf den menschlichen Infarktprozess schwierig.

Die Gefäßpathologie des Menschen bei einem Schlaganfall ist meist sehr heterogen. Es finden zusätzlich zu dem Hauptgefäßverschluss auch passagere Gefäßverschlüsse statt. Diese können nach unterschiedlich langer Zeit spontan rekanalisieren oder auch permanent verschlossen bleiben. Solch eine dynamische und unvorhersehbare Pathologie ist im Tiermodell kaum nachzubilden.

Dadurch werden Vergleichsstudien zwischen permanenten und transienten Gefäßverschlüssen umso wichtiger.

Resümierend kann man sagen, dass man sich nach Analyse der Stärken und Schwächen des jeweiligen Modells für das entscheidet, das die Dimensionen und vor allem die Störfaktoren bezüglich der durch das Tiermodell zu untersuchenden Prozesse am besten kontrollieren lässt.

3.2 Permanenter Verschluss vs. Reperfusion

Zur Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten der zerebralen Ischämie lassen sich grundsätzlich zwei Strategien verfolgen: Die zelluläre und die vaskuläre Herangehensweise. Zellulär bedeutet in diesem Zusammenhang den Eingriff bzw. die Beeinflussung der pathobiochemischen Kaskade, welche zur Schädigung des Hirngewebes führt. Die vaskuläre Herangehensweise meint eine zeitliche Begrenzung der zerebralen Ischämiezeit durch frühzeitige Reperfusion [87]. Entsprechend der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie kann nach den Basismaßnahmen wie Monitoring und der Behandlung vitaler Parameter auf der Stroke-Unit eine rekanalisierende Therapie durchgeführt werden. Dabei erzielt eine intravenöse Injektion mit rt-PA (recombinant tissue-type Plasminogen activator) (0,9mg/kg/KG) innerhalb der ersten 4,5 Stunden oder die intraarterielle Behandlung proximaler Verschlüsse der Arteria cerebri media mit Plasminogenaktivator innerhalb von 6 Stunden ein signifikant verbessertes Outcome der Patienten [107, 108]. Zielstruktur dieser therapeutischen Intervention ist die Hirnregion, welche zwar hypoperfundiert jedoch noch überlebensfähig ist, die Grenzzone zwischen Infarkt und noch gesundem Gewebe- die ischämische Penumbra.

Das Reperfusionsmodell, welches in diesem Experiment verwendet wird, kann die Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses entsprechend der spontanen oder auch therapeutischen Rekanalisation imitieren. Diese Methode erlaubt das Studium der pathophysiologischen Mechanismen während und nach Okklusion sowie der Wiedereröffnung eines Hirngefäßes und hilft bei der Durchführung präklinischer Neuroprotektionsstudien. Hier gewonnene Erkenntnisse können jedoch nur eingeschränkt auf die klinische Situation übertragen werden. Bei der tierexperimentellen Durchführung von Reperfusionsstudien sind sowohl Zeitpunkt der Okklusion wie auch der Reperfusion und somit die Ischämiedauer genau bekannt und können durch den Untersucher kontrolliert werden. Einerseits stellt dies eine methodische Stärke des Modelles dar, andererseits können zum Beispiel im Falle von Neuroprotektionsstudien Erkenntnisse bzgl. therapeutischer Interventionen in der klinischen Anwendung im Hinblick auf ihren Zeitpunkt nur begrenzt angewendet werden. Hier sind der genaue Zeitpunkt des Gefäßverschlusses, die Ischämiezeit und der Zeitpunkt der Rekanalisation, sofern sich dieser objektivieren lässt, oft unbekannt und unterliegen nicht der Kontrolle des behandelnden Neurologen.

Im vorliegenden Versuch wurden vor allem die Perfusionsparameter betrachtet. Dabei sollte untersucht werden, ob das fpVCT Unterschiede von zerebralem Blutfluss und

Blutvolumen zwischen den permanenten Verschlussmodellen und dem Reperfusionmodell messen kann. Auf diese Weise könnten neue Möglichkeiten der Perfusionsuntersuchungen eröffnet und somit eine Optimierung der rekanalisierenden Therapie ermöglicht werden.

Trotz fehlender statistischer Signifikanz zeigte die klinisch neurologische Untersuchung tendenziell ein verbessertes Outcome der reperfundierten Tiere im Gegensatz zu denen mit permanentem Verschluss. Die Neuroscore-Testung lieferte im Vergleich zum permanenten Fadenmodell tendenziell bessere und im Vergleich zum Makrosphärenmodell ähnliche Werte. Differenzen in der Rotarod-Performance zwischen Baseline und 24 Stunden waren entsprechend einer besser erhaltenen Motorik und Koordination geringer bei den Tieren der Reperfusiongruppe (Abbildung 13).

In der Ausdehnung des Infarktvolumens, mit und ohne Ödemkorrektur, und auch des Ödemvolumens konnte kein Unterschied zwischen den Modellen festgestellt werden (Abbildung 14).

Die Perfusionsuntersuchungen ergaben für die Reperfusiongruppe eine signifikante Verbesserung des zerebralen Blutflusses in subkortikalen Arealen - und der Gesamtbetrachtung der Hemisphären ($p=0.023$) (Abbildung 15, 17). Dabei waren die errechneten Ergebnisse nicht besser als der Kontrollwert. Hier scheint sich die Hypothese, dass der zerebrale Blutfluss durch die Reperfusion gesteigert bzw. normalisiert wird und dadurch ein verbessertes Outcome zu erzielen ist, zu bestätigen. Das zeigt die generelle Einsatzmöglichkeit des fpVCT für Messungen des zerebralen Blutflusses bei fokaler Ischämie, wenn Vergleichsstudien zwischen permanenten und transienten Gefäßverschlüssen durchgeführt werden sollen. Die Tatsache, dass die CBF-Messungen der Reperfusiongruppe innerhalb des Infarktkerns keine Unterschiede zu den permanenten Verschlussmodellen aufwiesen, könnte darin begründet sein, dass bis zu diesem Zeitpunkt bereits ein irreversibler Gewebsuntergang stattgefunden hat, auf den die Reperfusion keinen blutflusssteigernden Effekt mehr ausüben konnte. Im Infarktrandbereich ließ hingegen ein Anstieg des CBF in der Reperfusiongruppe objektivieren. Das lässt auf eine verbesserte kollaterale Zirkulation um den Infarktbereich schließen. In diesem Randgebiet befindet sich die Penumbra, die auch als Gewebsregion mit effektiver kollateraler Perfusion beschrieben werden kann. Im Gegensatz zum Infarktkern, der

durch die irreversible Schädigung nur noch über eine kleine bzw. keine kollaterale Perfusion mehr verfügt [109].

Messungen des zerebralen Blutvolumens im Infarktkern und Randbereich sowie der gesamten Hemisphäre lieferten ein homogenes Bild: So konnte bei der Reperfusionsgruppe lediglich ein gegenüber den anderen Gruppen sehr diskret reduziertes Blutvolumen im Infarktkern und ein leicht erhöhtes Blutvolumen im Infarkttrandbereich gemessen werden. Insgesamt erreichten die Unterschiede in allen drei Untersuchungsschritten für das zerebrale Blutvolumen keine statistische Signifikanz (Abbildungen 26 bis 28).

In wie weit eine genaue Unterscheidung von infarziertem Gewebe zu Penumbra anhand dieser Parameter möglich ist, muss in weiteren Studien untersucht werden.

4 Hemikraniektomie vs. keine Hemikraniektomie

4.1 Das Hirnödem bei fokalen zerebralen Ischämien

Eine wichtige Komplikation der fokalen zerebralen Ischämie ist die Ausbildung eines raumfordernden Hirnödems. Pathogenetisch können zwei Formen des Ödems unterschieden werden: Das interstitielle und das intrazelluläre Hirnödem. Das zytotoxische (=intrazelluläre) Hirnödem entsteht auf Grund von Energiemangel und dem Versagen von Membranpumpen, wohingegen das vasogene (=interstitielle) Hirnödem durch den Gewebeschaden entsteht. Für die Ausbildung eines raumfordernden Effektes ist vor allem das vasogene Ödem ausschlaggebend, da sich hier die Gesamtwassermenge vermehrt und sich somit das Volumen des Hirngewebes vergrößert. Dieses Ödem entsteht durch die gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke.

Eine intakte Blut-Hirn-Schranke besteht aus spezialisierten Endothelzellen, die durch sogenannte tight-junctions miteinander verbunden sind. Diese festen Zell-Zell-Kontakte sorgen für eine hohe Dichtigkeit des Gefäßsystems und verhindern den parazellulären Transport. Weiterhin befindet sich unter der Endothelzellschicht eine Basalmembran. Diese wird von den Fortsätzen der Astrozyten und Perizyten, die die äußerste Schicht der Schranke bilden, bedeckt.

Wird diese feste Barrikade durch eine Ischämie in ihrer Funktionsweise beeinträchtigt, gelangen Proteine und weitere ebenfalls onkotisch wirksame Plasmaanteile durch die

Kapillaren in den interstitiellen Raum. Darüber hinaus wird entlang des so veränderten osmotischen Gefälles Wasser nachgezogen (Extravasation). Der Extrazellulärraum nimmt dementsprechend an Volumen zu [110].

Das Gehirn wird durch die knöcherne Schädelkalotte begrenzt. Kommt es nun zu einer Volumenzunahme des Organs, bietet die unnachgiebige Hülle keinen Raum zur Ausdehnung. Entsprechend der Monroe (1783)-Kelly (1824)-Doktrin [111, 112] kann eine Volumenzunahme eines der drei intrakraniellen Kompartimente (Hirngewebe, Liquorsystem und Blut) nur mit einer kompensatorischen Verdrängung der beiden anderen beantwortet werden.

Entsteht nun auf Grund einer zerebralen Ischämie ein vasogenes Hirnödem, kann dieser raumfordernde Effekt einen intrazerebralen Druckanstieg bedeuten. Übersteigt der intrazerebrale Druck die Reservekapazität der Kompartimente kommt es zu einem exponentiellen Druckanstieg, was zu Mittelhirnkompression, zerebraler Herniation und letztendlich auch zum Tod führen kann [113-115]. Den wichtigsten Reserveraum bildet hier zunächst das Liquorsystem.

Darüber hinaus beeinflusst der raumfordernde Effekt des Ödems den kollateralen Blutfluss zur ischämischen Penumbra. Die Kompression der Gefäße verschlechtert die Hirnperfusion und führt zu einer mechanischen Beeinträchtigung des angrenzenden Hirngewebes [116-118]. Eine solche massive Hirnschwellung ereignet sich bei bis zu 10% aller ischämischer Schlaganfälle [119].

Die Therapieansätze, um den intrakraniellen Druck bei einem raumfordernden Hirninfarkt zu senken, sind zahlreich. Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft der Neurologie stehen zur Behandlung des intrakraniellen Druckes vor allem Maßnahmen der konservativen Therapie im Vordergrund. Dazu gehört eine kontrollierte hochnormale arterielle Oxygenierung, Normoglykämie, ein stabiler Elektrolyt- und Wasserhaushalt, normale Kreatinin- und Harnstoffwerte sowie eine Oberkörperhochlagerung um 30° bei stabilem Blutdruck. Weiterhin sollte ein suffizienter zerebrale Perfusionsdruck (CPP) aufrechterhalten werden. Eine osmotische Therapie mit Glycerin bzw. Mannit oder hypertonen Kochsalzlösungen kann durchgeführt werden. Zugrunde liegt hier die pathophysiologische Vorstellung, dass hyperosmolare Infusionen zur Abnahme der zytotoxischen Zellschwellung führen können, da sie als osmotisch wirksame Substanzen einen Gradienten über der Blut-Hirn-Schranke aufbauen und somit Wasser aus dem Interstitium in das Gefäßsystem gezogen wird. Allerdings gibt es ebenfalls Hinweise dafür, dass gerade bei Hirninfarkten auch das gesunde Gewebe dehydriert [120]. Ferner konnte bisher, trotz

entsprechender pathophysiologisch schlüssiger Konzepte, für viele Maßnahmen der konservativen antiödematösen Therapie keine klare klinische Evidenz aufgezeigt werden. Somit gibt es diesbezüglich keine allgemein gültigen Therapiekonzepte oder Handlungsanweisungen im Sinne einer evidenzbasierten Medizin, was unmittelbaren Einfluss auf klinische Behandlung solcher Patienten hat [121].

Reichen die konservativen Therapieoptionen nicht mehr für eine adäquate Drucksenkung aus bzw. nimmt die klinische Symptomatik zu, kommt die operative dekompressive Kraniektomie zum Tragen. Ziel dieses Verfahrens ist die Richtung des Druckgradienten nach außen statt nach innen wirken zu lassen. Gerade bei Patienten mit „malignem Mediainfarkt“, kann das Entfernen eines Teils der Schädeldecke, Blut und Gewebe sowie die Duraerweiterungsplastik zerebraler Herniation und Tod vorbeugen [122-124].

„Maligne“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein totaler bzw. subtotaler Infarkt des Versorgungsgebietes der Arteria cerebri media vorliegt, der einen großen raumfordernden Effekt entwickeln kann. Dieser Begriff wurde 1996 von Hacke et al. eingeführt [125].

Studien konnten belegen, dass die frühe dekompressive Hemikraniektomie die Mortalitätsrate bei malignen Mediainfarkten von 78% auf 29% senken [126] und die Prognose signifikant verbessern kann [127]. Dabei ist davon auszugehen, dass die dekompressive Hemikraniektomie umso effektiver ist, je früher sie durchgeführt wird. Es besteht großes Interesse daran klinische und bildgebenden Verfahren zu entwerfen, womit Patienten, die einen malignen Infarkt entwickeln, frühzeitig zu identifizieren [128].

Im Hinblick hierauf wurde in unserem Experiment zunächst die Auswirkung der Hemikraniektomie auf die Perfusionseigenschaften mit Hilfe des fpVCT gemessen. Dabei sollte betrachtet werden, in wie weit sich die Hemikraniektomie auf die Perfusion auswirkt und wie effektiv dies mit dem fpVCT zu messen ist.

4.2 VCT Perfusion: Unterschiede in zerebralem Blutfluss und Blutvolumen?

In diesem Experiment wurde der klinisch-neurologische Befund, das Läsionsvolumen und die Perfusionsparameter des Hemikraniektomie-Modells mit Reperfusion verglichen mit dem Reperusionsmodell.

Dabei ergaben sich bezüglich des klinischen Outcomes der Tiere keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 13). Die Gruppe mit Hemikraniektomie und Reperfusion schnitt bezüglich des Neuroscore tendenziell leicht besser ab als die Tiere ohne Hemikraniektomie. Im Rotarod-Test gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Läsionsvolumina der Gruppe mit Hemikraniektomie waren im Vergleich zu den reinen Reperusionsmodellen Zahlenwert betrachtet kleiner. Sowohl das ödemunkorrigierte (%HLVuc $14,98 \pm 11,43\%$ vs. $21,79 \pm 14,96\%$) als auch das ödemkorrigierte Läsionsvolumen (HLVec $10,43 \pm 12,72\%$ vs. $16,38 \pm 13,67\%$) zeigte, wenn auch nicht statistisch signifikant, eine größere Ausdehnung im Reperfusionmodell ohne Hemikraniektomie. Das Ödemvolumen (%HSE $4,55 \pm 4,17\%$ vs. $5,41 \pm 2,80\%$) selbst war ebenfalls im Hemikraniektomiemodell geringer. Diese Ergebnisse könnten zur Annahme führen, dass sich die Hemikraniektomie positiv auf die Eindämmung des Ischämiegeschehens, die Entwicklung des Hirnödems und dementsprechend auch auf das neurologische Outcome auswirkt.

Das konnte schon in vielfachen Studien belegt werden [126, 127, 129-131]. Dem hinzuzufügen ist jedoch, dass in der klinischen Realität vor allem junge, vormals gesunde Patienten von einer dekompressiven Hemikraniektomie profitieren, solange diese in einem bestimmten Zeitfenster der klinischen Verschlechterung therapiert werden [128]. Dies konnte in unserem Experiment nicht berücksichtigt werden.

Vorangegangene Studien von Engelhorn et al. zeigten, dass nur die Reperfusion nach einer Stunde noch bessere Ergebnisse bezüglich der Verringerung der Läsionsvolumina erbringen kann [117]. Dies konnte in der gegenwärtig durchgeführten Studie nicht dargestellt werden, da hier zeigt die Hemikraniektomie Gruppe ebenfalls eine Reperfusion erhielt und diese Gruppe zeigte somit den größeren Benefit. Das könnte unter anderem daran liegen, dass eine Reperfusion, die später als eine Stunde nach Infarktgeschehen durchgeführt wird, keine Reduktion des Läsionsvolumens mehr bewirken kann. Wohin gegen eine dekompressive Kraniektomie noch 4-12 Stunden nach Infarkt Effekte auf das Läsionsvolumen ausüben kann [132]. Da im hiesigen Versuch die Reperfusion erst 90 Minuten nach Induktion der fokalen Ischämie stattfand, könnte dies ein Grund für die geringeren Läsionsvolumina der hemikraniektomierten Tiere sein.

Durch die Druckentlastung der Hemikraniektomie und der daraus resultierenden Dekompression der Gefäße kann der zerebrale Blutfluss verbessert werden, was die Entwicklung des Läsionsvolumens positiv beeinflusst. Vor allem der Kortexbereich

profitiert von der Blutflusssteigerung [116-118]. Kann der raumfordernde Effekt durch ein vasogenes Ödem mit einer Hemikraniektomie verringert und somit der Hirndruck gesenkt werden, wird der zerebrale Blutfluss fokal verbessert [132, 133].

Die aktuelle Untersuchung kann diese Ergebnislage unterstützen. Zwar konnte nur im Vergleich des hemisphäriellen Blutflusses in Kortexregionen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden ($108,58 \pm 19,46\%$ vs. $91,24 \pm 16,44\%$, $p=0.041$), aber Ergebnisse zeigten tendenzielle in allen Messverfahren für die hemikraniektomierte Gruppe einen besseren Zahlenwert für den zerebralen Blutfluss (Abbildungen 23-25) Diese Tatsache unterstützt die zuvor beschriebenen Ergebnisse von Engelhorn et al. [118] auch wenn hier direkt die Reperfusion mit der Hemikraniektomie verglichen wurde.

Die Messungen des zerebralen Blutvolumens zeigten im Vergleich zu den Blutflusswerten eher variable Ergebnisse. Dabei konnte schlussfolgernd festgestellt werden, dass das Blutvolumen im kortikalen Bereich und in der Gesamtbetrachtung in der Gruppe mit Hemikraniektomie und der Reperfusion im Gegensatz zum alleinigen Reperfusionsmodell tendenziell vergrößert war. Jedoch ergab sich für die Messung der subkortikalen Hemisphäre gegenteiliges.

5. Methodenkritik

Kritisch anzumerken bleibt, dass die Gruppen innerhalb der Studie einen unterschiedlichen Stichprobenumfang hatten und zur Detektion einer statistischen Signifikanz bei geringeren Unterschieden zu klein waren. Diese geringe statistische Power könnte der Grund dafür sein, dass oftmals keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden konnten, obwohl Wertunterschiede zwischen Messparametern festzustellen waren.

Des weiteren müsste zur Verbesserung des Kontrasts ein Kontrastmittel injiziert werden, welches eine höhere Dosis an Jod besitzt (mindestens 300-400mg/ml). Aufgrund dessen sowie der technischen Gegebenheiten des Gerätes kann bisher keine ausreichende Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz stattfinden und somit der Infarktkern nur an Hand der gefärbten TTC-Schnittbilder abgeschätzt werden. Dadurch hängt die Definition des Infarktkerns stärker von der subjektiven Betrachtung des Untersuchers ab.

Diese Tatsache könnte auch Grund dafür sein, dass die Ergebnisse der Infarktkernmessung und des Infarkttrandbereiches sowohl für Blutfluss als auch für Blutvolumen breitere Streuungen aufwiesen, als die Messungen, bei denen die gesamte Hemisphäre manuell umfahren wurde.

Weiterhin erfolgten keine Vergleichsstudien mit anderen Methoden der Perfusionsmessung, wie beispielsweise der experimentellen perfusions- und diffusionsgewichteten MRT, PET oder SPECT, sodass ein direkter Vergleich der Ergebnisse möglich gewesen wäre. Dies lässt sich jedoch durch einen zu großen zeitlichen und finanziellen Aufwand erklären.

6. Konklusion

In der Bundesrepublik Deutschland ereignen sich pro Jahr etwa 200.000 Schlaganfälle. Davon sind 75% ischämische Insulte. Die Arteria cerebri media ist von einem Verschluss am häufigsten betroffen. Wenn ein Verschluss einer Hirnarterie stattfindet, folgt eine Minderperfusion des distalen Areals und im Zentrum des Infarkts kommt es zu einem Gewebsuntergang. Das Entscheidende zur Eindämmung eines irreversiblen Gewebeschadens ist schnelles Intervenieren in der Akutsituation. Nach dem Motto „Time is brain“ bleibt für den Strukturerhalt der Penumbra etwa ein Zeitfenster von 3-4,5 Stunden [134].

Demzufolge ist ein gutes Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen der Perfusion bei ischämischem Schlaganfall von besonderer Bedeutung. Dadurch können Therapiemöglichkeiten zur Steigerung der Perfusion im Infarktareal verbessert und neu entwickelt werden.

Dabei bilden präklinische Tierversuche eine wichtige Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung.

Die am Ende der Einleitung gestellten Fragen dieser Arbeit können nun wie folgt beantwortet werden:

Mittels dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit dem experimentellen flat-panel VCT, dem eXplore locus Ultra, GE Perfusionsstudien bei zerebraler Ischämie durchgeführt werden können. Sowohl einfache Unterscheidungen des zerebralen Blutflusses zwischen permanenten Verschlussmodellen und gesunder Kontrolle als auch differenzierte Vergleiche zwischen reperfundierten mit und ohne

Hemikraniektomie zu permanenten Gefäßverschlüssen konnten mit dieser Methode evaluiert werden.

Somit konnte eine Basis für weitere Perfusionsstudien gelegt werden.

Die flat-panel Technologie bietet für eine zukünftige klinische Anwendung einige Vorteile.

So wird die Strahlenbelastung des Patienten auf Grund geringerer Datenakquisitionszeiten verringert. Die Untersuchung kann schneller erfolgen, wodurch Bewegungsartefakte vermindert werden, Ergebnisse stehen schneller zur Verfügung und im Gegensatz zur herkömmlichen Perfusions-CT wird die Beurteilung der Perfusionssituation des gesamten Gehirns möglich.

Im Vergleich der Tiermodelle zur Induktion eines Gefäßverschlusses der Arteria cerebri media bleibt festzuhalten, dass das Makrosphärenmodell eine ernstzunehmende Alternative zum Fadenmodell darstellt, wenn permanente Gefäßverschlüsse induziert werden sollen. Mit dem Makrosphärenmodell können unerwünschte Nebenwirkungen, welche das Untersuchungsergebnis beeinflussen können, wie beispielsweise die Hypothalamusinfarzierung, vermieden werden. Bezüglich der Perfusionsparameter ergeben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Modellen. Beide Modelle zeigen signifikante Hypoperfusion des Gehirns im Vergleich zu den Kontrollen.

Die Messergebnisse des regionalen zerebralen Blutvolumens müssten aufgrund ihres Anstieges im ischämischen Periinfarkttbereich und des Abfalls im infarzierten Bereich in weiteren Studien spezifischer untersucht werden. Das differenzierte Verhalten des Blutvolumens und die Unterscheidung von reversibel zu irreversibel geschädigtem Gewebe mit dem fpVCT war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die dekompressive Hemikraniektomie zeigt im Vergleich zur Reperfusion nach 90 Minuten tendenziell kleinere Läsions- als auch Ödemvolumina. Der zerebrale Blutfluss wies ebenfalls verbesserte Werte als die Versuchsgruppe ohne Hemikraniektomie auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass auch solche Vergleichsstudien mit dem fpVCT durchführbar sind und darauf weiter aufgebaut werden kann.

V. Zusammenfassung

Mit 65.133 Todesfällen pro Jahr (statistisches Bundesamt 2006) belegt der Schlaganfall Platz drei der Mortalitätsstatistiken in Deutschland. Die Prävention und die erfolgreiche Behandlung des Schlaganfalls sind daher sowohl versorgungsmedizinisch als auch gesundheitspolitisch von großer Relevanz.

Die Bildgebung des Gehirns und seiner Durchblutung ist ein wesentlicher Bestandteil der Schlaganfalldiagnostik und maßgebend für die weitere evidenzbasierte Behandlung.

Die flat-panel Computertomographie ist eine nicht-invasive Methode zur dreidimensionalen Bildgebung im Tierversuch. Durch eine hohe Ortsauflösung und gleichzeitiger hoher z-Achsenabdeckung sind Perfusionsmessungen im gesamten Organ möglich.

Mit dieser Arbeit sollte beurteilt werden, ob mittels eines flat-panel Volumen CT Perfusionsmessungen bei zerebraler Ischämie grundsätzlich durchführbar sind. Dafür wurden zum einen drei tierexperimentelle Schlaganfallmodelle untersucht, welche sowohl einen permanenten als auch einen transienten Gefäßverschluss induzieren. Zum anderen erfolgten Perfusionsmessungen bei zerebraler Ischämie und dekompressiver Hemikraniektomie.

Im ersten Experiment wurden männliche Ratten der Gattung Wistar in 4 Gruppen randomisiert. Dabei wurde in der ersten Gruppe ein transienter Verschluss (Fadenmodell mit Reperfusion nach 90 Minuten) und bei Gruppe II und III ein permanenter Verschluss (Fadenmodell und Makrosphärenmodell) induziert; Gruppe IV diente als Kontrollgruppe. Blutfluss und Blutvolumenmessungen erfolgten 24 Stunden nach der Induktion des Infarktes. Dabei wurden sowohl im und um das Infarktgebiet sowie an den korrespondierenden Stellen der nicht infarzierten Hemisphäre quantifiziert. Die Gantry-Rotationszeit betrug dabei 1 Sekunde und der Scanvorgang dauerte 30 Sekunden. Die Infarktgröße wurde postmortal mittels 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) Färbung ermittelt.

Die Infarktvolumina der verschiedenen Interventionsgruppen unterschieden sich nicht. Hingegen zeigte sich in den Infarktgebieten eine signifikant reduzierte Perfusion subkortikaler Regionen bis auf 78,2% (Gruppe II, $p = 0,005$) und 79,9% (Gruppe III, $p = 0,012$) sowie, im Vergleich zur nicht betroffenen Seite, der gesamten Hemisphäre bis

auf 77,4% (Gruppe II $p = 0,010$) und 82,0% (Gruppe III, $p = 0,049$). Die Untersuchung des zerebralen Blutvolumens wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen auf.

Im zweiten Experiment wurden ebenfalls männliche Ratten der Gattung Wistar randomisiert in zwei Gruppen geteilt. Bei beiden Gruppen wurde ein Hirninfarkt mittels Fadenmodell und anschließender Reperfusion (nach 90 Minuten) durchgeführt. Eine Gruppe wurde vor der Reperfusion hemikraniektomiert (Experiment II, Gruppe I). Die Perfusionsuntersuchungen erfolgten analog zum ersten Experiment.

Die Infarktvolumina zeigten auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Untersuchungen des zerebralen Blutflusses wiesen im Vergleich der Hemisphären einen signifikant höheren Blutfluss (Kortex 108,6 % $p=0,041$) der reperfundierten und hemikraniektomierten Tiere im Vergleich zu denen ohne Hemikraniektomie auf. Die Messungen des Infarktkerns und des Infarktrandbereichs zeigten keine signifikanten Unterschiede. Wie auch in Experiment I waren die Ergebnisse der Blutvolumenmessungen nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse belegen, dass Perfusionsstudien bei zerebraler Ischämie in tierexperimentellen Studien mit dem flat panel Volumen-CT grundsätzlich möglich und durchführbar sind. Sowohl einfache Unterscheidungen des zerebralen Blutflusses zwischen permanenten Verschlussmodellen und gesunder Kontrolle, als auch differenzierte Vergleiche zwischen reperfundierten mit und ohne Hemikraniektomie zu permanenten Gefäßverschlüssen konnten mit dieser Methode evaluiert werden. Damit stellt diese Untersuchungsart eine neue und sinnvolle Methode zur nicht-invasiven dynamischen Bildgebung in tierexperimentellen Schlaganfallmodellen dar. Darüber hinaus bestätigten die Ergebnisse der zerebralen Blutflussmessungen, dass das Makrosphärenmodell eine nützliche Alternative gegenüber dem weitverbreiteten Fadenmodells ist, wenn permanente Gefäßverschlüsse induziert werden sollen.

Summary

Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Not least, with an annual incidence of 65.000 cases per year in Germany, prevention and successful therapy of stroke display very important goals for both health and economy reasons. Imaging of the brain and its hemodynamic impairment in the acute phase is decisive for momentous, evidence- based therapeutic decisions.

Flat-panel volumetric tomography (fpVCT) is a non-invasive approach to three-dimensional small animal imaging. The capability of volumetric scanning and a high resolution in time and space enables whole organ perfusion studies. This study evaluates feasibility and validity of fpVCT in cerebral perfusion measurement with impaired hemodynamics by comparing three well-established rat stroke models for temporary and permanent middle cerebral artery occlusion (MCAO) as well as hemodynamic consequences of decompressive hemicraniectomy.

First experiment: Male Wistar rats were randomly assigned to temporary (group I: suture model with reperfusion) and permanent (group II: suture model, group III macrosphere model) MCAO and to a control group. Perfusion scans with respect to cerebral blood flow (CBF) and volume (CBV) were performed 24h post intervention by fpVCT, using a gantry rotation time of 1 s and a total scanning time of 30 s. Postmortem analysis included infarct-size calculation by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) scanning.

Infarct volumes did not differ significantly throughout intervention groups. After permanent MCAO, CBF decreased significantly in subcortical regions to 78.2% (group II, $p=0.005$) and 79.9% (group III, $p=0.012$) and in total hemisphere to 77.4% (group II, $p=0.010$) and 82.0% (group III, $p=0.049$). CBF was less impaired with temporary vessel occlusion. CBV measurements revealed no significant differences.

Second experiment: Male Wistar rats were randomly assigned to two groups with temporary (suture model) MCAO and decompressive hemicraniectomy (group I) and without decompressive hemicraniectomy (group II). Perfusion measurements of CBF and CBV were proceeded analog to the first experiment.

As expected, Infarct volumes did not differ significantly throughout intervention groups. CBF of rats with dekompressive hemicraniectomy and reperfusion after MCAO increased significantly in total hemisphere 108,6% (group I, $p=0,041$). CBV measurements in infarctcore and subcortical regions revealed no significant differences.

Results demonstrate feasibility of cerebral perfusion quantification in rats with the fpVCT, which can be a useful tool for non-invasive dynamic imaging of cerebral perfusion in rodent stroke models. In addition to methodological advantages, CBF data confirm the macrosphere model as a useful alternative to the suture model for permanent experimental MCAO.

VI. Abkürzungsverzeichnis

- ACC = artery carotis communis
- ACE = artery carotis externa
- ACI = artery carotis interna
- Acom = artery anterior communicans
- AW = Advantage Workstation
- CBF = Cerebral Blood Flow; Zerebraler Blutfluss
- CBV = Cerebral Blood Volume; Zerebrales Blutvolumen
- Cm = centimeter
- Comm = communicans
- CT = Computertomographie
- Dpi = dots per inch
- FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery = Wassersättigung
- FOV = field of view
- fpVCT = flatpanel Volumen-Computertomographie
- Ghz = Gigahertz
- H = Hypothalamus
- HLVec = Hämisphären Läsionsvolumen mit Ödemkorrektur
- HLVec = Hemisphären Ödemvolumen ohne Ödemkorrektur
- HSE = Hemisphären Ödem
- HVc = Hemisphären contralateral
- HVi = Hemisphären ipsilateral
- LV = Läsionsvolumen
- MAP = middle arterial pressure
- MCA = middle cerebral artery
- MCAO = Middle cerebral artery occlusion
- Mm = millimeter
- MRT = Magnetresonanztomographie
- MTT = Mean Transit Time
- MW = Mittelwert
- NaCl = Natriumchlorid
- Pcom = artery posterior communicans
- PET = Positronenemissionstomographie
- ROI = Region of Interest
- Rpm = rounds per minute
- rtPA = recombinant tissue Plasminogenactivator
- SD = Standardabweichung
- RAM = random access memory
- SFOV = scanned field of view
- SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography
- TAC = Time att curve
- TiO₂ = Titanoxid
- TTC = 2,3,5- Triphenyltetrazolin
- VCT = Volumen-Computertomograph

VII. Abbildungsverzeichnis

ABB. 1 ANATOMIE DES GEHIRNS EINER RATTE	10
ABB. 2 CIRCULUS WILLISII DER RATTE	11
ABB. 3 EINGESCHWÄMMTE MAKROSPHÄREN IN DEN CIRCULUS WILLISII DER RATTE (SCHEMATISCHE DARSTELLUNG).....	13
ABB. 4 BREGMA UND LAMBDA	15
ABB. 5 EXPLORE LOCUS ULTRA (ELU), GE (2006)	19
ABB. 6 PLATZIERUNG DER TIERE IM FPVCT	22
ABB. 7 TTC-FÄRBUNG	25
ABB. 8 ERSTELLUNG EINER ZEIT-DICHTEKURVE	28
ABB. 9 PLATZIERUNG DER ROI IM GRAUWERTBILD	30
ABBILDUNG 10 STUDIENPROTOKOLL EXPERIMENT I.....	34
ABB. 11 SCHEMA ZUR PLATZIERUNG DER REGIONS OF INTEREST (ROI).....	35
ABBILDUNG 12 STUDIENPROTOKOLL EXPERIMENT II	38
ABB. 13 KLINISCH-NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG EXPERIMENT I	42
ABB. 14 PLANNIMETRIE EXPERIMENT I:.....	44
ABB. 15 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTKERNS (EXPERIMENT I) IM GRUPPENVERGLEICH.....	45
ABB. 16 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH ..	46
ABB. 17 BLUTFLUSSWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH	47
ABB. 18 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH.....	48
ABB. 19 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH	49
ABB. 20 BLUTVOLUMENWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH	50
ABB. 21 NEUROSCORE UND ROTAROD	51
ABB. 22 PLANIMETRIE LÄSIONSVOLUMINA DER 2 GRUPPEN IM VERGLEICH.....	52
ABB. 23 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH	53
ABB. 24 BLUTFLUSSWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH ..	54
ABB. 25 BLUTFLUSSWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH	55
ABB. 26 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTKERNS IM GRUPPENVERGLEICH.....	56
ABB. 27 BLUTVOLUMENWERTE DES INFARKTRANDBEREICHS IM GRUPPENVERGLEICH	57
ABB. 28 BLUTVOLUMENWERTE DER HEMISPHEREN IM GRUPPENVERGLEICH	58
ABB. 29 BLUTVERSORGUNG DES HYPOTHALAMUS VON RATTE UND MENSCH IM VERGLEICH	60
ABB. 30 DAS PENUMBRA-KONZEPT.....	66
ABB. 31 TTC-SCHNITT (LI) VS. FARBKARTOGRAPHIE (RE)	69

VIII. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 VERGLEICH DER TECHNISCHEN DATEN	20
TABELLE 2 VERSUCHSGRUPPENAUFTeilUNG EXPERIMENT I	33
TABELLE 3 VERSUCHSGRUPPENAUFTeilUNG EXPERIMENT II	37
TABELLE 4 AUSSCHLUSSRATE EXPERIMENT I	40

IX. Literaturverzeichnis

1. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
2. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(4): p. e18-e209.
3. Srivastava, A., et al., *Post-stroke depression: prevalence and relationship with disability in chronic stroke survivors*. Ann Indian Acad Neurol, 2010. **13**(2): p. 123-7.
4. Foerch, C., et al., *The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(26): p. 467-73.
5. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. Stroke, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
6. Berger, K., *Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Der Schlaganfall, Springer Link 2001: p.123-149
7. Wardlaw, J.M., et al., *Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2012. **379**(9834): p. 2364-72.
8. Hedna, V.S., P.P. Shukla, and M.F. Waters, *Seizure Mimicking Stroke: Role of CT Perfusion*. J Clin Imaging Sci, 2012. **2**: p. 32.
9. Guerrero, W.R., H. Dababneh, and S. Eisenschenk, *The role of perfusion CT in identifying stroke mimics in the emergency room: a case of status epilepticus presenting with perfusion CT alterations*. Int J Emerg Med, 2012. **5**(1): p. 4.
10. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1655-711.
11. Srinivasan, A., et al., *State-of-the-art imaging of acute stroke*. RadioGraphics, 2006. **26** Suppl 1: p. S75-95.
12. Amar, A.P., *Brain and vascular imaging of acute stroke*. World Neurosurg, 2011. **76**(6 Suppl): p. S3-8.
13. Provenzale, J.M., *Nontraumatic neurologic emergencies: imaging findings and diagnostic pitfalls*. RadioGraphics, 1999. **19**(5): p. 1323-31.
14. Ueda, T., et al., *Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT*. Stroke, 1994. **25**(2): p. 298-303.

15. Wintermark, M., et al., *Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models*. Eur Radiol, 2001. **11**(7): p. 1220-30.
16. Casals, J.B., et al., *The use of animal models for stroke research: a review*. Comp Med, 2011. **61**(4): p. 305-13.
17. Mhairi Macrae, I., *New models of focal cerebral ischaemia*. Br J Clin Pharmacol, 1992. **34**(4): p. 302-8.
18. Chen, S.T., et al., *A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction*. Stroke, 1986. **17**(4): p. 738-43.
19. Dirnagl, U., C. Iadecola, and M.A. Moskowitz, *Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view*. Trends Neurosci, 1999. **22**(9): p. 391-7.
20. Perel, P., et al., *Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review*. BMJ, 2007. **334**(7586): p. 197.
21. Endres, M. and U. Dirnagl, *Ischemia and stroke*. Adv Exp Med Biol, 2002. **513**: p. 455-73.
22. Schmid-Elsaesser, R., et al., *A critical reevaluation of the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia: evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry*. Stroke, 1998. **29**(10): p. 2162-70.
23. Gerriets, T., et al., *Complications and pitfalls in rat stroke models for middle cerebral artery occlusion: a comparison between the suture and the macrosphere model using magnetic resonance angiography*. Stroke, 2004. **35**(10): p. 2372-7.
24. Walberer, M., *Das Makrosphärenmodell-Evaluation eines neuen Tiermodells zur Induktion fokaler zerebraler Ischämien an der Ratte*, in *Institut für Veterinär-Physiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen*. 2005, Justus-Liebig-Universität Giessen: Giessen.
25. Koizumi J, Y.Y., Nakazawa T, Ooneda G, *Experimental studies of ischemic brain edema, I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area*. Jpn J Stroke., 1986: p. 1-8.
26. Hudgins, W.R. and J.H. Garcia, *The effect of electrocautery, atmospheric exposure, and surgical retraction on the permeability of the blood-brain-barrier*. Stroke, 1970. **1**(5): p. 375-80.
27. Olesen, S.P., *Leakiness of rat brain microvessels to fluorescent probes following craniotomy*. Acta Physiol Scand, 1987. **130**(1): p. 63-8.
28. Kawamura, S., et al., *Rat middle cerebral artery occlusion using an intraluminal thread technique*. Acta Neurochir (Wien), 1991. **109**(3-4): p. 126-32.
29. Nagasawa, H. and K. Kogure, *Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion*. Stroke, 1989. **20**(8): p. 1037-43.
30. Laing, R.J., J. Jakubowski, and R.W. Laing, *Middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Which method works best?* Stroke, 1993. **24**(2): p. 294-7;

31. Longa, E.Z., et al., *Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats*. Stroke, 1989. **20**(1): p. 84-91.
32. Kuge, Y., et al., *Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats*. Stroke, 1995. **26**(9): p. 1655-7.
33. Bederson, J.B., I.M. Germano, and L. Guarino, *Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat*. Stroke, 1995. **26**(6): p. 1086-91.
34. Kadoya, C., et al., *Preischemic but not postischemic zinc protoporphyrin treatment reduces infarct size and edema accumulation after temporary focal cerebral ischemia in rats*. Stroke, 1995. **26**(6): p. 1035-8.
35. Memezawa, H., et al., *Ischemic penumbra in a model of reversible middle cerebral artery occlusion in the rat*. Exp Brain Res, 1992. **89**(1): p. 67-78.
36. Muller, T.B., O. Haraldseth, and G. Unsgard, *Characterization of the microcirculation during ischemia and reperfusion in the penumbra of a rat model of temporary middle cerebral artery occlusion: a laser Doppler flowmetry study*. Int J Microcirc Clin Exp, 1994. **14**(5): p. 289-95.
37. Rabb, C.H., *Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats*. Stroke, 1996. **27**(1): p. 151.
38. Memezawa, H., et al., *Hyperthermia nullifies the ameliorating effect of dizocilpine maleate (MK-801) in focal cerebral ischemia*. Brain Res, 1995. **670**(1): p. 48-52.
39. Zhao, Q., et al., *Hyperthermia complicates middle cerebral artery occlusion induced by an intraluminal filament*. Brain Res, 1994. **649**(1-2): p. 253-9.
40. Li, F., T. Omae, and M. Fisher, *Spontaneous hyperthermia and its mechanism in the intraluminal suture middle cerebral artery occlusion model of rats*. Stroke, 1999. **30**(11): p. 2464-70.
41. Gerriets, T., et al., *The macrosphere model: evaluation of a new stroke model for permanent middle cerebral artery occlusion in rats*. J Neurosci Methods, 2003. **122**(2): p. 201-11.
42. Lohman, R.-J., et al., *Validation of a method for localised microinjection of drugs into thalamic subregions in rats for epilepsy pharmacological studies*. Journal of Neuroscience Methods, 2005. **146**(2): p.191-7.
43. Nedelmann, M., et al., *Cerebral embolic ischemia in rats: correlation of stroke severity and functional deficit as important outcome parameter*. Brain Res, 2007. **1130**(1): p. 188-96.
44. Zausinger, S., et al., *Neurological impairment in rats after transient middle cerebral artery occlusion: a comparative study under various treatment paradigms*. Brain Res, 2000. **863**(1-2): p. 94-105.
45. Hamm, R.J., et al., *The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 1994. **11**(2): p. 187-96.
46. Knollmann, F., et al., *[Characteristics and applications of a flat panel computer tomography system]*. Rofo, 2006. **178**(9): p. 862-71.

47. Obert, M., et al., *Flat-panel volumetric computed tomography: a new method for visualizing fine bone detail in living mice*. J Comput Assist Tomogr, 2005. **29**(4): p. 560-5.
48. Obert, M., et al., *High-resolution flat-panel volumetric CT images show no correlation between human age and sagittal suture obliteration--independent of sex*. Forensic Sci Int, 2010. **200**(1-3): p. 180 e1-12.
49. Schulte-Geers, C., et al., *Age and gender-dependent bone density changes of the human skull disclosed by high-resolution flat-panel computed tomography*. Int J Legal Med, 2011. **125**(3): p. 417-25.
50. Kiessling, F., et al., *Volumetric computed tomography (VCT): a new technology for noninvasive, high-resolution monitoring of tumor angiogenesis*. Nat Med, 2004. **10**(10): p. 1133-8.
51. Verhoff, M.A., et al., „Flat-Panel“-Computertomographie in der Rechtsmedizin. Rechtsmedizin, 2008. **18**(4): p. 242-246.
52. Rajiv Gupta, M., • Arnold C. Cheung, • Soenke H. Bartling,, et al., *Flat-Panel Volume CT: Fundamental Principles, Technology, and Applications I*. RadioGraphics, 2008 **28**(7): p. 2009-22
53. Bederson, J.B., et al., *Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats*. Stroke, 1986. **17**(6): p. 1304-8.
54. Gerriets, T., et al., *Noninvasive quantification of brain edema and the space-occupying effect in rat stroke models using magnetic resonance imaging*. Stroke, 2004. **35**(2): p. 566-71.
55. Walberer, M., et al., *Midline-shift corresponds to the amount of brain edema early after hemispheric stroke--an MRI study in rats*. J Neurosurg Anesthesiol, 2007. **19**(2): p. 105-10.
56. Klotz, E. and M. Konig, *Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke*. Eur J Radiol, 1999. **30**(3): p. 170-84.
57. Liebeskind, D.S., *Collateral circulation*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2279-84.
58. Hossmann, K.A., *Pathophysiology and therapy of experimental stroke*. Cell Mol Neurobiol, 2006. **26**(7-8): p. 1057-83.
59. Mies, G., et al., *Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat*. J Cereb Blood Flow Metab, 1991. **11**(5): p. 753-61.
60. Derdeyn, C.P., R.L. Grubb, Jr., and W.J. Powers, *Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk*. Neurology, 1999. **53**(2): p. 251-9.
61. Nedergaard, M. and J. Astrup, *Infarct rim: effect of hyperglycemia on direct current potential and [14C]2-deoxyglucose phosphorylation*. J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**(5): p. 607-15.
62. Liu, F. and L.D. McCullough, *Middle cerebral artery occlusion model in rodents: methods and potential pitfalls*. J Biomed Biotechnol, 2011. **2011**: 464701.

63. Li, X., et al., *Chronic behavioral testing after focal ischemia in the mouse: functional recovery and the effects of gender*. Exp Neurol, 2004. **187**(1): p. 94-104.
64. Eastwood, J.D., et al., *Practical injection-rate CT perfusion imaging: deconvolution-derived hemodynamics in a case of stroke*. Neuroradiology, 2001. **43**(3): p. 223-6.
65. Konig, M., E. Klotz, and L. Heuser, *[Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction]*. Rofo, 2000. **172**(3): p. 210-8.
66. Konig, M., *Brain perfusion CT in acute stroke: current status*. Eur J Radiol, 2003. **45 Suppl 1**: p. S11-22.
67. Blomley, M.J. and P. Dawson, *Bolus dynamics: theoretical and experimental aspects*. Br J Radiol, 1997. **70**(832): p. 351-9.
68. Konig, M., et al., *Image quality in CT perfusion imaging of the brain. The role of iodine concentration*. Eur Radiol, 2007. **17**(1): p. 39-47.
69. Wintermark, M., et al., *Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(5): p. 720-9.
70. Greschus, S., et al., *Potential applications of flat-panel volumetric CT in morphologic and functional small animal imaging*. Neoplasia, 2005. **7**(8): p. 730-40.
71. Gupta, R., et al., *Ultra-high resolution flat-panel volume CT: fundamental principles, design architecture, and system characterization*. Eur Radiol, 2006. **16**(6): p. 1191-205.
72. Kalender, W.A., *[The use of flat-panel detectors for CT imaging]*. Radiologe, 2003. **43**(5): p. 379-87.
73. Astrup, J., B.K. Siesjo, and L. Symon, *Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra*. Stroke, 1981. **12**(6): p. 723-5.
74. Hamann, G.F., *[Acute cerebral infarct: physiopathology and modern therapeutic concepts]*. Radiologe, 1997. **37**(11): p. 843-52.
75. Siesjo, B.K., *Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. (1992)*. J Neurosurg, 2008. **108**(3): p. 616-31.
76. Baron, J.C. and M.E. Moseley, *For how long is brain tissue salvageable? Imaging-based evidence*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2000. **9**(6 Pt 2): p. 15-20.
77. Mayer, T.E., et al., *Dynamic CT perfusion imaging in hyperacute stroke*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 310-310.
78. Lee, K.H., et al., *Triphasic perfusion computed tomography in acute middle cerebral artery stroke: a correlation with angiographic findings*. Arch Neurol, 2000. **57**(7): p. 990-9.
79. Hossmann, K.A., *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann Neurol, 1994. **36**(4): p. 557-65.

80. Hunter, G.J., et al., *Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results.* AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(1): p. 29-37.
81. Wintermark, M., et al., *Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients.* Stroke, 2002. **33**(8): p. 2025-31.
82. Buchan, A.M., D. Xue, and A. Slivka, *A new model of temporary focal neocortical ischemia in the rat.* Stroke, 1992. **23**(2): p. 273-9.
83. Nedergaard, M., A. Gjedde, and N.H. Diemer, *Focal ischemia of the rat brain: autoradiographic determination of cerebral glucose utilization, glucose content, and blood flow.* J Cereb Blood Flow Metab, 1986. **6**(4): p. 414-24.
84. Bolander, H.G., et al., *Regional cerebral blood flow and histopathologic changes after middle cerebral artery occlusion in rats.* Stroke, 1989. **20**(7): p. 930-7.
85. Gupta, R., et al., *Temporal resolution of dynamic angiography using flat panel volume CT: in vivo evaluation of time-dependent vascular pathologies.* AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(9): p. 1688-96.
86. Markus, H.S., *Cerebral perfusion and stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 353-61.
87. Schaller, B. and R. Graf, *Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy.* J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(4): p. 351-71.
88. Hossmann, K.A., *Neuronal survival and revival during and after cerebral ischemia.* Am J Emerg Med, 1983. **1**(2): p. 191-7.
89. Allmendinger, A.M., et al., *Imaging of stroke: Part I, Perfusion CT--overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(1): p. 52-62.
90. Hatazawa, J., et al., *Cerebral blood volume in acute brain infarction: A combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-HMPAO-SPECT.* Stroke, 1999. **30**(4): p. 800-6.
91. Latchaw, R.E., *Cerebral perfusion imaging in acute stroke.* J Vasc Interv Radiol, 2004. **15**(1 Pt 2): p. S29-46.
92. Stewart, G.N., *Researches on the Circulation Time in Organs and on the Influences which affect it: Parts I.-III.* J Physiol, 1893. **15**(1-2): p. 1-89.
93. Stewart, G.N., *Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it.* J Physiol, 1897. **22**(3): p. 159-83.
94. Meier, P. and K.L. Zierler, *On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume.* J Appl Physiol, 1954. **6**(12): p. 731-44.
95. Kucharczyk, J., et al., *Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia.* Radiology, 1993. **188**(3): p. 711-7.
96. Aksoy, F.G. and M.H. Lev, *Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications.* Semin Ultrasound CT MR, 2000. **21**(6): p. 462-77.

97. von Kummer, R., et al., *Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke*. Neuroradiology, 1996. **38**(1): p. 31-3.
98. Schramm, P., et al., *Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1652-8.
99. Best, A.C., et al., *Recognizing False Ischemic Penumbra in CT Brain Perfusion Studies*. RadioGraphics, 2012. **32**(4): p. 1179-96.
100. Wintermark, M., et al., *Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients*. Ann Neurol, 2002. **51**(4): p. 417-32.
101. Howells, D.W., et al., *Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia*. J Cereb Blood Flow Metab, 2010. **30**(8): p. 1412-31.
102. Chiang, T., R.O. Messing, and W.H. Chou, *Mouse model of middle cerebral artery occlusion*. J Vis Exp, 2011(48). pii: 2761
103. Li, F., et al., *Acute postischemic renormalization of the apparent diffusion coefficient of water is not associated with reversal of astrocytic swelling and neuronal shrinkage in rats*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(2): p. 180-8.
104. Gerriets, T., et al., *Neuroprotective effects of MK-801 in different rat stroke models for permanent middle cerebral artery occlusion - Adverse effects of hypothalamic damage and strategies for its avoidance*. Stroke, 2003. **34**(9): p. 2234-2239.
105. Gerriets, T., et al., *Middle cerebral artery occlusion during MR-imaging: investigation of the hyperacute phase of stroke using a new in-bore occlusion model in rats*. Brain Res Brain Res Protoc, 2004. **12**(3): p. 137-43.
106. Dani, K.A., et al., *Computed tomography and magnetic resonance perfusion imaging in ischemic stroke: definitions and thresholds*. Ann Neurol, 2011. **70**(3): p. 384-401.
107. Hacke, W., et al., *Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)*. JAMA, 1995. **274**(13): p. 1017-25.
108. Taussky, P., et al., *Medical therapy for ischemic stroke: review of intravenous and intra-arterial treatment options*. World Neurosurg, 2011. **76**(6 Suppl): p. S9-15.
109. Shuaib, A., et al., *Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target*. Lancet Neurol, 2011. **10**(10): p. 909-21.
110. Klatzo, I., *Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema*. J Neuropathol Exp Neurol, 1967. **26**(1): p. 1-14.
111. Kelly, G., *An account of appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th of November 1821 with some reflections on the pathology of the brain*. Trans Med Chir Sci Edinb 1:84, 1824.

112. Monroe, A., *Observation on the structure and function of the nervous system*. Creech & Johnson, Edinburgh, 1783.
113. Engelhorn, T., et al., *Decompressive craniectomy in acute cerebral ischemia in rats. Is there any benefit in smaller thromboembolic infarcts?* Neurosci Lett, 2004. **370**(2-3): p. 85-90.
114. Gerriets, T., et al., *Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 45-9.
115. Frank, J.I., *Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure*. Neurology, 1995. **45**(7): p. 1286-90.
116. Doerfler, A., et al., *Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring decompressive craniectomy in animals with experimental hemispheric stroke*. J Neurosurg, 2002. **96**(5): p. 933-40.
117. Engelhorn, T., et al., *Multilocal magnetic resonance perfusion mapping comparing the cerebral hemodynamic effects of decompressive craniectomy versus reperfusion in experimental acute hemispheric stroke in rats*. Neurosci Lett, 2003. **344**(2): p. 127-31.
118. Engelhorn, T., et al., *Decompressive craniectomy, reperfusion, or a combination for early treatment of acute "malignant" cerebral hemispheric stroke in rats? Potential mechanisms studied by MRI*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1456-63.
119. Moulin, D.E., et al., *Prognosis in middle cerebral artery occlusion*. Stroke, 1985. **16**(2): p. 282-4.
120. Videen, T.O., et al., *Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke*. Neurology, 2001. **57**(11): p. 2120-2.
121. Bardutzky, J. and S. Schwab, *Antiedema therapy in ischemic stroke*. Stroke, 2007. **38**(11): p. 3084-94.
122. Cho, D.Y., T.C. Chen, and H.C. Lee, *Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction*. Surg Neurol, 2003. **60**(3): p. 227-32; discussion 232-3.
123. Hutchinson, P., I. Timofeev, and P. Kirkpatrick, *Surgery for brain edema*. Neurosurg Focus, 2007. **22**(5): p. E14.
124. Lanzino, D.J. and G. Lanzino, *Decompressive craniectomy for space-occupying supratentorial infarction: rationale, indications, and outcome*. Neurosurg Focus, 2000. **8**(5): p. e3.
125. Hacke, W., et al., *'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs*. Arch Neurol, 1996. **53**(4): p. 309-15.
126. Vahedi, K., et al., *Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials*. Lancet Neurol, 2007. **6**(3): p. 215-22.
127. Juttler, E., et al., *Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial*. Stroke, 2007. **38**(9): p. 2518-25.
128. Ronchetti, G., et al., *Acute Supratentorial Ischemic Stroke: When Surgery Is Mandatory*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 624126.

129. Morley, N.C., et al., *Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(3): p. CD003435.
130. Hofmeijer, J., et al., *Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening Edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction*. Trials, 2006. 7: p. 29.
131. Rieke, K., et al., *Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: results of an open, prospective trial*. Crit Care Med, 1995. 23(9): p. 1576-87.
132. Engelhorn, T., et al., *What is effective in malignant middle cerebral artery infarction: reperfusion, craniectomy, or both? An experimental study in rats*. Stroke, 2002. 33(2): p. 617-22.
133. Stiefel, M.F., et al., *Cerebral oxygenation following decompressive hemicraniectomy for the treatment of refractory intracranial hypertension*. J Neurosurg, 2004. 101(2): p. 241-7.
134. Hacke, W., et al., *Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience*. Neurology, 1999. 53(7 Suppl 4): p. S3-14.

X. Publikationsverzeichnis

- flat-panel volumetric computed tomography in cerebral perfusion: Evaluation of three rat stroke models, Journal of Neuroscience Methods, Volume 219, Issue 1, 30 September 2013, Pages 113-123, M. Juenemann, S. Goegel et al.

XI. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert.

Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

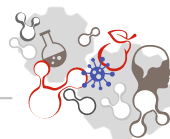
XII. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Tibo Gerriets bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Dr. med. Martin Jünemann sowie Herrn Dr. Obert danke ich besonders für die hervorragende Betreuung, Hilfestellung am flat-panel Volumen-Computertomographen und für die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevolle Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Familie und Sebastian möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6570-6



9 783835 196570 6