

G. F. Hamann · Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität,
Klinikum Großhadern, D-81 377 München

Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte

Zusammenfassung

Die Pathophysiologie des akuten Hirninfarktes wird unter dem Aspekt der Veränderung des zerebralen Blutflusses (CBF) und dem damit verbundenen Penumbra-Konzept erläutert. Das alternative Konzept der Periinfarktdepolarisation ergänzt das Penumbra-orientierte CBF-Modell. Wesentliche metabolische Folgen von Ischämie und Reperfusion, wie Energiemangel, exzitatorische Phase mit Glutamatüberladung, Kalziumeinstrom in die Zelle, Bildung freier Radikale, Proteasenaktivierung, Proteinsynthesestörungen, Genexpression und Apoptoseinduktion, Membranstörungen, Ödementwicklung und mikrovaskuläre Störungen werden erläutert. Zusammenfassend liegt bei zerebralen Ischämien und nachfolgenden Reperfusionen ein höchst komplexes Ineinandergreifen verschiedener Kaskaden im Sinne eines Netzwerkes von Schädigungen vor. Die Vorstellung einer monokausalen Ischämiekaskade mit entsprechend einfacher Therapie läßt sich nicht aufrechterhalten. Ein therapeutisches Fenster von in der Regel ca. 6 h für die Akutbehandlung läßt sich aus diesen pathophysiologischen Befunden ableiten. Die derzeit gebräuchlichen Therapieregime zielen auf eine optimierte Basistherapie, Rekanalisation mit Thrombolyse und meist pharmakologische Neuroprotektion. Verschiedene mögliche Eingriffsstellen werden vorgestellt. Moderne und zukünftige Therapien, wie Stroke-unit-Versorgung, Thrombolyse mit Add-on-Neuroprotektion erscheinen prognostisch vielversprechend.

Schlüsselwörter

Fokale zerebrale Ischämie · Penumbra · Hirninfarkt · Thrombolyse · Neuroprotektion

Diese Übersichtsarbeit soll die aktuellen Ergebnisse zur Pathophysiologie des ischämischen Hirninfarktes und die daraus abgeleiteten modernen Therapieformen vorstellen. Der erste Teil zur Pathophysiologie gliedert sich in Abschnitte über "cerebral blood flow" (CBF) und das damit verbundene Penumbra-Konzept, "spreading depression", molekulare und metabolische Veränderungen und den Versuch einer Synopsis der wichtigsten pathophysiologischen Befunde. Im 2. Teil über Therapiemöglichkeiten wird auf die derzeit gängige Basistherapie, die spezielle Therapie zur Rekanalisation, CBF-Verbesserung und Neuroprotektion eingegangen. Der letzte Teil über bisher unwirksame, aber auch zukünftig erfolgversprechende Therapien beschließt diesen Überblick.

Die Aktualität und Bedeutung zerebraler Ischämien ergibt sich zum einen aus der Flut neuer Erkenntnisse, auch z. B. durch bildgebende Methoden, und zum anderen aus der großen sozialmedizinischen Bedeutung, die das Thema für alle Ärzte wichtig macht. Derzeit geht man z. B. davon aus, daß in der Bundesrepublik Deutschland ca. 250 000 Patienten jährlich einen Schlaganfall erleiden, bei einer Mortalität von ca. 25 % nimmt der Schlaganfall in der Todesursachenstatistik den dritten Platz ein [11]. Bleibende Behinderungen führen zu enormen medizinischen und sozialen Folgekosten; so werden z. B. 30–40 Mrd. \$ entsprechend ca. 10 % der jährlichen Gesamtgesundheitskosten der Vereinigten Staaten für zerebrovaskuläre Erkrankungen benötigt [52].

Pathophysiologie

"Cerebral blood flow" (CBF) und Penumbra-Konzept

Das Gehirn mit nur 2 % der Körpermasse benötigt 20 % des Herzzeitvolumens, um seinen enormen Sauerstoff- und Energieverbrauch zu decken [48]. Da es keine wesentlichen Energiereserven hat und Kompensationsmechanismen, wie die zerebrovaskuläre Reservekapazität oder eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut, nur sehr beschränkt wirken, führen Abnahmen des CBF zu neuronalen Funktions- und später auch Strukturausfällen. So bedeutet eine vollständige Ischämie innerhalb kürzester Zeit (ca. 10 min) den kompletten Zelluntergang, wie sie z. B. bei der globalen Ischämie mit Herz-Kreislauf-Stillstand vorkommt [47]. Die fokale zerebrale Ischämie hat ihre Ursache in 80–90 % der Fälle in einem thrombotischen oder embolischen Verschuß einer Hirnarterie [49]. Dieser Verschuß führt selten zur totalen Ischämie, sondern zum Auftreten von Regionen mit unterschiedlicher Restdurchblutung und Kompensation durch Kollateralisierung. So konnten Symon et al. schon 1977 [51] tierexperimentell 2 Schwellenwerte reduzierter Hirndurchblutung definieren: bei dem ersten kommt es zum Funktions-, bei dem zweiten zum Strukturausfall des Nervengewebes. Aufbauend auf diesen Arbeiten führten Astrup und Mitarbeiter den Begriff der „Penumbra“ ein (= ischämischer Halbschatten) [3] als Randzone zwischen ne-

Priv.-Doz. Dr. G. F. Hamann
Neurologische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern,
Marchioninistraße 15, D-81 377 München

G. F. Hamann

Acute cerebral infarction: pathophysiology and modern treatment concepts

Summary

This review focuses on the pathophysiological changes in acute cerebral ischemia, with special emphasis on disturbances of the cerebral blood flow (CBF) and the associated penumbra concept. Alternatively, the model of peri-infarct depolarization is demonstrated. Metabolic and molecular changes caused by cerebral ischemia and reperfusion are discussed, namely energy failure, release of glutamate with an excitatory burst, calcium influx in neurons, generation of free radicals, activation of different proteases, disturbances of protein synthesis, induction of gene expression and apoptosis, loss of membrane integrity, edema formation and microvascular disturbances. In summary, the pathophysiological changes after focal cerebral ischemia and reperfusion are most adequately described by a network of interacting different mechanisms of tissue alterations. The simple concept of a cascade of ischemic effects which would be easy to block seems to be less applicable. A time window of approximately 6 h for the acute stroke therapy is postulated on the base of the above mentioned pathophysiological changes. The recently introduced treatment regimen with optimized basic treatment, recanalization using thrombolysis and neuroprotection by different agents is presented. Different modes of a possible intervention are discussed. Modern concepts of stroke therapy including stroke-unit care and thrombolysis with add-on neuroprotection seem to have potential for improving the outcome of acute stroke patients.

Key words

Focal cerebral ischemia • Penumbra • Brain infarction • Thrombolysis • Neuroprotection

krotischem Kerngebiet und normal perfundiertem Gewebe in der Umgebung. Im Bereich der Penumbra ist der Funktionsstoffwechsel erloschen, aber der Strukturstoffwechsel noch erhalten, so daß dieses Gewebe potentiell wiederbelebbar ist. Die durch CBF-Messungen festgestellten Schwellenwerte (sog. "thresholds") wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen in unterschiedlichen Modellen definiert [3, 29, 31, 38]. Zusammenfassend kommt es bei einem CBF-Abfall auf 40 % zum elektrischen Ausfall von Nervenzellen und bei einem CBF-Abfall auf ca. 20 % des normalen Ausgangswertes von ca. 0,5 ml Blut/g Hirngewebe/min [18, 29] zum Zusammenbruch des Membranpotentials (Membranfehler). Gewebiszonen mit einem CBF unterhalb des Schwellenwertes für die strukturelle Integrität erleiden bei fokalen zerebralen Ischämien schon innerhalb von 1 h eine irreversible Zellschädigung mit Untergang aller zellulären Elemente [32]. Zonen mit CBF-Werten zwischen den beiden Schwellenwerten bleiben eine längere, aber im Einzelfall unbestimmte Zeit intakt [29, 57]. Man sollte aber keine starre „Landkarte“ mit festen Durchblutungs-grenzen erwarten, sondern der zeitliche Verlauf der Mangel durchblutung oder Erholung durch Reperfusion variiert stark und die Zonen verschieben und verändern sich unter Umständen rasch zu niedrigeren oder höheren CBF-Werten [18, 29, 57] (Abb. 1). In Einzelfällen konnte eine vollständige Nekrosematuration (Umwandlung jeglicher Penumbrazone) erst nach 48 h [27] nachgewiesen werden, generell kann von einer revitalisierbaren Penumbra region für nur wenige Stunden (z. B. < 6 h) ausgegangen werden [18, 29]. Tabelle 1 faßt die derzeit bekannten morphologisch-metabolischen Veränderungen bei den unterschiedlichen Flußwerten zusammen. Ein experimentelles Beispiel für die Entwicklung von Infarkt und Penumbra findet sich in Abb. 1.

“Spreading depression” und Periinfarktdepolarisation

Neben den Konzepten, die zur Modellbildung der Penumbra führten, gibt es die z. T. alternative Vorstellung von Periinfarktdepolarisationen, die sich ausbreiten und so ebenfalls zur Vergrößerung des eigentlichen Infarktareals füh-

ren können. Erstmals beschrieb Strong 1983 Kaliumerhöhungen an der Grenze kortikaler Infarktgebiete [50]. Später prägen Nedergaard et al. [41] den Begriff der perifokalen postischämischen “spreading depression” (SD). Diese tritt in sehr unterschiedlichen Intervallen in der ipsilateralen Hemisphäre auf [26] und führt zu einer erhöhten Glukoseumsetzung, also einer metabolischen Aktivität [4]. Ist die SD noch durch eine adäquate, begleitende Durchblutungssteigerung analog zu dem erhöhten Metabolismus gekennzeichnet, verlaufen Periinfarktdepolarisationen (PD) ohne hämodynamische Kompensation und können aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs bei gleichbleibendem Angebot zum Wachstum der Infarktzone führen [4].

Dieses alternative Modell der Infarktgrößenveränderung wurde bisher in verschiedenen Tiermodellen nachgewiesen, ein direkter Nachweis beim Menschen gelang noch nicht, was sicher den Schwierigkeiten bezüglich der zeitlichen Auflösung und der kurzen Untersuchungsintervalle geeigneter Nachweismethoden zuzuschreiben ist. Derzeit bleibt deshalb die Bedeutung der SD und PD für die klinische Situation des Hirninfarktes noch unklar.

Metabolische und molekulare Veränderungen

Waren Veränderungen des CBF das große Forschungsinteresse der 80er Jahre, sind die 90er Jahre durch das gestiegene Interesse an metabolischen und v. a. molekularen Ischämiefolgen gekennzeichnet. Im Einzelfall ist es schwierig die Veränderungen der Ischämie selbst oder der nachfolgenden Reperfusion zuzuschreiben. Während z. B. der initiale Energiemangel sicher Ischämiefolge ist, spielen Leukozyten-Endothel-Interaktionen v. a. bei der Reperfusion eine Rolle. Die folgenden Punkte erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sollen jedoch die wichtigsten Mechanismen kurz erläutern:

Energiemangel

Durch Unterbrechung der Substrat- und Sauerstoffzufuhr kommt es als erste direkte metabolische Ischämiefolge zur ATP-Abnahme. Schon nach ca. 15 s Durchblutungsunterbrechung sind die

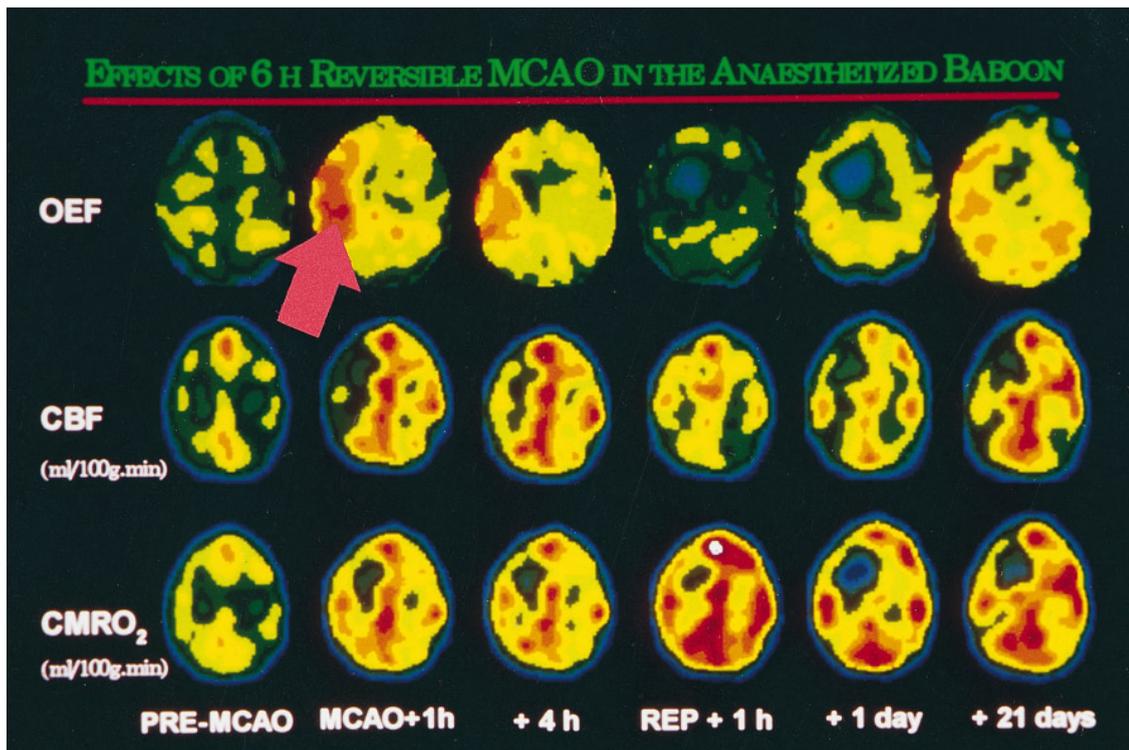


Abb. 1 ▲ Dieses Beispiel der Arbeitsgruppe des PET-Zentrums aus Caen, Frankreich [57], zeigt den zeitlichen Ablauf für den CBF, die $CMRO_2$ ("cerebral metabolic rate of oxygen", zerebraler Sauerstoffmetabolismus) und die OEF ("oxygen extraction fraction", Sauerstoffausschöpfungsrate) unter Okklusion (MCAO) und Reperfusion (REP). Es findet sich hier eine kortikale Penumbrazone unter Ischämie (Pfeil), die sich später unter Reperfusion vollständig normalisiert, und eine Basalganglienregion, die letztendlich im erloschenen Metabolismus und Nullfluß endet. Die Pseudofarbenskala geht von schwarz (0) nach rot (hohe Werte). CBF und $CMRO_2$ sind in ml/100 g/min gemessen. (Diese Abbildung wurde dem Autor freundlicherweise von Dr. Alan R. Young, Cyceron, Caen, France, im Rahmen der Zusammenarbeit „Microvascular changes in areas of different PET metabolic rates after experimental ischemic stroke“ überlassen [57])

ATP-Vorräte im Infarkt kern vollständig verbraucht [34]. Diese Zeit verstreicht auch bis zum Eintritt der Bewußtlosigkeit bei globaler Ischämie, so daß hier ein Zusammenhang zur ATP-Verarmung denkbar ist [34, 47]. Viele der nachfolgenden metabolischen Störungen beruhen letztlich auf diesem akuten Energiemangel.

Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren

In direkter Folge des Energiemangels kommt es zu einer Wiederaufnahmestörung für die exzitatorische Aminosäure Glutamat [7] im Bereich der Präsynapse und der Gliazellen. Gleichzeitig führt eine Zelldepolarisation durch Funktionsstörung von ATP-abhängigen Ionenpumpen zu einer vermehrten Freisetzung von Glutamat. Die hohe extrazelluläre Glutamatkonzentration führt wiederum zum vermehrten Kalzium-

einstrom in die Zelle via Aktivierung des Glutamat-NMDA, AMPA-Rezeptors und des spannungabhängigen Kalziumkanals [9]. Zusätzlich führt die Aktivierung weiterer sog. metabotroper Glutamatrezeptoren zur Öffnung von intrazellulären Kalziumreservoirs über Phospholipase-C-Aktivierung und Erhöhung von Inositoltriphosphat [6]. Es entsteht also ein Schneeballeffekt von sich gegenseitig bedingender Glutamatfreisetzung und Kalziumüberladung in der Zelle. Diese hyperexzitatorische Situation führt neben calciumabhängigen Schäden zu Veränderungen der NO-Synthese, Bildung von freien Radikalen oder Genexpressionsveränderungen. Interessanterweise konnte durch Mikrodialyseverfahren gezeigt werden, daß Glutamat auch oberhalb des Schwellenwertes der ATP-Verminderung verstärkt freigesetzt wird, was zu der Kennzeichnung des Glutamats als „very early mediator of ischemia“ führte

[42]. Glutamatfreisetzung spielt auch eine große Rolle für die Entstehung der Periinfarktdepolarisation (s. oben) [41].

Kalziumüberladung

Wie es über glutaminerge Aktivierung oder direkte Ionenpumpenstörungen zu der exzessiven Kalziumüberladung der Zelle kommt, wurde im vorhergehenden Abschnitt dargestellt. Dieser intrazelluläre Kalziumburst ruft eine große Zahl sekundärer Schäden hervor:

- Aktivierung von sog. Calpainen (calciumabhängigen intrazellulären Proteasen), die das Zytoskelett und insbesondere das Strukturprotein Spektrin und die Mikrotubuli zerstören [39, 43, 44];
- Proteinkinase C-, Phospholipase-A₂-Aktivierung;
- NO-Synthesesteigerung;
- DNA-Fragmentierung [13]

Damit ist die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration ein wesentlicher Schnittpunkt verschiedener Schädigungskaskaden.

Bildung freier Radikale

Verschiedene Aktivierungen führen zur Bildung freier Radikale:

Tabelle 1

Darstellung der CBF-abhängigen zerebralen Veränderungen

Die CBF-Abnahme führt je nach Ausprägung zu verschiedenen Schutzreaktionen und bei deren Erschöpfung zu funktionellen und strukturellen Störungen. Die sog. Penumbra findet sich zwischen elektrischem Fehler und Ionenfehler. (OEF „oxygen extraction fraction“)

CBF-Situation	CBF Wert in ml/g/min	Schutzmechanismus	Elektrische Aktivität	Membranintegrität Ionenpumpen	Schwellenwert
Normal	ca. 0,5	Autoregulation	++	++	–
Kompensiert eingeschränkt	ca. 0,35–0,45	Erhöhte OEF anaerobe Glykolyse	++	++	Stoffwechsellumstellung auf anaerob
Eingeschränkt	ca. 0,2–0,35	Reduzierter Metabolismus	+	+	Beginn der exzitatorischen Phase
Deutlich eingeschränkt	ca. 0,1–0,2	–	–	+	Elektrischer Fehler (Penumbra)
Schwerst eingeschränkt	< 0,1	–	–	–	Ionenfehler (Nekrose)

- Abbau von Membranbestandteilen und dem nachfolgenden Arachnoidensäurestoffwechsel;
- Entstehung von freiem molekularem Sauerstoff in den Mitochondrien, der bei Ersatz durch die anaerobe Glykolyse dort nicht mehr als Elektronenfänger benötigt wird;
- Abbau von ATP über ADP, AMP, Adenosin im Xanthinoxidasestoffwechsel, hierbei entstehen Superoxid (O₂⁻) und Hydrogenperoxid;
- aus O₂ kann in Anwesenheit von NO das hochgefährliche, aggressive Peroxynitrit (ONOO⁻) entstehen;
- die Umwandlung von Eisenionen (FeIII zu FeII) und die Freisetzung von organisch gebundenem Eisen (Haber-Weiss-Reaktion) kann massiv freie Radikale bilden (s. zur Übersicht [15, 42]).

Wie z. T. schon oben ausgeführt beginnen freie Radikale dann mit der sekundären Schädigung an Membranen, Enzymen oder der DNA.

Proteinsynthesestörungen

In Rahmen einer allgemeinen metabolischen Depression kann es zur Abnahme der Proteinsynthese und zur Veränderung der Tertiär- und Quartärstruktur von schon gebildeten Enzymen kommen [34, 42]. Man kann die Proteinsynthesereduktion auch als zellulären Mechanismus des Schutzes vor Genomver-

änderungen oder Zelltod deuten. Hier auf weisen Ergebnisse hin, daß Proteinsynthesehemmer (wie Cycloheximedin) das Infarktvolumen nach Ischämie reduzieren und die Zahl überlebender Neurone erhöhen können [35]. Allerdings wird durch Ischämie auch die Proteinsynthese wie z. B. der Heat shock-Proteine stimuliert.

Proteasenaktivierung

Neben den oben erwähnten intrazellulären Proteasen, wie Calpainen, sind in letzter Zeit die extrazellulären Matrixmetalloproteinasen in den Mittelpunkt des Interesses getreten [46]. Sie scheinen eine wichtige Rolle bei der Ödementstehung und bei der Entwicklung von Blutungen und damit dem Verlust der mikrovaskulären Integrität zu spielen [24].

DNA- und Kernschäden

Durch verbesserte Methoden der molekularen DNA-Aufbereitung und Darstellung rücken diese Veränderungen immer mehr in den Blickpunkt der pathophysiologischen Veränderungen. Die ersten genetischen Auffälligkeiten nach zerebraler Ischämie sind das Auftreten der „immediate early genes“ (c-fos, c-jun). Sie können experimentell sowohl zur Infarktreduktion, als auch zur Apoptoseinduktion führen, so daß hier die Frage nach „bad or good genes“

noch nicht abschließend beantwortet werden kann [2]. Ähnlich können die sog. „heat shock proteins“ (HSP) eventuell auch protektiv wirken. Bekannteste Vertreter sind HSP 70, 27 und 72. Ihre Fähigkeit die Zellen resistent gegen die Glutamattoxizität zu machen, scheint für die Entwicklung einer zerebralen Toleranz wichtig zu sein [19]. Apoptose als Konzept für den sog. „delayed neuronal death“ ist derzeit ein sehr aktuelles und in vielen Labors verfolgtes Konzept der neuronalen Schädigung nach der Initialphase.

Membranstörungen

Die zelluläre Aktivierung von Phospholipasen und die Bildung freier Radikale resultiert in der Lipidperoxidation und damit letztlich in der Auflösung der Zellmembran. Diese Plasmalemmzerstörung beginnt z. T. schon in der ersten postischämischen Stunde, intrazelluläre Organellen und das Zytoskelett werden schon nach 1–3 h angegriffen [34].

Ödementwicklung

Die Schädigung der funktionellen Blut-Hirn-Schranke beginnt in der Regel ca. 3–6 h, z. T. schon nach 1 h Ischämie. Elektronenmikroskopisch finden sich als Ausdruck der Blut-Hirn-Schrankenstörung vermehrt pinocytotische Vesikel in den Endothelzellen und die über sog. „tight junctions“ fest verbundenen

Endothelzellen verlieren ihren Zusammenhalt. Ähnlich wie für die Schäden der Plasmamembranen spielen freie Radikale und Arachnoidonsäuremetaboliten eine verursachende Rolle. Die durch endotheliale Adhäsionsmoleküle vermittelte Inflammationsreaktion mit dadurch initiiertes Leukozytenaktivierung beschleunigt den Prozeß der Endothelleakage mit Verstärkung des Ödems. Neben dem extrazellulären Flüssigkeitsaustritt kommt es durch die oben erwähnten Ionenverschiebungen auch zu zellulären Schwellungen (Übersicht bei [42]).

Mikrovaskuläre Veränderungen

Die vaskulären Strukturen sind die ersten Gewebe, die von der Ischämie betroffen sind. Bei früheren pathophysiologischen Konzepten wurden allerdings die Mikrogefäße häufig übersehen, erst in den letzten Jahren wurden vielfältige Ergebnisse zu morphologischen und inflammatorischen Veränderungen (Übersicht bei [10]), sowie zu den funktionellen vasoreaktiven Störungen (Übersicht bei [12]) berichtet.

Wichtig sind die Ergebnisse zu folgenden drei großen Bereichen:

- Vasoregulation (NO, Endothelin);
- Inflammation (Zelladhäsionsmoleküle, Leukozyten-Endothelinteraktion, Cytokine);
- Strukturveränderungen (Integritätsverlust, No-reflow-Phänomen).

Betrachtet man die Regulation des Tonus der Mikrogefäße, hilft das Modell der dichotomen Aufteilung in Vasodilatation (NO und Prostaglandin als Mediatoren) und Vasokonstriktion (Endothelin-1- und Thromboxan-vermittelt) weiter [22]. Das normale Gleichgewicht der Gefäßweite wird bei ischämischen Prozessen gestört, Verschiebungen zwischen Angebot und Bedarf sind die Folge. Komplizierend kommt die Rolle von NO hinzu, welches vaskulär durch Dilatation prinzipiell positiv wirkt, aber als Transmitter oder induzierbare NO-Unterform den exzitatorischen Einfluß von Glutamat verstärken kann [8, 12].

Erster Schritt der mikrovaskulär vermittelten ischämischen Inflammation ist die Leukozyten-Endothel-Ankoppelung. Der erste Schritt des Andockens der sog. polymorphkernigen

Neutrophilen erfolgt P-Selectin vermittelt, der Zweite der festen Anbindung (an die Endothelzelle) über ICAM-1 und einen Integrinpartner an der Leukozytenmembran (CD11b/18 a); danach kann die Transmigration ins perivaskuläre Gewebe stattfinden. Die Rolle weiterer inflammatorischer Zellen wie Lymphozyten und Makrophagen ist derzeit noch unklar [10].

Ein weiterer Aspekt ist die Zerstörung der mikrovaskulären Integrität durch Auflösung der Basalmembran der Gefäße [23]. Hierbei kann es zu Blutungen und Extravasationen von Plasmaanteilen kommen [24].

Synopsis der pathophysiologischen Veränderungen

Aufgrund der Vielfalt der oben dargestellten Vorgänge wird deutlich, daß ein umfassendes Konzept der Pathophysiologie der zerebralen Durchblutungsstörung mit Ischämie und Reperfusion derzeit schwierig zu erstellen ist, folgende Punkte scheinen jedoch wichtig, da sie oft vernachlässigt werden:

- neben Neuronen sind von der Ischämie auch Gliazellen, Endothelzellen und Basalmembran- und extrazelluläre Matrixstrukturen betroffen;
- es scheint wichtig CBF und metabolisch/molekulare Veränderungen zu verbinden (auch jenseits rel. grober "thresholds");
- statt einer sog. ischämischen Schädigungskaskade spricht man besser von einem Netzwerk sich gegenseitig beeinflussender und auch überschneidender Kaskaden.

Von Dirnagl und Mitarbeitern stammt das Konzept der vierphasigen Ischämieantwort: zuerst erfolgt eine exzitatorische Phase (über Minuten), dann eine Periinfarktdepolarisation (über Stunden), danach für Tage die Inflammation und zuletzt späte Veränderungen wie Apoptose. Abbildung 2 versucht eine Gesamtübersicht einschließlich der Darstellung der gegenseitigen Beeinflussungen zu geben.

Therapieoptionen

Grundsätzlich können 2 Wege der Therapie eingeschlagen werden: der erste ist die Beseitigung der Ischämie (z. B. durch

Rekanalisation, Anhebung des CBF), der zweite ist der Schutz vor den ischämischen Folgen (Neuroprotektion im weitesten Sinne) [17]. Bis auf die frühe systemische Lyse mit rt-PA bei Mediainfarkten fehlen Ergebnisse aus kontrollierten Untersuchungen, die einen positiven Effekt bei zerebralen Ischämien zeigen.

Basistherapie

Hier kommen nur scheinbar banale Maßnahmen, wie Blutzuckerbehandlung, Blutdruckeinstellung, Hyperthermiebehandlung, Oxygenierung, kardiiale Leistungsoptimierung und frühe Krankengymnastik sowie eher pflegerischen Aktivitäten wie Lagerung, Vermeidung von tiefen Beinvenenthrombosen/Dekubitus und Pneumonien zum Tragen [55]. Zusammengefaßt wurden diese Basistherapien in Richtlinien wie der Helsingborg-Deklaration [28] oder den Empfehlungen einer deutschen Neurologengruppe [14]. Neue große Megatrials (International Stroke Trial und Chinese Acute Stroke Trial) haben an 40 000 weitgehend unselektionierten Patienten gezeigt, daß frühzeitige Aspiringabe geringe positive Auswirkungen hat [30]. Eventuell wird zumindestens in Großbritannien zukünftig eine Aspiringabe als Bestandteil der Basistherapie angesehen. Tabelle 2 faßt die praktische Vorgehensweise für die Basistherapie zerebraler Ischämien zusammen. Entscheidender Vorteil von sog. Stroke-units ist die Zusammenfassung und konsequente Durchführung dieser Basistherapien [11].

Rekanalisation

Die wesentliche rekanalisierende Therapie, die bisher Eingang in klinische Therapiekonzepte des ischämischen Hirninfarktes gefunden hat, ist die Thrombolysebehandlung. Im Jahre 1995 wurden 2 Studien mit systemischer Applikation von rt-PA (rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator) veröffentlicht:

1. die ECASS-I-Studie (European Acute Stroke Study I) [20] zeigte bei 620 Patienten und einem Behandlungsfenster von 6 h (1,1 mg rt-PA pro kg Körpergewicht) insgesamt ein negatives Ergebnis. Allerdings waren in dieser placebokontrollierten, doppelblinden Studie 109 Patienten entgegen dem

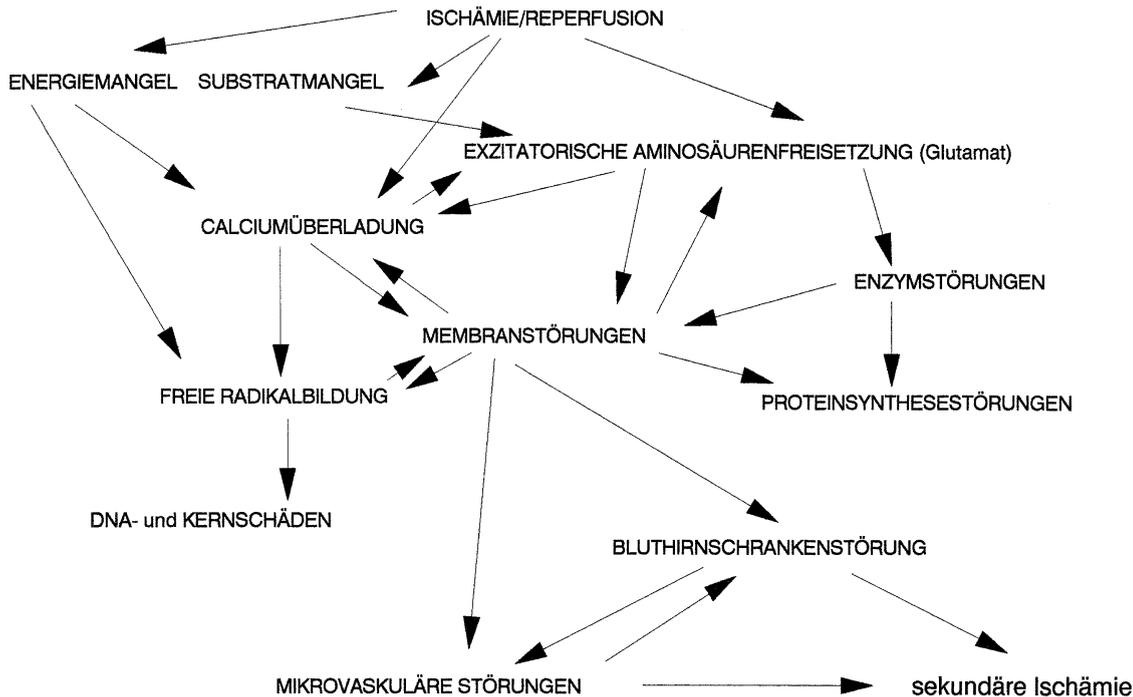


Abb. 2 ▲ Synoptische Darstellung der verschiedenen Schädigungsmechanismen und ihrer Interaktionen. Deutlich erkennbar ist das Netzwerk von Schädigungsmechanismen

Protokoll in die Studie eingeschlossen worden. Bereinigt man die Auswertung von diesen Protokollverletzungen, die überwiegend durch das Verkennen von Infarktfrühzeichen im CCT entstanden sind, ergibt diese Studie ein signifikant besseres Ergebnis für rt-PA, bei allerdings etwas erhöhter Mortalität in der Verumgruppe.

2. die US-Lyse-Studie (NINDS-rtPA-Studie) [40] behandelte 624 Patienten mit einem Behandlungsfenster von 3 h (0,9 mg/kg/KG). Waren erste Ergebnisse nach 24 h negativ, was für eine Akuttherapie mit Lyse unverständlich ist, so ergaben die 3-Monate-Auswertungen einen deutlichen Vorteil für rt-PA.

Bei beiden Untersuchungen kam es zu einer deutlichen Zunahme von intrakraniellen Blutungen. Vor allem mittelschwere Mediainfarkte profitierten von der Therapie mit rt-PA. In den USA ist rt-PA zur Behandlung des ischämischen Hirninfarktes innerhalb von drei Stunden seit dem 18.6.1996 von der FDA zugelassen. In Europa und Deutschland ist die Zulassung beantragt. Zwei neue Studien sind derzeit unterwegs: in den USA die Atlantis-Studie mit einem Zeitfenster von 6 h und mit gleichem Zeitfenster ECASS II in Europa. Von den Er-

gebnissen dieser Untersuchungen hängt eine weitere Indikationsausbreitung dieser Therapie ab.

Streptokinase ist nach 3 negativen Studien derzeit für die systemische Lyse des Hirninfarktes als ungeeignet einzustufen [1].

Die Basilaristhrombose ist eine Domäne der lokalen intraarteriellen Lyse, auch wenn eine randomisierte, kontrollierte Studie auf diesem Feld noch fehlt [1, 5].

Außerhalb von Studien wird derzeit in den meisten Zentren rt-PA systemisch bei Mediainfarkten mit einem Zeitfenster von 3 h, bzw. bei engen CCT-Kriterien von 6 h mit einer Dosis von 0,9 mg/kg/KG (10% als Bolus, der Rest als Infusion über 60 min) appliziert, bei Basilaristhrombosen wird intraarteriell rt-PA in oder vor den Thrombus injiziert. Die derzeit wichtigsten Ein- und Ausschlußkriterien für die systemische Lyse bei Infarkten im Karotisstromgebiet sind in Tabelle 3 zusammengefaßt [1].

Ungeklärt bleiben allerdings einige Fragen:

- Ist die lokale Lyse mit der systemischen vergleichbar, oder ihr eventuell sogar überlegen?

- Welche Rolle spielen Begleitmedikationen wie Aspirin oder Heparin sowohl für den Erfolg als auch das Auftreten von Blutungen?
- Können neue neuroradiologisch-interventionelle Verfahren (Absaugen von Thrombosen, Rotablation, PTCA) ähnlich wie beim akuten Herzinfarkt in Konkurrenz zur Lyse treten?

Sonstige Maßnahmen zur Erhaltung des CBF

Wichtig ist die angepasste Hypertoniebehandlung mit Vermeidung ausgeprägter initialer Blutdrucksenkungen [11, 14, 28, 53]. Durch in der sympathikotonen Frühphase überschießende antihypertensive Therapie kann über Reduzierung des Kollateralfusses und Senkung der Infarktandperfusion eine klinisch signifikante Verschlechterung induziert werden [53]. Blutdruckveränderungen initial nach einem Hirninfarkt nicht zu behandeln scheint das Infarktvolumen gegenüber einer frühen aggressiven Blutdruckeinstellung zu verkleinern [55]. Ein gutes und bewährtes Konzept zur Regulation des Blutdrucks bei Schlaganfallpatienten ist das sog. Heidelberger Regime [21] mit frühem Einsatz von Urapidil bei v. a. systolisch erhöhten Werten.

Bewährt hat sich die lange bekannte Volumentherapie zur Anhebung des CBF. Während früher meist mikrozir-

Tabelle 2

Aufstellung der basistherapeutischen Maßnahmen beim akuten Schlaganfall [14, 28]. Kursiv: das üblicherweise nötige Routinevorgehen

Therapiebereich	Ziel	Angestrebte Werte	Maßnahmen	Kontrollmöglichkeit
Lungenfunktion Oxygenierung	Gute Oxygenierung Normokapnie	$pO_2 > 100$ mm Hg pCO_2 ca. 35–40 mm Hg	<i>Lagerung, Vibrax Krankengymnastik O₂-Zufuhr Guedel/Wendel-Tubus Intubation, Beatmung</i>	<i>Finger-Pulsoxymetrie Kapnometrie Blutgasanalysen</i>
Blutdruck	Hochnormaler RR	Normalperson: RR systol 140–180 mm Hg RR diast 80–90 mm Hg Hypertoniker: RR systol $> 160 < 220$ mm Hg RR diastol < 120 mm Hg	<i>Initial nur bei Werten > 220/120 Therapie mit Urapidil, Labetolol Cave Vasodilantien</i>	<i>Unblutige RR-Messung Arterielle Messung</i>
Blutzucker	Normoglykämie	Normalperson: < 120 mg% Diabetiker: < 200 mg% > 60 –80 mg%	<i>Akute Alt-Insulingaben Depotinsuline Glucosegabe</i>	<i>Glucometerkontrolle („Stix“)</i>
Flüssigkeitszufuhr	gute Hydratation	Keine Exsikkosezeichen	<i>Kristalloide i. v. ausreichende Trinkmenge</i>	<i>Klin. Exsikkosezeichen ZVD</i>
Körpertemperatur	Normothermie	T unter oder gleich 37 °C	<i>Oberflächenkühlung Wadenwickel Antipyretika (z. B. Paracetamol) Antibiotika</i>	<i>Regelmäßige Tempera- turkontrollen</i>
Komplikations- vermeidung	Keine Thrombosen, Dekubitus, Stürze, Pneumonien, Kontrakturen	Klinische Parameter	<i>Lagerung pflegerische Maßnahmen Krankengymnastik</i>	<i>Klinische Untersuchung</i>

kulatorische Phänomene zur Erarbeitung einer pathophysiologischen Rationale der sog. Hämodilutionstherapie herangezogen wurden, steht heute die Volumensubstitution mit Steigerung des Herzzeitvolumens im Vordergrund für einen Einsatz beim Hirninfarkt [14, 53]. Klinische Studien zur Hämodilution waren zwar ohne Ergebnis oder sogar negativ [14], aber die von der Subarachnoidalblutungstherapie übernommene „Triple-H“-Behandlung (Hämodilution, Hypertension und Hypervolämie) scheint zumindestens bei Patienten mit schweren hämodynamisch relevanten Stenosen und fluktuierender Klinik indiziert, wobei Nebeneffekte wie Lungenödem, Herzinfarkt etc. beachtet werden müssen [21]. Derzeit ist eine multizentrische Hämodilutionsstudie zum frühen Einsatz innerhalb von 6 h nach Infarkt geplant, eine österreichische Studie (MAHST, Multi-center Austrian Hemodilution Study) wurde allerdings erst kürzlich wegen

fehlendem Wirkungsnachweis abgebrochen [16]. Heparin wirkt nur im Sinne einer frühen sekundären Prophylaxe weiterer ischämischer Ereignisse v. a. bei Vorhofflimmern, kardialer Emboliequelle, Dissektionen oder höchstgradigen intra- und extrakraniellen Stenosen [14, 28]. Nach den Ergebnissen des IST (30) ist sogar eine signifikante Zunahme v. a. intrakranieller Blutungskomplikationen unter höher dosiertem Heparin festzustellen, so daß die alte Vorstellung, daß Heparin keine relevanten Blutungen verursacht sehr in Frage gestellt werden kann. Ergebnisse zur Defibrinogenisierungstherapie mit dem Schlangengift Ancrod liegen derzeit noch nicht in zur Ableitung von Therapieempfehlungen geeigneter Form vor.

Neuroprotektion

Potentielle Eingriffstellen einer pharmakologischen neuroprotektiven Therapie sind [54]:

- Hemmung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (Kalziumantagonisten);
- Hemmung der Glutamatfreisetzung;
- NMDA- und Nicht-NMDA-Rezeptorblocker;
- freie Radikalfänger;
- Glycinblocker (Glycin hilft beim NMDA-vermittelten Kalziumeinstrom);
- GABAerge Substanzen (kann die Exzitotoxizität von Glutamat blocken);
- Natriumkanalblocker (hemmen die Depolarisation);
- Antioxydantien (wie Vit. E und C);
- Hemmer der neuronalen NO-Synthese.

Leider hat sich noch kein bisher in klinischen Studien getestetes Neuroprotektivum als wirksam, bzw. von Seiten seiner Risiko-Nutzen-Abwägung als einsatzfähig erwiesen. Kurz vor einer möglichen Anwendbarkeit steht derzeit Lubeluzol (Hemmung der NO-Bildung), welches

Tabelle 3

Indikations- und Kontraindikationsliste für die derzeit in engem zeitlichen Rahmen (< 3–6 h) durchführbare systemische Thrombolysebehandlung [1]

Einschlusskriterien:

- Alter 18–80 Jahre
- Klinisches Bild eines akuten Hemisphäreninfarktes
- Behandlungsbeginn innerhalb von 3 Stunden möglich (in ausgewählten Fällen oder im Rahmen klinischer Studien innerhalb von 6 h)

Ausschlusskriterien:

- Unklarer Zeitpunkt des Beginns der neurologischen Ausfälle
- Klinisches Bild eines großen, raumfordernden Hemisphäreninfarktes (fixierte Blickdeviation, Hemiplegie, Bewußtseinsstörungen)
- Rasche Symptomrückbildung
- „Minor stroke“ (mit leichten Ausfällen, wie Monoparesen, Pure Sensory Stroke)
- vorhergehender Schlaganfall/Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
- Frühere intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung
- Schwer kontrollierbare Hypertonie (> 200 mm Hg systolisch trotz Therapie)
- Erhöhtes Blutungsrisiko
 - endogene oder exogene Gerinnungsstörung,
 - Z. n. OP (< 21 Tage),
 - Punktion eines nicht abdrückbaren Gefäßes (< 7 Tage),
 - LP,
 - Antikoagulation,
 - Ösophagusvarizen, Ulcus duodeni et ventriculi, Kolitis, Bauchaortenaneurysma
- Zerebraler Krampfanfall bei Schlaganfallbeginn
- Konsumierende Grunderkrankung (Malignom, Lebenserwartung unter 6 Mon.)
- CCT:
 - Blutung,
 - Tumor,
 - schwere Mikroangiopathie (Leukoaraiosis),
 - Infarktfrühzeichen (Hypodensität, Ödem > 33 % des Mediaterritoriums)

bei einer positiven nordamerikanischen Studie (noch nicht veröffentlicht) weiter in Europa getestet wird. Erste Ergebnisse der US-Studie zeigen eine Mortalitätsreduktion um ca. 33 % und eine funktionelle Verbesserung um ca. 15 % bei unter 75-jährigen Patienten mit mittelschweren Hirninfarkten. Diese Ergebnisse benötigen weitere Bestätigung.

Therapieentwicklungen

Obsoleete Substanzen

Leider ist die Zahl negativer Studien und damit nicht mehr einzusetzender Substanzen größer und wesentlich umfangreicher als die der wirksamen Substanzen. In der Helsingborg-Deklaration werden Kortison, Glycerin, Hämodilution, Kalziumantagonisten und Ganglioside als unwirksam beschrieben [28].

Kürzlich wurden verschiedene neuroprotektiv einsetzbare Substanzen in der weiteren Entwicklung aufgrund fehlender Wirkung, bzw. zu starker Neben-

wirkungen gestoppt, wie z. B. Tirilazad (freier Radikalfänger), Eliprodil, Selfotel (NMDA-Rezeptorantagonisten) und Lifarizine (Glutamatreisetzungshemmer). Auf der European Stroke Conference in Amsterdam, Mai 1997, wurden Studien vorgestellt in denen sich Clomethiazol (GABAerg wirkend), anti-ICAM-1 (anti-Leukozyten-Adhäsion) und ein Heparinoid als nicht wirksam erwiesen. Piracetam fehlt ebenfalls ein sicherer Wirkungsnachweis in klinischen Studien, eine eventuelle positive Tendenz ist bei früher Behandlung nicht auszuschließen [54].

Zukünftige Therapie

Viele der denkbaren Eingriffsmöglichkeiten stehen vor oder in einer klinischen Prüfphase. Bei vielen werden ähnliche Probleme zum Abbrechen der Prüfungen führen wie bei den oben aufgeführten unwirksamen Neuroprotektiva. Trotzdem gibt es neben Lubeluzol einige Kandidaten für ein wirksames Neuroprotektivum:

Cerestat (ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist),

Magnesium (wirkt als Ca-Hemmer und nichtkompetitiver NMDA-Antagonist),

ICE-Inhibitoren (Interleukin-Converting-Enzym Inhibitoren) [25].

Alle derzeit denkbaren Substanzen aufzuzählen ist in einem solchen Überblick aber aus Raumgründen nicht möglich.

Hypothermie

Das Überleben einer langen Ischämie-Hypoxie-Zeit ist v. a. bei extremer Hypothermie beschrieben (Ertrinkungsfälle), so wurde schon in den 50iger Jahren bei verschiedenen ZNS-Erkrankungen, wie Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebralen Blutungen, etc. mittels Hypothermie behandelt [37]. Der Einsatz in der Kardiochirurgie beruht ebenfalls auf dem zerebroprotektiven Effekt einer Hypothermie. Umgekehrt haben neuere Arbeiten gezeigt, daß Hyperthermie zu schlechterer Prognose nach Hirninfarkt führt [45]. Experimentell ist eine Hypothermie exzellent wirksam, besser als verschiedene pharmakologische Neuroprotektiva, außerdem verhindert sie auch Blut-Hirn-Schrankenstörungen [37, 56]. Der klinische Einsatz wird derzeit noch von der praktischen Durchführbarkeit behindert. Lediglich sedierte und relaxierte Intensivpatienten sind einer Hypothermiebehandlung gut zugänglich.

Dekompressionbehandlung

Neben der sog. konservativen Therapie des erhöhten intrakraniellen Druckes (ICP) (mit Hyperventilation, Gabe osmotisch wirksamer Substanzen wie Mannit und Glycerin, Tris-Puffer und Thiopentalinfusion) rückt in den letzten Jahren die dekompressive Chirurgie in den Blickpunkt der Therapie des erhöhten ICP [21]. Neben der lebensrettenden Wirkung beim raumfordernden, sog. malignen Mediainfarkt werden Verbesserungen der Kollateralisierung und damit Infarktgrößenverkleinerungen als potentielle Effekte diskutiert. Derzeit werden in Nordamerika und Europa zwei placebokontrollierte Studien zum Nutzen einer frühen Dekompressionsbehandlung vorbereitet, bzw. schon durchgeführt.

Add-on Therapie (Lyse + Neuroprotektiva)

Vorausgesetzt ein wirksames und sicheres Neuroprotektivum ist verfügbar, dann wäre eine Kombination von früher (schon vom Notarzt) Neuroprotektiva-gabe mit anschließender Rekanalisation denkbar und sinnvoll.

Kombinationstherapien

Die Addition von verschiedenen Neuroprotektiva kann deren Wirkung insgesamt erheblich potenzieren, so z.B. durch Kombination von Glutamatantagonisten und GABA-Agonisten [36]. Aus diesen Vorstellungen rührt die Idee des therapeutischen Cocktails von verschiedenen Neuroprotektiva plus rt-PA.

Gentherapien

Apoptosehemmer (ICE-Inhibitoren, s. oben) [25] werden derzeit präklinisch untersucht. Denkbar wären die Induktion von sog. "good genes", wie für die Heat-shock-Proteine. Eine Unterdrückung bestimmter destruktiver Gene wäre über anti-sense Oligonukleotide oder anti-sense m-RNA vorstellbar.

Growth-Faktoren

Bestimmte Growth-Faktoren, wie der basische Fibroblasten-Growth-Faktor (b-FGF) können postischämische Toleranz und verbesserte Reparatur bewirken. Eine klinische Studie wird Ende 1997 initiiert werden.

Ischämische Konditionierung

Die Vorstellung einer Präkonditionierung von Ischämien mit der Erzeugung einer sekundären Ischämietoleranz ist denkbar. Auch hier scheinen early genes oder Heat-shock-Proteine eine Rolle zu spielen [42].

Antiinflammatorische Therapie

Trotz des Versagens der anti-ICAM-1-Behandlung stellen die verschiedenen Zytokine einen denkbaren Angriffspunkt einer antiinflammatorischen Therapie dar [33]. Hierbei wird die Schwierigkeit der Übertragung experimenteller Daten auf die klinische Situation Schlaganfall klar: z. B. sprechen so-

wohl Argumente für (Interleukin-1 erzeugt Fieber, setzt Arachnoidensäure und Glukokorticoide frei, aktiviert die NO-Synthetase, hemmt den basischen Fibroblasten-Growth-Faktor, b-FGF, erzeugt ein Ödem und erhöht die intrazelluläre Kalziumkonzentration) und als auch gegen (Interleukin-1 induziert eine Gliaregeneration und Neovaskularisation, sowie die Produktion von Nerve Growth Factor und b-FGF und hemmt den exzitatorischen Effekt von Glutamat) eine Blockierung von Interleukin-1, so daß der klinische Effekt unabwägbar bleibt [33].

Moderne Therapie

Die bestmögliche moderne Hirnfarkttherapie ist derzeit die Kombination von exzellenter Basistherapie, möglichst in einer Schlaganfallintensiveinheit, sprich Stroke-unit, mit spezifischen Rekanalisierungsmaßnahmen, wie Thrombolyse unter Neuroprotektiva-Schutz (z. B. in Zukunft mit Lubeluzol).

Literatur

1. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W (1996) **Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke.** *Circulation* 94: 1167–1174
2. An G, Lin TN, Liu JS, Xue JJ, He YY, Hsu CY (1993) **Expression of c-fos and c-jun family genes after focal cerebral ischemia.** *Ann Neurol* 33: 457–464
3. Astrup J, Symon L, Siesjö BK (1981) **Thresholds in cerebral ischemia- the ischemic penumbra.** *Stroke* 12: 723–725
4. Back Z, Kohno K, Hossmann K-A (1994) **Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation and electroencephalogram.** *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 12–19
5. Becker KJ, Purcell LL, Hacke W, Hanley DF (1996) **Vertebrobasilar thrombosis: diagnosis, management, and the use of intra-arterial thrombolytics.** *Crit Care Med* 24: 1729–1742
6. Bruno V, Copani A, Battaglia G, Dell'Albani P, Condorelli DF, Nicoletti F (1996) **Metabotropic glutamate receptors and neuronal degeneration in culture.** In: Siesjö BK, Wieloch T (eds) *Advances in neurology 71: cellular and molecular mechanisms of ischemic brain damage.* Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp 47–52
7. Choi DW (1988) **Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system.** *Neuron* 1: 623–634

8. Dalkara T, Moskowitz MA (1997) **Neurotoxic and neuroprotective roles of nitric oxide in cerebral ischemia.** *Int Rev Neurobiol* 40: 319–336
9. DeLorenzo RJ, Limbrick DD (1996) **Effects of glutamate on calcium influx and sequestration/extrusion mechanisms in hippocampal neurons.** In: Siesjö BK, Wieloch T (eds) *Advances in neurology 71: cellular and molecular mechanisms of ischemic brain damage.* Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp 37–46
10. del Zoppo GJ (1994) **Microvascular changes during cerebral ischemia and reperfusion.** *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 6: 47–96
11. Diener H-C (1996) **Empfehlungen für die Einrichtung von Schlaganfallstationen („Stroke units“).** *Akt Neurol* 23: 171–175
12. Dirnagl U (1993) **The microvasculature as a trigger and target.** *Prog Brain Res* 96: 49–65
13. Dubinsky J (1993) **Examination of the role of calcium in neuronal death.** *Ann NY Acad Sci* 679: 34–42
14. Einhäupl K (1993) **Behandlung des ischämischen Insultes.** *Dtsch Arztebl* 90A: 1274–1281
15. Evans PH (1993) **Free radicals in brain metabolism and pathology.** *Br Med Bull* 49: 577–587
16. Fazekas F, Aichner F, Brainin M, Mamoli B, Zeiler K for the MAHST Group (1997) **Hypervolemic hemodilution of acute ischemic stroke: the multicenter austrian hemodilution stroke trial.** *Cerebrovasc Dis* 7[Suppl 4]: 20
17. Fisher M (1997) **Characterizing the target of acute stroke therapy.** *Stroke* 28: 866–872
18. Ginsberg MD, Pulsinelli WA (1994) **The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke.** *Ann Neurol* 36: 553–554
19. Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DI, Welsh FA (1994) **Induction of ischemic tolerance following focal cerebral ischemia in rat brain.** *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 545–553
20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Kaste M, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, Hennerici M for the ECASS study Group (1995) **Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS).** *JAMA* 274: 1017–1025
21. Hacke W (1997) **Intensive care in acute stroke.** *Cerebrovasc Dis* 7 (Suppl.3): 18–23
22. Hamann GF, del Zoppo GJ (1994) **Leukocyte involvement in vasomotor reactivity of the cerebral vasculature.** *Stroke* 25: 2117–2119
23. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ (1995) **Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion.** *Stroke* 26: 2120–2126
24. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ (1996) **Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion.** *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1373–1378
25. Hara H, Freidlander RM, Gagliardini V, Ayata CM, Fink K, Huang Z, Shimizu- Sasamata M, Yuan J, Moskowitz MA (1997) **Inhibition of interleukin-1beta converting enzyme family proteases reduces ischemic and excitotoxic neuronal damage.** *Proc Natl Acad Sci* 94: 2007–2012

26. Hasegawa Y, Latour LL, Formato JE, Sotak CH, Fisher M (1995) **Spreading waves of a reduced diffusion coefficient of water in normal and ischemic rat brain.** *J Cereb Blood Flow Metab* 15: 179–187
27. Heiss W-D, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K (1992) **Progressive de- rangement of periinfarct viable tissue in is- chemic stroke.** *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 193–203
28. Helsingborg-Deklaration (1996) **Richtlinien zur Therapie des Apoplex.** *Dtsch Arztebl* 93: A132–A133
29. Hossmann K-A (1994) **Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia.** *Ann Neurol* 36: 557–565
30. International stroke trial collaborative group (1997) **The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 pati- ents with acute stroke.** *Lancet* 349: 1569–1581
31. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG (1981) **Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys.** *J Neurosurg* 54: 773–782
32. Kaplan B, Brint S, Tanabe J, Jacewicz M, Wang X, Pulsinelli W (1991) **Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to re- versible focal cerebral ischemia.** *Stroke* 22: 1032–1039
33. Kim JS (1996) **Cytokines and adhesion mole- cules in stroke and related diseases.** *J Neurol Sci* 137: 69–78
34. Kogure K, Kato H (1992) **Neurochemistry of stroke.** In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds) *Stroke, pathophysiology, diagnosis and management.* Churchill Livingstone, New York Edinburgh London, pp 69–101
35. Linnik MD, Zobrist RH, Hatfield MD (1993) **Evi- dence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats.** *Stroke* 24: 2002–2009
36. Lyden P, Lonzo L, Nunez S (1995) **Combination chemotherapy extends the therapeutic win- dow to 60 minutes after stroke.** *J Neurotraum* 2: 223–230
37. Maher J, Hachinski V (1993) **Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia.** *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5: 277–300
38. Morawetz RB, Crowell RH, DeGirolami U, Marcoux FW, Jones TH, Halsey JH (1979) **Regional cere- bral blood flow thresholds during cerebral ischemia.** *Fed Proc* 38: 2493–2494
39. Morimoto T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Zhao W (1997) **Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ische- mia.** *Brain Res* 746: 43–51
40. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) **Tis- sue plasminogen activator for acute ischemic stroke.** *N Engl J Med* 333: 1581–1587
41. Nedergaard M (1996) **Spreading depression as a contributor to ischemic brain damage.** In: Siesjö BK, Wieloch T (eds) *Advances in neurology* 71: cellular and molecular mechanisms of ische- mic brain damage. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, pp 75–84
42. Paczynski R, Hsu CY, Diringner MN (1995) **Patho- physiology of ischemic injury.** In: Fisher M(ed) *Stroke therapy.* Butterworth-Heinemann, Boston Oxford Melbourne, pp 29–64
43. Pettigrew LC, Holtz ML, Craddock SD, Minger SL, Hall N, Geddes JW (1996) **Microtubular proteo- lysis in focal cerebral ischemia.** *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1189–1202
44. Posmantur R, Kampfl A, Siman R, Liu SJ, Zhao X, Clifton CL, Hayes RL (1997) **A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic injury in the rat.** *Neurosci* 77: 875–888
45. Reith J, Jörgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS (1996) **Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome.** *Lancet* 347: 422–425
46. Rosenberg GA, Navratil M (1997) **Metallopro- teinase inhibition blocks edema in intracere- bral hemorrhage in the rat.** *Neurology* 48: 921–926
47. Safar P (1993) **Cerebral resuscitation after car- diac arrest: research initiatives and future directions.** *Ann Emerg Med* 22: 324–349
48. Siesjö BK (1984) **Cerebral circulation and me- tabolism.** *J Neurosurg* 60: 883–908
49. Solis OJ, Roberson GR, Taveras JM, Mohr JP, Pessin M (1977) **Cerebral angiography in acute cere- bral infarction.** *Rev Interam Radiol* 2: 19–25
50. Strong AJ, Venables GS, Gibson G (1983) **The cor- tical ischaemic penumbra associated with occlusion of the middle cerebral artery in the rat.** *J Cereb Blood Flow Metab* 3: 86–96
51. Syman L, Branston NM, Strong AJ, Hope TD (1977) **The concept of thresholds of ischemia in re- lation to brain structure and function.** *J Clin Pathol Suppl R Coll Pathol* 11: 149–154
52. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF (1996) **Lifetime cost of stroke in the United States.** *Stroke* 27: 1459–1466
53. Treib J, Haass A, Stoll M, Grauer M (1996) **Moni- toring and management of antihypertensive therapy induced deterioration in acute is- chemic stroke.** *Am J Hypertens* 9: 513–514
54. Wahlgren NG (1997) **Pharmacological treat- ment of acute stroke.** *Cerebrovasc Dis* 7 [Suppl 3]: 24–30
55. Yamaguchi T, Minematsu K, Hasegawa Y (1997) **General care in acute stroke.** *Cerebrovasc Dis* 7 [Suppl 3]: 12–17
56. Yanamoto H, Hong SC, Soleau S, Kassell NF, Lee KS (1996) **Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient focal is- chemia in rat neocortex.** *Brain Res* 718: 207–211
57. Young AR, Sette G, Touzani O, Rioux P, Derlon JM, MacKenzie ET, Baron JC (1996) **Relationships be- tween high oxygen extraction fraction in the acute stage and final infarction in reversible middle cerebral artery occlusion: an investi- gation in anesthetized baboons with posi- tron emission tomography.** *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1176–1188