

3. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die gesammelten Einzeldaten zusammengefaßt. Die Grafiken und Tabellen zu den Ergebnissen sind im Anhang zu finden.

3.1 Begriffserklärung

Mortalität: Bei der Mortalität wurden ausschließlich Tiere gewertet, die nicht während der Operation oder durch Perforation eines Gefäßes, sondern an den Folgen des Infarktes gestorben sind. Dazu wurde das Gehirn aller gestorbenen Tiere entnommen. Tiere, bei denen eine Blutung auf der Schädelbasis zu sehen war, wurden nicht berücksichtigt, da es in diesem Fall sehr wahrscheinlich die A. cerebralis anterior perforiert worden ist (siehe auch Ein- und Ausschlußkriterien).

3.2 Versuchsreihe I - Unterschiedliche Okklusionszeiten

In der ersten Versuchsreihe wurde die Auswirkung unterschiedlich langer Ischämiedauern auf die Infarktgröße, das Ausmaß des Hirnödems und den neurologischen Status der Tiere getestet. Die Versuchsgruppen sind:

Tabelle 1: Einfluß von Ischämiedauer auf Infarktausbildung und Mortalität

	Gesamtzahl der Tiere	Tiere mit Infarkt	Tiere ohne Infarkt	Am Infarkt gestorbene Tiere
Gruppe mit ein-stündiger Okklusion	12	8	4	0
Gruppe mit zwei-stündiger Okklusion	16	12	4	0
Gruppe mit drei-stündiger Okklusion	13	8	2	3
Gruppe mit vier-stündiger Okklusion	14	7	2	5
Gruppe mit per-manenter Okklusion	12	11	0	1

Tabelle 2: Einfluß der Ischämiedauer auf Infarktgröße, Ödemfaktor und neurologischen Status

	Infarktgröße* (Median)	Infarktgröße* (1.Quartil)	Infarktgröße* (3.Quartil)	Ödemfaktor (Median)	Neurologischer Status** (Median)
Gruppe mit ein-stündiger Okklusion	5,46	2,24	10,11	1,01	2,25
Gruppe mit zwei-stündiger Okklusion	9,72	5,03	14,97	1,03	1,75
Gruppe mit drei-stündiger Okklusion	10,77	9,27	13,17	1,06	3,00
Gruppe mit vier-stündiger Okklusion	17,33	15,53	24,17	1,09	3,50
Gruppe mit permanenter Okklusion	27,10	19,39	31,80	1,10	2,50

* in % vom Gesamtgehirn

** einschließlich der an Infarkt gestorbenen Tiere

3.2.1 Tiere ohne Infarkt

In den Gruppen mit Okklusion-Reperfusion kam es bei einzelnen Versuchstieren trotz offensichtlich gelungener MCA-Okklusion nicht zu einer Infarktbildung. Das waren in den Gruppen mit ein- und zweistündiger Okklusion je 4 Tiere und in den Gruppen drei- und vierstündiger Okklusion je 2 Tiere. Ein Fisher-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Tiere ohne Infarkt in den Gruppen mit ein- bzw. vierstündiger Okklusion ($P=0,0932$).

Mit Ausnahme der Gruppe mit einstündiger Okklusion (KATSUMATA 1995) wäre bei allen Gruppen ein Infarkt zu erwarten gewesen. Tiere ohne Infarkt wurden aus diesem Grund bei der Auswertung der Infarktgröße, dem Ödemfaktor und dem neurologischem Status nicht berücksichtigt.

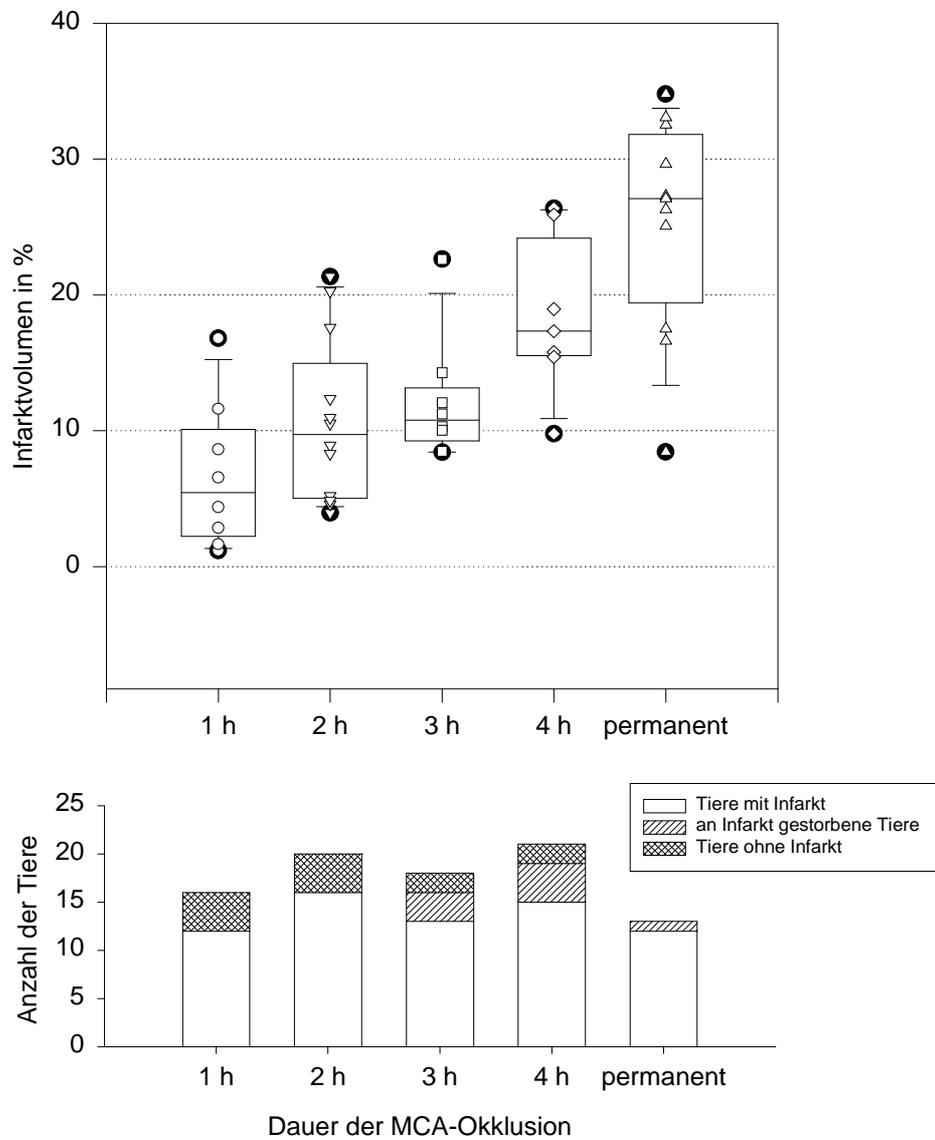


Abbildung 8: Einfluß der Okklusionsdauer der MCA auf das Infarkt volumen

In der oberen Grafik ist der Einfluß der Okklusionsdauer auf das Infarkt volumen dargestellt (in % des Hirngesamt volumens), in der unteren Grafik sind die Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.2.2 Einfluß der Okklusionsdauer auf die Mortalität

Die Mortalität der Versuchstiere hat mit zunehmender Dauer der Okklusion zugenommen. Während bei 1 und 2stündiger Okklusion keine Tiere gestorben sind, steigt sie bei dreistündiger Okklusion auf 3 Tiere und bei vierstündiger Okklusion auf 5 Tiere an. Bei permanenter Okklusion starb nur 1 Tier. Diese Ergebnisse zeigen eine Tendenz bei den Gruppen mit Okklusion-Reperfusion auf: Ab einer Okklusionsdauer von 2 Stunden stieg die Mortalität der Tiere nach der Reperfusion an. Statistisch war diese Tendenz jedoch nicht zu beweisen, ein Vergleich mit dem Fisher-Test zwischen Gruppen mit ein- und vierstündiger Okklusion ergab eine Wahrscheinlichkeit von $P=0,055$, was jedoch nur geringfügig über der Irrtumswahrscheinlichkeit liegt.

3.2.3 Einfluß der Okklusionsdauer auf den Neurologischen Status

Die Tiere wurden 24 Stunden nach Beginn der Okklusion, kurz vor dem Töten, neurologisch untersucht, und mit einem Score von 0-5 bewertet. Dabei ist bei 0 kein neurologischer Schaden zu erkennen und 5 bedeutet Schlaganfallbedingter Tod (siehe auch Methodik). Die Beurteilung der Tiere war schwierig, da der Einfluß des Operationsstreß von der Infarktauswirkung nicht klar zu trennen war. Außerdem waren die Ergebnisse nicht immer eindeutig, was teilweise auch am Bewertungsschlüssel lag, so daß bei Bedarf auch Zwischenstufen gegeben wurden.

Der subjektive Eindruck war, daß bei Tiere mit höherem neurologischem Score oft auch ein größerem Infarktvolumen festgestellt werden konnte. Beim Einfluß der Infarktdauer war der Eindruck, daß längere Okklusionszeiten zu einem höheren neurologischen Score führten. Der Median des Score lag zwischen 1,75 bei zweistündiger Okklusion und 3,5 bei dreistündiger Okklusion. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind auch in Tabelle 2 wiedergegeben. Die statistische Auswertung mit dem Kruskal-Wallis-Test konnte den subjektiven Eindruck jedoch nicht bestätigen. Es ist kein statistischer beweisbarer Zusammenhang in den neurologischen Scores zu erkennen ($H = 8,262$ mit 4 Freiheitsgraden $\rightarrow P = 0,082$)

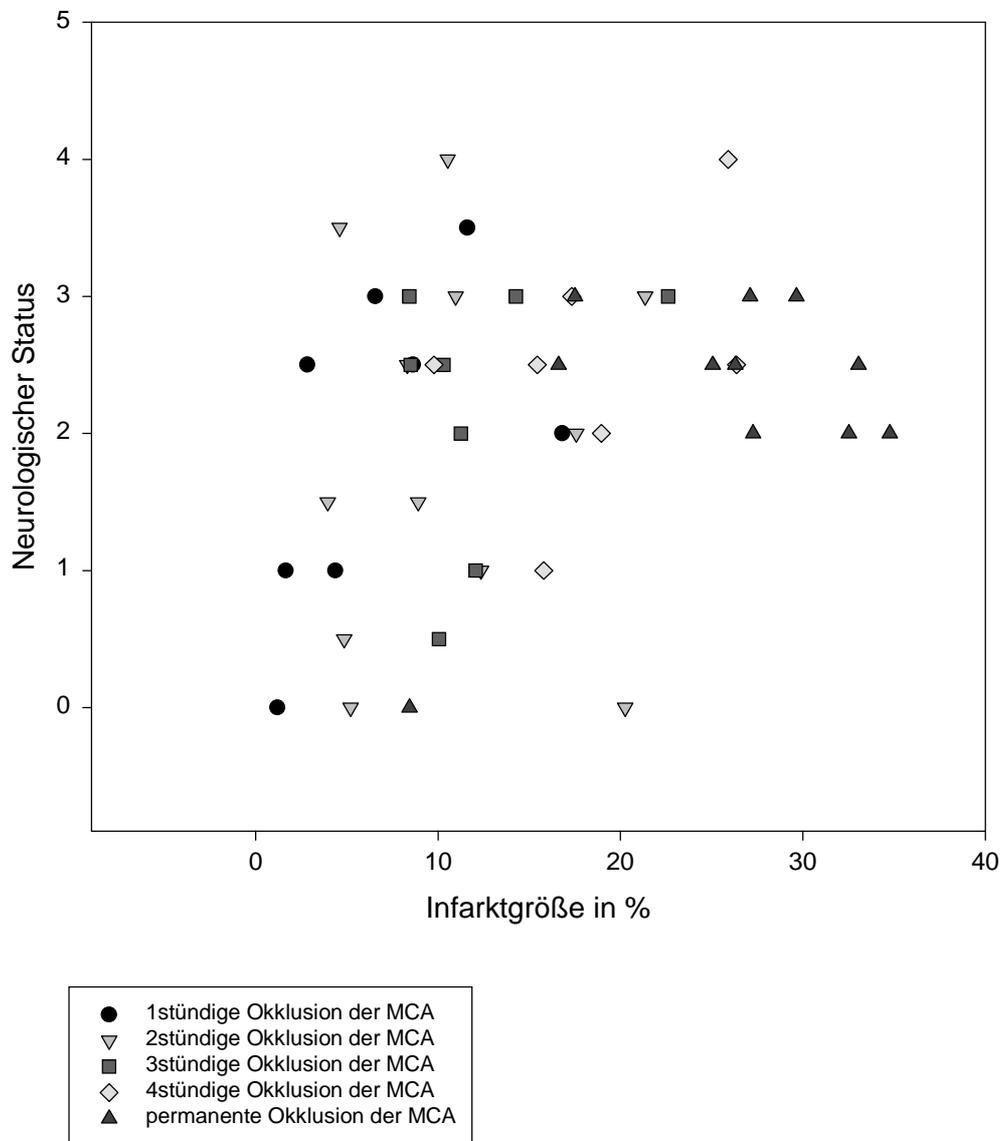


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Neurologischem Status

In dieser Abbildung ist der Zusammenhang zwischen Neurologischem Status und Infarktgröße angegeben.

3.2.4 Einfluß der Okklusionsdauer auf die Infarktgröße

Die Ergebnisse (siehe Abbildung 8 und Tabelle 2) zeigen, daß die Infarktgröße mit zunehmender Dauer der Okklusion von 5,46% bei 1stündiger Okklusion bis auf 27,1% bei permanenter Okklusion zunimmt. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß einige Tiere aus den Gruppen mit 3 bzw. 4stündiger Okklusion nicht ausgewertet werden konnten, da sie an den Folgen des Infarktes gestorben sind. Bei der Hirnentnahme waren bei diesen Tieren ausgedehnte Infarkte zu sehen.

Der Quartilsabstand Q der Infarktgröße der einzelnen Gruppen schwankt zwischen 3,9 bei dreistündiger Okklusion und 12,41 bei permanenter Okklusion. Die Tendenz, daß die Infarktgröße mit zunehmender Dauer der Okklusion zunimmt, wurde mit der Kruskal-Wallis Varianzanalyse überprüft. Das Ergebnis ($H=22,8$ bei 4 Freiheitsgraden \rightarrow Wahrscheinlichkeit $P=0,000138$) bestätigt die Vermutung. Der anschließende paarweise Vergleich aller Gruppen untereinander nach Dunn ergab einen signifikanten Unterschied in der Infarktgröße ($P < 0,05$) bei der Gruppe mit permanenter Okklusion im Vergleich zu einstündiger (Differenz der Ränge=26,47 und Quartilsabstand $Q=4,243$) und zweistündiger Okklusion (Differenz der Ränge=19,26 und $Q=3,437$). Die anderen Versuchsgruppen waren zueinander nicht signifikant unterschiedlich.

3.2.5 Einfluß der Okklusionsdauer auf den Ödemfaktor

Den Ödemfaktor wurde aus dem Unterschied der Volumina beider Hemisphären gebildet. Er ist folgendermaßen definiert:

$$\text{Ödemfaktor} = \frac{\text{rechte Hirnhälfte (mit Infarkt)}}{\text{linke Hirnhälfte}}$$

Der Median des Ödemfaktors steigt von einstündiger zu permanenter Okklusion von 1,01 auf 1,10 (Tabelle 2). Die am Infarkt gestorbenen Tieren konnten zwar nicht ausgewertet werden, bei der Sektion waren jedoch in fast allen Fällen große Unterschiede in den Größen der beiden Hirnhälften zu sehen. Die Kruskal-Wallis Varianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsgruppen ($H=11,911$ mit 4 Freiheitsgraden) mit $P = 0,018$. Der anschließende, paarweise Vergleich nach Dunn erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

3.2.6 Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Neurologischem Status

Um zu verifizieren, ob Infarktgröße und neurologischer Status korrelieren, wurden alle Tiere der Versuchsreihe I mit Hilfe der Spearmanschen Rangkorrelation (SACHS 1978) auf einen Zusammenhang zwischen neurologischem Status und Infarktgröße verglichen. Wie oben erwähnt, war der subjektive Eindruck, daß bei vielen der Tiere mit hohem neurologischem Score auch große Infarkte vorkamen. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r_s = 0,256$, das entspricht bei der Anzahl von 46 Tieren einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P=0,086$. Es läßt sich also kein signifikanter Zusammenhang ($P < 0,05$) zwischen neurologischem Status und Infarktgröße nachweisen (Abbildung 9).

3.2.7 Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Ödemfaktor

Desweiteren wurde der Zusammenhang von Infarktgröße und Ödemfaktor untersucht. Die Spearmanschen Rangkorrelation ergab eine signifikant positive Korrelation zwischen Infarktgröße und Ödemfaktor (Korrelationskoeffizient $r_s = 0,708$, was bei einer Tierzahl von 46 einem $P < 0,001$ entspricht) (siehe Abbildung 10).

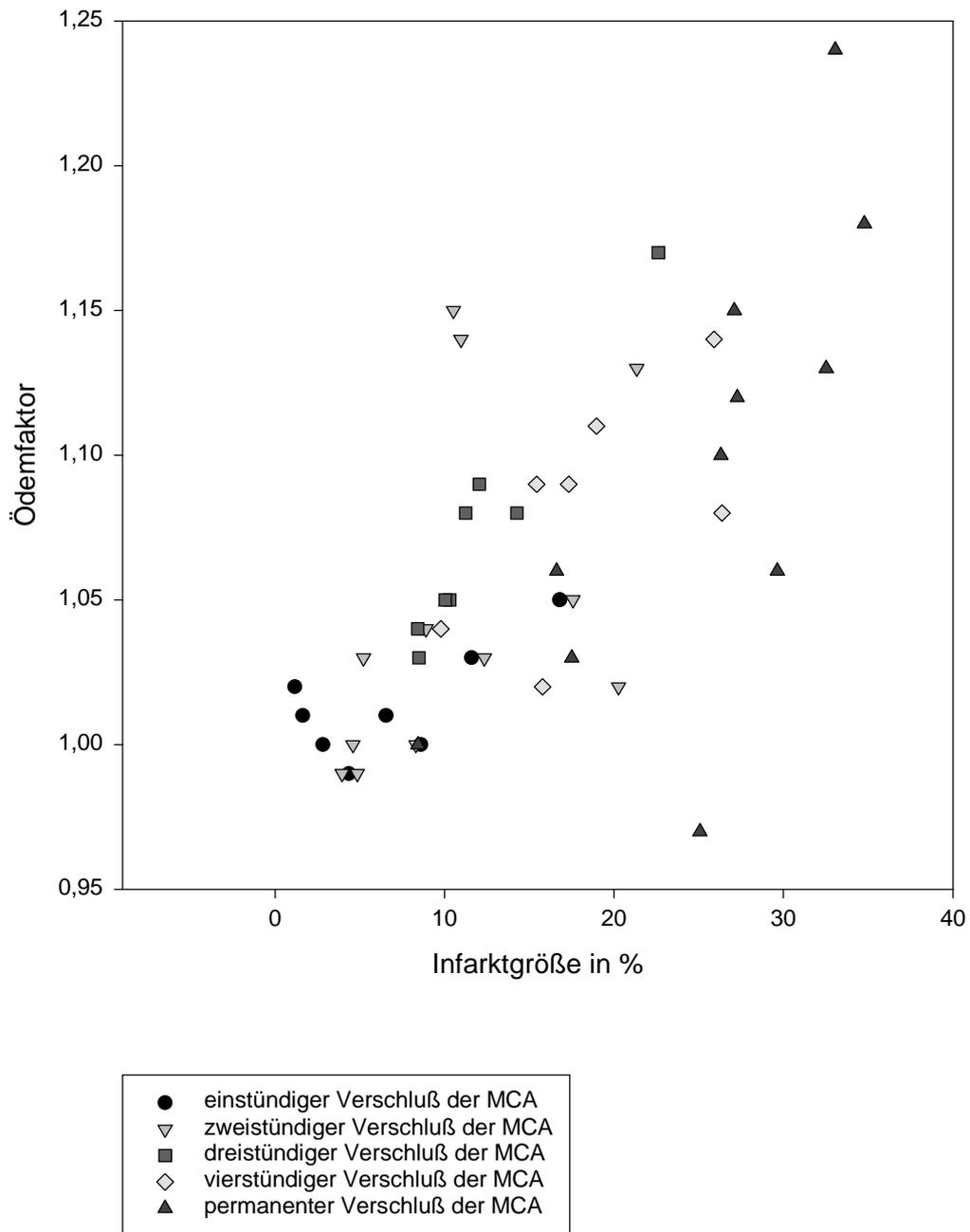


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Ödemfaktor

In dieser Abbildung ist der Zusammenhang zwischen dem Ödemfaktor und dem Infarkt volumen angegeben.

3.3 Versuchsreihe II - Vergleich unterschiedlicher Dosierungen von Ebselen

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Auswirkung von Ebselen nach intraperitonealer und oraler Gabe bei permanenter und zweistündiger Ischämie auf die Infarktgröße, das Ausmaß des Hirnödems und den neurologischen Status der Tiere getestet.

3.3.1 Ebselengabe i.p. bei Wistar-Ratten

Die Tiere wurden, wie in der Methodik beschrieben, in 6 Gruppen eingeteilt:

Tabelle 3: Einfluß von intraperitonealer Ebselengabe auf Infarktausbildung und Mortalität bei Wistar-Ratten

	Gesamtzahl der Tiere	Tiere mit Infarkt	Tiere ohne Infarkt	an Infarkt gestorbene Tiere
1) Permanente Okklusion Kontrolle	9	9	0	0
2) Permanente Okklusion Ebselen	11	10	0	1
3) Zweistündige Okklusion Kontrolle zu 4)	9	5	4	0
4) Zweistündige Okklusion Ebselen (30 mg/kg)	8	6	2	0
5) Zweistündige Okklusion Kontrolle zu 6)	10	5	5	0
6) Zweistündige Okklusion Ebselen (100 mg/kg)	10	6	4	0

Tabelle 4: Einfluß von intraperitonealer Ebselengabe auf Infarktgröße, Ödembildung und neurologischen Status

	Infarktgröße (Median)	Infarktgröße (1.Quartil)	Infarktgröße (3.Quartil)	Ödem- faktor (Median)	Neurologischer Status** (Median)
1) Permanente Okklusion Kontrolle	15,77	11,11	19,58	1,05	2,50
2) Permanente Okklusion Ebselen	20,32	16,17	27,02	1,09	2,50
3) Zweistündige Okklusion Kontrolle zu 4)	1,61	1,47	13,59	1,02	1,00
4) Zweistündige Okklusion Ebselen (30 mg/kg)	13,64	11,97	14,87	1,07	2,00
5) Zweistündige Okklusion Kontrolle zu 6)	17,26	12,86	20,62	1,08	3,00
6) Zweistündige Okklusion Ebselen (100 mg/kg)	7,62	2,68	22,88	1,07	2,25

* in % vom Gesamtgehirn

** einschließlich der an Infarkt gestorbenen Tiere

3.3.1.1 Tiere ohne Infarkt

Wie auch in Versuchsreihe I traten bei den Gruppen mit temporärer Okklusion Tiere auf, bei denen sich kein Infarkt ausgebildet hat. Allerdings war in diesen Gruppen die Anzahl der Tiere ohne Infarkt deutlich größer als in Versuchsreihe I. Sie lag zwischen 25 und 50% der eingesetzten Tiere (Tabelle 3 und Abbildung 12). Um eine Aussage über die Verteilung der Tiere ohne Infarkt in den Gruppen machen zu können, wurde die Anzahl der Tiere ohne Infarkt der Gruppen 4 und 5 (größter Unterschied in der Anzahl von Tieren ohne Infarkt) mit Hilfe des Fisher-Tests miteinander verglichen. Die beiden Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich zueinander ($P=0,367$). Die Tiere ohne Infarkt wurden nicht gewertet (Vgl. 3.1.1 und Diskussion).

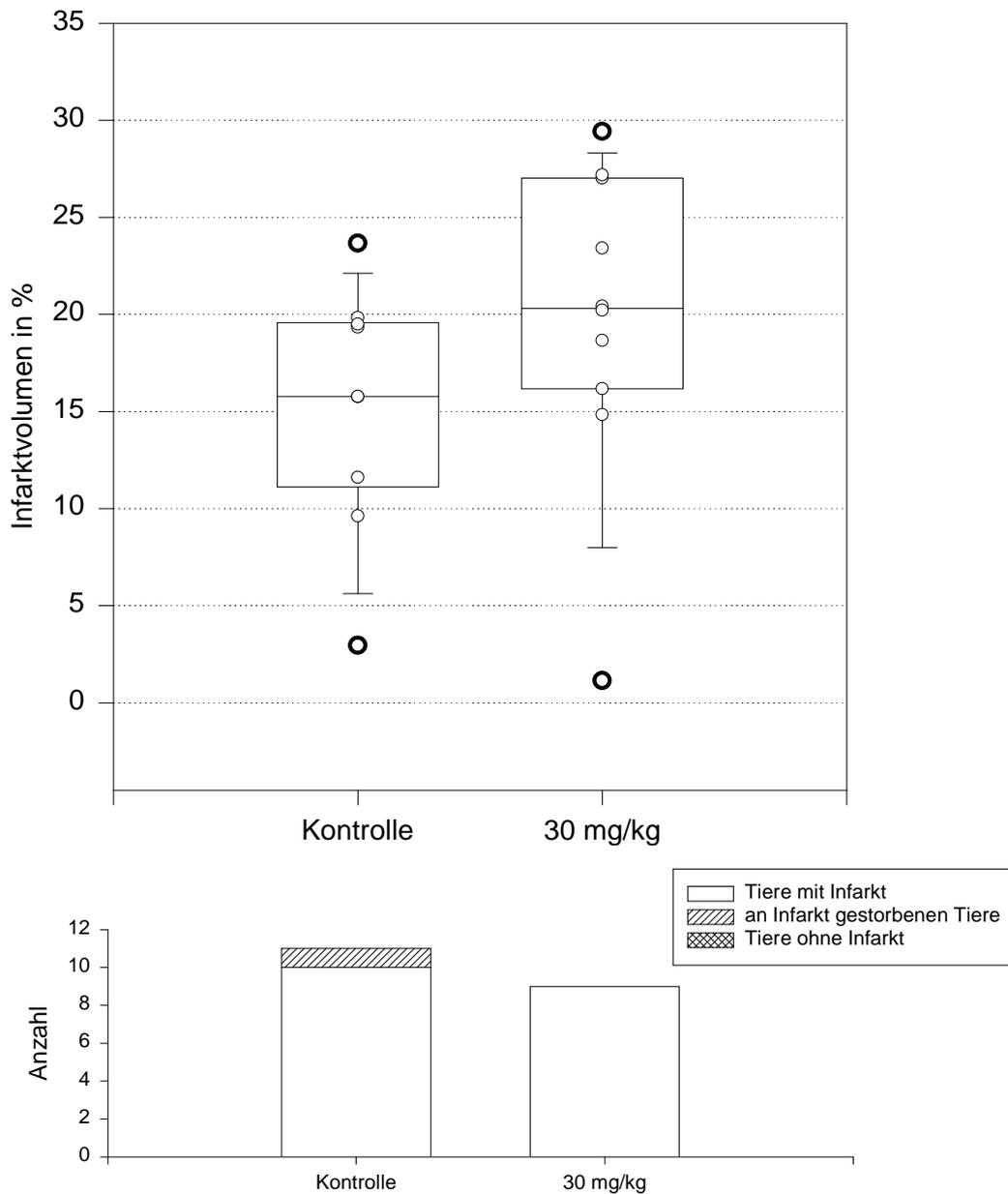


Abbildung 11: Einfluß von Ebsoles nach intraperitonealer Gabe auf das Infarktvolumen bei Wistar-Ratten mit permanenter Okklusion der MCA

In der oberen Grafik ist der Einfluß von Ebsoles auf das Infarktvolumen dargestellt (in % des Hirngesamtvolumens). Die Substanz wurde Wistar-Ratten 30 Minuten vor dem permanenten Verschuß der MCA intraperitoneal verabreicht. In der unteren Grafik sind Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.3.1.2 Einfluß von Ebselen auf die Infarktgröße

Beim Vergleich der beiden Gruppen mit permanenter Okklusion (Substanz zu Kontrolle, siehe Tabelle 3 und 4) war der Median der Infarktgrößen bei der Substanzgruppe mit 20,77 um einiges größer als bei der Vergleichsgruppe mit 15,77 (Tabelle 4 und Abbildung 11). Der Quartilsabstand lag bei 8,47 bzw. 10,85. Ein Vergleich der beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney Rangsummentests ergab einen U-Wert von 71,000. Das entspricht bei Gruppengrößen von $n=9$ und $m=10$ einer Wahrscheinlichkeit von $P = 0,131$. Es gibt keinen signifikanten Unterschied der Infarktgrößen der beiden Versuchsgruppen.

Aufgrund der großen Anzahl von Tieren ohne Infarkt bei temporärer Okklusion lag die Gruppengröße nur zwischen 5 und 6 Tieren. Bei den Versuchsgruppen mit 2stündiger Okklusionsdauer kamen sehr große Schwankungen in den Infarktgrößen vor. Die Mediane hatten Werte zwischen 1,61 und 17,26 bei zum Teil sehr großen Streuungen (Tabelle 4 und Abbildung 12). So lag der Quartilsabstand bei der 100 mg/kg Ebselen Versuchsgruppe bei 20,20 bei einer Variationsbreite von 22,03. Diese stark schwankenden Ergebnisse lagen zum Teil an den sehr kleinen Versuchsgruppen. Die vier Gruppen wurden mit der Kruskal-Wallis Varianzanalyse nach Rängen untersucht. Bei einem $H = 4,873$ und 3 Freiheitsgraden ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von $P = 0,184$. Es ist kein signifikanter Unterschied in den Infarktgrößen festzustellen.

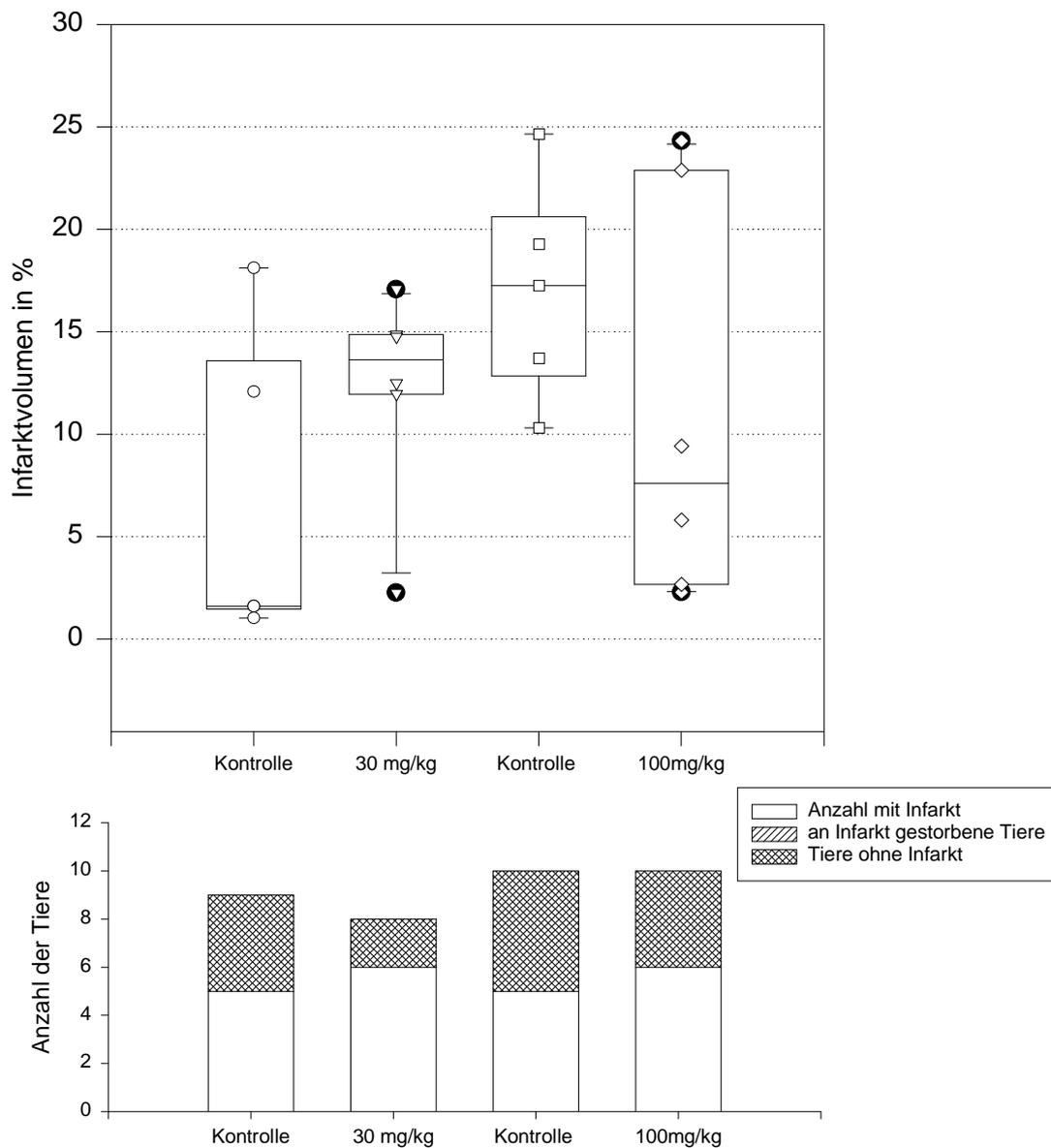


Abbildung 12: Einfluß von Ebselen nach intraperitonealer Gabe auf das Infarkt volumen bei Wistar-Ratten mit 2stündiger Okklusion der MCA

In der oberen Grafik ist der Einfluß von Ebselen auf das Infarkt volumen dargestellt (in % des Hirngesamt volumens). Die Substanz wurde Wistar-Ratten 30 Minuten vor dem zweistündigem Verschuß der MCA intraperitoneal verabreicht. In der unteren Grafik sind Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.3.2 Ebselengabe i.p. bei Long-Evans-Ratten

Die Tiere wurden, wie in der Methodik beschrieben, drei verschiedenen Gruppen zugeteilt.

Tabelle 5: Einfluß von intraperitonealer Ebselengabe auf Infarktausbildung und Mortalität bei Long-Evans-Ratten

	Gesamtzahl der Tiere	Tiere mit Infarkt	Tiere ohne Infarkt	an Infarkt gestorbene Tiere
1) Zweistündige Okklusion Kontrolle	8	6	2	0
2) Zweistündige Okklusion Ebselen (100 mg/kg)	8	6	2	0
3) Permanente Okklusion Vehikel	9	9	0	0

Tabelle 6: Einfluß von intraperitonealer Ebselengabe auf Infarktgröße, Ödembildung und neurologischen Status bei Long-Evans-Ratten

	Infarktgröße (Median)	Infarktgröße (1.Quartil)	Infarktgröße (3.Quartil)	Ödemfaktor (Median)	Neurologischer Status** (Median)
1) Zweistündige Okklusion Kontrolle	2,71	0,83	8,78	1,06	1,00
2) Zweistündige Okklusion Ebselen (100 mg/kg)	2,67	0,81	10,34	1,06	1,00
3) Permanente Okklusion Vehikel	3,53	1,39	8,44	1,03	2,00

* in % vom Gesamtgehirn

** einschließlich der an Infarkt gestorbenen Tiere

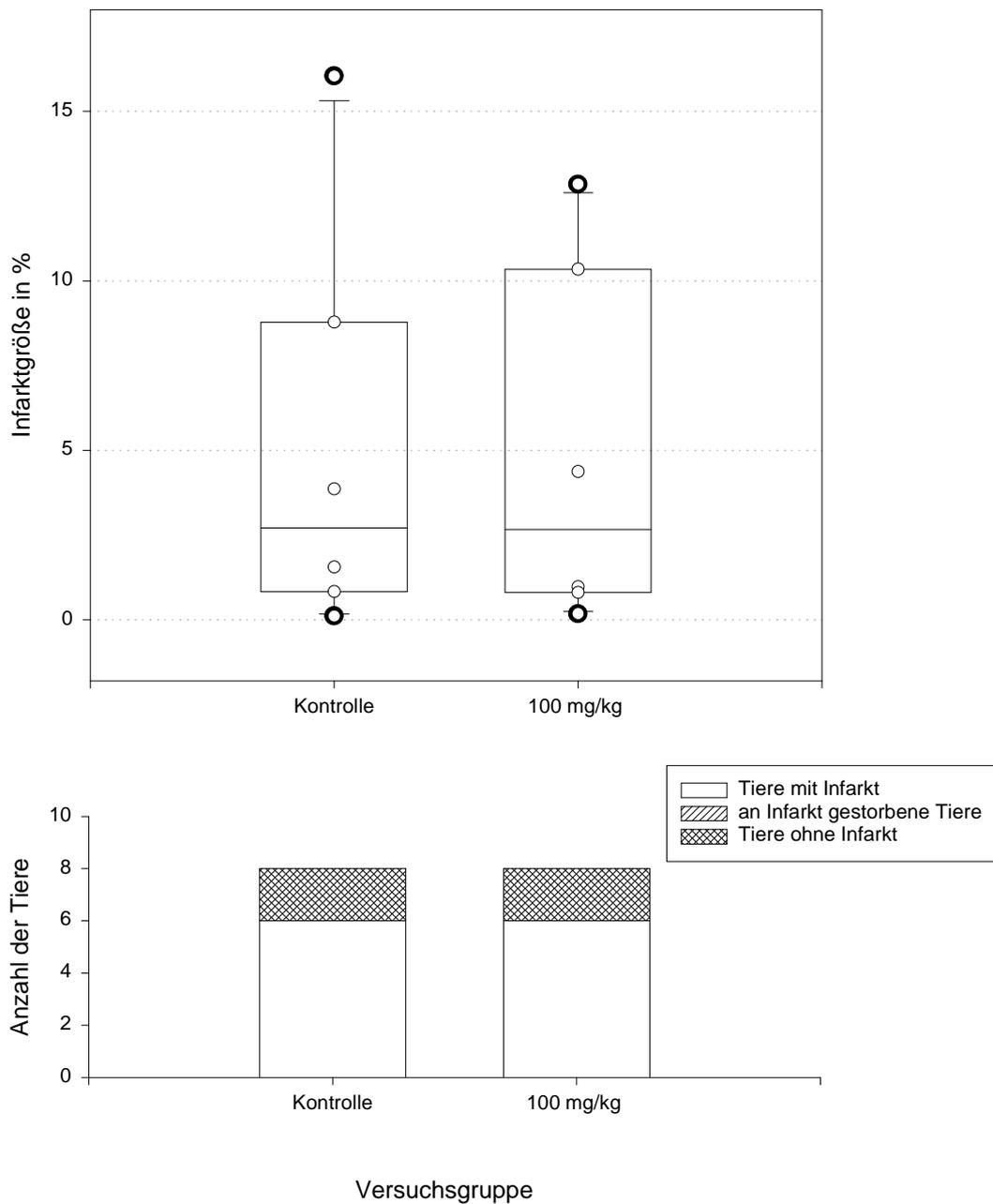


Abbildung 13: Einfluß von Ebsoles nach intraperitonealer Gabe auf die Infarktgröße bei Long-Evans-Ratten mit vorübergehender, 2stündiger Okklusion der A. cerebialis media

In der oberen Grafik ist der Einfluß von Ebsoles auf das Infarktvolumen dargestellt (in % des Hirngesamtvolumens). Die Substanz wurde Long-Evans-Ratten 30 Minuten vor dem zweistündigem Verschluss der MCA intraperitoneal verabreicht. In der unteren Grafik sind Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.3.2.1 Tiere ohne Infarkt

In den beiden Reperfusiongruppen kamen jeweils zwei Tiere ohne Infarkt vor (Tabelle 5 und Abbildung 13). Die Tiere ohne Infarkt wurden aus der Wertung herausgenommen, da die Ursache für den fehlenden Infarkt nicht ermittelt werden konnte.

3.3.2.2 Einfluß von Ebselen auf die Infarktgröße

Bei allen drei Versuchsgruppen mit Long-Evans Ratten haben fast identische Mediane (zwischen 2,67 und 3,51) und Quartilsabstände (7,05-9,53) in den Infarktgrößen (Tabelle 6 und Abbildung 13). Im Gegensatz zu den Wistar-Tieren gibt es keinen Unterschied in den Infarktgrößen zwischen zweistündiger Okklusion mit Reperfusion und permanenter Okklusion. Der Vergleich der beiden Gruppen mit temporärem Verschuß der MCA mit dem Mann-Whitney Rangsummentest ergab ein Testwert von $U=39$. Das entspricht bei Gruppengrößen von $n=6$ und $m=6$ einer Wahrscheinlichkeit von $P = 1$.

n = Gruppengröße der Kontrollgruppe

m = Gruppengröße der Substanzgruppe

3.3.3 Ebseleugabe p.o. bei Wistar-Ratten

Die Versuchstiere wurden drei Gruppen zugeteilt.

Tabelle 7: Einfluß von oraler Ebseleugabe auf Infarktausbildung und Mortalität bei Wistar-Ratten

	Gesamtzahl der Tiere	Tiere mit Infarkt	Tiere ohne Infarkt	an Infarkt gestorbene Tiere
1) Zweistündige Okklusion Kontrolle	11	7	4	0
2) Zweistündige Okklusion Ebsele (30 mg/kg)	11	7	4	0
3) Zweistündige Okklusion Ebsele (100 mg/kg)	10	8	2	0

Tabelle 8: Einfluß von oraler Ebseleugabe auf Infarktgröße, Ödembildung und neurologischen Status

	Infarktgröße* (Median)	Infarktgröße* (1.Quartil)	Infarktgröße* (3.Quartil)	Ödemfaktor (Median)	Neurologischer Status** (Median)
1) Zweistündige Okklusion Kontrolle	6,20	2,00	10,28	1,03	2,00
2) Zweistündige Okklusion Ebsele (30 mg/kg)	6,02	2,84	12,45	1,08	2,50
3) Zweistündige Okklusion Ebsele (100 mg/kg)	4,22	1,27	12,32	1,05	1,50

* in % vom Gesamtgehirn

** einschließlich der an Infarkt gestorbenen Tiere

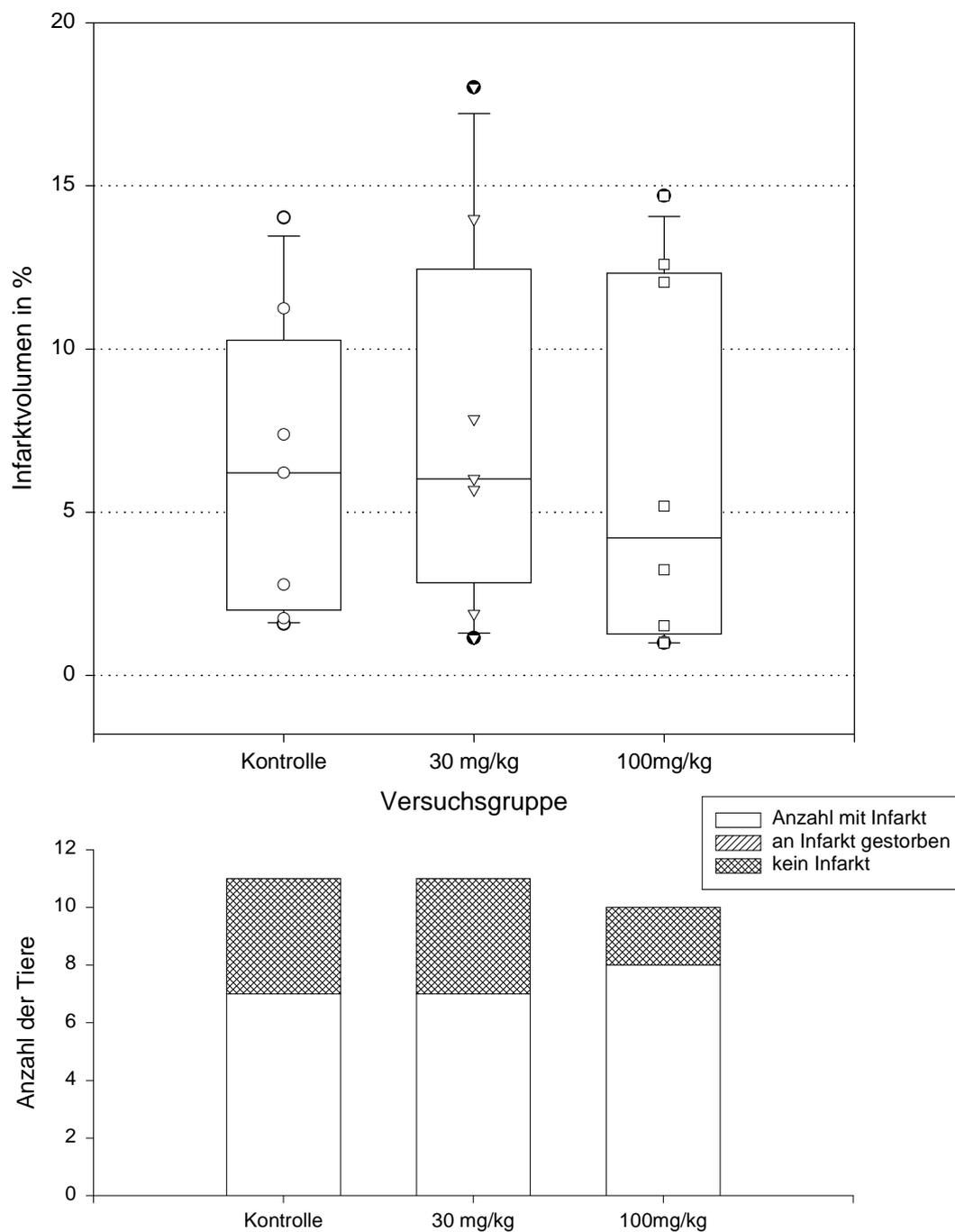


Abbildung 14: Einfluß von Ebsoles nach oraler Gabe auf die Infarktgröße bei Wistar-Ratten mit vorübergehender, 2stündiger Okklusion der A. cerebialis media

In der oberen Grafik ist der Einfluß von Ebsoles auf das Infarkt volumen dargestellt (in % des Hirngesamt volumens). Die Substanz wurde Wistar-Ratten 60 Minuten vor dem zweistündigem Verschluss der MCA intraperitoneal verabreicht. In der unteren Grafik sind Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.3.3.1 Tiere ohne Infarkt

In dieser Versuchsreihe bildeten zwischen 20 und 36% aller Tiere kein Infarkt aus (Tabelle 7 und Abbildung 14). Ein Vergleich der Gruppen mit 30 bzw. 100 mg/kg Ebselen mit dem Fisher-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($P=0,635$) zwischen den Gruppen bezüglich der Anzahl der Tiere ohne Infarkt. Die Tiere ohne Infarkt wurden nicht gewertet.

3.3.3.2 Einfluß von Ebselen auf die Infarktgröße

Die Infarktgröße und der Quartilsabstand Q sind in allen drei Gruppen sehr ähnlich. So schwankt der Median der Infarktgrößen zwischen 4,22 und 6,20% und der Quartilsabstand zwischen 8,28 und 11,05 (Tabelle 8 und Abbildung 14), im Gegensatz zu den Wistar-Gruppen mit Okklusion/Reperfusion und intraperitonealer Substanz-/Vehikelgabe. Allerdings ist die Gruppengröße durch die geringere Zahl infarktloser Tiere größer und die Infarktgrößen sind in einigen der Wistar-ip-Gruppen wesentlich größer. Ein Vergleich der Infarktgrößen mit der Kruskal-Wallis Varianzanalyse nach Rängen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit oraler Substanz-/Vehikelgabe gibt ($P=0,760$ ($H=0,549$ bei 2 Freiheitsgraden)).

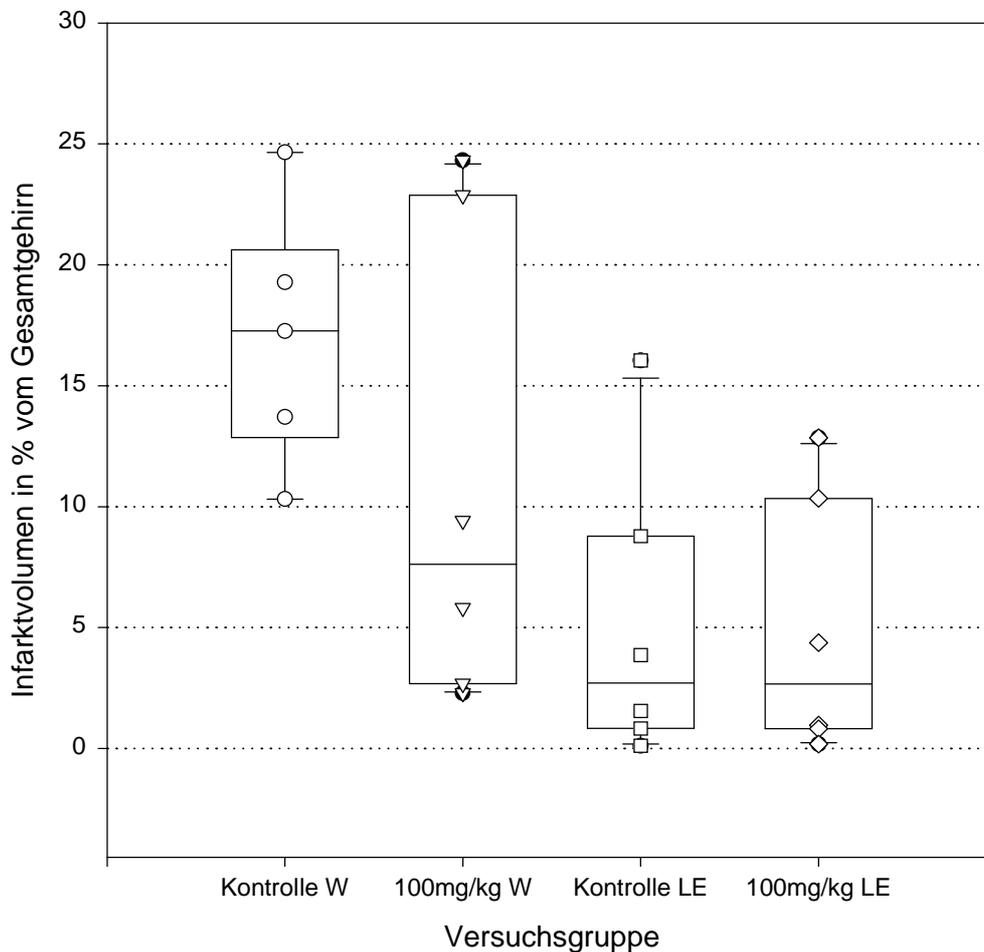


Abbildung 15: Vergleich der Infarktgrößen von Wistar- und Long-Evans-Ratten bei vorübergehendem Verschluss der A. cerebialis media

In dieser Grafik sind die Infarktgrößen von Wistar- und Long-Evans-Ratten nach zweistündigem Verschluss der MCA dargestellt. Die Gruppen entsprechen den Gruppen aus den Abbildungen 9 und 10. Die Gruppen sind:

Kontrolle W: Kontrollgruppe der Wistar-Ratten

100mg/kg W: Wistar-Ratten Substanzgruppe 100mg/kg Ebselen i.p.

Kontrolle LE: Kontrollgruppe der Long-Evans-Ratten

100mg/kg LE: Long-Evans-Ratten Substanzgruppe 100mg/kg Ebselen i.p.

3.3.4 Vergleich der Infarktgrößen von Versuchsreihe I und II

Es wurden die Tiere der Wistar-Kontrollgruppen der Versuchsreihe II mit den entsprechenden Gruppen der Versuchsreihe I verglichen.

Bei der permanenten Okklusion unterscheiden sich die Mediane in Versuchsreihe I (27,10) und Versuchsreihe II (15,77) erheblich. Es ergab sich beim Mann-Whitney-Rangsummentest ein signifikanter Unterschied in den Infarktgrößen ($U = 61$; $n = 9$; $m = 11$; $P = 0,012$). Bei zweistündiger Okklusion mit Reperfusion variieren die Median der Infarktgrößen von Versuchsreihe I (9,72) zu Versuchsreihe II (intraperitoneale Gabe 1,61 bzw. 17,26; orale Gabe 6,20), bei der Kruskal-Wallis-Varianzanalyse konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Versuchsreihe I und der Versuchsreihe II festgestellt werden: $H = 7,508$ mit 3 Freiheitsgraden ($P = 0,057$).

3.3.5 Vergleich der Infarktgrößen von Wistar- und Long-Evans-Ratten

Für die Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Rattenstamm und Infarktgröße bei temporärem Verschluss der MCA, wurden die Kontrolltiere der 100mg-Versuchsgruppen bei 2stündiger Okklusion von Long-Evans- (Median 2,71) und Wistar-Ratten (Median 17,26) mit Hilfe des Mann-Whitney Rangsummentests verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($P=0,017$) (Abbildung 15).

Zu berücksichtigen ist jedoch auch die Kontrollgruppe bei 30 mg/kg Ebselen bei Wistar-Ratten, bei der die gleiche Menge an Cremophor/kg KGW gegeben wurde. Bei dieser Gruppe ist die Infarktgröße sehr gering, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu Gruppe Wistar mit 2h Okklusion und Vehikel-Gabe (100 mg/kg Ebselen) ($U=19$; $n=5$; $m=5$; $P=0,095$).

Bei permanentem Verschluss wurden die Wistar-Kontrolltiere (Median 15,77) aus Versuchsreihe II mit den Long-Evans-Ratten (Median 3,53) mit permanenter Okklusion verglichen (Abbildung 16). Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in den Infarktgrößen ($U=53$; $n=9$; $m=9$; $P=0.005$).

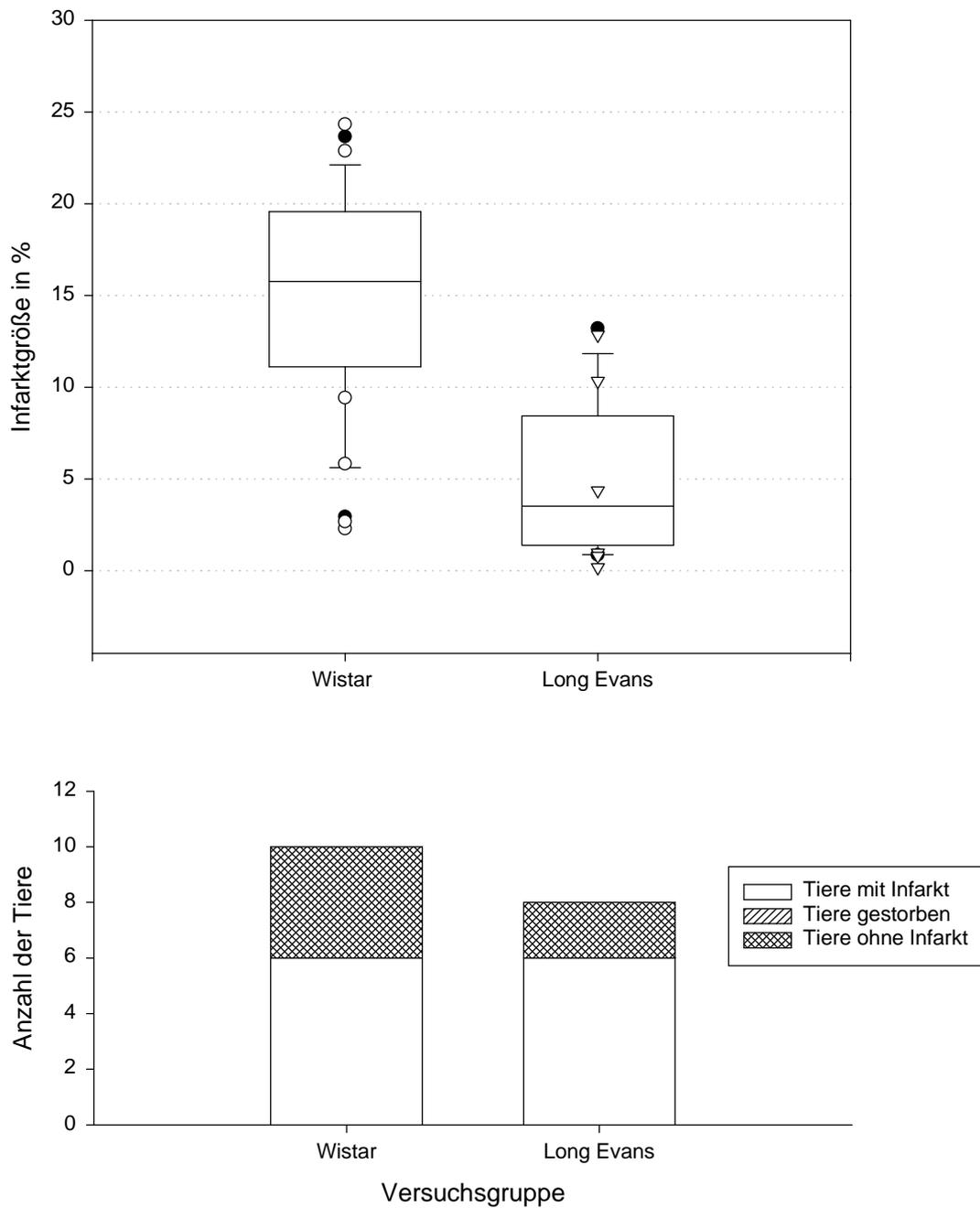


Abbildung 16: Vergleich der Infarkt volumen von Wistar- und Long-Evans-Ratten bei permanentem Verschluss der A. cerebialis media

In der oberen Grafik ist der Vergleich der Infarkt volumen zwischen Wistar- und Long-Evans-Ratten dargestellt (in % des Hirngesamt volumens). In der unteren Grafik sind Gruppengröße, die Anzahl der am Infarkt gestorbenen Tiere und der Tiere ohne darstellbaren Infarkt angegeben.

3.3.6 Untersuchung auf Zusammenhang zwischen Neurologischem Status und Infarktgröße der Tiere aus Versuchsreihe II

Wie oben erwähnt, konnte kein Zusammenhang zwischen neurologischem Status und Dauer der Okklusion festgestellt werden. Es stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen neurologischem Status und Infarktgröße gibt. Der subjektive Eindruck war, daß die Tiere bei zunehmendem neurologischen Score größere Infarkte hatten (Abbildung 17).

Zum Vergleich zwischen Neurologischem Status und Infarktgröße wurde eine Spearman-Korrelation verwendet. Es ergab sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang bei den Wistar-Tieren ($r_s = 0,605$ (Korrelationskoeffizient); $n=63$ (Anzahl der Tiere); $P<0,01$) und kein Zusammenhang bei den Long-Evans-Ratten ($r_s = 0,295$; $n=21$; $P=0,191$).

3.3.7 Untersuchung auf Zusammenhang zwischen Ödemfaktor und Infarktgröße der Tiere aus Versuchsreihe II

Weiterhin wurde bei allen Wistar- und Long-Evans-Ratten aus Versuchsreihe II der Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Ödemfaktor mit Hilfe der Spearman-Korrelation untersucht (Abbildung 18).

Bei der Untersuchung von Infarktgröße zu Ödemfaktor ergab sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen Infarktgröße und Ödemfaktor bei den Wistar-Tieren (Korrelationskoeffizient $r_s = 0,673$ bei 63 Tieren führt zu einem $P<0,01$) aber kein Zusammenhang bei den Long-Evans-Tieren ($r_s = 0,200$, $n=21$ ergibt $P=0,379$).

