

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	7
1.1 <i>Nicht traumatische Subarachnoidalblutung</i>	7
1.1.1 Komplikationen nach einer SAB	8
1.1.2 Delayed Cerebral Ischemia	9
1.2 <i>Zerebrale Perfusion</i>	11
1.2.1 Bedeutung der glatten Gefäßmuskulatur für die zerebrovaskuläre Regulation	13
1.2.2 Wichtige Mechanismen der Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur	15
1.2.3 Bedeutung des Endothels für die zerebrovaskuläre Regulation	18
1.2.4 Neurovaskuläre Kopplung und metabolische Stimuli	24
1.3 <i>Cortical Spreading Depolarization</i>	27
1.3.1 Cortical Spreading Depolarization und Cerebral Cortical Hyperemia	30
1.4 <i>Pathologisch veränderte Mechanismen nach der SAB</i>	32
1.4.1 Neurovaskuläre Kopplung	32
1.4.2 Endothelfunktion	33
1.4.3 Cortical Spreading Ischemia (CSI)	37
1.4.4 Delayed Cerebral Ischemia (DCI)	38
1.4.5 Nimodipin	39
2. ZIELSETZUNG	41
3. MATERIAL UND METHODEN	43
3.1 <i>In vitro Modell der isolierten A. cerebri media</i>	43
3.2 <i>Versuchsplanung</i>	44
3.3 <i>Isolierung und Präparation der A. cerebri media</i>	45
3.4 <i>Kanülierung der A. cerebri media</i>	46
3.5 <i>Versuchsaufbau</i>	48
3.6 <i>Pufferzusammensetzung</i>	49
3.7 <i>Versuchsablauf</i>	50
3.7.1 Experimentelles Design	50
3.7.2 Kaliumreaktivität	53
3.7.3 Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Stickstoffmonoxid-Spiegel	54
3.7.4 Endothelin-1 -Reaktivität	58
3.7.5 Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer ohne und unter erhöhtem Endothelin-1 – Spiegel	58
3.7.6 Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Wasserstoffsulfid-Spiegel	60
3.7.7 Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Epoxyeicosatriensäuren – Spiegel und bei Antagonisierung des L- Typ spannungsabhängigen Calciumkanals	61
3.8 <i>Statistische Auswertung</i>	63
3.9 <i>Substanzen und Versuchsmaterial</i>	64
4. ERGEBNISSE	67
4.1 <i>Erfüllung der Qualitätskriterien</i>	68
4.1.1 1. und 2. Qualitätskriterium	68
4.1.2 3. Qualitätskriterium in Gruppe 2.2.4 und 2.2.5	71
4.2 <i>Kaliumreaktivität unter physiologischem und reduzierten Stickstoffmonoxid-Spiegel</i>	73
Gruppe 1.: Kaliumantwort ohne und unter Anwendung von Nw-Nitro-L-arginine	73
4.3 <i>Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Stickstoffmonoxid-Spiegel</i>	77
4.3.1 Versuchsreihe 2.1: CSI mit 50mM Kaliumkonzentration	77

4.3.2	Versuchsreihe 2.2: CSI mit 30mM Kaliumkonzentration unter physiologischem und reduzierten Stickstoffmonoxid-Spiegel	80
4.4	Endothelin-1 -Reaktivität	94
	Gefäßreaktivität auf Endothelin- 1	94
4.5	Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter Anwendung von Endothelin-1	96
	Vasoreaktion auf den Cortical Spreading Ischemia - Puffer ohne und unter Anwendung von Endothelin-1	96
4.6	Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Wasserstoffsulfid-Spiegel	100
	Vasoreaktion auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter Wirkung von 10^{-3} M DL-propargylglycine (PAG)	100
4.7	Reaktivität der A. cerebri media auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter physiologischem und reduzierten Epoxyeicosatriensäuren – Spiegel und bei Antagonisierung des L- Typ spannungsabhängigen Calciumkanals	103
4.7.1	Vasoreaktion auf den Cortical Spreading Ischemia – Puffer unter Wirkung von 5×10^{-6} M MS-PPDH	103
4.7.2	Cortical Spreading Ischemia unter Wirkung von 5×10^{-6} M MS-PPDH und 10^{-7} M Nimodipin	106
5.	DISKUSSION	113
5.1	Bedeutung einer endothelialen Dysfunktion für die vaskuläre Antwort auf Cortical Spreading Depolarization nach einer Subarachnoidalblutung – mögliche Mechanismen	113
5.1.1	Erfüllung der Qualitätskriterien	113
5.1.2	Reihe 1: Vaskuläre Kaliumreaktivität ohne und bei gesenktem Stickstoffmonoxidspiegel	114
5.1.3	Reihe 2: Vaskuläre Reaktivität bei veränderter Ionenzusammensetzung unter Cortical Spreading Ischemia ohne und bei gesenktem Stickstoffmonoxidspiegel	114
5.1.4	Reihe 3 und 4: Vaskuläre Reaktivität auf Endothelin- 1 Applikation ohne und bei veränderter Ionenzusammensetzung unter Cortical Spreading Ischemia	115
5.1.5	Reihe 5: Vaskuläre Reaktivität bei verminderter Wasserstoffsulfidkonzentration	115
5.1.6	Reihe 6: Vaskuläre Reaktivität auf die Cortical Spreading Ischemia bei verminderter Konzentration von Epoxyeicosatriensäuren ohne oder bei Calciumkanalantagonisierung	116
5.2	In vitro Untersuchungen am Modell der isolierten A. cerebri media: Vorteile vom und Kritikpunkte am Versuchsmodell	117
5.2.1	Pufferzusammensetzung - CSI	118
5.2.2	Limitationen in unserem Versuchsaufbau	120
5.3	Die gestörte Endothelfunktion und Cortical Spreading Ischemia als Faktoren zur Genese der Delayed cerebral Ischemia nach Subarachnoidalblutungen	124
5.3.1	Kaliumvasoreaktivität und NO-Synthese	126
5.3.2	Epoxyeicosatriensäuren (EETs)	128
5.3.3	Wasserstoffsulfid (H ₂ S)	129
5.3.4	Endothelin-1	129
5.4	Ausblick für Anschlussarbeiten	131
6.	ZUSAMMENFASSUNG	133
	SUMMARY	134
7.	LITERATUR	135
8.	ANHANG	153
8.1	Tabellenverzeichnis	153
	Gruppe 1.: Kaliumantwort ohne und unter Anwendung von Nw-Nitro-L-arginine	153
	Gruppe 2.1: CSI mit 50mM KCl Konzentration	155
	Gruppe 2.2: CSI mit 30mM KCl Konzentration ohne und unter Anwendung von Nw-Nitro-L-arginine	158
	Gruppe 3: Gefäßreaktivität auf Endothelin- 1	163

Gruppe 4: Reaktivität auf Cortical Spreading Ischemia - Puffer ohne und unter Anwendung von Endothelin-1	164
Gruppe 5: Vasoreaktivität auf Cortical Spreading Ischemia unter Wirkung von 10^{-3} M DL-propargylglycine (PAG)	165
Gruppe 6: Cortical Spreading Ischemia unter Wirkung von 5×10^{-6} M N-methylsulfonyl-6-(2propargyloxyphenyl) hexanamide (MS-PPOH) ohne und mit Nimodipin (NIMO)	166
8.2 Abkürzungsverzeichnis	169
9. DANKSAGUNG	173
10. ERKLÄRUNG § 5 Abs. 1 ZUR DATENAUFBEWAHRUNG	175
11. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG GEMÄß § 5 Abs. (1) UND § 11 Abs. (3) 12. DER PROMOTIONSORDNUNG	177
12. CURRICULUM VITAE	179