

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATUR.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 BLUTVERSORGUNG DES GEHIRNS.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 DER SCHLAGANFALL.....</b>	<b>3</b>
2.2.1 Epidemiologie.....	3
2.2.2 Ätiologie.....	4
2.2.2.1 Ätiologie des hämodynamischen Schlaganfalls .....	5
2.2.3 Pathophysiologie.....	6
2.2.4 Tiermodelle zur Erzeugung einer zerebralen Ischämie.....	9
2.2.5 Therapie des Schlaganfalls .....	11
<b>2.3 FORMEN DES GEFÄßWACHSTUMS.....</b>	<b>11</b>
2.3.1 Vaskulogenese .....	11
2.3.2 Angiogenese .....	11
2.3.3 Arteriogenese.....	12
2.3.3.1 Arteriogenese im Gehirn .....	14
2.3.3.2 Therapeutisch akzelerierte Arteriogenese .....	14
<b>2.4 GRANULOZYTEN-MAKROPHAGEN KOLONIE-STIMULIERENDER-FAKTOR.....</b>	<b>16</b>
<b>3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 ZIELSETZUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
3.2.1 Versuchstiere .....	18
3.2.1.1 <i>Haltungsbedingungen</i> .....	18
3.2.1.2 <i>Tierversuchsgenehmigung</i> .....	18
3.2.1.3 <i>Tiergruppeneinteilung</i> .....	19
3.2.1.4 <i>Randomisierung</i> .....	19
3.2.2 Tierexperimentelle Operationen .....	19
3.2.2.1 <i>Zeitlicher Ablauf</i> .....	20
3.2.2.2 <i>Narkose</i> .....	20
3.2.2.3 <i>Blutflussmessung mittels Laser-Doppler</i> .....	21
3.2.2.4 <i>Drei-Gefäß-Okklusion</i> .....	21
3.2.2.5 <i>Hypovolämische Hypotension</i> .....	23
3.2.2.6 <i>Funnel-freezing</i> .....	23
3.2.3 Histopathologische Aufarbeitung .....	24
3.2.3.1 <i>Hirnentnahme am tiefgefrorenem Tier</i> .....	24
3.2.3.2 <i>Schneiden der Hirne im Kryostaten</i> .....	24
3.2.3.3 <i>Hämatoxylin-Eosin Färbung</i> .....	24
3.2.4 ATP-Messung.....	25
3.2.4.1 <i>ATP-Biolumineszenz</i> .....	25
3.2.4.1 <i>Fluorometrische Bestimmung des ATP-Gehalts</i> .....	26
3.2.5 Autoradiographische Messung der regionalen Hirndurchblutung.....	27
<b>3.3 DATENVERARBEITUNG UND AUSWERTUNG .....</b>	<b>28</b>
3.3.1 Ausschlusskriterien .....	28
3.3.2 Auswertung der ATP-Messungen.....	29
3.3.2.1 <i>Bestimmung des Infarktvolumens</i> .....	29
3.3.2.2 <i>Regionale ATP-Verluste</i> .....	29
3.3.3 Auswertung der CBF-Messungen.....	29
3.3.3.1 <i>Regionale CBF-Messungen</i> .....	29

3.3.4 Schematische Darstellung der Infarkthäufigkeit.....	29
3.3.5 Statistische Auswertung .....	30
<b>3.4 LABORAUSSTATTUNG UND VERBRAUCHSMATERIALIEN .....</b>	<b>30</b>
3.4.1 Laborausstattung .....	30
3.4.2 Laborchemikalien .....	31
3.4.3 Radiochemikalien .....	31
3.4.4 Medikamente .....	31
3.4.5 Verbrauchsmaterialien .....	31
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1 ETABLIERUNGSSTUDIE .....</b>	<b>33</b>
4.1.1 Drei-Gefäß-Okklusion.....	33
4.1.2 Einfluss der spontanen Arteriogenese.....	33
4.1.2.1 Einfluss der Hypotension auf die Blutparameter.....	34
4.1.2.2 Messwerte während der Hypotension .....	34
4.1.2.3 Regionale ATP-Messung .....	35
4.1.3 Vergleich einer fünfzehnminütigen Hypotension von 50 bis 20 mmHg .....	36
4.1.3.1 Einfluss der Hypotensionstiefe auf die Blutparameter.....	36
4.1.3.2 Messwerte während der Hypotension .....	36
4.1.3.3 Regionale ATP-Messung .....	39
4.1.4 Einfluss der Hypotensionsdauer .....	39
4.1.4.1 Einfluss der Hypotensionsdauer auf die Blutparameter .....	39
4.1.4.2 Messwerte während der Hypotension .....	40
4.1.4.3 Regionale ATP-Messung .....	40
<b>4.2 BEHANDLUNGSSTUDIE .....</b>	<b>42</b>
4.2.1 Drei-Gefäß-Okklusion.....	42
4.2.2 Einfluss der durch GM-CSF akzelerierten Arteriogenese auf einen hämodynamischen Infarkt.....	42
4.2.2.1 Einfluss der Hypotension auf die Blutparameter.....	42
4.2.2.2 Messwerte während der Hypotension .....	43
4.2.2.3 Regionale ATP-Messung .....	43
4.2.2.5 Autoradiographische CBF-Messung .....	48
4.2.2.5 Histologische Färbung .....	50
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>5.1 REPRODUZIERBARKEIT DER DREI-GEFÄß-OKKLUSION .....</b>	<b>52</b>
<b>5.2 ENTWICKLUNG EINES MODELLS ZUR ERZEUGUNG EINES HÄMODYNAMISCHEN SCHLAGANFALLS .....</b>	<b>53</b>
5.2.1 Einfluss der spontanen Arteriogenese.....	53
5.2.2 Veränderung der Blutparameter durch Hypotension .....	54
5.2.3 Einfluss der Hypotensionsdauer .....	55
5.2.4 Durchführbarkeit des Modells .....	55
<b>5.3 EINFLUSS DER DURCH GM-CSF AKZELERierten ARTERIOGENESE AUF EINEN HÄMODYNAMISCHEN SCHLAGANFALL .....</b>	<b>56</b>
5.3.1 Durch GM-CSF akzelerierte Arteriogenese senkt Infarktgröße.....	57
5.3.2 Ursache für erhöhte Empfindlichkeit des Hippocampus gegenüber Hypotension..	58
<b>5.4 VERGLEICH DER METHODEN ZUR BLUTFLUSSMESSUNG .....</b>	<b>59</b>
<b>5.5 ÜBERTRAGBARKEIT DES MODELLS IN DIE KLINIK .....</b>	<b>60</b>
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>

<b>7 SUMMARY .....</b>	<b>63</b>
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>64</b>
<b>9 DANKSAGUNG .....</b>	<b>85</b>
<b>10 LEBENSLAUF .....</b>	<b>86</b>
<b>11 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG .....</b>	<b>87</b>