

Ergebnisse

Das Rollen polymorphkerniger Granulozyten

Wie in Abb. 9 graphisch dargestellt betrug in der ersten intravitalmikroskopischen Aufnahme der postkapillären Venole, die im Anschluss an die Halsgefäß- sowie Cremasterpräparation erfolgte, die Anzahl rollender Leukozyten pro Minute Observationszeit zwischen 27 und 37 PMN. Es zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied.

Bis zum Zeitpunkt 90min nach Ischämiebeginn zeigte sich in allen Gruppen eine Zunahme der Anzahl rollender Leukozyten. Ausgehend von der Anzahl rollender Leukozyten 90min nach Ischämiebeginn kam es in der Ischämiegruppe ohne C1-INH-Applikation (Gruppe I) am Versuchsende nach 180min Reperfusion zu keinem Abfall der Anzahl rollender Leukozyten. Dagegen zeigte sich in allen anderen Versuchsgruppen ein signifikanter Rückgang der Anzahl rollender Leukozyten (rollende PMN 90min Ischämie vs. 180min Reperfusion: Gruppe K $54,4 \pm 9,1$, $p=0,022$; Gruppe K+C1INH $52,7 \pm 8,5$ vs. $29,1 \pm 7,2$, $p=0,042$; Gruppe I+C1INH $44,5 \pm 5,0$ PMN vs. $31,0 \pm 7,1$, $p=0,028$).

Bezogen auf den Ausgangswert vor Ischämiebeginn (start) kam es in der Kontrollgruppe K und der mit C1-INH behandelten Ischämiegruppe I+C1INH in der Reperusionsphase zu keinen signifikanten Veränderungen, während sich in Gruppe K+C1INH (Kontrollgruppe mit C1-INH) ein signifikanter Abfall der Anzahl rollender Leukozyten zeigte (Ausgangswert $37,20 \pm 21,63$ vs. $26,10 \pm 26,02$ nach 90min Reperfusion; $p=0,028$). Dagegen wurde in der Ischämiegruppe (Gruppe I) ein signifikanter Anstieg der Anzahl rollender Leukozyten deutlich (start $27,3 \pm 11,26$ rollende PMN vs. $45,9 \pm 24,11$ nach 90min Reperfusion, $p=0,009$, sowie vs. $44,8 \pm 26,47$ nach 3h Reperfusion, $p=0,017$). Diese Veränderungen sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

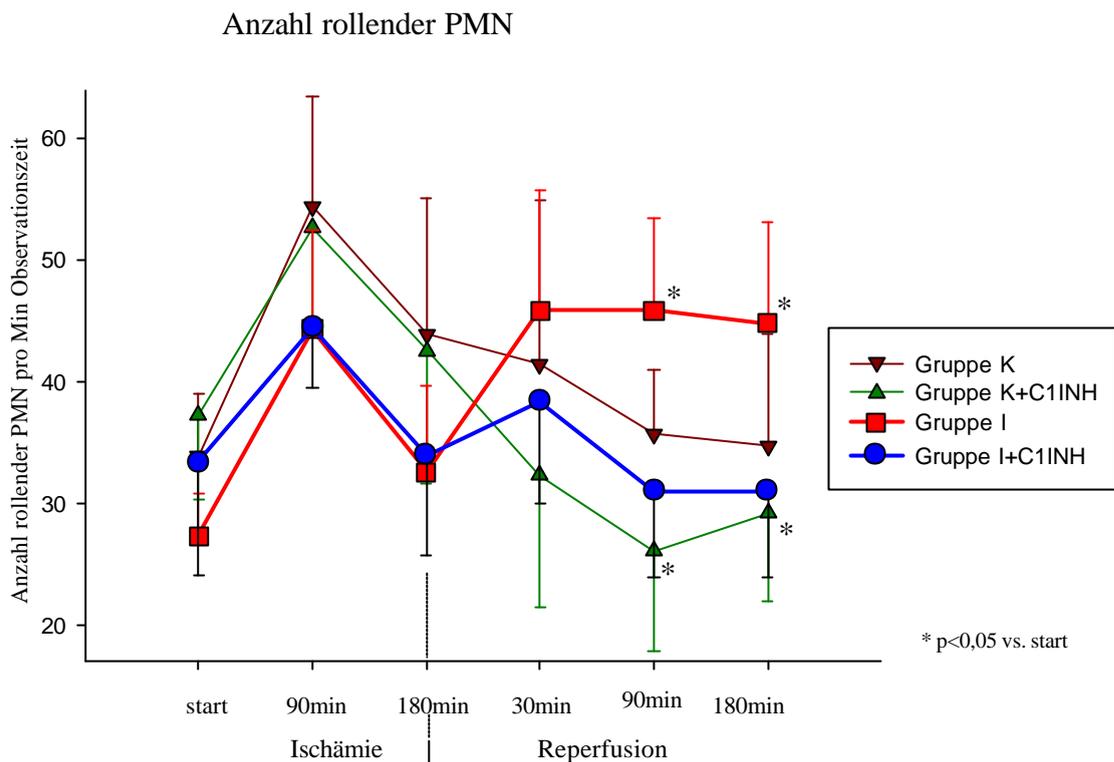


Abb.9 Veränderungen der Anzahl rollender PMN während Ischämie- und Reperfusion in den 4 Versuchgruppen. Die Anzahl rollender Leukozyten nahm in der Ischämie-Gruppe (I) in der Reperfusion zu, während in der mit C1-INH behandelten Ischämie Gruppe (I+C1-INH) keine signifikanten Veränderungen beobachtet wurden. In der C1-INH behandelten Kontrollgruppe (K+C1INH) kam es zum einem Abfall der Anzahl rollender Leukozyten.

Analysiert man die Daten ausgehend vom Wert nach „3h Ischämie“, der 100 % gleichgesetzt wird, können die Daten hinsichtlich der potentiellen Wirkung von C1-INH in der Reperfusion erfasst werden.

Wie in Abb.10 erkennbar ist, zeigt sich lediglich in der Ischämie-Gruppe ohne C1-INH-Applikation (Gruppe I) eine Zunahme der Anzahl rollender Leukozyten.

Bereits nach 30min Reperfusion rollten $161,8 \pm 22,4\%$ PMN ($p=0,028$). Nach 90min Reperfusion wurden $176,1 \pm 33,0\%$ PMN ($p=0,028$) beobachtet. Am Versuchsende nach 3h Reperfusion rollten $173,2 \pm 31,2\%$ PMN ($p=0,074$). Dagegen kam es in der Kontroll-Gruppe (Gruppe K) zu keinen signifikanten Veränderungen.

Auch in der Ischämie-Gruppe mit C1-INH Applikation (Gruppe I+C1INH) wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde in der Kontroll-Gruppe mit C1-INH (Gruppe K+C1INH) ein Rückgang der Anzahl rollender PMN sichtbar. Es war ein signifikanter Abfall der Anzahl der rollenden

PMN zum Zeitpunkt „90min Reperfusion“ ($63,9 \pm 10,4\%$, $p=0,017$) erkennbar. Am Versuchsende wurden durchschnittlich $71,4 \pm 21,7\%$ rollende PMN beobachtet.

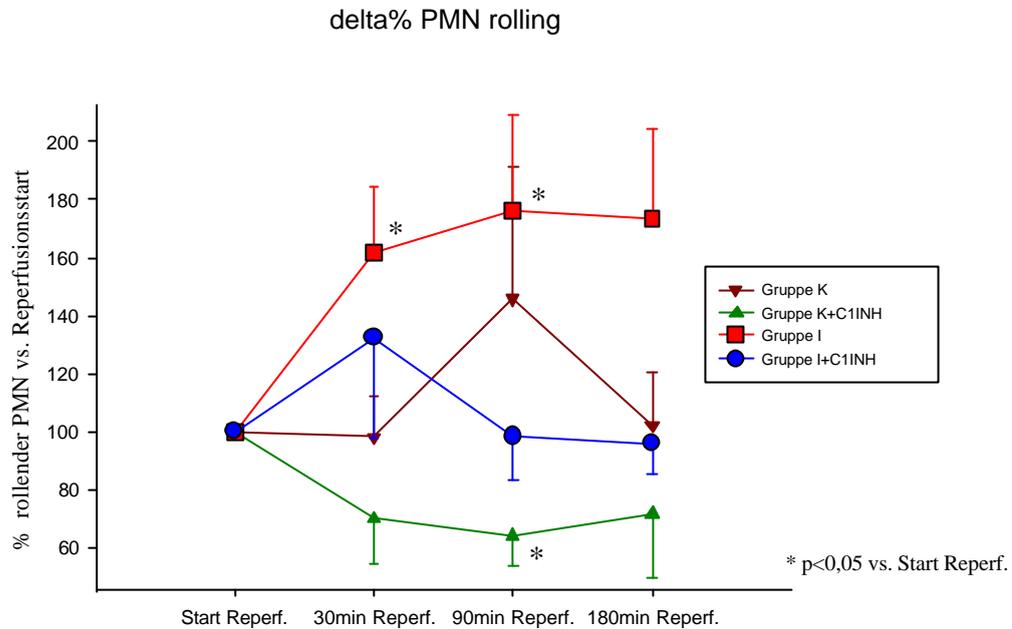


Abb.10 Prozentuale Änderungen der Anzahl rollender PMN nach Reperfusionbeginn. Lediglich in der Gruppe I steigt die Zahl rollender PMN in der Reperfusionphase. Dieser Anstieg ist in der behandelten Gruppe I+C1INH nicht zu verzeichnen. In der Gruppe K+C1INH nimmt die Anzahl rollender PMN ab, während die Zahl rollender PMN in der Kontrollgruppe K unverändert bleibt.

Adhäsion polymorphkerniger Granulozyten

Wie in der Graphik der Abb. 11 ersichtlich ist, waren nach der Halspräparation zwischen 2,3 und 3,3 Neutrophile an der Venolenwand adhären. Die gemessene Anzahl adhärenter PMN war in allen Gruppen sehr klein.

In der Versuchsgruppe I+C1INH kam es nach 180min Reperfusion zu einem signifikanten Abfall der Anzahl adhärenter Leukozyten (Versuchsanfang $3,0 \pm 0,77$ vs. $0,9 \pm 0,31$; $p=0,036$). In der Reperfusion waren alle Veränderungen der beobachteten Anzahl adhärenter PMN gegenüber dem Ausgangswert nach 180min Ischämie ($4,1 \pm 0,6$) signifikant kleiner.

In keiner der anderen Versuchsgruppen kam es während des Versuches zu signifikanten Veränderungen.

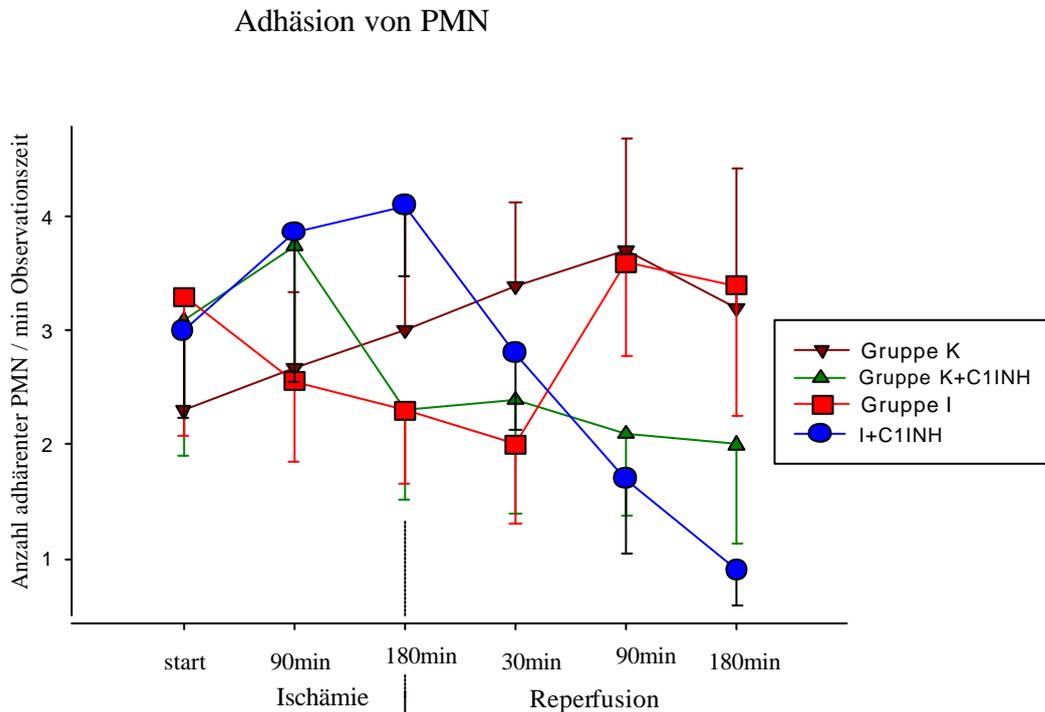


Abb.11 Veränderungen der Anzahl adhärenter PMN während Ischämie- und Reperfusion in den vier Versuchsgruppen. In der mit C1-INH behandelten Ischämie Gruppe kam es zu einem Rückgang der Anzahl adhärenter PMN. In den anderen Versuchsgruppen kam es zu keinen signifikanten Veränderungen.

Extravasation polymorphkerniger Granulozyten

Während des gesamten Versuches waren nur wenige PMN extravasiert. Die geringen quantitativen Veränderungen der emigrierten PMN sind in Abb. 12 graphisch dargestellt.

In den Gruppen K und I wurde eine Zunahme der Anzahl extravasierter PMN sichtbar. Nach 180min Reperfusion waren $3,8 \pm 1,9$ (Gruppe K, Anfangswert: $0,1 \pm 0,1$, $p=0,027$) sowie $1,7 \pm 0,7$ (Gruppe I, Anfangswert: $0,6 \pm 0,5$, $p=0,048$) PMN durch die Gefäßwand in das extravasale Gewebe transmigriert. In Gruppe K+C1INH gab es einen Anstieg der Anzahl extravasierter PMN nach 90min Reperfusion ($1,5 \pm 0,6$ vs. $0,2 \pm 0,1$ nach Cremasterpräparation, $p=0,042$), jedoch nicht nach 180min Reperfusion ($0,9 \pm 0,5$, $p=0,102$, n.s.). In der Gruppe I+C1INH kam es zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen ($0,6 \pm 0,2$ nach 180min Reperfusion vs. $1,5 \pm 0,7$ nach Cremasterpräparation, $p=0,263$, n.s.).

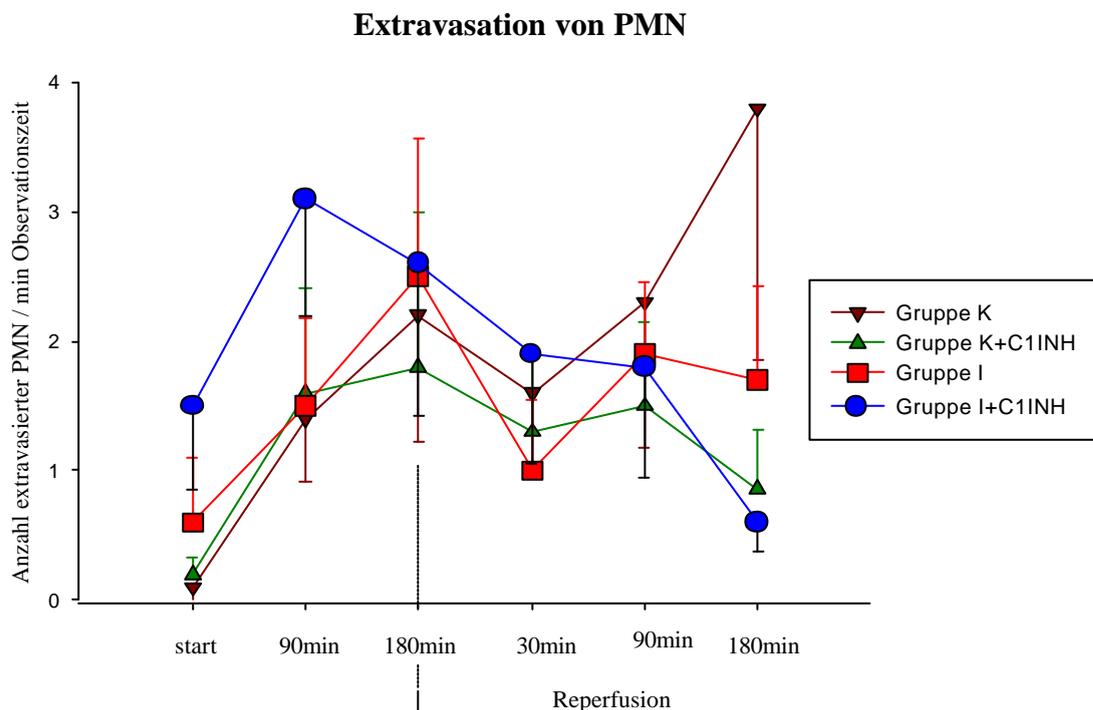


Abb.12 Veränderungen der Anzahl extravasierter PMN während Ischämie- und Reperfusion in den vier Versuchsgruppen. Am Ende der Reperfusion gab es eine Zunahme der Anzahl extravasaler PMN in den unbehandelten Gruppen (K und I), jedoch nicht in den mit C1-INH behandelten Gruppen (K+C1INH und I+C1-INH).

L-Selektin (CD62L)

Es wurde zum einen der prozentuale Anteil der CD62L positiven PMN bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten PMN bestimmt. Zum anderen wurde die mittlere Fluoreszenz-Intensität (mean fluorescence intensity = MFI), ein Maß für die Expression des L-Selektins, gemessen.

Bei der ersten Blutabnahme nach der Halspräparation waren in den vier Versuchsgruppen 91,2% bis 93,3% der PMN CD62L positiv. Die Werte der MFI betrugen zu Versuchsbeginn zwischen 56,0 und 74,9 AU (arbiträre Einheiten). Die entsprechenden Veränderungen sind in Abb. 13 graphisch wiedergegeben.

Im Verlauf des Versuches nahm die MFI in den Messungen aller Versuchsgruppen beginnend nach der zweiten Blutabnahme ab. Die Werte nach 90min Reperfusion sowie am Versuchsende (nach 180min Reperfusion) waren in allen Gruppen signifikant niedriger als zu Versuchsbeginn.

Bezogen auf den Wert nach 180min Ischämie (vor Reperfusionsbeginn) kam es in allen Gruppen bis auf Versuchsgruppe I+C1INH am Versuchsende zu signifikanten Abnahmen des MFI. In Gruppe I+C1INH zeigte sich eine signifikante Abnahme des MFI nach 90min Reperfusion, aber nicht nach 180min Reperfusion (Versuchsende).

Die MFI nach 180min Reperfusion (Versuchsende) in Gruppe I+C1INH betrug $44,9 \pm 5,5$ und war damit signifikant höher als die MFI in der Kontrollgruppe K+C1INH ($28,9 \pm 4,9$). Der Unterschied zur MFI der Gruppe I ($36,5 \pm 6,4$) war dagegen nicht signifikant.

Die Veränderungen des Anteils CD62L positiver PMN sind in Abb. 14 graphisch dargestellt. Im Gegensatz zu den mit C1-INH behandelten Gruppen nahm in den Gruppen K und I der Anteil CD62L positiver PMN im Laufe des Versuches ab. In der Kontrollgruppe K waren nach 180min Reperfusion ($75,8 \pm 8,0\%$) signifikant weniger Granulozyten CD62L positiv als am Anfang des Versuches ($93,3 \pm 2,5\%$). Eine signifikante Abnahme der Anzahl der CD62L positiven PMN war in Gruppe I nach 90min Reperfusion ($82,5 \pm 3,0\%$ vs. $91,2 \pm 1,2\%$ am Versuchsanfang, $p=0,016$) zu verzeichnen. Dagegen kam es in Gruppe I+C1INH zu keinem Abfall der CD62L positiven PMN.

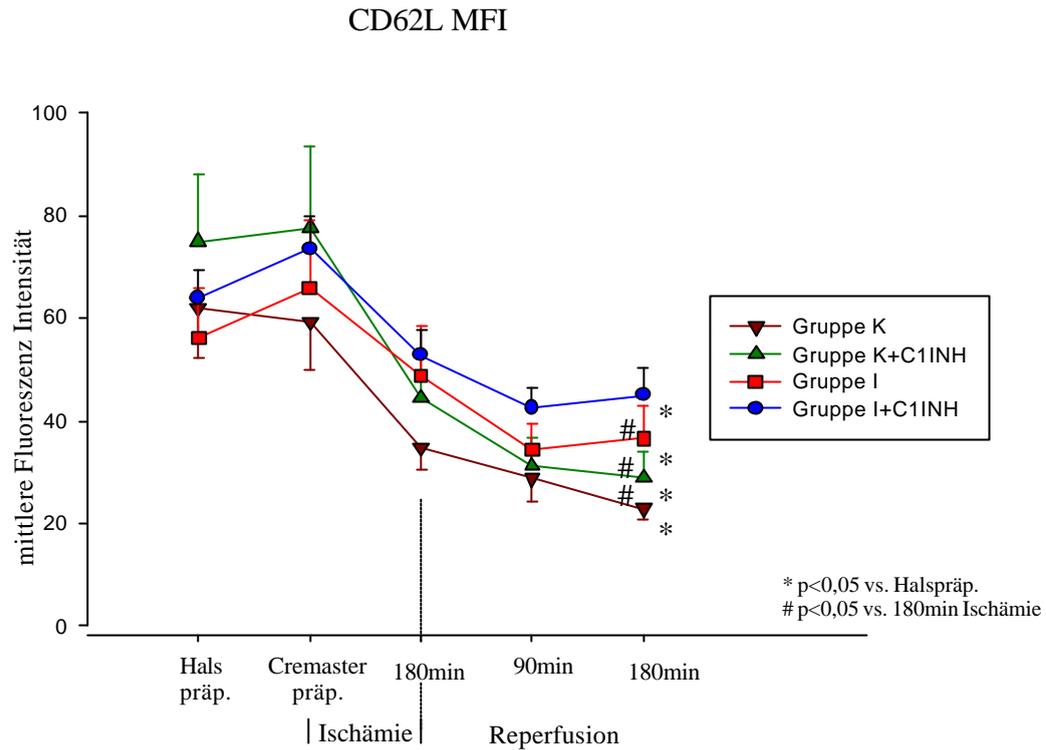


Abb.13 Veränderungen der mittleren Fluoreszenz Intensität (MFI) während Präparation, Ischämie und Reperfusion. In allen Versuchsgruppen kam es zu einer Abnahme der MFI. Innerhalb der Reperusionsphase kam es am Reperfusionsende lediglich in der C1-INH behandelten Ischämie-Gruppe (C1-INH) zu keinem signifikanten Abfall der MFI von CD62L.

Der Abfall der CD62L positiven PMN in Gruppe K+C1INH ($77,2 \pm 7,0\%$ nach 180min Reperfusion vs. $92,9 \pm 2,5\%$ am Versuchsanfang) war statistisch nicht signifikant.

In der unbehandelten Ischämiegruppe I waren zu den Zeitpunkten 90min Reperfusion (Gruppe I: $82,5 \pm 3,0\%$ vs. Gruppe I+C1INH: $93,6 \pm 1,0\%$; $p=0,005$) und 180min Reperfusion (Gruppe I: $80,2 \pm 4,6\%$ vs. Gruppe I+C1INH: $93,8 \pm 1,3\%$; $p=0,025$) signifikant weniger Granulozyten CD62L positiv als in der mit C1-INH behandelten Ischämiegruppe I+C1INH. (Abb.14).

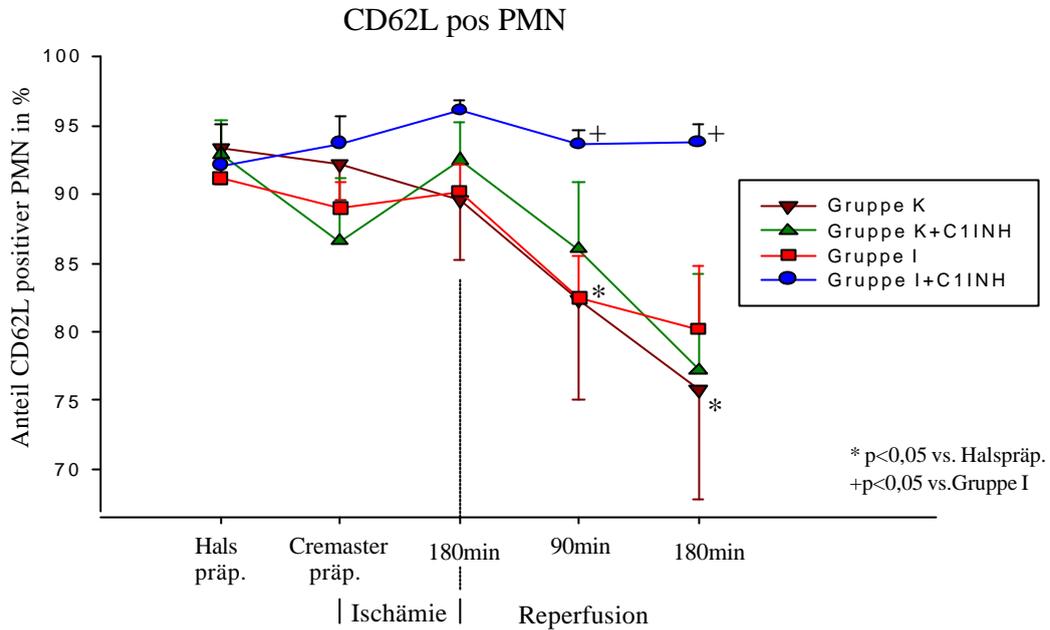


Abb.14 Veränderungen des prozentualen Anteils CD62L positiver PMN. In der Ischämie- und Kontrollgruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme CD62L positiver PMN, die in den mit C1-INH behandelten Gruppen nicht zu beobachten war. Der Unterschied zwischen der unbehandelten und der mit C1-INH behandelten Ischämiegruppe in der Reperfusion war signifikant.

Beim Betrachten der in Abb. 15 graphisch dargestellten Veränderungen während der Reperusionsphase (ausgehend von dem Wert nach 180min Ischämie gleich 100%) zeigt sich in allen Gruppen außer der mit C1-INH behandelten Ischämie-Gruppe I+C1INH eine signifikante Abnahme des Anteils der CD62L positiven PMN. In der Ischämie-Gruppe I gingen die Werte nach 90min Reperfusion auf $92,3 \pm 2,8\%$ ($p=0,019$) bzw. nach 180min Reperfusion auf $88,3 \pm 3,6\%$ ($p=0,009$) zurück. In Gruppe I+C1INH hingegen waren nach 90min Reperfusion $97,6 \pm 1,0\%$ bzw. nach 180min Reperfusion $97,9 \pm 1,7\%$ PMN CD62L positiv.

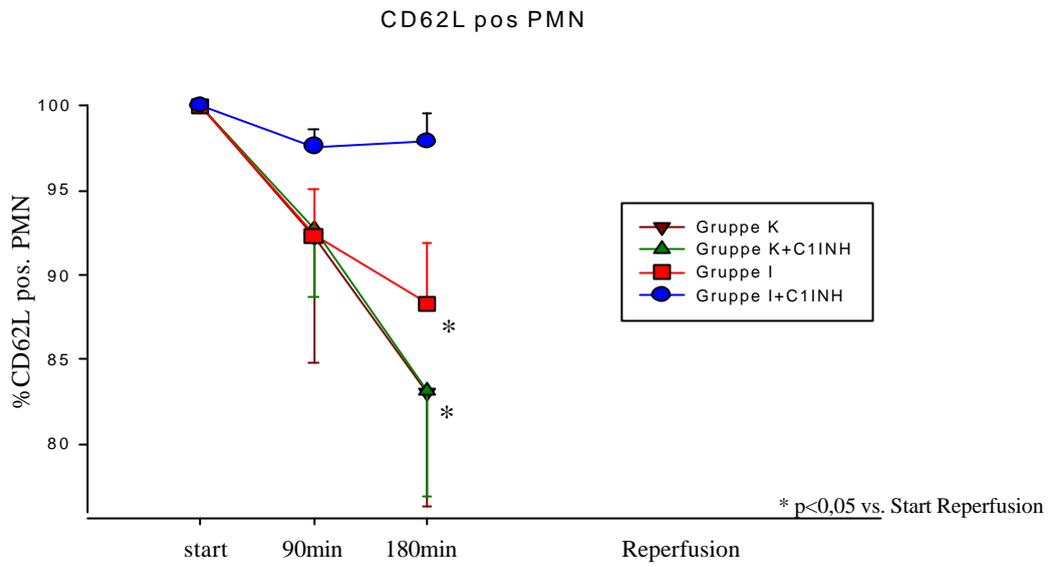


Abb.15 Prozentuale Veränderungen des Anteils CD62L positiver PMN in der Reperfusion. In allen Gruppen außer der mit C1-INH behandelten Ischämie-Gruppe (I+C1INH) nahm die Anzahl CD62L positiver PMN in der Reperusionsphase ab. In der Gruppe I+C1INH wurden keine Veränderungen beobachtet.

CD11b

In Abb. 16 werden die Veränderungen CD11b positiver PMN graphisch dargestellt. Zu Beginn des Versuches waren zwischen 83,0% und 91,4% der neutrophilen Granulozyten CD11b positiv. In allen Gruppen außer der Gruppe K+C1INH nahm der Anteil CD11b positiver PMN im Versuchsverlauf leicht zu. Die Veränderungen in Gruppe K+C1INH waren nicht signifikant.

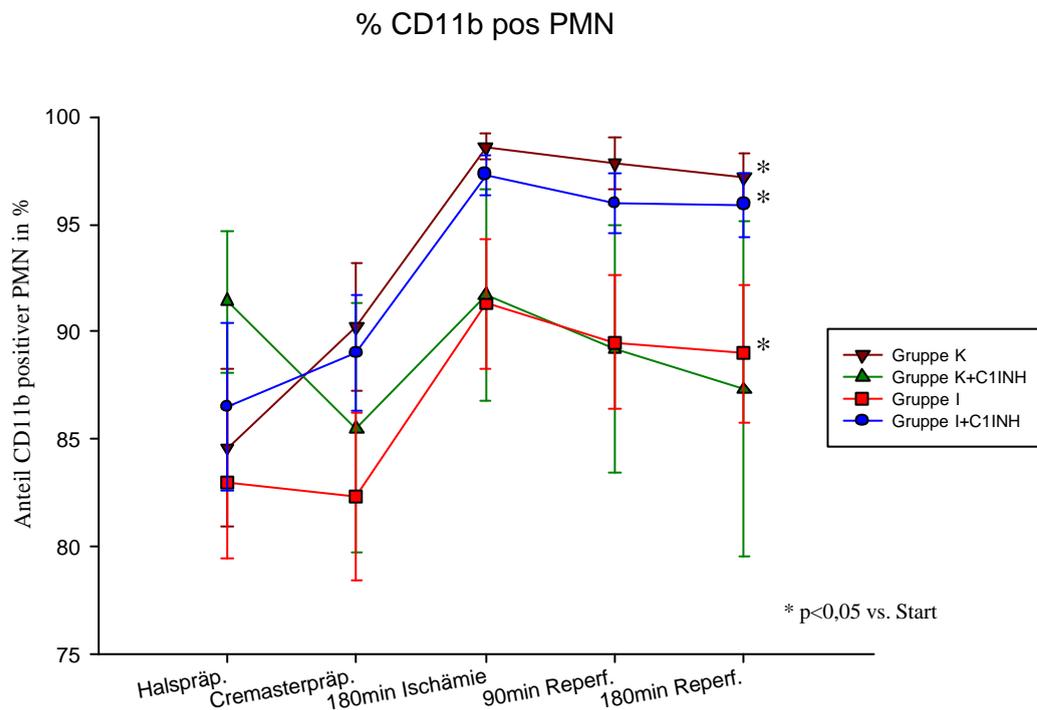


Abb.16 Verlauf des prozentualen Anteils CD11b positiver PMN. Es kam in allen Versuchsgruppen außer der behandelten Kontrollgruppe K+C1INH zu einer signifikanten Zunahme der Zahl CD11b positiver PMN. In der Gruppe K+C1INH wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet.

Die mittlere Fluoreszenz Intensität (MFI), ein Maß für die Expression von CD11b, nahm zu Versuchsbeginn Werte zwischen 48,2 bis 61,4 AU (arbiträre Einheiten) an. Der weitere Verlauf der MFI für CD11b Expression auf PMN ist in Abb. 17 graphisch festgehalten.

Die MFI zeigte in allen Gruppen nur geringe Veränderungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchsgruppen bestand nicht.

In allen Gruppen kam es zu einer signifikanten Abnahme der MFI nach der Präparation des M.cremaster. Im weiteren Verlauf des Versuches stiegen die Werte wieder an, jedoch kam es in keiner Gruppe zu signifikanten Veränderungen bezogen auf den Ausgangswert.

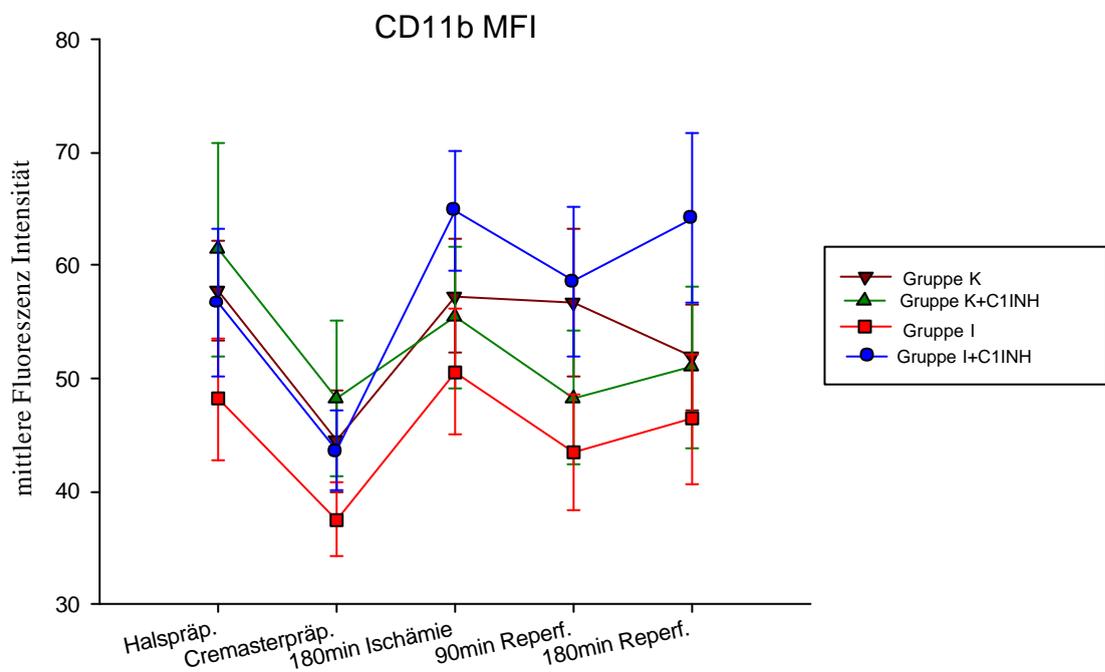


Abb.17 Veränderungen der mittleren Fluoreszenz Intensität (MFI) während des Versuchsablaufes. Lediglich nach Präparation des M.Cremaster kam es in allen Gruppen zu einem signifikanten Abfall der CD11b Expression. Während der folgenden Ischämie kam es dann zu einer Zunahme des MFI auf das Niveau der Ausgangswerte. In allen Versuchsgruppen kam es während der Reperfusion zu keinen weiteren Veränderungen.

Interleukin 6

Zu Versuchsbeginn war in 98% der Fälle kein Interleukin 6 nachweisbar. Versuchstiere mit anfänglichen IL-6 Konzentrationen von über 5pg/ml wurden vom Versuch ausgeschlossen.

Der stärkste Anstieg der Interleukin 6 Konzentration war in der Ischämie-Gruppe (Gruppe I) nachweisbar (Abb.18.1). Bezogen auf die IL-6 Konzentration am Versuchsbeginn ($0,4 \pm 0,4\text{pg/ml}$) war der IL-6 Anstieg nach 90min Reperfusion ($34,1 \pm 22,4\text{pg/ml}$, $p= 0,043$) sowie nach 180min Reperfusion ($71,2 \pm 39,7\text{pg/ml}$, $p= 0,018$) signifikant. Ähnliche Veränderungen waren in der Gruppe I+C1INH zu beobachten. Auch hier war der Anstieg des IL-6 nach 90min Reperfusion ($15,1 \pm 7,4$, $p=0,028$) sowie 180min Reperfusion ($58,0 \pm 18,3\text{pg/m}$, $p=0,012$) signifikant. In der Kontrollgruppe K war lediglich am Versuchsende ($20,4 \pm 12,9\text{pg/ml}$, $p=0,043$) ein signifikanter Anstieg zu erkennen, der aber in der Kontrollgruppe mit C1-INH-Applikation (Gruppe K+C1INH) nicht nachzuweisen war.

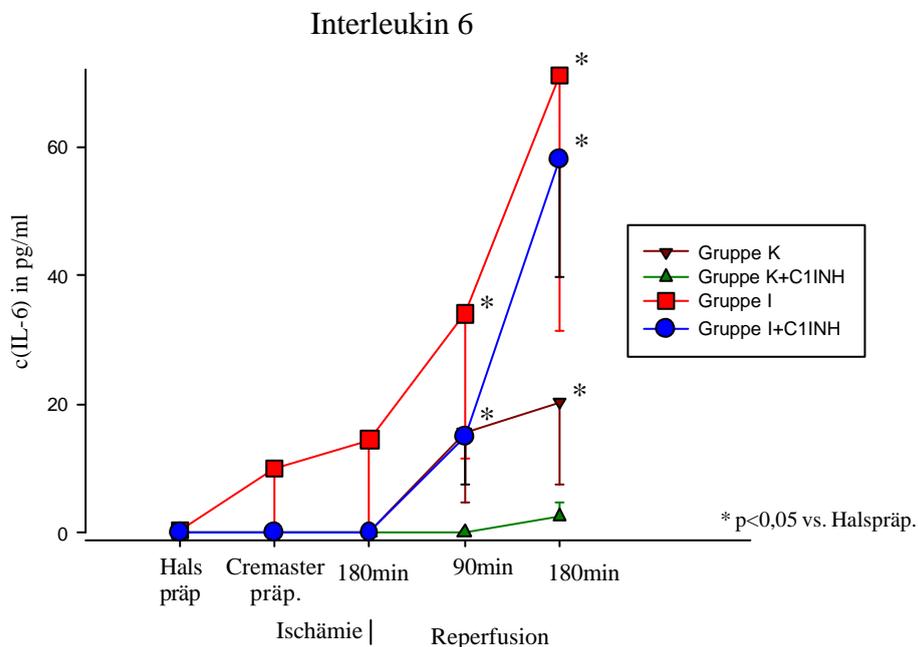


Abb. 18.1 Verlauf der Konzentration von Interleukin 6 während des Versuches. In allen Gruppen war zum Ausgangszeitpunkt kein Interleukin 6 nachweisbar. In den beiden Ischämie-Gruppen (I, I+C1INH) kam es zu einem signifikanten Anstieg bereits nach 90minütiger Ischämiezeit. In der unbehandelten Kontrollgruppe K wurde ein signifikanter Anstieg der IL-6 Konzentrationen erst am Versuchsende beobachtet. In der mit C1-INH behandelten Kontrollgruppe K+C1INH kam es zu keinen Veränderungen.

Blutströmungsgeschwindigkeiten

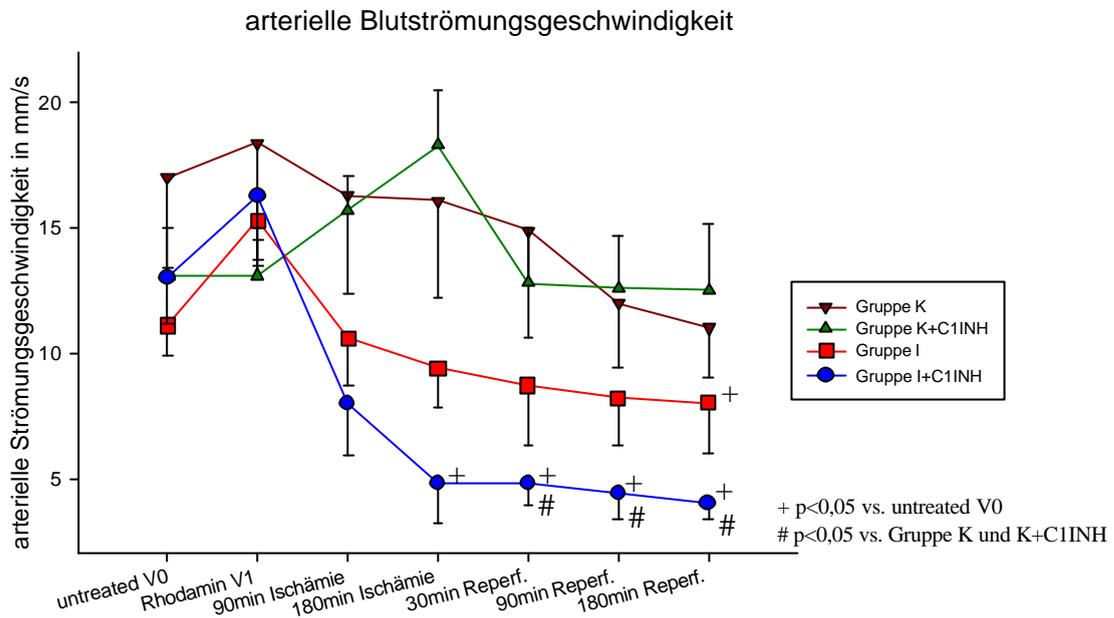


Abb.19 Durchschnittliche arterielle Strömungsgeschwindigkeiten im Versuchsverlauf. Während in den Kontrollgruppen (K und K+C1INH) keine signifikanten Veränderungen auftraten, kam es in den Ischämie-Gruppen (I und I+C1INH) zu einer Abnahme der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit. Diese Abnahme ist hauptsächlich bereits in der Ischämiephase aufgetreten. Während der Reperfusionphase kam es zu keinen weiteren signifikanten Veränderungen.

Die arteriellen Blutströmungsgeschwindigkeiten während der ersten intravitalmikroskopischen Aufnahme nach der Präparation des Musculus cremaster betragen, wie in Abb. 19 erkennbar, durchschnittlich 11,1 bis 17,0 mm/s und stiegen nach Gabe von 0,1ml Rhodamin weiter an.

Im weiteren Verlauf kam es in den Kontrollgruppen nur zu geringen Veränderungen. Diese Veränderungen waren auch am Versuchsende verglichen mit dem Anfangswert nicht signifikant.

In den Ischämie-Gruppen I und I+C1INH zeigte sich bereits in der Ischämie-Phase eine signifikante Abnahme der Blutströmungsgeschwindigkeiten in den Arteriolen.

In der Versuchsgruppe I wurden nach 180min Ischämie arterielle Blutströmungsgeschwindigkeiten von $9,4 \pm 1,6$ mm/s gemessen. Diese Senkung war gegenüber dem prä-ischämischen Niveau ($15,3 \pm 1,8$ mm/s) signifikant ($p=0,028$).

Die Strömungsgeschwindigkeiten in den Arteriolen der Gruppe I+C1INH betragen nach 180min Ischämie $4,8 \pm 1,6$ mm/s und waren damit auch signifikant ($p=0,018$).

gegenüber dem prä-ischämischen Wert nach Rhodamin-Gabe ($16,3 \pm 2,6\text{mm/s}$) gesunken.

Weder in der Gruppe I noch in der Gruppe I+C1INH kam es zu weiteren signifikanten Veränderungen während der Reperfusionphase.

Zwischen den arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten in den Gruppen I und I+C1INH bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede.

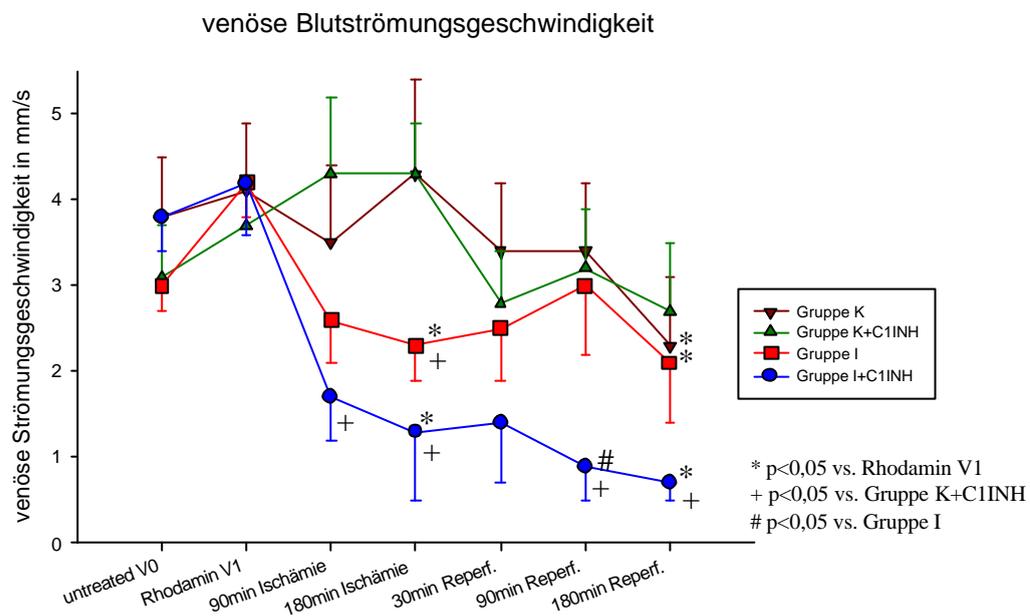


Abb.20 Verlauf der mittleren venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten. Die venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten nahmen in allen Gruppen ab (in Gruppe K+C1INH n.s.). Hierbei war die Abnahme in den Ischämie-Gruppen (I und I+C1INH) zeitweise signifikant größer als in den Kontrollgruppen (Zeitpunkt 180min Ischämie). Während die Abnahme der mittleren venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten in den Kontrollgruppen weitestgehend kontinuierlich war, kam es in den beiden Ischämiegruppen zur größten Abnahme während der Ischämiezeit.

Die venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten der beobachteten Venolen, die durchschnittlich einen Durchmesser von $54,8 \pm 1,7\mu\text{m}$ hatten, betrugen bei der ersten intravitalmikroskopischen Aufnahme nach Cremasterpräparation zwischen $3,0\text{mm/s}$ und $3,8\text{mm/s}$.

In der Gruppe K kam es nur zu geringen Veränderungen im weiteren Versuchsverlauf (Abb.20). Am Versuchsende nach 180min Reperfusion war die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeiten bezogen auf den Wert nach Rhodamin-

Gabe statistisch signifikant ($p=0,038$). Die venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten in der zweiten Kontrollgruppe K+C1INH, die während des Versuches geringe Änderungen aufzeigte, waren am Versuchsende gegenüber dem Ausgangswert nahezu unverändert.

Ähnlich wie bei den Veränderungen der arteriellen Blutströmungsgeschwindigkeiten nahmen die Werte der venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten in den Gruppen mit Ischämie-Einwirkung I und I+C1INH bereits in der Ischämiephase signifikant ab.

In der Gruppe I sank die mittlere Blutströmungsgeschwindigkeit nach 180min Ischämie auf $2,3 \pm 0,4$ mm/s ab. Diese Abnahme war gegenüber dem prä-ischämischen Wert von $4,2 \pm 0,4$ mm/s statistisch signifikant ($p=0,022$).

In der Gruppe I+C1INH betrug die mittlere venöse Blutströmungsgeschwindigkeit nach 180min Ischämie $1,3 \pm 0,8$ mm/s und war damit signifikant ($p=0,018$) geringer als der prä-ischämische Ausgangswert nach Rhodamin-Gabe von $4,2 \pm 0,6$ mm/s.

Weder in Gruppe I noch Gruppe I+C1INH kam es während der Reperfusionphase zu weiteren signifikanten Veränderungen der venösen Strömungsgeschwindigkeiten. Am Versuchsende lagen die Werte der venösen Blutströmungsgeschwindigkeiten in beiden Ischämiegruppen immer noch signifikant unter denen der Ausgangswerte direkt vor Beginn der Ischämie-Zeit.

Der graphisch sichtbare Unterschied zwischen den Gruppen I und I+C1INH ist lediglich zum Zeitpunkt 90min Reperfusion statistisch signifikant ($3,0 \pm 0,8$ mm/s in Gruppe I vs. $0,9 \pm 0,4$ in Gruppe I+C1INH, $p=0,012$).

In der Phase, in der die Ratten der dreistündigen Ischämie ausgesetzt waren, waren die Werte der venösen Strömungsgeschwindigkeiten in den Ischämiegruppen signifikant kleiner als in den Kontrollgruppen.

Gefäßdurchmesser

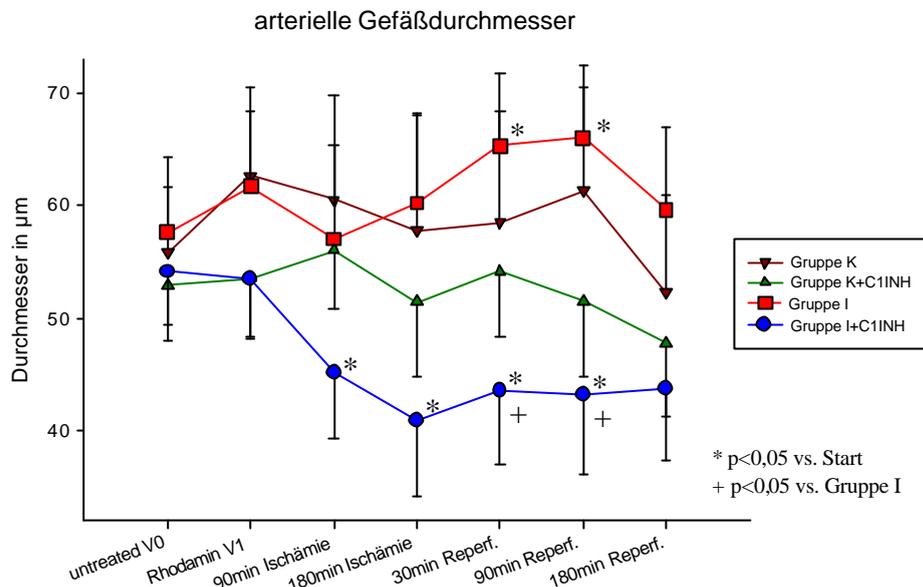


Abb.21 Veränderungen der arteriellen Gefäßdurchmesser im Versuchsverlauf. In der behandelten Ischämiegruppe (I+C1INH) nahm der arterioläre Gefäßdurchmesser signifikant ab. Dagegen kam es in der unbehandelten Ischämiegruppe zu einer Zunahme der Gefäßdurchmesser.

Der durchschnittliche Durchmesser der untersuchten Arteriolen, wie in Abb. 21 erkennbar, streute zu Beginn zwischen $52,9\mu\text{m}$ und $57,6\mu\text{m}$.

In den beiden Kontrollgruppen K und K+C1INH ergaben sich während des Versuches keine signifikanten Änderungen des arteriolären Durchmessers (Abb.21).

In der Ischämiegruppe I kam es zu einem signifikanten Anstieg gegenüber dem Anfangsniveau von $57,6 \pm 6,7\mu\text{m}$ nach 30min ($65,3 \pm 6,5\mu\text{m}$, $p=0,007$) sowie 90min ($66,0 \pm 6,5\mu\text{m}$, $p=0,009$) Reperfusion.

Dagegen kam es in der Gruppe I+C1INH zu einer Abnahme des arteriellen Gefäßdurchmessers. Bereits während der Ischämiephase zeigte sich eine signifikante Verringerung des Durchmessers, der während der nachfolgenden Reperfusion keine weiteren Änderungen mehr zeigte. Die Durchmesser der Arteriolen waren zu den Zeitpunkten 30min Reperfusion ($43,6 \pm 6,6\mu\text{m}$, $p=0,013$) und 90min Reperfusion ($43,2 \pm 7,1\mu\text{m}$, $p=0,028$) signifikant kleiner als die Durchmesser am Versuchsbeginn. An diesen beiden Zeitpunkten der Reperfusion waren die Durchmesser der Arteriolen in der mit C1-INH behandelten Ischämiegruppe I+C1INH signifikant kleiner ($p=0,029$) als die Arterioldurchmesser in der unbehandelten Ischämiegruppe I.

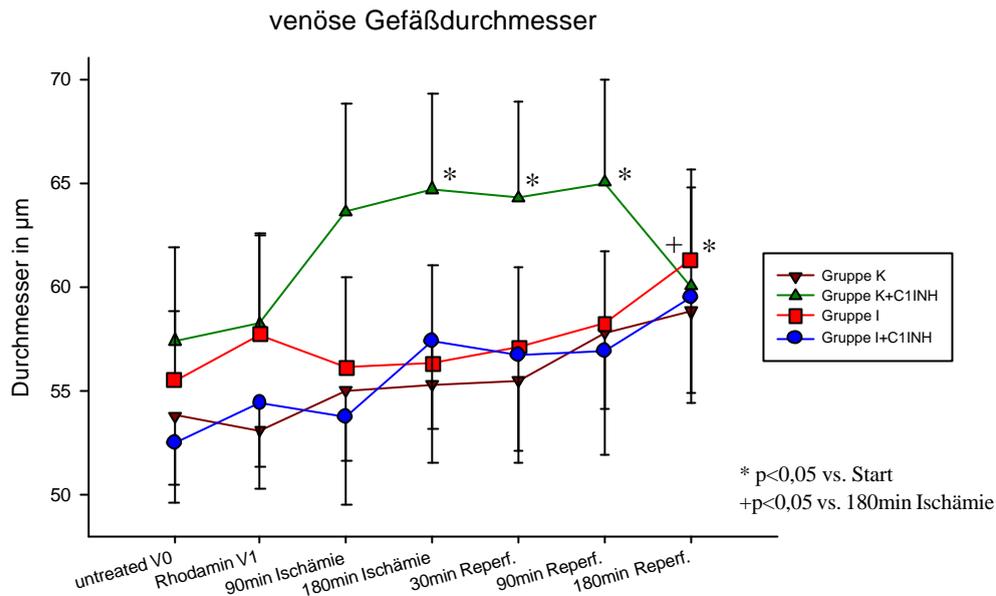


Abb.22 Veränderungen der venulären Gefäßdurchmesser im Versuchsverlauf. In allen Gruppen konnte eine Zunahme der venulären Durchmesser beobachtet werden, die jedoch nur in der unbehandelten Ischämie-Gruppe I am Versuchsende signifikant war.

Bei der ersten intravitalmikroskopischen Aufnahme betrug der Durchmesser der untersuchten Venolen, wie in Abb. 22 graphisch abgebildet, durchschnittlich $52,5\mu\text{m}$ bis $57,4\mu\text{m}$.

In der Kontrollgruppe K kam es im weiteren Versuchsverlauf zu keinen signifikanten Veränderungen. Dagegen kam es in der zweiten Kontrollgruppe K+C1INH im Versuchsverlauf zu einer zwischenzeitlichen Zunahme des venulären Durchmessers. Am Versuchsende war der venuläre Durchmesser jedoch nahezu unverändert verglichen mit dem Ausgangsniveau zu Versuchsbeginn.

Die Durchmesser der Venolen in der Gruppe I nahmen im Verlauf der Reperfusion zu. Am Versuchsende nach 180min Reperfusion ($61,3 \pm 4,3\mu\text{m}$) kam es zu einem signifikanten Anstieg gegenüber dem Versuchsanfangswert ($55,5 \pm 3,3\mu\text{m}$, $p=0,037$) sowie zu einem signifikanten Anstieg in der Reperfusion gegenüber dem prä-Reperfusionswert zum Zeitpunkt 180min Ischämie ($56,3 \pm 4,7\mu\text{m}$, $p=0,006$).

In Gruppe I+C1INH kam es im Versuchsverlauf nur zu geringen Änderungen des Venolendurchmessers. In der Reperfusion wurden in dieser Gruppe keine signifikanten Änderungen mehr beobachtet.

Mittlerer arterieller Blutdruck

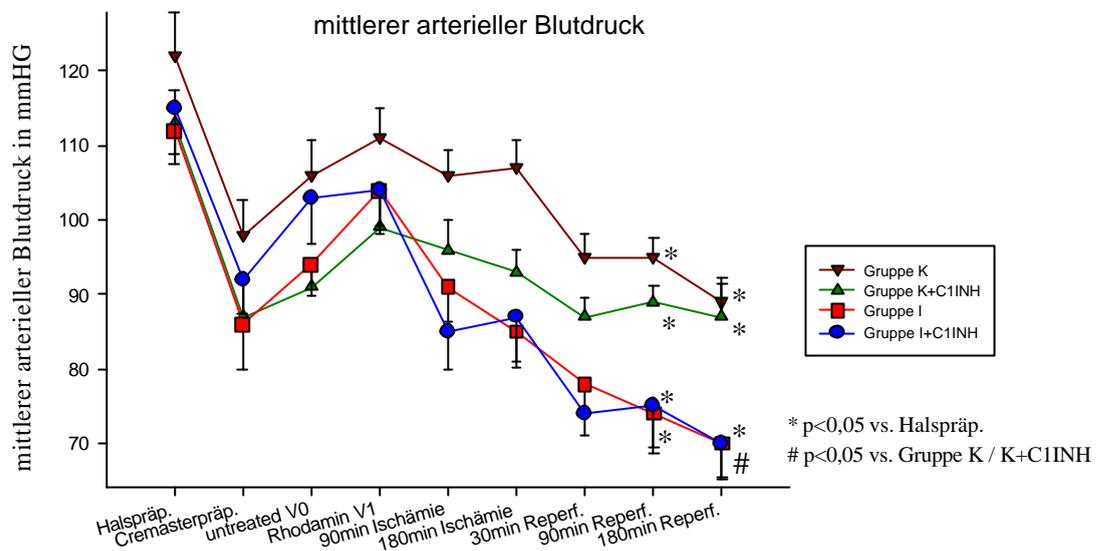


Abb.23 Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks im Versuchsverlauf. Der mittlere arterielle Blutdruck nahm in allen Versuchen ab. Initial kam es bereits zu einem Blutdruckabfall während der Präparation des M.cremaster. In den Ischämie-Gruppen I und I+C1INH war der Blutdruckabfall in der Reperfusion signifikant größer als in den Kontrollgruppen.

Der durchschnittliche mittlere arterielle Blutdruck nach der Halspräparation betrug 112mmHg bis 122mmHg. Nach der Präparation des Musculus cremaster nahm der Blutdruck in allen Gruppen zunächst signifikant ab. Diese Veränderungen sind in Abb. 23 graphisch dargestellt.

In allen Versuchsgruppen nahm der mittlere arterielle Blutdruck im Versuchsverlauf weiter ab. Das Ausmaß dieser Blutdruckabnahme war jedoch unterschiedlich groß.

Im Unterschied zu den Kontrollgruppen kam es in den Ischämiegruppen I und I+C1INH bereits in der Ischämiephase zu einer signifikanten Abnahme des Blutdrucks. In der Reperusionsphase nahm der arterielle Blutdruck weiter signifikant ab. Am Versuchsende nach 180min Reperfusion wurde in Gruppe I ein Blutdruck von $70 \pm 4,6$ mmHg (vs. $85 \pm 4,7$ mmHg nach 180min Ischämie, $p=0,003$), in Gruppe I+C1INH ein Blutdruck von $70 \pm 4,9$ mmHg (vs. $87 \pm 5,9$ mmHg nach 180min Ischämie, $p=0,011$) gemessen.

Die Blutdruckwerte in den Ischämiegruppen am Ende der Reperfusion waren signifikant niedriger als die Werte in den Kontroll-Gruppen K und K+C1INH zum gleichen Zeitpunkt.

Herzfrequenz

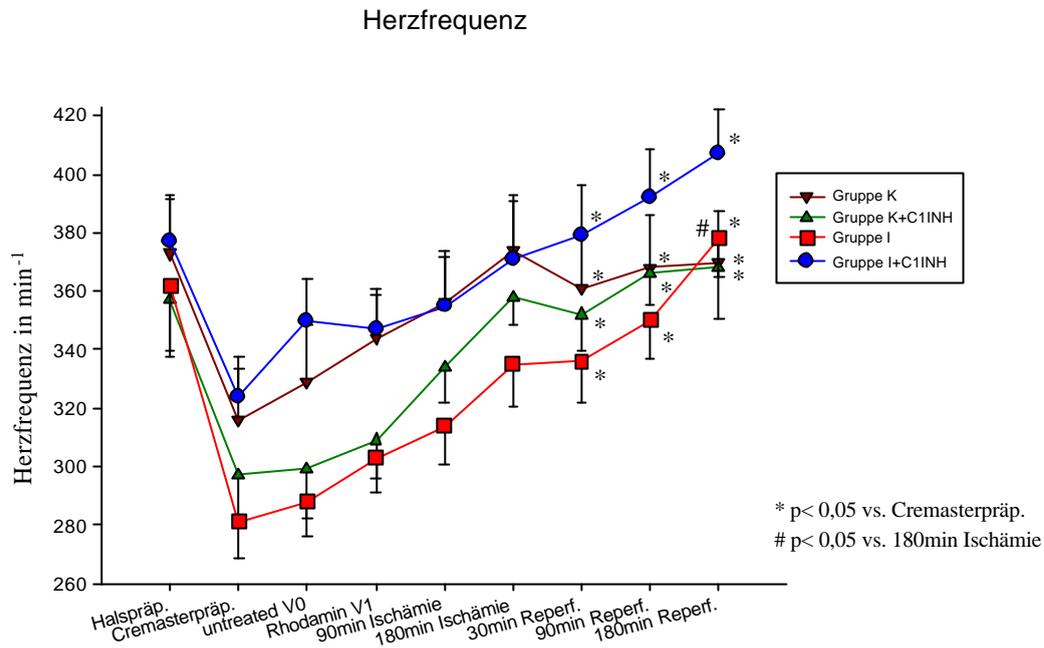


Abb.24 Veränderungen der Herzfrequenz im Versuchsverlauf. Nach initialer Abnahme der Herzfrequenz nach Präparation des M.cremaster nahm die Herzfrequenz in allen Versuchsgruppen signifikant zu.

Die durchschnittliche Herzfrequenz der Versuchstiere betrug unmittelbar nach Halspräparation und Einführung des Drucksensors in die A. carotis 357min^{-1} bis 377min^{-1} . Zwischen den Versuchsgruppen bestand zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied.

Wie in Abb. 24 graphisch dargestellt, fiel die Herzfrequenz in allen Gruppen nach der Präparation des M.cremaster signifikant ab und stieg im Laufe des weiteren Versuches wieder signifikant an.

Während der Reperfusion kam es ausgehend vom Wert nach 180min Ischämie in den beiden Kontrollgruppen K und K+C1INH zu keinen Veränderungen. In der Ischämiegruppe I nahm die Herzfrequenz während der Reperfusion signifikant zu und stieg von $335 \pm 48\text{min}^{-1}$ auf $378 \pm 43\text{min}^{-1}$ nach 180min Reperfusion an ($p=0,006$). In der mit C1INH behandelten Ischämiegruppe I+C1INH wurde dagegen keine signifikante Zunahme der Herzfrequenz beobachtet.

Hämatokrit

Nach der ersten Blutabnahme betrug der Hämatokrit (Hk) der Versuchstiere durchschnittlich zwischen 45,9% und 49,2%. Bis zum Ende des Versuchs nahm er in allen Gruppen signifikant ab. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Die Hämatokrit-Daten in den jeweiligen Versuchsgruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

	Gruppe K	Gruppe K+C1INH	Gruppe I	Gruppe I+C1INH
Hk Versuchsbeginn	45,9±0,64%	47,2±1,45%	46,2±0,84%	49,2±1,33%
Hk Versuchende	36,5±1,18%	31,0±4,06%	36,3±1,55%	36,4±1,30%

Leukozytenzahlen

Am Versuchsanfang wurden pro μl Rattenblut durchschnittlich 9,40 bis $11,6 \times 10^3$ Leukozyten (WBC) gezählt. Es kam zu keinen signifikanten Änderungen der Leukozytenzahlen. Die Werte der Leukozytenzählungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

	Gruppe K	Gruppe K+C1INH	Gruppe I	Gruppe I+C1INH
WBC Versuchsbeginn	10,2±0,96	11,6±1,03	9,40±0,70	11,4±1,11
WBC Versuchende	11,9±1,90	9,33±0,90	9,39±0,86	12,6±1,06

Angaben in Tausend pro μl Rattenblut

Wertetabellen

	Gruppe K				Gruppe K+C1 INH			
	Kontrolle	180 min Ischämie	90 min Reperfusion	180min Reperfusion	Kontrolle	180 min Ischämie	90 min Reperfusion	180 min Reperfusion
MAP (mmHg)	122±5,8	107±3,7	95±2,7	88±3,3	113±4,5	93±3,1	89±2,1	87±4,4
HF (bpm)	373±19	374±19	368±18	370±17	357±20	358±10	366±11	368±17
aDm (µm)	55,8±5,7	57,8±10,4	61,3±9,1	52,3±8,6	52,9±5,0	51,4±6,6	51,6±6,7	47,8±6,5
vDm (µm)	53,8±3,3	55,3±3,8	57,8±3,7	58,8±3,9	57,4±4,5	64,7±4,5	65,0±5,0	60,0±4,8
aBSG (mm/s)	17,0±3,6	16,1±3,9	12,0±2,6	11,0±2,0	13,1±1,9	18,3±2,2	12,6±2,1	12,5±2,7
vBSG (mm/s)	3,7±0,7	4,2±1,0	3,4±0,8	2,3±0,7	3,1±0,6	4,2±0,6	3,2±0,7	2,7±0,8

	Gruppe I				Gruppe I+C1 INH			
	Kontrolle	180 min Ischämie	90 min Reperfusion	180min Reperfusion	Kontrolle	180 min Ischämie	90 min Reperfusion	180 min Reperfusion
MAP (mmHg)	112±4,4	85±4,7	74±4,5	70±4,5	115±6,1	87±5,9	75±6,2	70±4,9
HF (bpm)	362±22	335±15	350±13	378±13	377±16	371±20	392±16	407±16
aDm (µm)	57,6±6,7	60,2±7,8	66,0±6,5	59,6±7,3	54,1±4,7	40,9±6,8	43,2±7,1	43,6±6,3
vDm (µm)	55,6±3,3	56,3±4,6	58,2±3,5	61,3±4,3	52,5±2,9	57,4±4,2	56,9±5,0	59,5±5,1
aBSG (mm/s)	11,1±1,2	9,4±1,6	8,2±1,9	8,0±2,0	13,0±1,8	4,8±1,6	4,4±1,0	4,0±0,6
vBSG (mm/s)	3,0±0,3	2,2±0,4	3,0±0,8	2,1±0,7	3,8±0,4	1,3±0,8	0,9±0,4	0,7±0,2

MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
HF	Herzfrequenz
aDm	arterieller Durchmesser
vDm	venöser Durchmesser
aBSG	arterielle Blutströmungsgeschwindigkeit
vBSG	venöse Blutströmungsgeschwindigkeit