

## INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG .....	1
1. Hintergrund .....	1
2. Zielsetzung.....	3
II LITERATURÜBERSICHT .....	5
1. Gasbläschen in der zerebralen Zirkulation .....	5
1.1 „Schädliche“ Gasbläschen: Zerebrale Gasmikroembolisationen .....	5
1.1.1 <i>Definition und Vorkommen</i> .....	5
1.1.1.1 <i>Humanmedizin</i> .....	5
1.1.1.2 <i>Veterinärmedizin</i> .....	6
1.1.2 <i>Pathophysiologie</i> .....	6
1.1.3 <i>Zusammensetzung der Gasbläschen</i> .....	8
1.1.4 <i>Neurologische Symptomatik</i> .....	9
1.1.5 <i>Präventions- und Interventionsmöglichkeiten</i> .....	10
1.1.5.1 <i>Filtersysteme</i> .....	10
1.1.5.2 <i>Ultraschall</i> .....	11
1.1.6 <i>Therapiemöglichkeiten</i> .....	11
1.2 „Nützliche“ Gasbläschen: Echokontrastverstärker .....	13
1.2.1 <i>Kurze Geschichte der Echokontrastverstärkung</i> .....	13
1.2.2 <i>Eigenschaften und Wirkweise der Echokontrastverstärker</i> .....	14
1.2.2.1 <i>Eigenschaften</i> .....	14
1.2.2.2 <i>Wirkweise</i> .....	16
1.2.2.3 <i>Weitere physikalische Effekte</i> .....	17
1.2.3 <i>Einsatz in der Neurologie</i> .....	18
2. Der Schlaganfall .....	19
2.1 Der Schlaganfall des Menschen.....	19
2.2 Der Schlaganfall in der Veterinärmedizin .....	20
2.3 Pathophysiologie des akuten ischämischen Schlaganfalls .....	21
2.3.1 <i>Ischämischer Zelluntergang</i> .....	21
2.3.2 <i>Penumbra</i> .....	23

2.4	Therapiemöglichkeiten thrombotisch-embolischer Gefäßverschlüsse .....	24
2.4.1	<i>Pharmakologische Thrombolyse</i> .....	24
2.5	„No Reflow“-Phänomen.....	25
3.	Therapeutischer Ultraschall beim Schlaganfall (Sonothrombolyse).....	26
3.1	Grundlagen des Ultraschalls .....	26
3.2	Geschichte der Sonothrombolyse .....	27
3.3	Wirkprinzip der Sonothrombolyse .....	27
3.4	Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse.....	28
3.5	Wahl des Ultraschallfrequenzbereiches .....	30
4.	Experimentelle Schlaganfallforschung.....	31
4.1	Tiere in der Schlaganfallforschung .....	31
4.1.1	<i>Rattenstamm- und Geschlechterwahl</i> .....	32
4.2	Schlaganfallmodelle bei der Ratte .....	33
<b>III</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	35
1.	Allgemein .....	35
1.1	Versuchstiere .....	35
1.2	Analgesie und Narkose .....	36
1.3	Intraoperative Überwachung .....	37
1.3.1	<i>Innere Körpertemperatur und Atmung</i> .....	37
1.3.2	<i>Blutdruck und Blutproben</i> .....	37
1.3.3	<i>Blutgasanalyse</i> .....	38
1.4	Laser-Doppler-Messungen des zerebralen Blutflusses.....	38
1.5	Operationstechniken .....	40
1.5.1	<i>Das Fadenmodell</i> .....	40
1.5.1.1	<i>Fadenherstellung</i> .....	40
1.5.1.2	<i>Induktion der Ischämie</i> .....	41
1.5.1.3	<i>Reperfusion</i> .....	45
1.5.2	<i>Das Thrombemboliemodell</i> .....	45
1.5.2.1	<i>Präparation der Thromben</i> .....	45
1.5.2.2	<i>Induktion der Ischämie</i> .....	46
1.5.3	<i>Das Gasbläschenmodell</i> .....	48
1.5.3.1	<i>Erzeugung der Gasbläschen</i> .....	48

1.5.3.2	<i>Einleitung der Gasbläschen in die zerebrale Zirkulation</i>	51
1.6	Ultraschallprotokoll	52
1.6.1	<i>Einstellungen des Gerätes</i>	52
1.6.2	<i>Vorbereitungen für die 60-minütige Beschallung</i>	53
1.7	Wirkstoffapplikation	55
1.7.1	<i>rt-PA</i>	55
1.7.2	<i>Echosignalverstärker</i>	55
1.8	Klinisch-neurologische Untersuchungen	57
1.9	Magnetresonanztomografie	59
1.9.1	<i>Positionierung der Tiere</i>	59
1.9.2	<i>Bildgebung</i>	60
1.9.2.1	<i>Positionierung des Volumenresonators</i>	60
1.9.2.2	<i>Feinjustierung der Positionierung</i>	60
1.9.2.3	<i>Diffusionsgewichtete Bildgebung</i>	60
1.9.2.4	<i>Quantitative T2-Bildgebung</i>	61
1.9.2.5	<i>Planimetrische Auswertung der Läsionsvolumina und der Mittellinienverlagerung</i>	62
1.10	Postmortale Präparations- und Entnahmetechniken	63
1.10.1	<i>Intrakardiale Perfusion</i>	64
1.10.2	<i>Probenvorbereitung für die Mikro-CT-Bildgebung</i>	64
1.10.3	<i>Probenentnahme</i>	65
1.11	Mikro-Computertomografie	67
2.	Studiendesign	69
2.1	Experiment I: Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolysse im mikrovaskulären Ischämie-Reperfusions-Fadenmodell	69
2.1.1	<i>Ziel</i>	69
2.1.2	<i>Ablauf des Experiments</i>	69
2.1.3	<i>Studiengruppeneinteilung</i>	70
2.1.4	<i>Ablauf der Therapie</i>	71
2.1.5	<i>Einschlusskriterien</i>	71
2.1.6	<i>Abbruch- und Ausschlusskriterien</i>	71
2.1.7	<i>Datenanalyse und statistische Auswertung</i>	72

2.2 Experiment II: Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse im makrovaskulären Thrombemboliemodell .....	72
2.2.1 <i>Ziel</i> .....	72
2.2.2 <i>Ablauf des Experimentes</i> .....	72
2.2.3 <i>Studiengruppeneinteilung</i> .....	73
2.2.4 <i>Ablauf der Therapie</i> .....	74
2.2.5 <i>Einschlusskriterien</i> .....	74
2.2.6 <i>Abbruch- und Ausschlusskriterien</i> .....	74
2.2.7 <i>Datenanalyse und statistische Auswertung</i> .....	74
2.3 Experiment III: Einfluss der Bläschengröße bei zerebralen Luftmikroembolisationen .....	75
2.3.1 <i>Ziel</i> .....	75
2.3.2 <i>Ablauf des Experimentes</i> .....	75
2.3.3 <i>Studiengruppeneinteilung</i> .....	76
2.3.4 <i>Abbruch- und Ausschlusskriterien</i> .....	76
2.3.5 <i>Datenanalyse und statistische Auswertung</i> .....	77
<b>IV ERGEBNISSE .....</b>	<b>79</b>
1. Experiment I: Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse im mikrovaskulären Ischämie-Reperfusions-Fadenmodell .....	79
1.1 Gruppenbesetzung .....	79
1.2 Ausschlusstiere und Komplikationsrate .....	79
1.3 Auswertung der Laser-Doppler-Messungen .....	80
1.4 Mikro-CT-Auswertung .....	83
2. Experiment II: Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse im makrovaskulären Thrombemboliemodell .....	85
2.1 Gruppenbesetzung .....	85
2.2 Ausschlusstiere und Komplikationsrate .....	86
2.3 Auswertung der Laser-Doppler-Messungen .....	87
2.4 <i>Post mortem</i> -Befunde .....	89
3. Experiment III: Einfluss der Bläschengröße bei zerebralen Luftmikroembolisationen .....	92
3.1 Gruppenbesetzung .....	92
3.2 Physiologische Parameter .....	93

3.3	Luftbläscheneinleitung.....	93
3.4	Mortalitätsrate .....	93
3.5	Klinisch-neurologische Untersuchungen .....	94
3.6	Auswertung der MRT-Bilder .....	96
3.6.1	<i>ADC und T2-Relaxationszeit.....</i>	96
3.6.2	<i>Mittellinienverlagerung .....</i>	97
3.6.3	<i>Läsionsvolumina in der T2-Bildgebung .....</i>	97
<b>V DISKUSSION.....</b>		99
1.	Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse .....	99
1.1	Schlussfolgerungen aus dem mikrovaskulären Fadenmodell .....	100
1.1.1	<i>Modellwahl.....</i>	100
1.1.2	<i>Wiederherstellung des zerebralen Gefäßvolumens nach ischämischem Schlaganfall .....</i>	102
1.1.2.1	<i>Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR1 .....</i>	102
1.1.2.2	<i>Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR38 .....</i>	104
1.1.2.3	<i>Ist die Wirksamkeit der Mikrobläschenpräparate auf bestimmte zerebrale Gefäßanteile beschränkt? .....</i>	105
1.1.2.4	<i>Wirksamkeit des Fibrinolytikums rt-PA .....</i>	106
1.1.2.5	<i>Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen .....</i>	107
1.1.3	<i>Sicherheitsevaluation.....</i>	108
1.1.4	<i>Resümee und Ausblick .....</i>	109
1.2	Schlussfolgerungen aus dem makrovaskulären Thrombemboliemodell 111	
1.2.1	<i>Modellwahl.....</i>	111
1.2.2	<i>Auflösung makrovaskulärer Gefäßverschlüsse.....</i>	112
1.2.2.1	<i>Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR38 .....</i>	112
1.2.2.2	<i>Wirksamkeit des Fibrinolytikums rt-PA .....</i>	114
1.2.2.3	<i>Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen .....</i>	114
1.2.3	<i>Sicherheitsevaluation.....</i>	115
1.2.4	<i>Resümee und Ausblick .....</i>	115
1.3	Einsatzmöglichkeiten in der Veterinärmedizin.....	116
1.3.1	<i>Schlaganfall beim Tier? – Schlaganfall beim Tier! .....</i>	117
1.3.2	<i>Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse bei Tieren mit akuten peripheren arteriellen und venösen Embolien und Thrombosen? .....</i>	120

2.	Der Einfluss der Bläschengröße auf zerebrale Luftpunktembolisationen .....	122
2.1	Verlässlichkeit des gewählten Modells und weitere Einsatzmöglichkeiten .....	122
2.2	Kommt es tatsächlich auf die Größe an? .....	123
2.3	Neuevaluierung der bestehenden Präventionsmaßnahmen .....	126
3.	Schaden und Nutzen von Gasbläschen in der zerebralen Zirkulation .....	128
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>129</b>
<b>VII</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>131</b>
<b>VIII</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>133</b>
<b>IX</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>159</b>
1.	Abkürzungsverzeichnis .....	159
2.	Abbildungsverzeichnis .....	162
3.	Tabellenverzeichnis .....	165
4.	Materialien .....	167
5.	Publikationen .....	175
6.	Danksagung .....	182
7.	Erklärung .....	184