

Der ischämische Insult

Pathophysiologische Ergebnisse erweitern die Behandlungsmöglichkeiten

Wolf-Dieter Heiss

Mit modernen bildgebenden Verfahren können pathophysiologische Mechanismen bei der Entwicklung des Hirninfarkts dargestellt werden, die in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden ein zeitlich begrenztes therapeutisches Fenster für die Wirksamkeit von Behandlungsmaßnahmen nahelegen. Für den Erfolg ist somit nicht nur die zielgerichtete Therapie alleine, sondern auch ihr Einsatz zum richtigen Zeitpunkt wichtig.

Erkennnisse aus tierexperimentellen Studien der letzten Jahre über pathophysiologische Mechanismen bei der Entwicklung der ischämischen Schädigung von Nervenzellen haben neue Ansatzpunkte in der Therapie des akuten ischämischen Insults ergeben, mit denen das Ausmaß der irreversiblen Gewebsschädigung vermindert und der klinische Verlauf und der erreichte Erholungszustand verbessert werden können. Absinken der Durchblutung unter etwa 20 Prozent des Normalwertes führt zu reversiblen funktionellen Ausfällen, irreversible morphologische Ausfälle treten erst nach Mangel durchblutung einer bestimmten Dauer ein, wobei dieses Zeitintervall von der Restdurchblutung im Gewebe abhängt und für relativ hohe Restperfusionswerte (10 bis 20 Prozent des Normalwertes) Stunden (bis Tage?) betragen kann (4).

Aufgrund dieses Schwellenverhaltens des Nervengewebes bei Durchblutungsstörungen besteht nach der Attacke ein therapeutisches Fenster, während dessen die Restitution oder auch Anhebung der Durchblutung über den kritischen Wert die Rückbildung der neurologischen Ausfälle und die Verminderung von Gewebszerstörungen bewirkt. Die in Erprobung befindlichen Verfahren zur Auflösung frischer arterieller Thrombosen mittels

fibrinolytisch aktiver Substanzen (Streptokinase, Urokinase, Gewebsplasminogenaktivator) machen sich dieses therapeutische Fenster zunutze (9), doch sind diese Verfahren auf wenige selektierte Fälle in der akuten Phase nach Eintritt der Symptome beschränkt.

Bedeutung der sekundären Mechanismen

Obwohl für die Entwicklung der Infarkte und damit für die klinische Ausprägung neurologischer Ausfälle nach Insult Schweregrad, Dauer und Lokalisation der akuten regionalen Durchblutungsstörung ausschlaggebend sind, wird das Ausmaß der ischämischen Zellschädigung und damit die Rückbildungsfähigkeit der Symptome von sekundären Mechanismen beeinflusst, die größtenteils zwar in der ischämischen Periode getriggert, zum Teil aber erst in der Reperfusionphase wirksam werden (Übersicht in 11). Diese pathologischen metabolischen Vorgänge werden durch den ATP-Mangel und die Membrandepolarisation ausgelöst, wobei es einerseits über vermehrte Lactatazidose durch anaerobe Gly-

kolyse und über vermehrte Ausschüttung exzitatorischer Transmitter, insbesondere Glutamat, zum Anstieg der H^+ -Konzentration und des intrazellulären Na^+ und damit zur Ödembildung kommt; andererseits werden durch den vermehrten Ca^{++} -Einstrom in die Zellen Membranphospholipasen aktiviert und durch Aufspaltung von Phospholipiden freie Fettsäuren, darunter Arachidonsäure freigesetzt, von denen nach Zutritt von Sauerstoff während der Reperfusion Leukotriene, Endoperoxyde, freie Sauerstoffradikale und Prostaglandine entstehen, die ihrerseits die Membranfunktionsstörung und Ödembildung verstärken und Durchblutung und Zellstoffwechsel weiter beeinträchtigen.

Die einzelnen Schritte dieser komplizierten, hier grob vereinfacht dargestellten, eigengesetzlich und kaskadenförmig ablaufenden pathobiochemischen Mechanismen können nur tierexperimentell studiert werden. Bei Patienten mit ischämischen Insulten können aber mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bestimmte Muster von Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen beobachtet werden, die Rückschlüsse auf individuelle erfolgversprechende therapeutische Interventionen erlauben (6):

Im akuten Stadium zeigen verminderte Durchblutung, gesteigertes Blutvolumen, normaler bis leicht verminderter Sauerstoffverbrauch und gesteigerte Sauerstoffextraktion lebensfähiges Gewebe mit Bedarf an verbesserter Durchblutung an: gesteigerter Glukoseumsatz bei verminderter Durchblutung und reduziertem Sauerstoffverbrauch weisen auf anaerobe Glykolyse hin, wobei der regionale pH-Wert durch geeignete Tracer mittels PET getrennt bestimmt werden kann (Abbildung).

Häufig sind funktionelle Störungen des Gewebes durch regional verminderte Stoffwechsel- oder Durchblutungswerte im PET charakterisiert, bevor sich morphologische Schäden mittels Computertomographie oder Kernspintomographie nachweisen lassen. Im subakuten Stadium zeigt eine regional über die Norm gesteigerte Durchblutung bei vermindertem Sauerstoff- und Glu-

Klinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Heiss) des Zentrums für Neurologie und Psychiatrie, Universität zu Köln

koseverbrauch eine über dem Bedarf des bereits irreversibel geschädigten Gewebes liegende „Luxusperfusion“ an. Der bleibende, chronische Defekt ist durch verminderte, nun wieder gekoppelte Durchblutungs- und Stoffwechselwerte charakterisiert, wobei die Kapazität für die Rehabilitation auch von Stoffwechsellinaktivierungen in primär nicht ischämisch geschädigten Hirnregionen abhängt.

Therapeutische Maßnahmen

Ziel einer gesicherten Therapie der zerebralen Ischämie muß es sein, den primären und sekundären pathogenetischen Ursachen der Zellschädigung entgegenzuwirken und damit das Ausmaß der Gewebszerstörung und die permanenten neurologischen Ausfälle möglichst gering zu halten. Folgende Maßnahmen erscheinen aufgrund der pathophysiologischen Grundlagen erfolgversprechend (5):

① Verbesserung der Toleranz von Nervenzellen gegenüber Ischämie, wodurch das Nervengewebe niedrigere Durchblutungswerte und längere Ischämiezeiten überstehen kann, ohne daß irreversible Schäden auftreten. Die hierfür einsetzbaren Maßnahmen – Hypothermie, Barbiturattherapie und andere Pharmaka, die den Zellstoffwechsel einschränken (10) – müssen während des therapeutischen Fensters zur Anwendung kommen, da sie nur im morphologisch intakten, aber funktionell geschädigten Gewebe („ischämische Penumbra“) wirksam werden können. Trotz einiger Erfolge in experimentellen Studien sind diese Verfahren wegen unliebsamer Nebenwirkungen für die klinische Routine noch nicht geeignet.

② Verbesserung der Durchblutung, wodurch diese innerhalb des therapeutischen Fensters über die Schwelle zur Strukturhaltung gehoben wird und später auch die zur Funktion notwendige Versorgung wieder erreicht. Von den vielen für diese Indikation zur Verfügung stehenden Medikamenten können nur wenige die Durchblutung in mangel-

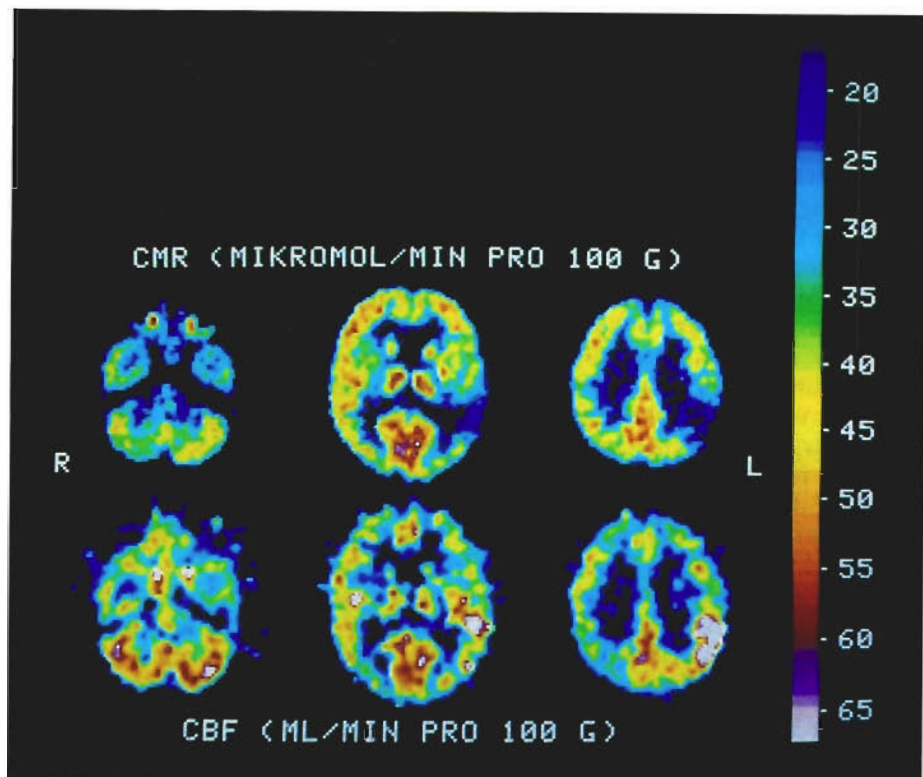


Abbildung: Positronen-Emissions-Tomographie-Schnittbilder zur Messung des zerebralen Glukosestoffwechsels (CMR, oben) und der Hirndurchblutung (CBF, unten) in Höhe Kleinhirn/basaler Temporallappen (links), Thalamus/Stammganglien (Mitte) und Zentrum semiovale (rechts) bei frischem zerebralen ischämischen Insult

perfundierten Arealen objektiv verbessern, so daß nur Pharmaka mit nachgewiesener Wirksamkeit auf die zentrale Durchblutung angewandt werden sollten. Die üblichen Vasodilantien sind in den gegebenen Dosierungen nicht auf die regionale Hirndurchblutung wirksam, so daß sie heute kaum mehr zur Behandlung des akuten ischämischen Insults herangezogen werden. Rheologisch wirksame Maßnahmen sind besser geeignet, eine rasche Anhebung der Perfusion in mangeldurchbluteten Arealen zu erreichen.

Von den Verfahren zur Verminderung der Blutviskosität hat besonders das Konzept der Hämodilution (iso- oder hypervolämisch, mit Lösungen von niedermolekularem Dextran oder Hydroxyethylstärke) breitere klinische Anwendung gefunden, wobei Berichten über signifikant bessere Verläufe bei den behandelten Patienten auch Studien gegenüberstehen, in denen die Wirksamkeit nicht bestätigt werden konnte (3). Es ist hier aber zu beachten, daß durch die Therapie rasch ei-

ne effektvolle Hämodilution (Hämatokrit unter 40 Prozent, günstig etwa bei 36 Prozent) erreicht werden muß, was nicht in allen Studien gewährleistet war.

Auch andere Verfahren zur Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes (zum Beispiel Verminderung des Fibrinogens, Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit mittels Pentoxifylline), Steigerung der Perfusion mittels zentral aktivierender Substanzen und Hebung des Perfusionsdruckes bei niedrigerem Blutdruck oder verminderter Herzleistung können zu signifikant günstigerem Verlauf nach Insult beitragen.

Antikoagulation ist nur bei Emboliequellen im Herzen indiziert und bringt bei frischen Infarkten ein hohes Blutungsrisiko mit sich. Die Beseitigung einer frischen Thrombose durch Fibrinolyse oder gefäßchirurgischen Eingriff ist auf wenige selektierte Fälle beschränkt.

③ Verhinderung der sekundären pathogenetischen Mechanismen, um die ischämische Zellschädigung

möglichst auf das primär von der Durchblutungsstörung schwer betroffene Gewebsvolumen zu beschränken und die Entwicklung zusätzlicher Noxen zu verhindern beziehungsweise zu vermindern. Mit Ausnahme der Ödembehandlung, die einen festen Platz in der Therapie ischämischer Insulte innehat, sind die Maßnahmen zur Verhinderung von Sekundärschäden therapeutische Ansatzpunkte, die hypothetisch und experimentell begründet, aber weitgehend noch nicht klinisch überprüft und anerkannt sind. Dies gilt für die therapeutische Interferenz mit freigesetzten Neurotransmittern oder deren Rezeptoren, wie Endorphinen, Neuropeptiden, aber auch exzitatorischen Aminosäuren, zum Beispiel Glutamat, für die Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese und für die Bindung freier Sauerstoffradikale, die alle vom Konzept her erfolgversprechende Strategien darstellen, deren klinische Routineanwendung aber wegen fehlenden Wirksamkeitsnachweises in kontrollierten klinischen Studien noch nicht gerechtfertigt ist.

Als einsetzbare Behandlungsformen bleiben somit: die Beeinflussung der Lactatazidose, die bisher nur über eine Regulation des Blutzuckers erfolgen kann, da bei Hyperglykämie die Prognose von Insultpatienten deutlich schlechter ist (8); die Verminderung des Ca^{++} -Einstroms in die Zellen durch Ca^{++} -Antagonisten, die in kontrollierten klinischen Doppelblindstudien den Verlauf nach ischämischem Insult verbessern konnte (2); und die Behandlung des zerebralen Ischämie begleitenden Ödems, für die wegen des in den ersten Stunden im Vordergrund stehenden zytotoxischen Ödems nicht Kortikosteroide, die nur beim vasogenen Ödem erfolgreich sind (7), sondern hyperosmolare Lösungen, am besten zehn Prozent Glycerinlösungen (1) eingesetzt werden sollten.

Schlußfolgerung

Die kausale Therapie der ischämischen Zellschädigung, die sich derzeit gesichert nur auf Durchblu-

tungsverbesserung mittels rheologisch wirksamer Pharmaka, Ödembehandlung und eventuell Hemmung des Ca^{++} -Einstroms stützen kann, ist somit sehr beschränkt. Allgemeine medizinische Maßnahmen, die wegen der kurzen zur Therapie nutzbaren Zeit am besten in dafür speziell eingerichteten Intensivbehandlungsabteilungen durchgeführt werden sollten, gewinnen damit besondere Bedeutung: Die allgemeinen medizinischen Maßnahmen müssen die Versorgung des mangelperfundierte Gewebes optimieren und sich damit besonders auf die Funktionen von Herz, Kreislauf und Atmung stützen. Stoffwechsel (insbesondere Diabetes) und Ernährung müssen ausgeglichen, Anämien (unter Hb 9 g Prozent) und Polyglobulien (über 15 g Prozent) behoben, Elektrolyt- und Wasserhaushalt normalisiert werden.

Die häufig bestehende Hypertonie, der als Risikofaktor eine große Bedeutung zukommt, muß konsequent auf Werte unter 160 mmHg systolisch gesenkt werden. Unruhe und als zerebrale Komplikation auftretende Anfälle müssen behandelt, bronchopulmonale und urogene Infekte antibiotisch abgedeckt werden. Wichtig ist eine konsequente Prophylaxe venöser Thrombosen mit geeigneten physikalischen Methoden (Stützstrümpfe, passive Gymnastik, Lagerung) und niedrig dosiertem Heparin (2 bis 3 \times täglich 5000 bis 8000 IE sc) sowie die sofortige Einleitung gezielter rehabilitativer Maßnahmen.

Die bisher bescheidenen Erfolge in der Therapie des ischämischen Insults sind nur zu verbessern, wenn die kurze Zeitspanne nach Auftreten der Attacke, in der den pathophysiologischen Mechanismen noch gegengesteuert werden kann, optimal genutzt wird. Hierzu ist unter Gewährleistung lebenswichtiger Funktionen die sofortige Einlieferung des Patienten in eine speziell eingerichtete Abteilung anzustreben, in der mittels Zusatzuntersuchungen die Diagnose gesichert und die im Vordergrund stehende pathophysiologische Störung nachgewiesen werden kann, der dann gezielt gegengesteuert werden muß. Nur

bei lückenloser Zusammenarbeit der modernen diagnostischen Einrichtungen mit für Schlaganfallbehandlung eingerichteten Intensivstationen können die Richtlinien für die Therapie des ischämischen Insults verbessert und spezifiziert werden. Auf diesen Erfahrungen aufbauend kann dann frühzeitig die Entscheidung über die Behandlungsstrategie mit besten Erfolgsaussichten im Einzelfall getroffen werden.

Literatur

1. Bayer, A. J.; Pathy, M. S. J.; Newcombe, R.: Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* I (1987) 405-408
2. Gelmers, H. J.; Gorter, K.; de Weerd, C. J.; Wiezer, H. J. A.: A controlled trial of nimodipine in acute ischaemic stroke. *New Engl. J. Med.* 318 (1988) 203-207
3. Gottstein, U.: Hämodilutionstherapie bei akuter zerebraler Ischämie. *Med. Welt.* 38 (1987) 379-383
4. Heiss, W.-D.: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14 (1983) 329-331
5. Heiss, W.-D.: Therapie der zerebralen Ischämie. *Z. Kardiol.* 76, Suppl. 4 (1987) 87-98
6. Heiss, W.-D.; Pawlik, G.; Herholz, K.; Hebold, I.; Wienhard, K.: Regionale Hirndurchblutung und regionaler Stoffwechsel beim ischämischen Insult. *Hämostaseologie* 6 (1986) 225-233
7. Norris, J. W.; Hachinski, V. D.: Steroid treatment in ischemic stroke. High dose steroid treatment in cerebral infarction. *Brit. Med. J.* 292 (1986) 21-23
8. Plum, F.: What causes infarction in ischaemic brain?: The Robert Wartenberg lecture. *Neurology (NY)* 33 (1983) 222-233
9. Poeck, A.; Hacke, W.: Akuter ischämischer zerebraler Gefäßinsult. Voraussetzungen für Studien über die Wirksamkeit fibrinolytisch aktiver Enzyme. *Dtsch. Ärzteblatt* 85, 1/2 (1988)
10. Shapiro, H. M.: Barbiturates in brain ischaemia. *Brit. J. Anaesth.* 57 (1985) 82-95
11. Siesjö, B. K.; Wieloch, T.: Cerebral metabolism in ischaemia: Neurochemical basis for therapy. *Brit. J. Anaesth.* 57 (1985) 47-62

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Heiss
Max-Planck-Institut
für neurologische Forschung und
Klinik für Neurologie des
Zentrums für Neurologie und
Psychiatrie der Universität
Joseph-Stelzmann-Straße 9
5000 Köln 41