

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Kritische Mangelperfusion als
wichtigster pathophysiologischer
Faktor für die Behandlung des
ischämischen Insults**

Heiss W-D

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (1), 8-21

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



KRITISCHE MANGELPERFUSION ALS WICHTIGSTER PATHOPHYSIOLOGISCHER FAKTOR FÜR DIE BEHANDLUNG DES ISCHÄMISCHEN INSULTS

W.-D. Heiss

Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung und Neurologische Universitätsklinik Köln

Critically impaired perfusion as the most relevant mechanism for treatment of ischaemic stroke

Summary

The reduction of blood supply to parts of the brain is the cause of ischaemic stroke leading to functional deficits and, if prolonged, to irreversible neurological and morphological defects. The functionally impaired but morphologically intact tissue – the penumbra – has the potential to recover, if perfusion is reinstalled to a sufficient level within a critical period – the therapeutic window. The identification of irreversibly damaged ischaemic tissue and its distinction from the functionally impaired penumbra is of utmost importance for the initiation of successful therapeutic strategies. This information can be achieved by positron emission tomography (PET), by which blood flow and energy metabolism can be measured and the distribution of benzodiazepine receptors can be assessed as a marker of neuronal integrity. Such studies could relate more than 50 % of the final infarct

to the irreversibly damaged tissue as indicated in the first hours after the attack and 20 % to the penumbra. Only a small portion – approximately 12 % of the final infarct – was contributed by tissue sufficiently perfused in the early stage. The fast reperfusion, therefore, is the most important therapeutic strategy for stroke, whereas steps to intervene with biochemical, molecular or inflammatory disturbances have not been clinically effective. The efficiency of reperfusion therapy by systemic thrombolysis has been established in controlled trials. Its wide application in clinical routine treatment has been shown to be without severe side effects if inclusion and exclusion criteria are carefully followed; the success rates were comparable to those observed in the clinical trials.

Keywords: ischaemic stroke, penumbra, irreversible damage, reperfusion, thrombolysis

den ersten Stunden ausreichend perfundiert war. Der raschen Reperfusion kommt somit in der Therapie des Schlaganfalls die größte Bedeutung zu, während Maßnahmen, die mit biochemischen, molekularen oder entzündlichen Noxen interferieren sollen, bisher klinisch nicht erfolgreich waren. Die Effizienz der Reperfusionstherapie durch systemische Thrombolyse wurde in kontrollierten Studien unter Beweis gestellt; auch die breitere Anwendung in der klinischen Routinebehandlung ist bei Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien ohne vergrößertes Risiko möglich, wobei die Erfolgsraten mit den Studienergebnissen vergleichbar sind. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (1): 8–21.

EINLEITUNG

Ischämische Schlaganfälle sind für 80 % aller akuten zerebrovaskulären Erkrankungen verantwortlich und sind die häufigsten akuten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz dieser Erkrankungen liegt bei etwa 140 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr, wobei eine starke Altersabhängigkeit besteht (30/100.000/Jahr unter 44 Jahren, 1230/100.000/Jahr bei Personen über 75 Jahren). Die Mortalitätsraten am Schlaganfall variieren sehr stark mit 164/100.000/Jahr in Bulgarien und 32/100.000/Jahr für weiße Männer in den USA. Von den vom Schlaganfall betroffenen Patienten sterben etwa 30 % innerhalb des ersten Monats, die Letalität danach beträgt etwa 9 %/Jahr. Der Schlaganfall ist die weltweit führende Ursache für Behinderung [1] und damit eine große Belastung für die Gesellschaft: 30 % der Betroffenen bleiben behindert und von Hilfe abhängig, nur 1/3 kann wieder voll sozial und beruflich reintegriert werden. Trotz all der Anstrengungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen durch Vermeidung und Behandlung von Risikofaktoren, wie arterieller Hoch-

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verminderung der Blutversorgung von Arterien des Gehirns als Ursache des Schlaganfalls führt zu plötzlich eintretenden funktionellen Ausfällen, bei längerem Bestehen zu irreversiblen neurologischen und morphologischen Defekten. Für das funktionell gestörte, aber morphologisch noch intakte Gewebe – die Penumbra – besteht die Möglichkeit der Erholung, wenn die Durchblutung innerhalb einer kurzen Zeitspanne – dem therapeutischen Fenster – wieder auf ein ausreichendes Niveau angehoben wird. Die Identifikation von irreversibel geschädigtem ischämischem Gewebe und dessen Differenzierung

von der nur funktionell gestörten Penumbra ist für die Einleitung erfolgversprechender therapeutischer Maßnahmen von entscheidender Bedeutung. Dies kann durch funktionelle bildgebende Verfahren erfolgen, wobei der Positronenemissionstomographie (PET) zur Quantifizierung von Durchblutung und Energiestoffwechsel und zur Darstellung der Benzodiazepinrezeptoren als Marker der neuronalen Integrität eine besondere wissenschaftliche Bedeutung zukommt. Damit konnten in den ersten Stunden nach Insult mehr als 50 % des endgültigen Infarkts dem bereits irreversibel geschädigten Gewebe und 20 % der Penumbra zugeordnet werden. Nur ein relativ kleiner Anteil – etwa 12 % des endgültigen Infarkts – betraf Gewebe, das in

druck, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes und Herzkrankungen zu verhindern, sind die Inzidenzzahlen in den meisten epidemiologischen Studien nicht rückläufig. Im Gegensatz dazu wurde aber in den letzten 3 Jahrzehnten ein deutlicher Rückgang der Letalität sowie eine Verminderung im Schweregrad der bleibenden Defekte beobachtet [2]. Dies ist zum einen auf die Zunahme der Lebenserwartung der Bevölkerung (höhere Inzidenz im höheren Alter) und zum anderen auf die gestiegene Aufmerksamkeit zurückzuführen, die dem Management von Schlaganfallpatienten gewidmet wird: Während in der Vergangenheit der Schlaganfall häufig als Schicksalsschlag im höheren Lebensalter betrachtet wurde, wurde dieser nihilistische Standpunkt durch aktive interventionelle Therapie und Organisation von Spezialeinrichtungen („Stroke Units“) zur Behandlung dieser Patienten ersetzt.

PATHOPHYSIOLOGIE DER ISCHÄMISCHEN GEWEBESCHÄDIGUNG

Experimentelle Untersuchungen an Tiermodellen und in Zellkulturen haben die Grundlage für das Verständnis der Pathogenese der ischämischen Gewebeschädigung gelegt. Der Zelltod nach Ischämie ist die Folge einer komplexen Interaktion unterschiedlicher zirkulatorischer, biochemischer und molekularer Störungen, die alle in unterschiedlichem Ausmaß und zu verschiedenen Zeiten zur Zellschädigung beitragen und alle im Prinzip – und hier im Tierversuch gezeigt – auch therapeutischen Interventionen zugänglich sind. Für die Funktion des Hirngewebes ist eine ausreichende Blutversorgung erforderlich.

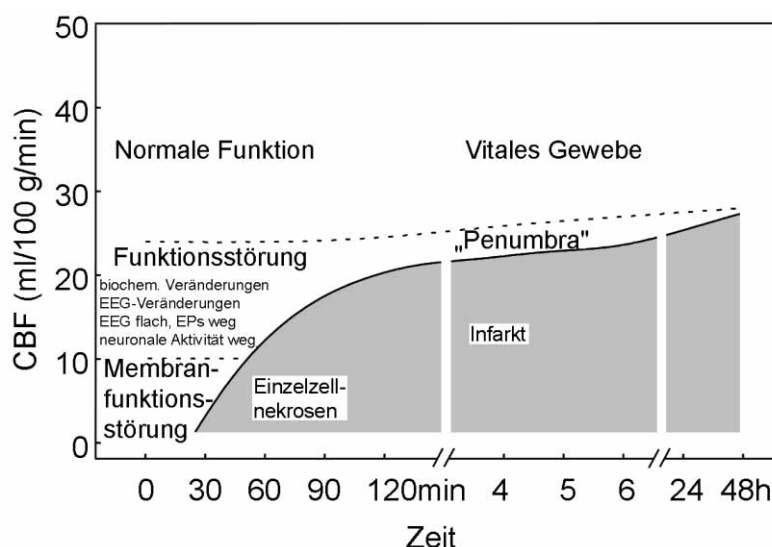
Die Verminderung der Durchblutung auf thromboembolischer oder hämodynamischer Basis ist das *auslösende*

Ereignis für die funktionellen und später morphologischen Störungen, die bei Unterschreiten von im Tierexperiment gut definierten Schwellen [3] auftreten (Abb. 1): Fällt die regionale Durchblutung unter einen Wert von etwa 20 ml/100 g/min ab (ausgehend von etwa 80 ml/100 g/min als Normalwert in der Hirnrinde und einem Mittelwert im Gehirn von etwa 50 ml/100 g/min), so treten Störungen der neuronalen Funktion ein, die bei Wiederansteigen der Durchblutung reversibel sind. Die *Durchblutungsschwelle für die Aufrechterhaltung der Funktion* konnte in Tierexperimenten in der graduellen Entwicklung von der Parese zur Paralyse bei Durchblutungswerten unter 22 ml/100 g/min [5], im Erlöschen des Elektrokortikogramms und der evozierten Potentiale und im Sistieren der Aktivität einzelner kortikaler Neurone gezeigt werden, wobei eine große Variabilität auf selektive Vul-

nerabilität hinweist. Biochemische Marker, insbesondere Substrate des Energiestoffwechsels, aber auch Transmitter und Modulatoren sowie Ionengleichgewichte zeigen ein ähnliches Schwellenverhalten, wobei aber die Proteinsynthese schon bei höheren Durchblutungswerten vermindert ist [6]. Eine Störung der Membranfunktion mit Kaliumausstrom und terminaler Depolarisation tritt bei Durchblutungswerten unterhalb der morphologischen Schwelle auf, wobei aber die Dauer dieser Störung eine Rolle spielt.

Während die Störung der Funktion sofort bei Unterschreiten entsprechender Schwellenwerte eintritt – und sich bei Verbesserung der Durchblutung rasch erholt –, ist für die Entwicklung morphologischer und damit irreversibler funktioneller Schäden das Unterschreiten der *Durchblutungsschwelle für die strukturelle*

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Durchblutungsschwellen für die Erhaltung der Funktion und der Struktur des Hirngewebes. Unterschreitet die Durchblutung einen Schwellenwert (---), treten funktionelle Ausfälle auf. Für die Entwicklung von Einzelzellnekrosen und von Infarkten ist zusätzlich zum Unterschreiten eines niedrigeren Schwellenwertes auch die Dauer der Perfusionsstörung entscheidend. Die ausgezogene Linie (—) trennt die eingetretene strukturelle Schädigung von funktionell gestörtem, aber morphologisch intaktem Gewebe. Modifiziert aus [4].



Integrität über eine kritische Zeitdauer erforderlich, wobei dieses Zeitfenster vom Ausmaß der Residualdurchblutung abhängt. Da die Durchblutungsstörung im Zentrum des betroffenen Areals (Ischämiekern) ausgeprägter ist als in dessen Peripherie (ischämische Randzone), ist das Zeitfenster bis zum Eintreten irreversibler morphologischer Schäden verschieden, so daß sich über die Zeit ein Infarkt vom Zentrum der Ischämie in die Peripherie entwickeln wird (Abb. 1 und 2). Die Bedeutung dieser Beziehung zwischen Ausmaß der Residualdurchblutung und Dauer der Durchblutungsminderung für die irreversible Zellschädigung und für die Entstehung von Infarkten ist in zahlreichen Tier-

versuchen belegt, wobei Speziesunterschiede berücksichtigt werden müssen: In größeren Tieren (Affe und Katze) sterben einzelne Zellen bei Durchblutungswerten nahe 0 innerhalb etwa 25 Min. ab; größere Infarkte entwickeln sich innerhalb von 2–3 Std., wenn die Residualdurchblutung im Areal bei etwa 12 ml/100 g/min liegt. Höhere Werte – 15–18 ml/100 g/min – werden für längere und nicht klar begrenzte Zeitspannen toleriert, woraus sich besonders für Randgebiete eines

mangeldurchbluteten Areals Chancen für erfolgreiche Therapien ergeben. Bei kleinen Tieren sind entsprechend dem höheren Stoffwechselniveau die tolerierten Zeitspannen kürzer, bei größeren Tieren und beim Menschen kann daraus auf längere Zeitfenster extrapoliert werden.

Der Zustand der „Penumbra“ – nach der Definition [8] Gewebe, dessen Durchblutung oberhalb der Schwelle für die morphologische Integrität und unterhalb der Schwelle für die Auf-

Abbildung 2: Schema der Zonen des Schweregrades der Ischämie und der Ausbreitung der Gewebeschädigung im Verlauf bei Durchblutungsstörung im Versorgungsgebiet der A. cerebri media. Im Kerngebiet mit sehr niedrigen Durchblutungswerten entwickelt sich die irreversible Schädigung rasch (s. Abb. 1), in der Penumbra, in Abhängigkeit von der Residualdurchblutung, langsamer. Der Infarkt „wächst“ vom Zentrum in die Peripherie, durch Zusammenbruch der Kollateralversorgung und durch von der Ischämie ausgelöste biochemische und molekulare Prozesse kann die Randzone in das geschädigte Areal einbezogen werden. Mit freundlicher Genehmigung aus [7].

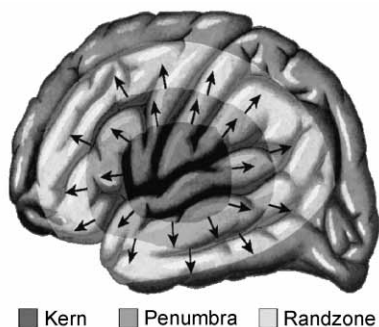
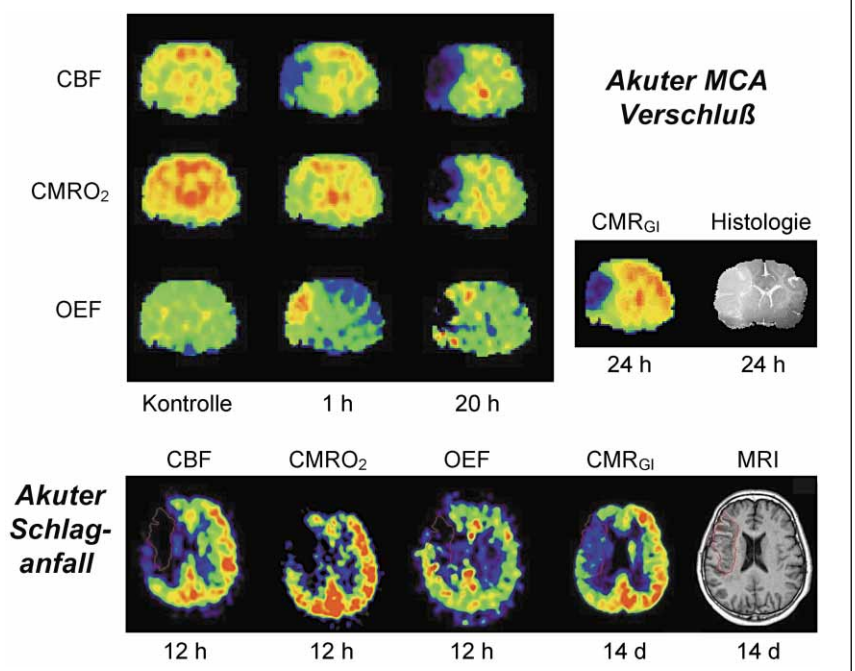


Abbildung 3: Oben: Sequentielle PET-Bilder einer Katze mit Darstellung der Durchblutung (CBF), des Sauerstoff-Stoffwechsels (CMRO₂) und der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) vor (Kontrolle) und 1 h und 20 h nach Verschluss der linken A. cerebri media (MCA). Progressive Verschlechterung des Sauerstoffverbrauchs im MCA-Gebiet korrespondiert mit der Ausbreitung des Bereichs mit verminderter OEF und führt schließlich zum hämodynamischen und metabolischen Defekt, der sich im Bild des Glukosestoffwechsels (CMR_{Gl}) darstellt und im histologischen Schnitt dem Infarkt zugeordnet werden kann. Unten: In dieser Patientenstudie korrespondiert die Region mit früher ausgeprägter Perfusionsstörung, metabolischem Defekt und verminderter OEF (12 h) mit dem Defekt im späten Glukosestoffwechselbild (14 d) und mit dem Infarkt im MRT (14 d). Im Areal mit mäßig vermindertem CBF und leicht gesteigerter OEF (12 h) im hinteren Bereich ist der Glukosestoffwechsel mäßig reduziert (Inaktivierung), die Hirnrinde bleibt aber im MRT intakt. Modifiziert aus [10].



rechterhaltung der Funktion liegt – charakterisiert somit ischämisch bedrohtes, aber noch vitales Gewebe, das bei Weiterbestehen der Durchblutungsstörung zugrunde gehen wird, sich bei Verbesserung der Durchblutung aber erholen kann [9]. Aufgrund gradueller Unterschiede in der Residualdurchblutung vom Zentrum in die Randzone der Ischämie findet sich Penumbra-Gewebe für unterschiedliche Zeitspannen in einem von Mangelversorgung betroffenen Gefäßterritorium (s. Abb. 1): im Ischämiekern für Minuten, in peripheren Gebieten für Stunden, evtl. für Tage. Die zeitliche Dynamik der zentrifugalen Umwandlung von Penumbra zum Infarkt kann mittels funktioneller bildgebender Verfahren dargestellt werden.

Bei der Ausdehnung eines Infarktes über das ursprünglich kritisch hypo-

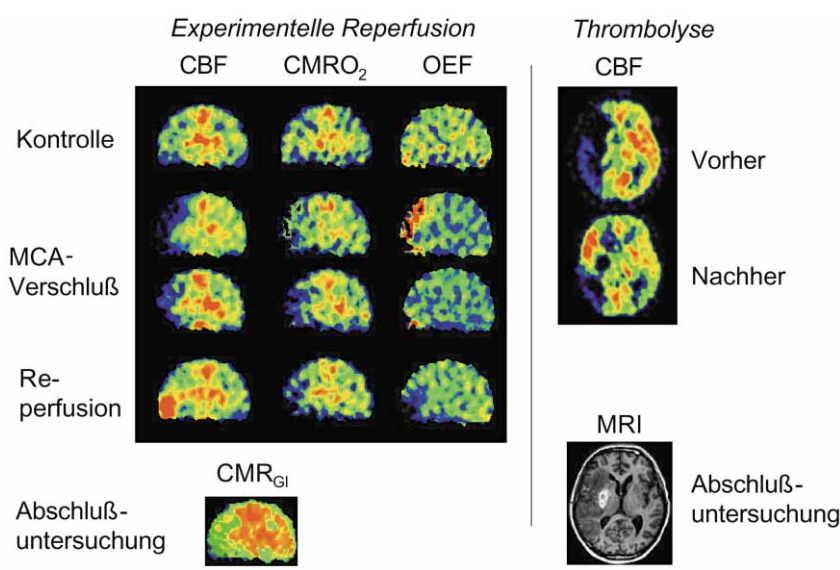
perfundierte Volumen hinaus und in der Entwicklung ischämischer Schäden im grenzwertig perfundierten Gewebe bzw. nach Wiedereinsetzen einer ausreichenden Durchblutung ist eine Vielzahl von biochemischen und molekularen Vorgängen beteiligt. Die Übertragung dieser tierexperimentell gewonnenen Erkenntnisse auf die Entwicklung der neurologischen Ausfälle und der irreversiblen morphologischen Schäden nach zerebrovaskulären Attacken ist aber schwierig, da die beteiligten regionalen biochemischen und molekularen Veränderungen im Zeitverlauf beim Menschen nicht untersucht werden können.

Die Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen, die zur ischämischen Zellschädigung führen, im klinischen Umfeld ist schwierig

und muß sich auf einige physiologische Parameter beschränken. Da zum Verständnis des Gewebezustandes – irreversibel geschädigt, funktionell beeinträchtigt, vital – mehrere Meßgrößen notwendig sind, ist die Logistik der Untersuchungen aufwendig und deren Einsatz nur begrenzt möglich. Daraus folgt, daß nur Momentaufnahmen in der Entwicklung der ischämischen Schädigung aus begrenzten Patientenzahlen an unterschiedlichen Zeitpunkten nach Beginn der Symptomatik zur Verfügung stehen, aus denen der pathophysiologische Ablauf in Analogie zu tierexperimentellen Befunden rekonstruiert werden muß. Von den klinisch einsetzbaren funktionellen bildgebenden Verfahren erlaubt die Positronenemissionstomographie (PET) die regionale Messung der Durchblutung (zerebraler Blutfluß, CBF), der metabolischen Rate für Sauerstoff ($CMRO_2$) und Glukose (CMR_{Gl}) und des Blutvolumens (CBV). Diese Meßgrößen erlauben quantitative Aussagen über Durchblutung und Energiestoffwechsel des Gewebes und die Entwicklung des Infarktes, während andere Verfahren – Single Photon-Emissionstomographie (SPECT), kernspintomographische Verfahren, wie die diffusions- und perfusionsgewichtete (DW- und PW-) MRT und Magnetresonanztomographie (MRS) – die Gewebepfusion in Relativwerten erfassen und in Beziehung zu Dichteänderungen des Gewebes oder zu relativen Konzentrationsänderungen unterschiedlicher Metabolite setzen können.

Die aus PET-Untersuchungen gewonnenen Momentaufnahmen der Durchblutungs- und Stoffwechseländerungen können mit analogen Veränderungen in wiederholten PET-Untersuchungen im Verlauf nach permanenter oder reversibler Durchblutungsstörung im Tierexperiment verglichen werden. In den Abbildungen 3–6 sind die Veränderungen von Durchblutung und Energiestoffwechsel nach permanentem (Abb. 3) und reversiblen Verschuß (Abb. 4 und 5)

Abbildung 4: Links: Sequentielle PET-Bilder einer Katze mit Reperfusion nach 60 min MCA-Verschuß, die einen Infarkt verhinderte. Die Bilder stellen CBF, $CMRO_2$ und OEF vor, am Beginn und am Ende des MCA-Verschlusses und nach Reperfusion dar. Während der Ischämieperiode nahm $CMRO_2$ nicht weiter ab, OEF blieb über den Ischämiezeitraum hoch. Die Reperfusion verhinderte eine bleibende kortikale Schädigung (CMR_{Gl}). Rechts: Die Perfusionsstudie dieses Patienten zeigt erfolgreiche Reperfusion durch Thrombolyse, die eine strukturelle Schädigung (MRT) verhindern konnte. Modifiziert aus [10].



der mittleren Hirnarterie der Katze dargestellt, um den zeitlichen Ablauf der Veränderungen unterschiedlich schwerer Perfusionsausfälle und deren Reversibilität durch Reperfusion anschaulich zu machen. Mit diesen Bildern können die Untersuchungen bei Patienten zu unterschiedlichen Zeiten nach Schlaganfall verglichen werden. An den im Tierexperiment gewonnenen Schnittbildern durchs Gehirn können die für die Ischämie wichtigen pathophysiologischen Veränderungen am besten veranschaulicht werden: Mit dem Verschuß der Arterie fällt sofort die Durchblutung im Versorgungsgebiet auf unter 30 % der Kontrollwerte ab, während der Sauerstoffverbrauch durch erhöhte Sauerstoffextraktion

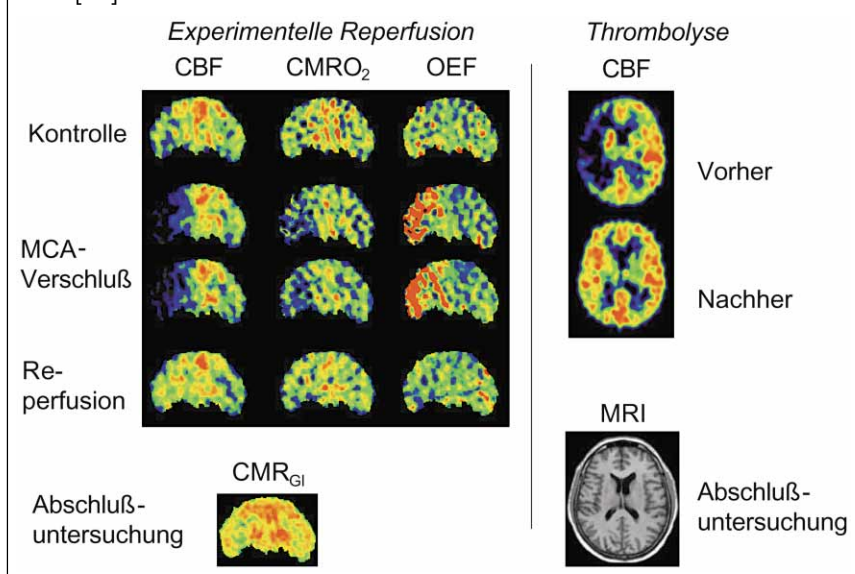
(OEF) aus dem Blut noch über einem Schwellenwert gehalten wird. Dieser Zustand mit erhöhter OEF (von 40 % unter Normalbedingungen bis auf 90 % während Durchblutungsstörung) wurde als „misery perfusion“ [11] bezeichnet und ist ein Hinweis auf Penumbra-Gewebe. In Abhängigkeit von der Residualdurchblutung bricht in der Folgezeit die Sauerstoffversorgung zusammen, vom Zentrum ausgehend wird das Gewebe nekrotisch, an der Randzone bleibt die Sauerstoffextraktion erhöht als Hinweis auf noch vitales Gewebe (Abb. 3). Erfolgt die Reperfusion durch Eröffnen des verschlossenen Gefäßes zu einem Zeitpunkt, an dem die OEF noch erhöht ist, erholt sich das Gewebe (Abb. 4). Das Absinken der OEF

während des Gefäßverschlusses zeigt das Eintreten der irreversiblen Gewebeschädigung an – die Reperfusion kann das Gewebe nicht mehr retten und den Infarkt nicht verhindern (Abb. 5). Auf den rekonstruierten OEF-Oberflächenbildern (Abb. 6) lassen sich die Ausdehnung und die Dauer der Penumbra sowie die Entwicklung des Infarkts anschaulich darstellen.

Aus PET-Messungen in den ersten Stunden nach Insult und später im CT definierten Infarkten lassen sich Schwellenwerte für CBF und $CMRO_2$ ableiten, wobei die Zeitdauer der Störung, die für die Entwicklung der Infarkte notwendig ist, aus Patientendaten nicht ermittelt werden kann. Als Richtgrößen wurden Verminderung der Durchblutung auf Werte unter 12 ml/100 g/min und des Sauerstoffverbrauchs auf unter 65 μ mol/100 g/min (entspricht 1,5 ml/100 g/min) angegeben [11, 12], doch wurden auch Regionen mit niedrigerer CBF, aber höherer $CMRO_2$ außerhalb der endgültigen Infarkte gefunden [13]. Regionen mit einem Durchblutungs- wert zwischen 12 und 22 ml/100 g/min liegen in der Randzone der Durchblutungsstörung, die über dem Schwellenwert erhaltene $CMRO_2$ zeigt die Vitalität des Gewebes zum Zeitpunkt der Messung an. Dieser Bereich wird als Penumbra eingestuft [14] und findet sich in Regionen, die von transitorisch-ischämischen Attacken betroffen wurden [15]. Die Durchblutungsschwelle, die für funktionelle Ausfälle während TIA verantwortlich ist, findet sich auch in den Werten wieder, die zu Veränderungen im EEG führen [16].

In den ersten Stunden nach einer vaskulären Attacke lassen sich somit verschiedene Zonen der ischämischen Gefährdung darstellen [13, 17] (Abb. 3): Im Zentrum der Ischämie zeigen CBF-Werte unter 12 ml/100 g/min und $CMRO_2$ -Werte unter 65 μ mol/100 g/min die zu diesem Zeitpunkt bereits irreversible Gewebeschädigung an, wo ein Infarkt mit hoher Wahrscheinlich-

Abbildung 5: Links: Sequentielle PET-Bilder einer Katze mit Reperfusion nach 60 min MCA-Verschuß, die zum Infarkt führte. Die Bilder stellen CBF, $CMRO_2$ und OEF vor, am Beginn und am Ende des MCA-Verschlusses und nach Reperfusion dar. Während der Ischämieperiode nahm $CMRO_2$ weiter ab, die anfänglich gesteigerte OEF verschlechterte sich während des MCA-Verschlusses. Nach Wiederöffnen der MCA trat eine ausgeprägte Hyperperfusion auf, die aber das bereits irreversibel geschädigte Gewebe nicht retten konnte (Defekt im späten Glukosestoffwechselbild). Rechts: Die Perfusionsstudie dieses Patienten zeigt eine inkomplette Re-(Hyper-) Perfusion nach Thrombolyse mit Entwicklung eines ausgedehnten Infarkts (MRT) im re- und im nichtperfundierten Anteil des ischämischen Areals. Modifiziert aus [10].



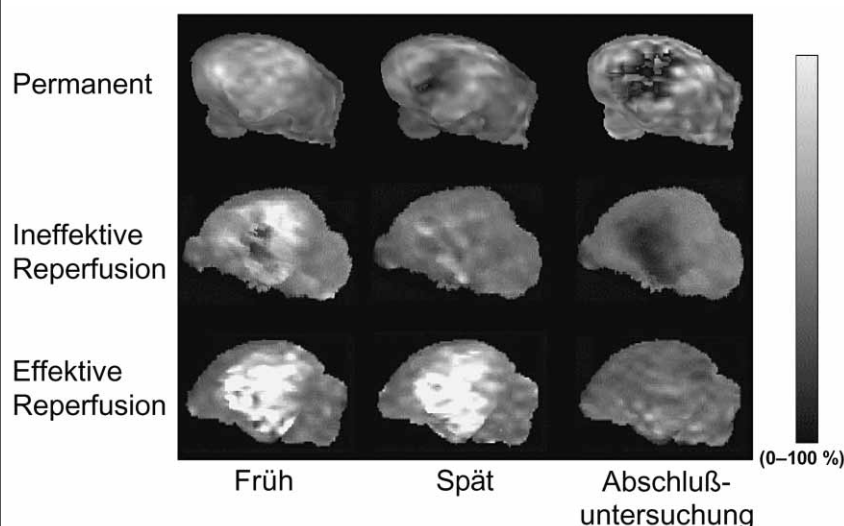
keit entstehen wird. Die Penumbra – CBF 12–22 ml/100 g/min, CMRO₂ über 65 µmol/100 g/min – ist als Zone mit gesteigerter OEF zu erkennen; dieses Gewebe ist noch (partiell) vital, hier kann eine therapeutische Intervention noch erfolgreich einsetzen. Die Penumbra ist in unterschiedlicher Lokalisation und Ausbreitung über längere Zeitperioden – in Ausnahmefällen 16 [18] bis 48 Std. [17] – nachzuweisen. Zusätzlich finden sich Areale, in denen die Aufnahme von Glukose relativ hoch, Durchblutung und Sauerstoffverbrauch aber reduziert sind. Solche Hinweise auf Areale mit nichtoxydativer Glykolyse finden sich in frischen Ischämien häufig.

Das weitere Schicksal des ischämisch kompromittierten Gewebes kann in Studien erfaßt werden, in denen in Analogie zum Tierexperiment die Veränderungen der physiologischen Parameter bis zum Endzu-

stand – Erholung oder Infarkt – verfolgt werden. Aus mehreren Untersuchungen, in neuen Studien mittels Koregistrierung unterschiedlicher Messungen mit CT und MRT, geht hervor, daß der Großteil des Penumbra-Gewebes im Verlauf nekrotisch und in den Infarkt einbezogen wird, obwohl in mehreren Untersuchungen auch gezeigt wurde, daß sich Gewebe aus der Mangeldurchblutung (misery perfusion) erholen kann, ohne daß funktionelle Ausfälle bzw. große morphologische Defekte bestehen bleiben. In den Studien von Wise et al. [19] und Hakim et al. [14] nahm in allen Gewebeanteilen, in denen OEF kurz nach dem Insult erhöht war, die CMRO₂ im Verlauf von 7 Tagen unter den kritischen Wert ab, und dieses Gewebe wurde infarziert. In Untersuchungen mit höherer räumlicher Auflösung und Koregistrierung funktioneller und morphologischer Schnittbilder [17, 20] sank der Energiestoffwechsel in den

meisten Penumbra-Gebieten, die durch Steigerung der OEF um 25 % gegenüber der Gegenseite charakterisiert waren, im Verlauf ab, und diese Areale wurden nekrotisch, obwohl die CMRO₂ bei der ersten Messung (6–48 Std. nach dem Insult) im Mittelwert nur mäßig vermindert war (9±13,9 % gegenüber der Gegenseite). Nur in wenigen Arealen hielt sich der Sauerstoffverbrauch nahe den Normalwerten – und diese Areale blieben morphologisch intakt. Nur ausnahmsweise war die Störung im Großteil der ischämischen Zone reversibel [18, 21], ohne daß funktionelle Ausfälle bestehen blieben oder morphologische Infarkte faßbar wurden. Das Bestehen von vitalem Gewebe im Bereich der Ischämie für mehrere Stunden und der Nachweis, daß dieses Gewebe erhalten werden kann, weisen auf die Möglichkeit der funktionellen Erholung hin und sind wichtige Grundlagen für therapeutische Strategien beim Schlaganfall (Abb. 4).

Abbildung 6: Rekonstruierte Oberflächenansichten der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) der linken Hemisphäre der Katzen der Abb. 3–5 nach permanentem und passagerem Verschuß der MCA. Gesteigerte OEF weist auf Penumbra-Gewebe hin, verminderte OEF identifiziert irreversibel geschädigtes Gewebe. Über die Zeit findet sich eine zentrifugale Umwandlung der Penumbra in irreversible Gewebeschädigung bei permanentem MCA-Verschuß, eine Reperfusion kann die nekrotische Umwandlung des Gewebes nur so lange verhindern, wie die gesteigerte OEF Gewebewitalität anzeigt.



Eine Analyse des Beitrags von in der Akutphase unterschiedlich perfundierten Gewebekompartimenten zum Volumen des endgültigen Infarkts [22] ergab, daß im Mittel 12 % des endgültigen infarzierten Gewebes in den ersten Stunden nach der Attacke ausreichend perfundiert waren, so daß dieser Anteil aufgrund sekundärer und verzögerter Effekte der Ischämie geschädigt wurde. Bei im Mittel 70 % des Infarktvolumens war die initiale Durchblutungsstörung so hochgradig, daß sie direkt die Gewebeerstörung bewirkte. Weitere 18 % des Infarkts betrafen initiales Penumbra-Gewebe, in dem die Schädigung aufgrund der Durchblutungsstörung verzögert eintrat, wozu auch biochemische Mechanismen beitragen können. Nur in 12 % des endgültigen Infarktvolumens war die Durchblutung nicht kritisch vermindert, so daß diese Areale vor allem durch verzögerte biochemische und molekulare Störungen geschädigt werden. Solche Unterschiede in der relativen Bedeutung von Schädigungsmecha-

nismen und in deren Zeitverlauf müssen bei der Übertragung experimenteller Befunde in die klinische Anwendung berücksichtigt werden (Abb. 7).

In den morphologischen bildgebenden Verfahren (CT und MRT) zeigen evtl. Frühzeichen der Ischämie [23] und Änderungen der Wasserdiffusion [24] das Zentrum des sich entwickelnden Infarkts an, die Ausdehnung der Durchblutungsstörung und des gefährdeten Gewebes wird damit in den Frühstadien aber nicht erfaßt [25]. Weitere Tracer sind daher für die Früherkennung der irreversiblen Gefäßschädigung bzw. des noch vitalen, aber funktionell beeinträchtigten (Penumbra-)Gewebes notwendig, insbesondere wenn Entscheidungen für potentiell gefährliche Therapie-maßnahmen (z. B. Thrombolyse) getroffen werden sollen. Nur mit den aufwendigen PET-Multi-Tracer-Untersuchungen kann diese Differenzierung mit hoher Sicherheit durchgeführt werden, doch verbietet sich häufig die für die quantitative Auswertung notwendige arterielle Blutentnahme. Tracer, die sich in irreversibel hypoxisch geschädigtem Gewebe anreichern, wie das Imidazolderivat 18F-Fluoromisonidazol [26], oder die sich nur an intakte Rezeptoren von Neuronen binden, wie der zentrale Benzodiazepinrezeptorligand 11C-Flumazenil [27], können als Marker für irreversibel geschädigtes bzw. vitales Gewebe in mangel-perfundierten Arealen herangezogen werden. F18-Misonidazol markiert hypoxisch geschädigtes Gewebe in der Peripherie und der Umgebung des Infarkts 6,25–42 Std. nach dem Insult, das später nicht mehr nachgewiesen werden kann. Mittels C11-Flumazenil war es möglich, innerhalb der ersten 3,5–16 Std. nach Insult irreversibel geschädigtes Gewebe zu erkennen, dessen Volumen mit der Ausdehnung des nach 2–3 Wochen im CT oder MRT nachgewiesenen Infarkts weitgehend übereinstimmte (Abb. 8). Irreversibel geschädigte Anteile konnten auch

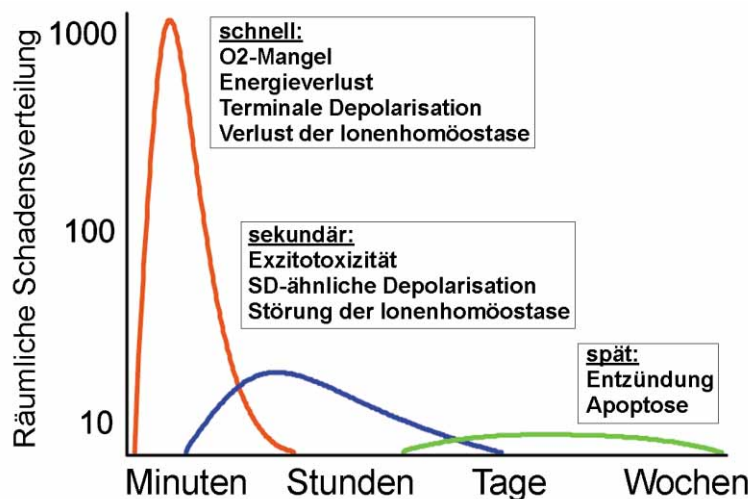
in Arealen mit gesteigerter OEF (Penumbra) nachgewiesen werden, so daß auch in diesen Bereichen vitales von zumindest partiell irreversibel geschädigtem Gewebe (selektiver Neuronenverlust) unterschieden werden konnte. Auch wenn dieser Tracer nur für Durchblutungsstörungen, die die Hirnrinde betreffen, eingesetzt werden kann, ist damit doch eine Selektion von Patienten, die von therapeutischen Maßnahmen profitieren können, möglich (Abb. 8).

IDENTIFIZIERUNG VON IRREVERSIBEL GESCHÄDIGTEM GEWEBE UND PENUMBRA

Die Ausdehnung von bereits irreversibel geschädigtem und von Penumbra-Gewebe kann durch kombinierte Studien der Durchblutung ($H_2^{15}O$ -PET) und der neuronalen Integrität (FMZ-

PET) im akuten Insult abgeschätzt werden [29]. Kortikale Regions of Interest (ROIs) wurden innerhalb und außerhalb des nach 3 Wochen im MRT abgegrenzten Infarkts plaziert und zu den frühen $H_2^{15}O$ - und FMZ-PET-Untersuchungen koregistriert. Aus den frühen Durchblutungs- und FMZ-Bindungswerten wurden kumulative Wahrscheinlichkeitskurven für die Vorhersage von infarzierten und nichtinfarzierten Gewebeanteilen erstellt (Abb. 9): Als positive (95 % Wahrscheinlichkeit für Infarkt) und negative (95 % Wahrscheinlichkeit für intaktes Gewebe) Vorhersagegrenzwerte wurden für die Durchblutung 4,8 und 14,1 ml/100 g/min, für die FMZ-Bindung 3,4- und 5,5fache Werte für normale weiße Substanz errechnet. Der Bereich der Penumbra erfaßt somit die Gewebeareale, deren FMZ-Bindungswert über 3,4, deren Durchblutung aber unter 14,1 ml/100 g/min lag. Innerhalb des endgültigen Infarkts (Volumen im median 25,7 cm³) können

Abbildung 7: Diagramm des Beitrags zum Ausmaß (hypothetische Skala) und des zeitlichen Verlaufs der einzelnen Mechanismen in der Entwicklung der ischämischen Schädigung: Ein großer Teil des Gewebes wird rasch infolge der Durchblutungsstörung geschädigt, subakute Störungen tragen mit Verzögerung zum Ausmaß des Schadens bei, verzögerte molekularbiologische und entzündliche Vorgänge bewirken eine späte, doch relativ geringe Zunahme der Infarkte. Modifiziert aus [22].



entsprechend der CBF- und FMZ-Werte verschiedene Kompartimente definiert werden: 55,1 % des Infarkts zeigen aufgrund der FMZ-Bindung unter 3,4 bereits eine irreversible Schädigung bei der frühen Messung; 20,5 % befanden sich im Penumbra-Bereich ($FMZ > 3,4$; $CBF < 14,1$ ml/100 g/min); 12,9 % des endgültigen Infarkts waren durch Werte oberhalb von 3,4 FMZ und oberhalb von 14,1 ml/100 g/min Durchblutung als außerhalb des kritischen Bereichs charakterisiert. Diese Ergebnisse bestätigen, daß bereits wenige Stunden nach Insult (für die Studie im Mittel 6 h) ein großer Anteil des ischämischen Gewebes irreversibel geschädigt und einer Therapie nicht mehr zugänglich ist. Der Penumbra-Bereich (20,5 %)

könnte von einer verbesserten Perfusion profitieren, nur ein kleiner Bereich (12,9 %) wird durch verzögerte pathophysiologische Prozesse geschädigt und wäre einer ausschließlich neuroprotektiven, antiinflammatorischen oder antiapoptotischen Therapie zugänglich.

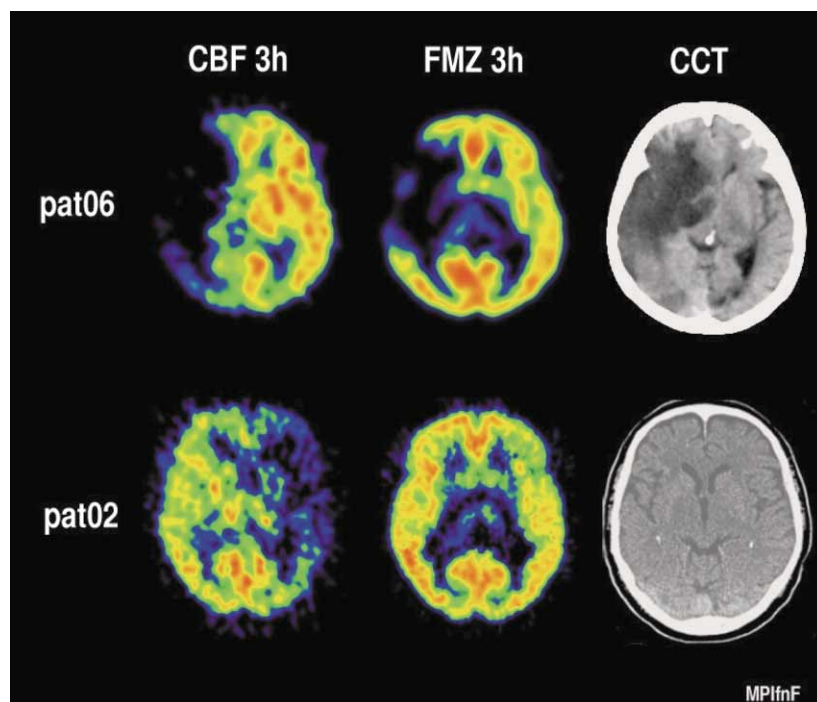
REVERSIBILITÄT PATHOPHYSIOLOGISCHER VERÄNDERUNGEN

Für eine therapeutische Intervention ist nur solange Erfolg zu erwarten, als funktionell beeinträchtigtes Gewebe die morphologische Integrität

bewahrt hat. Die Penumbra bzw. der Anteil des späteren Infarkts, der in den ersten Stunden noch nicht irreversibel geschädigt und damit einer Therapie zugänglich ist, ist in den meisten Fällen relativ klein [22, 28]. Nach den tiereperimentellen und wenigen klinischen Befunden steht meist nur ein kurzes Fenster von 3 bis 6 h für die Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion offen. Diese Zeitspanne könnte evtl. durch interventionelle Maßnahmen gegen biochemische Veränderungen verlängert werden. Neuroprotektive Strategien könnten evtl. auch in primär ausreichend perfundierten Geweberealen, die später in die ischämische Schädigung einbezogen werden, erfolgreich sein, wobei ein längeres Zeitfenster effektiv werden könnte [30] (unterschiedliches „therapeutic window“). Dafür sprechen tiereperimentelle und einzelne klinische Studien, die Effekte neuroprotektiver Medikamente auf Durchblutung und Stoffwechsel in ischämischen Randgebieten und in der Penumbra nachweisen und eine Beziehung zur Verbesserung im klinischen Verlauf zeigen konnten. Als Beispiele können Verbesserungen von Durchblutung und Energiestoffwechsel durch Nimodipin [14, 31] und durch Propentofylline [32] sowie Verminderungen der Gewebesvolumina mit gestörter Diffusion durch Citicholin [33] genannt werden. Trotz dieser Demonstration der Wirkung unterschiedlicher neuroprotektiver Substanzen auf pathophysiologische Veränderungen konnten bisher klinische Studien die Wirksamkeit solcher Therapien beim ischämischen Insult nicht beweisen [34].

In mehreren Studien wurde mit unterschiedlichen Methoden der Effekt der Reperfusion überprüft, die durch Thrombolyse erzielt werden kann. SPECT-Beobachtungen des Zusammenhangs zwischen Schweregrad der initialen Perfusionsstörung und Ausmaß der Reperfusion einerseits und klinischem Verlauf andererseits [35–37] wurden durch Ergebnisse in

Abbildung 8: Nachweis der irreversiblen Schädigung mittels FMZ und davon abhängiger Wirksamkeit der Thrombolyse bei 2 Patienten mit ausgedehnten mangelperfundierten Arealen. Bei Patient 06 ist auch die FMZ-Bindung vermindert; dieses Areal korrespondiert zum großen Infarkt im späten CT, der sich trotz rt-PA-Gabe entwickelte. Bei Patient 02 zeigte sich keine Verminderung der FMZ-Bindung, die Thrombolyse war erfolgreich ohne Nachweis eines Infarktes im späteren CT. Modifiziert aus [28].



einer kleineren Patientengruppe aus der NINDS-Studie gestützt [38]: In dieser doppelblind-kontrollierten Studie wurde in den rt-PA-behandelten Patienten eine signifikant bessere Reperfusion als in der Placebo-Gruppe beobachtet.

Das Volumen des durch Reperfusion vor dem Infarkt bewahrten Gewebes (Abb. 4 und 5) konnte in einer Studie ermittelt werden, in der die Durchblutung innerhalb von 3 h nach Beginn der Symptomatik gemessen und das Ausmaß des Areal mit kritisch (d. h. unter etwa 12 ml/100 g/min) verminderter Durchblutung mit der Ausdehnung des Infarkts, wie er sich nach 3 Wochen im MRT darstellte, verglichen wurde [39]. Der Anteil der initial kritisch durchbluteten Voxel, die auf fast normalem Niveau reperfundiert wurden, sagte das Ausmaß der klinischen Verbesserung innerhalb der ersten 3 Wochen voraus. Insgesamt wurden nach Thrombolyse nur 22,7 % der initial kritisch hypoperfunden Hirnrinde nekro-

tisch. Das bedeutet, daß ein gewichtiger Anteil des ursprünglich ischämischen Gewebes durch die Reperfusionstherapie vor der Infarzierung bewahrt wurde (Abb. 10). Eine andere PET-Studie an 11 Patienten zeigte, daß das kritisch hypoperfundierte Gewebe nur so lange von der Reperfusion profitieren konnte, wie die kortikale Flumazenilaufnahme nicht unter den 3,4fachen Wert der Bindung in der weißen Substanz vermindert war (Abb. 8) [28]. Dieser Marker der neuronalen Integrität kann daher als Indikator für irreversibel geschädigtes Gewebe herangezogen werden, das nicht mehr einer Therapie zugänglich ist.

Auch der Unterschied in den Volumina von Veränderungen auf perfusions- und diffusionsgewichteten Magnetresonanztomogrammen (PW- und DW-MRT) kann als Indikator für die Wirksamkeit von therapeutischen Strategien beim Schlaganfall herangezogen werden [40, 41]. Zwei unabhängige Gruppen berichteten über

Änderungen in PW- und DW-MRT nach intravenöser rt-PA-Applikation. Bei Patienten, bei denen eine Reperfusion erzielt werden konnte, wurde eine Größenzunahme des ischämisch geschädigten Areal verhindert [42]. Eine Normalisierung der Änderungen im PW-MRT fand sich in 5 von 6 Patienten nach rt-PA-Gabe; dies wurde in der Kontrollgruppe (n = 6) nur einmal beobachtet [43]. Eine Zunahme des ADC (apparent diffusion coefficient), wie sie in den ischämischen Arealen von 5 Patienten mit früher Reperfusion auftrat, war mit der Verbesserung nach rt-PA-Gabe korreliert. Ähnliche Effekte wurden nach intraarterieller Thrombolysetherapie innerhalb 6 h nach Symptombeginn beobachtet [44]. Infolge der mittels Angiographie überprüften Rekanalisation nahm das Volumen der Läsion im DW-MRT von 23 cm³ vor, auf 10 cm³ kurz nach der Behandlung ab. Diese Studie zeigte auch, daß Perfusionsdefizite ausgeglichen und Diffusionsstörungen während der Frühphase der ischämischen Schädigung

Abbildung 9: Gewichtete Kurven der Wahrscheinlichkeit, daß kortikale Regionen (ROIs) im oder außerhalb des endgültigen Infarkts liegen. Die 95 %-Wahrscheinlichkeitsgrenzen für Infarkt (positive Vorhersagekurve) oder intaktes Gewebe (negative Vorhersagekurve) für regionale Durchblutungswerte (oben) und relative FMZ-Bindung (unten). Für die Wahrscheinlichkeit des späteren Infarkts ist die pos. FMZ-Kurve von besonderer Aussagekraft und gibt den Wert von 3,4 als „95 % wahrscheinlich Infarkt“ an. Für die Wahrscheinlichkeit von später intaktem Gewebe ist die neg. CBF-Kurve von besonderer Aussagekraft mit dem Wert 54 % (= 14,1 ml/100 g/min) als 95 %-Wahrscheinlichkeitsgrenze. Diese 2 Werte grenzen die Penumbra ein. Modifiziert aus [29].

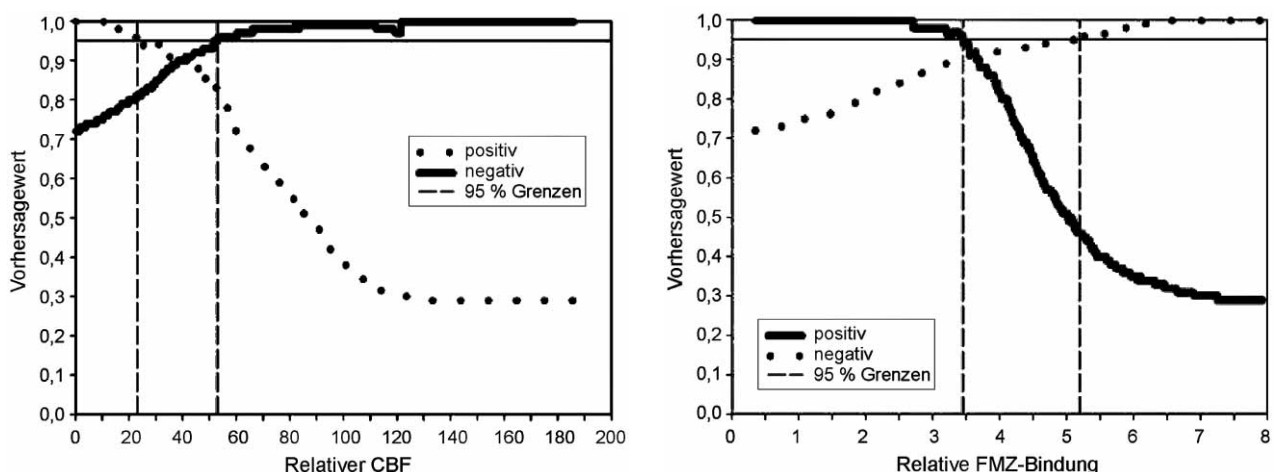


Abbildung 10: Diagramm der Beziehung zwischen Volumina der infarzierten Hirnrinde im späten MRT und der unter den Schwellenwert verminderten Durchblutung vor der Thrombolyse. Die Identitätslinie gibt die erwartete Infarktgröße, die errechnete Regressionsgerade zeigt die durch die Lysebehandlung verkleinerten Infarktvolumina. Mit freundlicher Genehmigung aus Heiss W.-D. et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion; a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. J Cereb Blood Flow Metab 1998; 18: 1298–307. Lippincott Williams & Wilkins, © 1998.

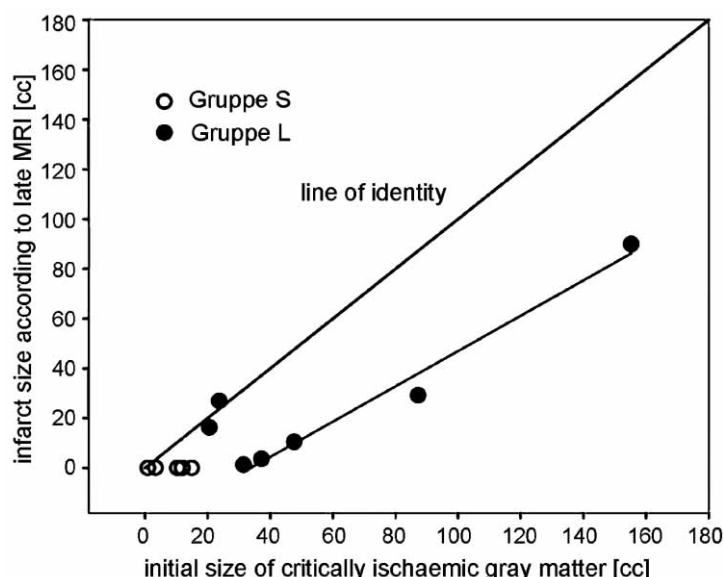


Abbildung 11: Scores der modifizierten Rankin-Skala 3 und 12 Monate nach Insult bei den in Köln behandelten Patienten im Vergleich zu den NINDS rt-PA Stroke Trial Placebo- und Verum-Gruppen (3 und 12 Monate) und den rt-PA-behandelten Kohorten aus ECASS I und II (3 Monate).

	Keine bzw. minimale Behinderung (0–1)	Mittelgradige Behinderung (2–3)	Schwere Behinderung (4–5)	Tod
NINDS Placebo, 3 Monate	26	25	27	21
NINDS rt-PA, 3 Monate	39	21	23	17
ECASS I, 3h-ITT r-tPA, 3 Monate	40	21	11	28
ECASS II, 3h r-tPA, 3 Monate	42	28	16	14
Köln, 3 Monate	42	24	23	11
NINDS Placebo, 12 Monate	28	24	21	28
NINDS rt-PA, 12 Monate	41	20	15	24
Köln, 12 Monate	41	25	19	15

Prozentwerte

gung rückgängig gemacht werden können. Das bedeutet aber auch, daß die ischämische Penumbra nicht nur die Region der Perfusions- und Diffusionsdifferenz beinhaltet, sondern sich auch auf Anteile mit anfänglichen Diffusionsstörungen ausdehnt.

KONTROLLIERTE MULTICENTER-STUDIEN ZUR THROMBOLYSE

Die Rekanalisation embolisch oder thrombotisch verschlossener Gefäße bietet sich aufgrund des hohen Anteils von arteriellen Gefäßverschlüssen als Ursache ischämischer Insulte (Nachweis in 80 % mittels Angiographie [45, 46]) als erfolgversprechende therapeutische Strategie an. Eine Rekanalisation dieser verschlossenen Arterien kann mittels Thrombolyse erfolgen, wobei aber intrazerebrale Blutungen riskante Komplikationen darstellen, die insbesondere die Ergebnisse früher Studien und mit Streptokinase beeinträchtigt haben (Übersicht bei Wardlaw et al. [47]).

Für den therapeutischen Einsatz von menschlichem rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) zur Behandlung des ischämischen Insults waren daher kontrollierte randomisierte, doppelblind ausgeführte Multicenter-Studien erforderlich, in denen Risiken und Nutzen unter strenger Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien bewertet werden konnten. Da diese Studien leicht unterschiedliche Zielgrößen für die Auswertung definierten, sind die Ergebnisse nicht ohne Vorbehalte vergleichbar, so daß die Bewertung kontrovers ist und der klinische Einsatz bisher nicht einheitlich empfohlen wird.

ECASS I

In dieser ersten europäischen Multicenter-Studie wurden 620 Patienten eingeschlossen und randomisiert innerhalb von 6 h nach Symptombeginn

ginn mit 1,1 mg/kg Körpergewicht (max. 100 mg) rt-PA (10 % als Bolus, der Rest als i.v. Infusion innerhalb 1 h) oder mit Placebo behandelt [48]. Die vorher definierten Endpunkte zur Beurteilung waren der Barthel-Index (BI) und die modifizierte Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach dem Insult; in der Beobachtungszeit verstorbene Patienten wurden mit dem schlechtesten BI und mRS bewertet. Große parenchymatöse Blutungen traten unter rt-PA-Behandlung signifikant häufiger auf (19,8 gegenüber 6,5 %). 90 Tage nach dem Schlaganfall fand sich bezüglich der primären Endpunkte aufgrund der höheren Letalität in der rt-PA-Gruppe (22,4 gegenüber 15,8 %) kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.

NINDS

Die NINDS rt-PA Stroke Study Group [49] behandelte 624 Patienten innerhalb 3 h nach Symptombeginn, die Hälfte davon innerhalb von 90 min. Als Dosis wurden 0,9 mg/kg KG rt-PA (max. 90 mg) oder Placebo verabreicht, 10 % der Dosis wurden als

i.v. Bolus, der Rest als i.v. Infusion innerhalb von 60 min gegeben. Der erreichte klinische Endzustand wurde mit dem BI, der mRS, der Glasgow Outcome Scale und der National Institute of Health-Schlaganfall-Skala (NIHSS) bewertet. In dieser Studie erreichten 13 % mehr Patienten nach rt-PA als nach Placebo einen Zustand ohne oder mit nur minimaler funktioneller Beeinträchtigung; die Letalität war in der rt-PA-Gruppe nicht erhöht, obwohl symptomatische Blutungen nach Thrombolyse 10mal häufiger beobachtet wurden (6,4 gegenüber 0,6 %) (Abb. 11). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde rt-PA in den USA als Therapie des Schlaganfalls innerhalb von 3 h zugelassen. Eine Folgestudie zeigte, daß dieser Effekt der rt-PA-Behandlung auch über ein Jahr anhielt [50].

ECASS II

In die zweite europäische Multicenter-Studie wurden 800 Patienten eingeschlossen und mit rt-PA in der Dosis der NINDS-Studie (0,9 mg/kg KG) oder Placebo innerhalb von 6 h nach

Symptombeginn behandelt [51]. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil von Patienten mit gutem klinischem Zustand (mRS 0 und 1) definiert. Besonderes Augenmerk wurde auf frühe ischämische Veränderungen im CT gelegt, so daß im Vergleich zu ECASS I weniger Protokollverletzungen erfolgten (nur 4,6 % der Patienten in ECASS II hatten Infarkte von mehr als ein Drittel des A.-cerebri-media-Territoriums gegenüber 8,6 % in ECASS I). Die Letalität in ECASS II belief sich auf 10,3 % in der rt-PA- und 10,7 % in der Placebo-Gruppe, obwohl symptomatische Parenchymblutungen nach rt-PA-Gabe 2,5mal häufiger beobachtet wurden (8,8 gegenüber 3,4 %). ECASS II war so angelegt, daß 10 % Unterschied zwischen den Gruppen ein statistisch signifikantes Ergebnis ergeben hätten. Dieses Ziel wurde nicht erreicht, da die Erholungsrate in der Kontrollgruppe unerwartet hoch war (36,6 % der Placebo- und 40,3 % der rt-PA-Gruppe erreichten mRS 0–1 nach 3 Monaten). Eine *Post-hoc*-Analyse unter Anwendung der häufiger gebrauchten Dichotomisierung zwischen „unabhängig“ (= mRS 0–2) und „tot oder abhängig“ (= mRS 3–5) ergab einen signifikanten Unterschied von 8,3 % zugunsten der rt-PA-Behandlung (54,3 gegenüber 46,0 %). Dies kann einer Anzahl von 83 Patienten gleichgesetzt werden, die bei Behandlung von 1000 Patienten zusätzlich einen unabhängigen Endzustand erreichten.

Donnan (in Hacke et al. [52]) führte eine Metaanalyse der 3 Studien durch und errechnete, daß die Thrombolyse mit i.v. rt-PA das Risiko für Tod und Abhängigkeit signifikant reduzierte (Tab. 1): Bei 1000 mit rt-PA behandelten Schlaganfallpatienten sind innerhalb von 3 h 140 weniger von Tod oder Abhängigkeit betroffen; dieses verbesserte Ergebnis wird für 90 Patienten errechnet, wenn die Behandlung innerhalb von 6 h erfolgt. Eine systematische Cochrane-Analyse bestätigte das Ergebnis von Donnan [53]. Diese Ergebnisse unterstützen die Ansicht, daß rt-PA im Management

Tabelle 1: Effektivität der Thrombolyse mit rt-PA; Verminderung Tod und Abhängigkeit (mRS > 2)

	Rel. Risiko- reduktion	Abs. Risiko- reduktion	Ereignisse verhindert/1000	Number needed to treat
rt-PA				
Jede Dosis, < 6 h	32 %	9 %	90	11
0,9 mg, < 3 h	45 %	14 %	140	7

Tabelle 2: Anwendungsbeobachtungen nach den kontrollierten Studien

• Houston	(n = 30)	Chiu et al. 1998 [56]
• Köln (3 Monate)	(n = 100)	Grond et al. 1998 [66]
• Köln (3 u. 12 Monate)	(n = 150)	Schmülling et al. 2000 [60]
• Lyon	(n = 100)	Trouillas et al. 1998 [59]
• STARS	(n = 389)	Albers et al. 2000 [61]
• Cleveland	(n = 70)	Katzan et al. 2000 [62]
• Illinois	(n = 57)	Wang et al. 2000 [63]
• Vancouver	(n = 46)	Chapman et al. 2000 [64]
• Multicenter t-PA Stroke Survey Group	(n = 1206)	Tanne et al. 2000 [65]

von Patienten mit Schlaganfall innerhalb der ersten 3 h eine besondere Bedeutung zukommt und evtl. auch nach diesem Zeitfenster bei ausgewählten Patienten in Zentren mit besonderer Erfahrung eingesetzt werden kann [54]. Hierfür ist bedeutend, daß die intraarterielle Gabe einer thrombolytischen Substanz (Prourokinase) bis 6 h nach dem Schlaganfall wirksam war, wenn durch Angiographie der Verschluß einer großen Arterie nachgewiesen war [55]. Wiederholt wurde darauf hingewiesen [56], daß Neuroprotektiva die Zeitspanne verlängern könnten, die das Gehirngewebe unter Ischämie bis zur Reperfusion überleben kann; mit diesen Substanzen könnte evtl. das therapeutische Fenster für die Thrombolyse verlängert werden.

RT-PA-BEHANDLUNG IN DER KLINISCHEN ROUTINE

Seit der Zulassung durch die FDA 1996 wurde rt-PA erfolgreich in der Routinetherapie des Schlaganfalls in akademischen Zentren und in Versorgungskrankenhäusern eingesetzt, wobei Richtlinien zur Verminderung von Risiken und Verbesserung der Sicherheit erarbeitet wurden [57]. Diese Richtlinien beschränken den Routineeinsatz von rt-PA auf solche Patienten, die innerhalb von 3 h nach Beginn der Symptomatik behandelt werden können, und haben die Wichtigkeit der Erfahrung der behandelnden Ärzte bezüglich Diagnose des Schlaganfalls, Interpretation von CT-Befunden und Umgang mit Blutungskomplikationen unterstrichen. Bisher wurden 7 Studien über den Einsatz von rt-PA in der klinischen Routine publiziert (Tab. 2) [58–64], und eine Übersicht faßte diese Studien zusammen [65]. Um diese Anzahl von Patienten zu steigern, die von der Behandlung mit rt-PA profitieren können, muß ein kooperatives Zuweisungssystem orga-

nisiert werden, das die geeigneten Fälle in den ersten Stunden nach Schlaganfall in das spezialisierte Zentrum bringt. Solche Zuweisungssysteme wurden für einzelne Städte (z. B. Köln, Grond et al. [66]), aber auch für ländliche Bezirke (z. B. Canada, Davenport et al. [67]) installiert. Mit der Ausnahme einer Studie [62], in der aber die Ein- und Ausschlußkriterien für die Thrombolysebehandlung nicht beachtet wurden, stützen alle Berichte den günstigen Effekt der rt-PA-Behandlung. Sie weisen aber auch darauf hin, daß nur ein kleiner Prozentsatz (1–2 %) aller Schlaganfallpatienten tatsächlich diese wirksame Therapie erhalten.

Die Erfahrungen in Köln, wo bisher mehr als 300 Patienten mit akutem Schlaganfall mit i.v. rt-PA innerhalb von 3 h nach Symptombeginn entsprechend dem NINDS-Protokoll behandelt wurden, stellen ein Beispiel der Thrombolysetherapie in der Routine dar. Im Rahmen eines Zuweisungssystems (Kölner Schlaganfall-Initiative) kooperieren 14 städtische Kliniken, das Rettungssystem der Stadt und 2 neurologische Kliniken. Gezielt werden Patienten mit Verdacht auf akuten ischämischen Insult dem Zentrum für eine eventuelle Lysetherapie zugewiesen, wenn die Symptome sicher weniger als 3 h bestehen, der Patient nicht bewußtlos und nicht über 80 Jahre alt ist. Von diesem vorselektierten Patientengut erhielten 22 % rt-PA innerhalb des 3-h-Fensters [66]. Die klinischen Ergebnisse dieser Behandlung waren mit den Ergebnissen der Verumgruppe der NINDS-Studie vergleichbar, und dieser Effekt war auch nach 12 Monaten unverändert in den ersten 150 nachkontrollierten Fällen nachweisbar [60]. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich, war der Anteil von Patienten ohne oder mit minimaler Behinderung (Rankin-Skala 0 und 1) vergleichbar (42 %) mit den behandelten NINDS-, ECASS I- und II-Kohorten nach 3 Monaten und mit der behandelten NINDS-Kohorte [50] nach 12 Monaten (beide 41 %). Der

Anteil innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorbener Patienten (11 % nach 3 Monaten, 15 % nach 12 Monaten) war in Köln am niedrigsten, doch dürfte das auf den Ausschluß sehr schwerer Fälle zurückzuführen sein (medianer NIHSS Score bei Einschluß in Köln 11 wie in der ECASS II, aber 14 in der NINDS-Studie). Trotz der Gabe von Heparin als Routinemaßnahme in der Mehrzahl der Fälle war die Anzahl von symptomatischen Parenchymblutungen mit 4 % ähnlich den Verumgruppen von ECASS II, etwas niedriger als in der NINDS-Studie, aber deutlich niedriger als in ECASS I. Ähnlich positive Ergebnisse wurden – mit einer Ausnahme [62] – von den anderen Routineapplikationen berichtet.

Die Erfolge der Lysetherapie in den Fällen, die innerhalb des kurzen therapeutischen Fensters dieser Therapie zugeführt werden können, bestätigen die Wichtigkeit der Durchblutungsstörung in der Entstehung der ischämischen Schädigung. Ohne Verbesserung und Stabilisierung der Blutversorgung ist nach den pathophysiologischen Befunden und den bisherigen therapeutischen Ergebnissen keine Behandlung des Insults erfolgversprechend, so daß alle weiterführenden therapeutischen Strategien auf eine Verbesserung der Blutversorgung aufbauen müssen.

Literatur:

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
2. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham study. *Stroke* 1992; 23: 1551–5.
3. Heiss W-D. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992; 23: 1668–72.
4. Heiss WD, Graf R. Therapeutic window in ischemic stroke. *CNS Drugs* 1997; 8: 474–91.
5. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773–82.

6. Mies G, Ishimaru S, Xie Y, Seo K, Hossmann K-A. Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 753–61.
7. Heiss WD. Klinische Pathophysiologie des ischämischen Insults. In: Hartmann A, Heiss WD (eds). *Der Schlaganfall*. Steinkopff, Darmstadt, 2001; 103–22.
8. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723–5.
9. Heiss W-D, Graf R. The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 11–9.
10. Heiss WD, Graf R, Wienhard K. Relevance of experimental ischemia cats for stroke management: A comparative reevaluation. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 73–81.
11. Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 140–9.
12. Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 600–8.
13. Baron J-C. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 193–201.
14. Hakim AM, Evans AC, Berger L, Kuwabara H, Worsley K, Marchal G, Beil C, Pokrupa R, Diksic M, Meyer E. The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 523–34.
15. Powers WJ, Press GA, Grubb RL Jr, Gado M, Raichle ME. The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. *Ann Intern Med* 1987; 106: 27–35.
16. Sharbrough FW, Messick JM Jr, Sundt TM Jr. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973; 4: 674–83.
17. Heiss W-D, Huber M, Fink GR, Herholz K, Pietrzyk U, Wagner R, Wienhard K. Progressive derangement of perinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 193–203.
18. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron J-C. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40: 216–26.
19. Wise RJS, Bernardi S, Frackowiak RSJ, Legg NJ, Jones T. Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain* 1983; 106: 197–222.
20. Marchal G, Serrati C, Rioux P, Petit-Taboué MC, Viader F, De La Sayette V, Le Doze F, Lochon P, Derlon JM, Orgogozo JM. PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. *Lancet* 1993; 341: 925–7.
21. Heiss W-D, Fink GR, Huber M, Herholz K. Positron emission tomography imaging and the therapeutic window. *Stroke* 1993; 24: 150–I-53.
22. Heiss W-D, Thiel A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke? *Stroke* 1999; 30: 1486–9.
23. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 9–15.
24. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole-brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231–41.
25. Grond M, von Kummer R, Sobesky J, Schmülling S, Heiss W-D. Early computed-tomography abnormalities in acute stroke. *Lancet* 1997; 350: 1595–6.
26. Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Sachinidis JJ, Tochon-Danguy HJ, Chan JG, Egan GF, Scott AM, Bladin CF, McKay WJ, Donnan GA. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole. *Neurology* 1998; 51: 1617–21.
27. Heiss W-D, Grond M, Thiel A, Ghaemi M, Sobesky J, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K. Permanent cortical damage detected by flumazenil positron emission tomography in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 454–61.
28. Heiss W-D, Kracht L, Grond M, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K, Pawlik G. Early [¹¹C] Flumazenil/H₂O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy. *Stroke* 2000; 31: 366–9.
29. Heiss W-D, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20–9.
30. Baron JC, von Kummer R, del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995; 26: 2219–21.
31. Heiss W-D, Holthoff V, Pawlik G, Neveling M. Effect of nimodipine on regional cerebral glucose metabolism in patients with acute ischemic stroke as measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 127–32.
32. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss W-D. Effect of propofol on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 526–30.
33. Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R, for the Citicoline 010 Investigators. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 48: 713–22.
34. Grotta J. The current status of neuronal protective therapy: Why have all neuronal protective drugs worked in animals but none so far in stroke patients? *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 115–20.
35. Sasaki O, Takeuchi S, Koizumi T, Koike T, Tanaka R. Complete recanalization via fibrinolytic therapy can reduce the number of ischemic territories that progress to infarction. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1661–8.
36. Ryu YH, Chung TS, Yoon PH, Kim DI, Lee JD, Lee BI, Suh JH. Evaluation of reperfusion and recovery of brain function before and after intracarotid arterial urokinase therapy in acute cerebral infarction with brain SPECT. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 566–71.
37. Ueda T, Sakaki S, Yuh WTC, Nochiide I, Ohta S. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 99–108.
38. Grotta JC, Alexandrov AV. tPA-associated reperfusion after acute stroke demonstrated by SPECT. *Stroke* 1998; 29: 429–32.
39. Heiss W-D, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J, Ghaemi M, Löttgen J, Stenzel C, Pawlik G. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1298–1307.
40. Fisher M, Albers GW. Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke. *Neurology* 1999; 52: 1750–6.
41. Saver JL, Johnston KC, Homer D, Wityk R, Koroshetz W, Truskowski LL, Haley EC. Infarct volume as a surrogate or auxiliary outcome measure in ischemic stroke clinical trials. The RANTAS Investigators. *Stroke* 1999; 30: 293–8.
42. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Heiland S, Steiner T, Schwab S, Pohlers O, Rysel H, Sartor K, Hacke W. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2000; 31: 1318–8.
43. Marks MP, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, de Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and IV tPA therapy using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Neurology* 1999; 52: 1792–8.
44. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Kalafut M, Alger JR. Thrombolytic

reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 462–9.

45. Fieschi C, Argentino C, Lenzi GL, Sacchetti ML, Toni D, Bozzao L. Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first six hours. *J Neurol Sci* 1989; 91: 311–22.

46. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, Wolpert SM, Furlan AJ, Ferbert A, Alberts MJ, Zivin JA, Wechsler L, Busse O, Greenlee R, Brass L, Mohr JP, Feldmann E, Hacke W, Kase CS, Biller J, Gress D, Otis SM. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86.

47. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 350: 607–14.

48. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1017–25.

49. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995; 333: 1581–7.

50. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstern LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1781–7.

51. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352: 1245–51.

52. Hacke W, Brott T, Caplan L, Meier D, Fieschi C, von Kummer R, Donnan G, Heiss W-D, Wahlgren NG, Spranger M, Boysen G, Marler JR. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53 (7 Suppl 4): S3–14.

53. Wardlaw JM, Del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis versus control in acute ischemic stroke (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2000; 3.

54. The European Ad Hoc Consensus Group. European strategies for early intervention in stroke. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 315–24.

55. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2003–11.

56. Kaste M. Thrombolysis in ischaemic stroke – present and future: role of combined therapy. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 55–9.

57. Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Kwiatkowski T, Lyden PD, Marler JR, Torner J, Feinberg W, Mayberg M, Thies W. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996; 94: 1167–74.

58. Chiu D, Krieger D, Villar-Cordova C, Kasner SE, Morgenstern LB, Bratina PL, Yatsu FM, Grotta JC. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Feasibility, safety, and efficacy in the first year of clinical practice. *Stroke* 1998; 29: 18–22.

59. Trouillas P, Nighoghossian N, Derex L, Adeleine P, Honnorat J, Neuschwander P, Riche G, Getenet JC, Li W, Froment JC, Turjman F, Malicier D, Fournier G, Gabry AL, Ledoux X, Berthezene Y, Ffrench P, Dechavanne M. Thrombolysis with intravenous rtPA in a series of 100 cases of acute

carotid territory stroke: determination of etiological, topographic, and radiological outcome factors. *Stroke* 1998; 29: 2529–40.

60. Schmülling S, Grond M, Rudolf J, Heiss W-D. One-year follow-up in acute stroke patients treated with rtPA in clinical routine. *Stroke* 2000; 31: 1552–4.

61. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145–50.

62. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JL, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151–8.

63. Wang DZ, Rose JA, Honings DS, Garwacki DJ, Milbrandt JC. Treating acute stroke patients with intravenous tPA. The OSF stroke network experience. *Stroke* 2000; 31: 77–81.

64. Chapman KM, Woolfenden AR, Graeb D, Johnston DC, Beckman J, Schulzer M, Teal PA. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A Canadian hospital's experience. *Stroke* 2000; 31: 2920–4.

65. Tanne D, Demchuk AM, Kasner SE, Grond M, Hanson SK, Hamilton S, Buchan AM, Wang DZ, Wechsler LR, Zweifler RM, Levine SR. A large multinational investigation to predict t-PA related symptomatic ICH in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 30: 248.

66. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, Schneweis S, Heiss W-D. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998; 29: 1544–9.

67. Davenport J, Hanson SK, Altafullah IM, Anderson DC, Brauer DJ, Brown RD, Ramirez-Lassepas M. tPA: A rural network experience. *Stroke* 2000; 31: 1457.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)