

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 *Definition und Vorkommen*..... 5

 1.1.1.1 *Humanmedizin*..... 5

 1.1.1.2 *Veterinärmedizin*..... 6

 1.1.2 *Pathophysiologie*..... 6

 1.1.3 *Zusammensetzung der Gasbläschen* 8

 1.1.4 *Neurologische Symptomatik* 9

 1.1.5 *Präventions- und Interventionsmöglichkeiten* 10

 1.1.5.1 *Filtersysteme* 10

 1.1.5.2 *Ultraschall*..... 11

 1.1.6 *Therapiemöglichkeiten*..... 11

 1.2 „Nützliche“ Gasbläschen: Echokonstrastverstärker 13

 1.2.1 *Kurze Geschichte der Echokonstrastverstärkung*..... 13

 1.2.2 *Eigenschaften und Wirkweise der Echokonstrastverstärker* 14

 1.2.2.1 *Eigenschaften*..... 14

 1.2.2.2 *Wirkweise* 16

 1.2.2.3 *Weitere physikalische Effekte*..... 17

 1.2.3 *Einsatz in der Neurologie*..... 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 *Ischämischer Zelluntergang*..... 21

 2.3.2 *Penumbra* 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

III MATERIAL UND METHODEN

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 Sonothrombolyse im mikrovaskulären Ischämie-Reperfusions-Fadenmodell	69
2.1.1	<i>Ziel</i>	69
2.1.2	<i>Ablauf des Experimentes</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 Ziel	72
2.2.2 Ablauf des Experimentes	72
2.2.3 Studiengruppeneinteilung	73
2.2.4 Ablauf der Therapie	74
2.2.5 Einschlusskriterien	74
2.2.6 Abbruch- und Ausschlusskriterien	74
2.2.7 Datenanalyse und statistische Auswertung	74
2.3 Experiment III: Einfluss der Bläschengröße bei zerebralen Luftmikroembolisationen	75
2.3.1 Ziel	75
2.3.2 Ablauf des Experimentes	75
2.3.3 Studiengruppeneinteilung	76
2.3.4 Abbruch- und Ausschlusskriterien	76
2.3.5 Datenanalyse und statistische Auswertung	77
IV ERGEBNISSE	79
1. Experiment I: Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse im mikrovaskulären Ischämie-Reperfusionen-Fadenmodell	79
1.1 Gruppenbesetzung	79
1.2 Ausschlusskriterien 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 Ausschlusskriterien und Komplikationsrate	86
2.3 Auswertung der Laser-Doppler-Messungen	87
2.4 Post mortem-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	ADC und T2-Relaxationszeit.....	96
3.6.2	Mittellinienverlagerung	97
3.6.3	Läsionsvolumina in der T2-Bildgebung	97

V DISKUSSION..... 99

1.	Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse	99
1.1	Schlussfolgerungen aus dem mikrovaskulären Fadenmodell	100
1.1.1	Modellwahl.....	100
1.1.2	Wiederherstellung des zerebralen Gefäßvolumens nach ischämischem Schlaganfall	102
1.1.2.1	Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR1	102
1.1.2.2	Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR38	104
1.1.2.3	Ist die Wirksamkeit der Mikrobläschenpräparate auf bestimmte zerebrale Gefäßanteile beschränkt?	105
1.1.2.4	Wirksamkeit des Fibrinolytikums rt-PA	106
1.1.2.5	Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen	107
1.1.3	Sicherheitsevaluation.....	108
1.1.4	Resümee und Ausblick	109
1.2	Schlussfolgerungen aus dem makrovaskulären Thrombemboliemodell	111
1.2.1	Modellwahl.....	111
1.2.2	Auflösung makrovaskulärer Gefäßverschlüsse.....	112
1.2.2.1	Wirksamkeit des Mikrobläschenpräparates BR38	112
1.2.2.2	Wirksamkeit des Fibrinolytikums rt-PA	114
1.2.2.3	Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen	114
1.2.3	Sicherheitsevaluation.....	115
1.2.4	Resümee und Ausblick	115
1.3	Einsatzmöglichkeiten in der Veterinärmedizin.....	116
1.3.1	Schlaganfall beim Tier? – Schlaganfall beim Tier!	117
1.3.2	Mikrobläschenverstärkte Sonothrombolyse bei Tieren mit akuten peripheren arteriellen und venösen Embolien und Thrombosen?	120

2. Der Einfluss der Bläschengröße auf zerebrale Luftmikroembolisationen	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

VI ZUSAMMENFASSUNG	129
---------------------------------	------------

VII SUMMARY	131
--------------------------	------------

VIII LITERATURVERZEICHNIS	133
--	------------

IX ANHANG	159
1. Abkürzungsverzeichnis	159
2. Abbildungsverzeichnis	162
3. Tabellenverzeichnis	165
4. Materialien	167
5. Publikationen	175
6. Danksagung	182
7. Erklärung	184