

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Entwicklung eines sekundären Hirnschadens	2
1.2.1. Veränderungen im zerebralen Blutfluss nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT).....	2
1.2.2. Kontraktion durch Depolarisation.....	4
1.2.3. Endothelin	5
1.2.4. Acetylcholin und Bradykinin	5
1.2.5. Stickstoffmonoxyd	6
1.2.6. Cannabinoide	7
1.3. Tiermodelle zur Untersuchung des SHT.....	8
1.3.1. „Fluid Percussion Injury“	9
1.3.2. „Controlled Cortical Impact“	9
1.3.3. „Inertial Acceleration Brain Injury“	10
1.3.4. „Weight-Drop“ Modell	10
1.3.5. Kälteläsion	11
1.4. Ziele der Arbeit.....	11
2. Material und Methoden	13
2.1.1. Die Kälteläsion.....	13
2.1.2. Das Weight-Drop Modell	13
2.1.3. Präparation der Arteria basilaris und der Arteria cerebri media der Ratte	15
2.1.4. Präparation der Arteria mesenterica.....	15
2.2. Organbäder und Meßanordnung	16
2.3. Lösungen und Substanzen.....	20
2.3.1. Verwendete Elektrolytlösungen.....	20
2.3.2. Verwendete Substanzen und Lösungsmittel	21
2.4. Versuchsdurchführung	22
2.4.1. Versuchsbedingungen	22
2.4.2. Test auf kontrahierende Stimuli.....	23
2.4.3. Test auf relaxierende Stimuli mit Vorkontraktion	23
2.4.4. Bestimmung des effektiven transmuralen Drucks	24
2.5. Darstellung der Läsion und histopathologische Untersuchungen.....	24
2.5.1. Hämatoxylin-Eosin Färbung	25
2.5.2. Bestimmung des Läsionsvolumen mittels Silbernitratfärbung	25
2.5.3. Bestimmung des Hirnödems	25
2.5.4. Immunohistochemische Untersuchungen	26
GFAP (glial fibrillary acidic protein) Färbung	26
OX-42 (CD11b) Färbung	26
TUNEL Färbung	27
2.6. Auswertung der Versuche.....	28
2.6.1. Auswertung der Vasoreaktivität	28
2.6.2. Berechnung der EC ₅₀ - und pD ₂ -Werte.....	28
2.6.3. Ausschlußkriterien	30
2.6.4. Statistische Analyse	30

3. Ergebnisse	31
3.1. Depolarisations induzierte Kontraktion	31
3.2. Kontraktion auf Endothelin-1	34
3.3. Effektiver transmuraler Druck (ETP)	40
3.4. Vorkontraktion der Gefäße	42
3.4.1. Stabilitätsprüfung der Vorkontraktion durch Wasserapplikation	43
3.5. Endothelabhängige Relaxation	44
3.5.1. Relaxation der A. cerebri media auf Bradykinin (Bk)	44
3.5.2. Relaxation der A. basilaris und der A. mesenterica auf Acetylcholin (ACh) ..	48
3.5.3. Relaxation auf Sarafotoxin 6c (S6c)	51
3.6. Endothelunabhängige Relaxation	56
3.6.1. Relaxation auf Natriumnitroprussid (SNP)	56
3.6.2. Relaxation auf zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP)	64
3.6.3. Relaxation auf Methanandamid (Meth-A)	65
3.7. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen	72
3.7.1. Makroskopischer Aspekt des fokalen und globalen Traumas	72
3.7.2. Histologische Untersuchungen	72
3.7.3. Silbernitratfärbungen	72
3.7.4. TUNEL Färbungen	74
3.7.5. GFAP Färbungen	74
3.7.6. OX-42 Färbungen	75
3.8. Hirnödembestimmung	76
4. Diskussion	78
4.1. Vergleich der Modelle	78
4.1.1. Die Kälteläsion	78
4.1.2. Das Weight-Drop-Trauma	79
4.1.3. Fokale vs. globale Ausprägung des Traumas	79
4.2. Rolle der veränderten Vasoreaktivität	82
4.2.1. NO vermittelte Relaxation	83
4.2.2. Cannabinoid vermittelte Relaxation	86
4.2.3. Kaliumkraft, Rezeptor vermittelte Kontraktionen und ETP	87
4.2.4. Interaktion ET _A /ET _B vermittelte Reaktionen	88
4.2.5. Nicht vaskuläre Ursachen der veränderten Gefäßreaktivität	89
4.2.6. Vasoreaktivität der Mesenterialarterien	90
4.3. Schlussfolgerung und Ausblick	91
5. Zusammenfassung	92
6. Literatur	93
6.1. Eigene Veröffentlichungen	137
6.2. Vorträge und Poster	138
7. Lebenslauf	140
8. Danksagung	141