

Pathophysiologie & Pathobiochemie des ZNS

Dr. med. Bernd Walter
FA für Neurochirurgie

Waldklinikum Gera
Klinik für Wirbelsäulen Chirurgie und Neurotraumatologie

Liebe Studentinnen und Studenten.

Da ich Ihnen heute leider noch nicht gegenüberstehen darf (was mir wesentlich lieber wäre) möchte ich mich auf diesem Wege kurz vorstellen:

Mein Name ist Bernd Walter. Ich bin Facharzt für Neurochirurgie und arbeite als Oberarzt am Waldklinikum Gera in der Abteilung Wirbelsäulen Chirurgie und Neurotraumatologie. Nach meinem Studium habe ich allerdings zunächst zehn Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pathophysiologie in Jena im Rahmen von Forschungsprojekten „Klinisch orientierte Neurowissenschaften“ gearbeitet.

Krankheitsbilder des ZNS

- Vaskuläre Erkrankungen
- Traumatische Schädigungen (SHT)
- Entzündungen
- Tumoren
- Degenerative Erkrankungen
- Anfallserkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
-

Es ist nicht möglich in drei Stunden die Vielzahl der Krankheitsbilder des Zentralnervensystems abzuhandeln.

Das ZNS ist das Organ mit der besonders komplexen Struktur und vielschichtigsten Funktion, das letztendlich die typisch menschlichen Eigenschaften: Selbsterkenntnis und Planungsfähigkeit; Mitgefühl und Trauer bei bewusster Entscheidung und Abwägung egoistischer bzw. altruistischer Interessen insbesondere durch Nutzung der Sprache für die Formulierung und Weitergabe von Erfahrung und Erkenntnis ermöglicht/hervorbringt.

Somit ist es nicht verwunderlich, dass eine enorm breite Palette von zerebralen Störungen und Krankheiten auftreten können, die nicht selten sehr häufig sind in oft entscheidend die Lebensqualität der Betroffenen und Angehörigen akut und langfristig beeinträchtigen.

Pathophysiologie & Pathobiochemie des ZNS

Pathogenese epidemiologisch besonders relevanter
Erkrankungen und Syndrome des ZNS

fulminanter Erkenntniszuwachs der Neurowissenschaften
(Kernmethoden beim Menschen: CT, MRT, fMRT, PET, p MEG u.a.)

„Decade of the Brain“ (George H.W. Bush, 17. Juli 1990)

Ich möchte Ihnen in dieser Vorlesungsserie eine Einführung die Pathophysiologie und Pathobiochemie die Pathogenese epidemiologisch besonders relevanter Erkrankungen und Syndrome des ZNS geben.

In diesem Bereich hat es im Hinblick auf das Verständnis über die Pathogenese in den vergangenen 20 Jahren eine ähnlich fulminante – für die Beteiligten atemberaubende – Entwicklung gegeben, wie im Bereich der Genetik und Molekularen Medizin; auch wenn aufgrund der ethischen Problematik mit der Gefahr der Genmanipulation der öffentliche Widerhall im letzteren erheblich lauter war, ist der wissenschaftliche und technische Fortschritt im Bereich der Neurowissenschaften mit ähnlicher Dynamik erfolgreich vorangetrieben worden.

„Decade of the brain“ George Bush Präsidentel Proclamation **6158: 1990-2000**. (Es gab in der Tat auch amerikanische Präsidenten (vor vielen Jahren !), die auf Wissenschaftler gehört haben ☺).

Hier ist nun nicht Zeit und Raum, dies weiter auszuführen.

Wir wollen uns darüber verständigen, welche Grundmechanismen bedeutsam sind, die zu akuter, oft lebensbedrohlicher Funktionsstörung des Gehirns führen können, und welche Pathomechanismen diesen Vorgängen zugrunde liegen.

Das wird Sie in die Lage versetzen, die große Vielfalt klinischer Entitäten zu kategorisieren und Behandlungsprinzipien einzuordnen.

Take Home Message:

therapeutischer Nihilismus



Vielzahl von Therapie-Optionen

“Time is Brain“

Entscheidend ist jedoch klarzustellen, dass aufgrund des enormen wissenschaftlichen Fortschritts ein Paradigmenwechsel sukzessiv erfolgte:

War vor einem ¼ Jahrhundert bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen therapeutischer Nihilismus verbreitet „da können wir nicht mehr helfen“; z. B. Schlaganfall: „Hausarzt: Ja, ich komm gegen Abend zum Hausbesuch; ist heute **bei ersten Symptomen der Ruf nach dem Notarzt dringend erforderlich: Time is brain !!!**

Es gibt heute eine Vielzahl von diagnostischen und therapeutischen Optionen. Und ich hoffe, dass Sie am Ende der heutigen Vorlesung verstanden haben, warum Zeit - (vital)es Hirngewebe bedeutet!!!

Aus dem Verständnis der ablaufenden Prozesse und entsprechender diagnostischer und therapeutischer Hilfsmittel muss eine Schlaganfall heutzutage nicht mehr in jedem Falle schicksalsbestimmend sein; ich hoffe, dass Sie am Ende der Vorlesung diesbezüglich einer Meinung mit mir sind.

3 Themenkomplexe:

1. Zerebrale Durchblutungsstörungen
2. Pathophysiologie des Schädel-Hirntraumas
3. Pathophysiologie des Hirnödems

Dies sind nun die drei Themenkomplexe die uns in den nächsten 3 Stunden beschäftigen werden.

Heute also: zerebrale Durchblutungsstörungen

Zerebrale Durchblutungsstörungen

medizinisch: Apoplex(ie) (griechisch: ἀποπληξία = „Schlag“)

=

Insult

Definition:

Als Schlaganfall bezeichnet man die Folge einer in der Regel "schlagartig" auftretenden Durchblutungsstörung im [Gehirn](#), die zu einem (regionalen) Mangel an [Sauerstoff](#) (O₂) und Nährstoffen ([Glukose](#)) und damit zu einem Absterben von [Gehirngewebe](#) führt.

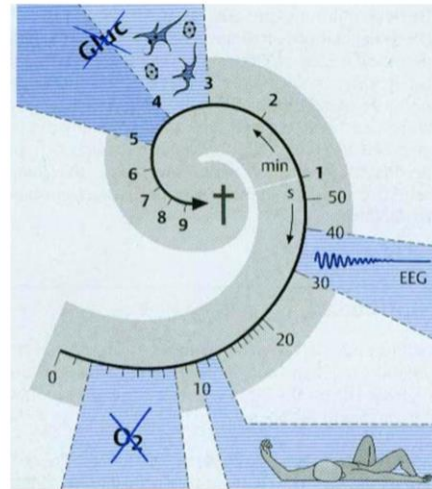
Der **Apoplex** (eigtl. die Apoplexie von griechisch ἀποπληξία ‚Schlag‘, in der Antike und im Mittelalter für schlagartige Ereignisse mit Bewusstseinsverlust oder mit teilweisen Lähmungserscheinungen sowie Leiden des Gehirns, die dem Körper plötzlich und unvermittelt Empfindung und Bewegung nimmt), früher auch Schlagfluss genannt, ist ein medizinischer Begriff für eine plötzliche Durchblutungsstörung eines Organs oder einer Körperregion. In der medizinischen Umgangssprache wird der Begriff heute oft als Synonym für Apoplexia cerebri (Schlaganfall) gebraucht, insbesondere früher fand er aber auch in Verbindung mit anderen Organen Verwendung

Gleichbedeutend verwendet wird der Begriff **Insult** (von lateinisch insultare ‚hineinspringen‘, ‚verhöhnern‘).

Globale zerebrale Durchblutungsstörungen

- komplette globale Ischämie
 - Herz-Kreislaufstillstand, Strangulation: hypoxische Enzephalopathie nach verzögerter Reanimation
- inkomplette globale Ischämie
 - protrazierter Kreislaufchock: aBD↓
symmetrische Infarkte in den Grenzonen ("letzte Wiesen")
 - schwere systemische Hypoxie
CO-Vergiftung, Barbiturat-Vergiftung, Ertrinken

Mortalität: 45% - 55%



Klinisch unterscheidet man die zerebralen Durchblutungsstörungen in globale und regionale Durchblutungsstörungen.

Bei den globalen zerebralen Durchblutungsstörungen wird nochmals zwischen einer kompletten und inkompletten zerebralen Ischämie unterschieden.

Wie der Name bereits sagt ist bei einer globalen zerebralen Durchblutungsstörung immer das gesamte Gehirn betroffen. Typische Beispiele finden Sie in dieser Folie sowohl für komplette als auch inkomplette Ischämie. Der rechts dargestellte zeitliche Ablauf von Funktionsstörungen wird hier stellvertretend für die komplette zerebrale Ischämie dargestellt.

1. Komplette globale Ischämie

Eine komplette globale Ischämie ist eine vollständige Unterbrechung der Blutzufuhr durch Herz-Kreislauf-Stillstand (z.B. Kammerflimmern bei Herzinfarkt). Klinische Folge davon ist die hypoxische Enzephalopathie nach verzögerter Reanimation.

Nach Unterbrechung der Hirndurchblutung für 6 bis 7 Sekunden folgt Bewusstlosigkeit, nach Unterbrechung der Hirndurchblutung über 4 bis 8 Minuten folgen in der Regel irreversible Gewebsschäden des Gehirns mit variabler Ausdehnung und bevorzugter Lokalisation. Morphologisch können vor allem

auftreten: Nekrosen der Hirnrinde, Hippocampus-Nekrosen (in der CA1-Region) und Stammganglien-Nekrosen.

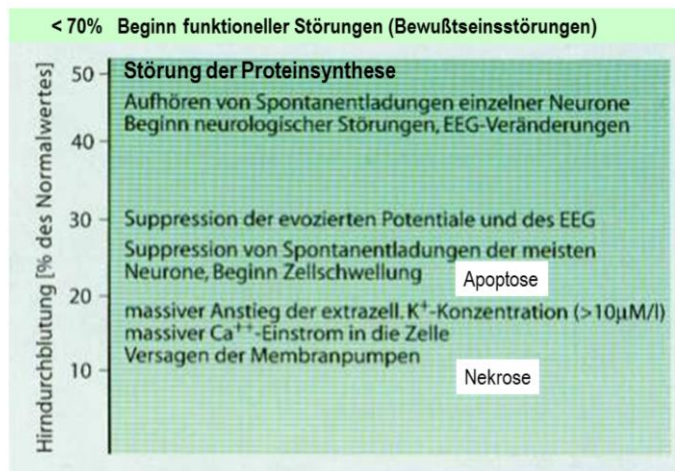
Mögliche Folgen der kompletten globalen Ischämie sind Dezerebration (apallisches Syndrom), manchmal auch ein generalisiertes Hirnödem mit einer Hirndrucksteigerung und Zirkulationsstopp. Bei fortgesetzter mechanischer Beatmung folgt der Hirntod.

2. Inkomplette globale Ischämie

Die inkomplette globale Ischämie ist Folge einer protrahierten Blutdrucksenkung im Rahmen eines Schocks. Im Lichtmikroskop sieht man symmetrische Infarkte in den Grenzzonen ("letzte Wiesen"), häufig im sog. "Dreiländereck" occipital.

So kommt es zu kompletter globaler Ischämie, wenn aufgrund eines Herz-Kreislaufstillstandes, durch Asystolie bzw. Kammerflimmern die Blutzufuhr vollständig unterbrochen wird innerhalb von weniger als 10 sek zu Bewusstlosigkeit aufgrund nahezu fehlender O₂- und Energiereserven bei einer nur durch oxidative Phosphorylierung möglichen kontinuierliche Energiebereitstellung für normale Hirntätigkeit. Dabei ist selbstverständlichweise das gesamte Gehirn betroffen; Funktionsausfall bedeutet dabei keineswegs irreversible neuronale Schädigung; ich werde Ihnen im folgenden zeigen, dass sehr große Teile des Gehirns hypoxieresistent sind und unter optimalen Bedingungen noch nach bis zu 2 h erfolgreich wiederbelebt werden können. Ausfall der Stammhirnfunktionen, vor allem des Atemantriebes bestimmt bei Wiederbelebungsversuchen dann den Erfolg dieser Maßnahme. Dagegen sind bei inkompletter globaler Ischämie meist die Stammhirnfunktionen diejenigen, die als letztes betroffen sind, weil die intrazerebrale Blutversorgung in Strukturen des Großhirns deutlich früher kritisch reduziert ist, als in den überlebensnotwendigen Strukturen für Atem- und Kreislaufregulation.

Pathogenese der Hirndurchblutungsstörungen



Hier ist zusammengestellt, welche zerebralen Folgen resultieren, wenn es zu einer schrittweisen Verminderung der Durchblutung in einem entsprechenden Hirnbereich kommt (Dies gilt sowohl für die globale wie auch regionale zerebrale Ischämie. Das soll heißen: für die einzelne Zelle ist es nicht entscheidend ob die Zelle in 5 cm Entfernung genauso oder besser durchblutet wird)

Zunächst werden die Funktionen des sog. Funktionsstoffwechsel deprimiert; der 40 – 50 % des zerebralen Energieverbrauchs darstellt, erst dann der Basisstoffwechsel; dass sind vor allem Vorgänge zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und anderer Membranfunktionen:

Die sukzessive Ausschaltbarkeit verschiedener Komponenten des zerebralen Energieverbrauchs wird auch therapeutisch genutzt: Medikamentöse Reduktion des Funktionsstoffw. durch Sedativa bei „künstlichem Koma“ sog Barbituratcoma

Pathogenese globaler zerebraler Durchblutungsstörungen

1. Komplette globale Ischämie

- hypoxische Enzephalopathie nach verzögerter Reanimation
 - „No Reflow“ Phänomen
 - Stase, Ery- und Thrombozytenaggregation
 - Endothelschwellung („blebs“)
 - Astrozytenschwellung: **zytotoxisches Hirnödem**
 - intravasale Gerinnung
- aber: erheblicher Anteil der Neurone und Glia ist „hypoxieresistent“ (~90 %) bei erfolgreicher Reperfusion: erfolgreiche Wiederbelebung möglich

Ausnahmen: C1-Region des Hippocampus
Interneurone des Kortex und der Basalganglien

Hirnprotektion: milde Hypothermie
„Preconditioning“

Bei einer kompletten zerebralen Ischämie (hier am Beispiel der toxischen Enzephalopathie zum Beispiel nach einer verzögerten Reanimation) kommt es zu Schädigungsmechanismen auf der Gefäßebene und auf zellulärer Ebene, die auch nach erfolgreicher Reanimation fortlaufend schädigend wirken.

Dazu gehört das sogenannte:

No Ry Reflow - Phänomen. Es bedeutet letztendlich, dass ein Gefäßgebiet auch nach erfolgter Wiederbelebung nicht mehr ausreichend durchblutet werden kann. Dies beruht darauf, dass es während der Ischämie zu einer Zusammenballung von Blutplättchen als auch zu einer Verstopfung von Kapillaren durch rote Blutkörperchen (Erythrozyten, die während der Ischämie ihrer Verformbarkeit verloren haben) gekommen ist. Darüber hinaus schwellen die Zellen, die die Kapillaren von innen auskleiden an (Endothel-Schwellung). Auch die Stützzellen des Gehirnes (Astrozythen) schwellen an. Die dazugehörigen Mechanismen werden Sie im späteren noch dargestellt bekommen. Letztlich bewirkt dies den Verschluss von kleinsten zerebralen Blutgefäßen durch die sogenannte intravasale (in den Gefäßen ablaufende) Gerinnung.

Erwähnt werden muss allerdings, dass nicht alle Neuronen gleichartig empfindlich auf eine Hypoxie reagieren. Darüber hinaus ist es möglich, zum Beispiel durch eine Abkühlung des Hirngewebes diese Mechanismen zu verlangsamen. Ein typisches

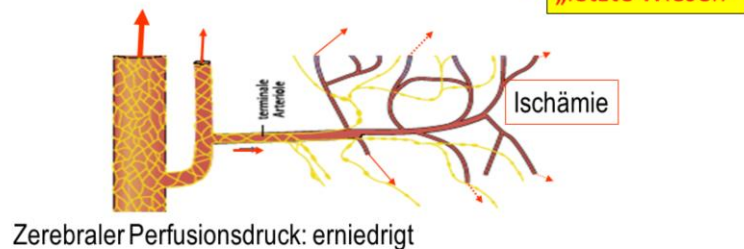
Beispiel ist hierfür, dass Kinder, die im Winter unter Eis ertrinken im allgemeinen eine bessere Wiederbelebungschance haben als Kinder die im Sommer beim Baden ertrinken.

Die Anwendung von Hypothermie wird auch bewusst bei bestimmten Operationen am Herzen angewandt, zum Teil ebenfalls auch als eine Form der Neuroprotektion nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma oder auch bei einem Schlaganfall.

Pathogenese globaler zerebraler Durchblutungsstörungen

1. Inkomplette globale Ischämie

- regionale Ischämie
 - Phänomen der „letzte Wiesen“
 - Perfusionsdruckabfall führt zu sukzessiver Durchblutungsminde- rung im verzweigten Versorgungsgebiet
 - art. BD ↓ u./ o. ICP ↑ (CPP = art.BD – ICP)
 - kritische Unterschreitung entsteht zuerst im entlegendsten Bereich
 - Borderline-Bereich der zerebralen Stomgebiete

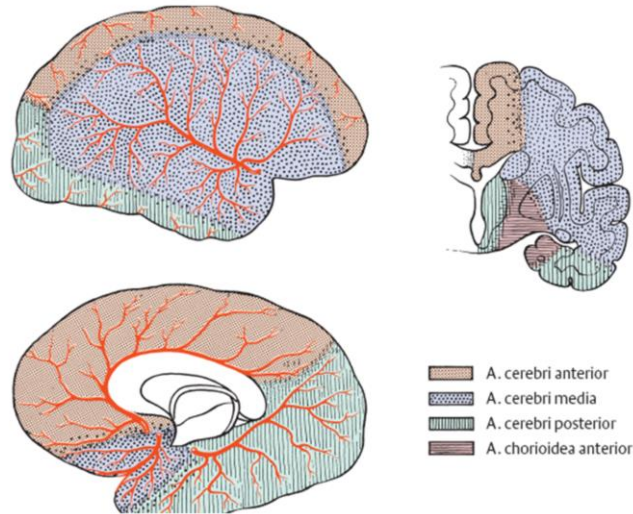


Bei der inkompletten globalen Ischämie kommt es zu einem Phänomen, dass man als die

„letzte Wiese“

bezeichnet. Hierfür muss man wissen, dass die hirnversorgenden Arterien sogenannte Endarterien sind. D. h. ein Hirnabschnitt wird im wesentlichen über eine Hauptarterie versorgt. Die Ausbildung von Kollateralgefäße (Versorgung über eine zweite Hirnarterie) ist im Gehirn nur ausgesprochen gering und unterschiedlich ausgebildet. Wird also eine Hirnarterie verschlossen, so kommt es in ihrem Endstromgebiet, wo der größte Durchblutungsabfall zu verzeichnen ist, am schnellsten zu einer Hirnischämie (Minderversorgung der Nervenzellen mit Nährstoffen und Sauerstoff).

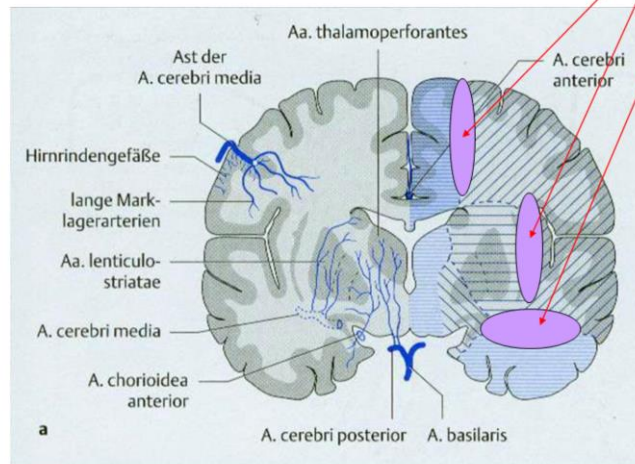
Gefäßversorgung des Großhirns



Hier ist einmal exemplarisch die Gefäßversorgung des Gehirnes dargestellt. Wie Sie sehen, werden bestimmte Hirnareale durch anatomisch definierte Hirngefäße versorgt.

Regionale Verteilung der Hirndurchblutungsstörungen bei
Inkompletter globaler Ischämie

„letzte Wiesen“

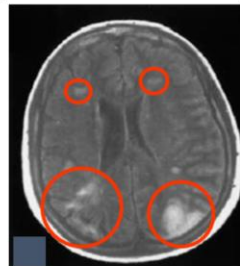


Die „letzten Wiesen“ befinden sich somit häufig im Übergangsbereich zwischen den einzelnen Versorgungsgebieten

Pathogenese globaler zerebraler Durchblutungsstörungen

2. Inkomplette globale Ischämie

- regionale Ischämie
 - Phänomen „letzte Wiesen“
 - Perfusionsdruckabfall führt zu sukzessiver Durchblutungsminde- rung im verzweigten Versorgungsgebiet
 - kritische Unterschreitung entsteht zuerst im entlegendsten Bereich
 - Borderline-Gebiet der zerebralen Stromgebiete
 - Parasagittalbereich (A. cerebri media – A. cerebri anterior)
 - Marklager (A. cerebri media: Marklagergefäße – Aa. lenticulostriatæ)
 - sog. "Dreiländereck" occipital:
 - (A. cerebri media
 - A. corioidea anterior
 - A. cerebri posterior)
- Ischämischer Infarkt



Das hier dargestellte Schädel-MRT zeigt als hyperintense (weiße) Läsionen solche „letzten Wiesen“, wie sie bei inkompletter globaler Ischämie vorkommt. Diese Regionen sind selbstverständlich durch die Mangelversorgung besonders gefährdet, sodass sich auch hier zuerst ein zerebrales Infarkt mit der Folge von Untergang nervales Gewebes ereignen kann.

Zusammenfassung

- Globale Hirndurchlutungsstörungen
 - komplette globale Ischämie
 - Herz-/Kreilaufstillstand (klin. Tod \Rightarrow ~ 2min)
 - Folgen nach verzögerter Reanimation
 - „No-Reflow“ – Phänomen
 - inkomplette globale Ischämie
 - protrahierter Abfall des CPP (art. BD-ICP)
 - symmetrische Grenzzonen-Infarkte („letzte Wiesen“)

Diese Folie stellt zusammenfassend wichtige Pathomechanismen bei kompletter und inkompletter zerebraler Ischämie dar.

Regionale zerebrale Durchblutungsstörungen

Hämorrhagischer Infarkt (ca. 15%)

Frühmortalität: 50%

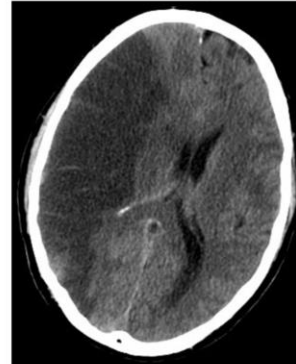
Gefäßruptur (Hirnblutung)



Ischämischer Infarkt (ca. 85%)

Frühmortalität: 20-30%

Gefäßverschluss (Embolie)



Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es neben globalen zerebralen Durchblutungsstörungen auch regionale Durchblutungsstörungen.

Zu den regionalen Durchblutungsstörungen gehört auch der typische Hirninfarkt (Schlaganfall).

Die häufigste Form ist hierbei der Verschluss eines einzelnen Gefäßes mit der Folge, dass das durch dieses Gefäß versorgte Hirngebiet nicht mehr durchblutet wird. In ca. 15 % der Fälle kann es aber auch zu einer Einblutung in das Gehirn durch die Zerreißen eines Gefäßes kommen, wodurch ebenfalls Zellen im Bereich der Einblutung sowohl durch die Blutung selbst als auch durch die damit verbundene Perfusionsminderung im umliegenden Gewebe zugrunde gehen.

Wie Sie sicher aus der Biologie wissen, werden bestimmten Hirnarealen bestimmte Funktionen zugeordnet. Insofern sind die klinisch sichtbaren Folgen wie zum Beispiel eine Halbseitenlähmung oder eine Sprachsteuerung in erster Linie vom Ort, an der die Durchblutungsstörung oder die Blutung auftritt, abhängig

- Makroembolien
 - kardiogen
 - Vorhofflimmern
 - Mitralstenose

- frischer Herzinfarkt
- künstliche Herzklappe
- Mikroembolien
 - bei Atherothrombose
 - Fettembolie (Trauma)
- lokale Gefäßspasmen
 - nach Subarachnoidalblutungen

Eine **Ischämie** [isçe' mi:] (abgeleitet von altgriechisch ἴσχειν/ἔχειν is-chein/echein, deutsch ‚zurückhalten‘ sowie αἷμα haima ‚Blut‘) ist eine oft mit Schmerzen verbundene Minderdurchblutung oder ein vollständiger Durchblutungsausfall eines Gewebes, eines Körperteils oder Organs, der zu einer Funktionsstörung führen kann.

Eine **Blutung**, auch Hämorrhagie (altgriechisch: αἱμορραγία – Blutfluss, Blutsturz (αἷμα – Blut), latinisiert: haemorrhagia), ist das Austreten von Blut aus einem beliebigen Bereich der Blutbahn bzw. des Blutkreislaufs. Blutungen sind aus allen Gefäßen des Körperkreislaufs oder des Lungenkreislaufs möglich.

Bisherige Zusammenfassung:

aus der Vielzahl neurologischer Erkrankungen haben wir uns wesentliche Krankheiten ausgesucht. Für das heutige Stunden Thema die Durchblutungsstörungen des Gehirns. Wir werden uns im folgenden in erster Linie mit den lokalen Durchblutungsstörungen des Gehirns beschäftigen und an diesem Beispiel wesentliche ablaufende Pathomechanismen erläutern. Der Grund hierfür ist relativ einfach. Sie finden bei einer lokalen Durchblutungsstörung sowohl ein Kerngebiet der Durchblutungsstörung (als auch ein Gebiet einer reduzierten Durchblutungsstörung), dass einer Therapie zugänglich ist.

Volkskrankheit Schlaganfall

Täglich >550 Schlaganfälle in Deutschland

▪ Schlagfall ist **3.häufigste Todesursache**
(nach Herzinfarkt und Krebs)

- 20% der Patienten versterben
- 50% der Überlebenden haben Behinderung
- 30% dauerhaft Pflegebedürftig

- Schlaganfälle verursachen enorme Kosten
- 5% im Gesundheitswesen (43.000€ /Patient)

Zeithorizont:

Kosten bis 2025 (in Mrd. €)

2006–2010	756.000	29,9
2006–2015	1.581.000	58,0
2006–2020	2.475.000	84,3
2006–2025	3.430.000	108,6

Mit einer Inzidenz von etwa 250.000 pro Jahr steht der Schlaganfall in der Rangliste der häufigsten Todesursachen in Deutschland an **dritter** Stelle.

Etwa 20–30% der Betroffenen sterben innerhalb der ersten vier Wochen.

Von den Überlebenden können nur ca. 20% wieder so leben, wie vor dem Schlaganfall.

Ein Drittel der Betroffenen ist zwar fähig, die einfachen täglichen Dinge zu verrichten, jedoch sind diese Patienten durch Lähmungen oder andere Symptome so behindert, dass sie ihren Beruf nicht mehr ausüben können

und im täglichen Leben viele Einschränkungen akzeptieren müssen.

Das letzte Drittel der Patienten bleibt dauerhaft pflegebedürftig.

Medizinische Kurzfassung

Als Zeichen eines Schlaganfalles können gleichzeitig mehrere Symptome je nach Schweregrad auftreten:

Plötzliche **Sehstörung** auf einem oder beiden Augen (evtl. einseitige Pupillenerweiterung) beziehungsweise Gesichtsfeldausfall

Plötzlich wird nur noch eine Hälfte wahrgenommen (z.B. beim Essen wird nur die rechte Seite des Tellers geleert, die linke bleibt unangetastet) dieser Ausfall wird auch

Neglect genannt.

Schwindel, plötzliche Gangstörung, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörung

(Ataxie)

Plötzliche **Doppelbilder**

Plötzliches und anhaltendes **Taubheitsgefühl** im Arm oder Bein

Plötzliche **Lähmung** oder **Schwäche** im Gesicht, evtl. auch an Arm oder Bein, insbesondere auf einer Körperhälfte (auch: Parese, Erschlaffen, Plegie)

Plötzliche **Verwirrung, Sprach-, Schrift- oder Verständnisstörung**

Plötzlich **stärkster Kopfschmerz** ohne zu erkennende Ursache (RR-Kontrolle auf RR-Anstieg)

Plötzliche **Schluckstörungen** (Dysphagie)

Test zur Erkennung eines Schlaganfalls

Ein einfacher Test zur Erkennung eines Schlaganfalls durch Laien ist die Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS).

US-Mediziner haben diesen simplen Test vorgestellt, mit dem auch ungeübte Personen innerhalb einer Minute einen Schlaganfall relativ sicher erkennen können.

Sie müssen nur beurteilen, ob ein Patient normal **lächelt, beide Arme heben** und halten, beziehungsweise einen **einfachen Satz** verständlich formulieren kann.

Bitten Sie die Person, zu lächeln. (Das Gesicht wird bei Lähmung einseitig verzogen.)

Bitten Sie die Person, einen einfachen Satz nachzusprechen, zum Beispiel: „Ich benötige keine Hilfe.“ (Der Satz muss korrekt wiederholt werden, die Sprache darf nicht verwaschen sein.)

Bitten Sie die Person, gleichzeitig beide Arme nach vorne zu heben, Handflächen nach oben. (Bei einer Lähmung kann ein Arm nicht gehoben werden bzw. sinkt oder dreht sich, vor allem bei geschlossenen Augen, ab.)

Falls der Patient Probleme mit einem dieser Tests hat, soll sofort ein Notarzt gerufen werden und die Symptome der Person bereits am Telefon beschrieben werden.

Der Test fragt damit Schlüsselsymptome für einen Schlaganfall ab. Ein Test mit einhundert Personen zeigte, dass sie größtenteils einen Schlaganfall korrekt diagnostizierten.

Eine Schwäche der Arme wurde zu 97 %, Sprachdefizite zu 96 % einwandfrei erkannt.

Aufgrund des Lächelns der Patienten identifizierten 74 % eine

Gesichtsmuskelschwäche. Mit dieser Methode könnten zufällig anwesende Passanten ihre Diagnose den eintreffenden Rettungsteams sofort mitteilen.

Aufgrund der dadurch gewonnenen Zeit sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient bleibende Schäden davonträgt.

In Bezug auf Behinderungen und dauernde Invalidität ist der Schlaganfall in Deutschland die wichtigste Einzelursache.

Von allen behinderten Einwohnern bundesweit leidet jeder vierte an den Folgen eines Schlaganfalls.

Medizinisch-ökonomisch betrachtet ist in Deutschland der Schlaganfall daher die Krankheit, die am meisten Kosten verursacht.

Insbesondere die Patienten die mit einer Behinderung überleben, erleben oft einen hohen Leidensdruck ihrer teils geistigen teils körperlichen Behinderung. Stellen Sie sich einmal vor, dass sie sich ihrem Mitmenschen nicht mehr mitteilen können, dass sie die deutsche Sprache nicht mehr verstehen können: So haben Sie zum Beispiel im Rahmen einer motorischen Aphasie zwar noch gedanklich den Willen, etwas zu sagen, aber die entsprechenden Worte kommen nicht mehr über Ihre Lippen.

Schlaganfall = medizinischer Notfall

initiale Symptome:



> Sehstörung beider Augen
(Gesichtsfeldausfall, Doppelbilder)



> Sprach- oder Sprechstörung



> halbseitige Lähmung oder Gefühlsstörung
(oft schiefer Mund & schwacher Arm)



> Schwindel (mit einseitiger Koordinationsstörung)



> akute Kopfschmerzen

Schlaganfall-Symptom Sehstörung

Ein Schlaganfall kann auch mit Symptomen zusammenhängen, die das Sehen beeinträchtigen.

Tritt plötzlich eine **Einschränkung des Gesichtsfeldes** ein, übersieht der Betroffene zum Beispiel Gegenstände und Menschen auf seiner linken oder rechten Körperseite. Dies kann zu Stürzen oder Unfällen führen.

Auch **Störungen des räumlichen Sehens** können Folge eines Schlaganfalls sein. Der Betroffene fühlt sich in vertrautem Umfeld unsicher und kann sich nicht mehr orientieren.

Ebenso können **Doppelbilder** auf einen Schlaganfall hinweisen. Betroffene sehen Gegenstände überlappend und fassen beim Griff nach der Kaffeetasse daneben. Sie haben das Gefühl als schauten sie durch eine beschlagene Brille.

Schlaganfall-Symptom Sprach, Sprachverständnisstörung

Sprachstörungen können sich in leichteren Fällen als **stockende, abgehackte Sprache** äußern, aber auch das **Verdrehen von Silben** oder **Verwenden von falschen Buchstaben** beinhalten. Der Betroffene kommuniziert mit seiner Umwelt im **Telegrammstil**, hat eine **verwaschene oder lallende Sprache**.

In seltenen Fällen kann er gar nicht mehr sprechen.

Bei einigen kommt es zu **Sprachverständnisstörungen**. Das bedeutet, er kann durch die Fehlfunktion im Gehirn nicht mehr verstehen, was man ihm sagt.

Kommt es im Notfall zu einer der oben genannten Störungen, ist es wichtig, die Störung möglichst genau zu beobachten, damit man dem Arzt berichten kann, ob der Sprachfluss ganz oder nur teilweise blockiert ist oder ob es sich nur um eine verwaschene Aussprache handelt. Diese Unterscheidung deutet darauf hin, welche Region des Gehirns betroffen ist.

Schlaganfall-Symptom Lähmung, Taubheitsgefühl

Eine plötzlich eintretende **Lähmungserscheinung auf einer Körperseite** kann auf einen Schlaganfall hinweisen

Ebenso ein **gestörtes Berührungsempfinden**, wie z. B. bei einem eingeschlafenen Fuß. Bei einigen Betroffenen stellt sich ein **Pelzigkeitsgefühl** auf einer Körperseite ein. Häufig sind Gesicht, Arm und Hand stärker betroffen. Ein typisches Merkmal ist ein **herunterhängenden Mundwinkel**. Die Ausfälle können sich auch im Bein bemerkbar machen. Nach einer vorübergehenden Störung ist es für den Arzt wichtig, ob nur die Kraft oder das Gefühl oder beides beeinträchtigt waren. Hieraus kann er Rückschlüsse auf den Ort der Durchblutungsstörung ziehen.

Schlaganfall-Symptom Schwindel mit Gangunsicherheit

Ein weiteres Schlaganfall-Symptom ist plötzlich auftretender Schwindel, verbunden mit Gangunsicherheit.

Schwindel wird unterschiedlich empfunden: Man kann das Gefühl haben, **Karussell zu fahren** (Drehschwindel) oder **auf einem Schiff auf bewegter See zu sein** (Schwankschwindel). Manche Betroffenen fühlen sich auch, **als ob sie mit einem Fahrstuhl hinuntersausen** würden.

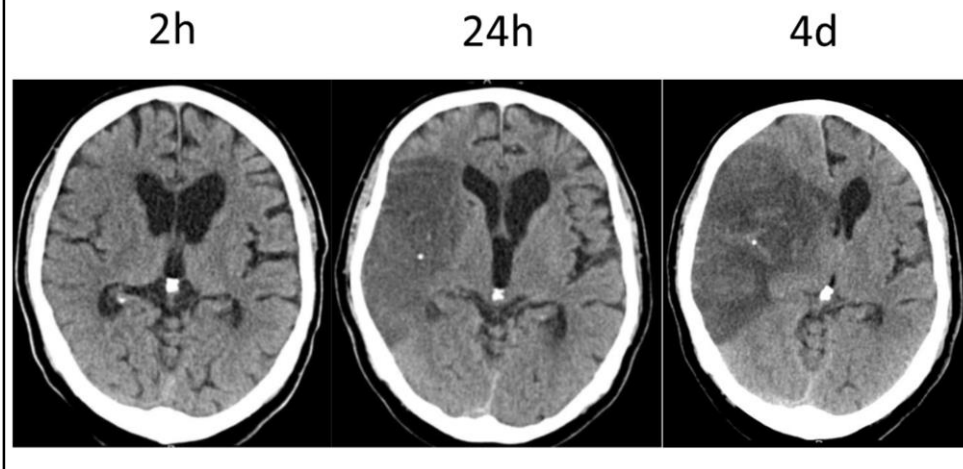
Generell ist Schwindel mit dem Empfinden verbunden, das Gleichgewicht und die Koordination zu verlieren oder verloren zu haben. Wichtig ist, dem Arzt das Gefühl genau zu beschreiben.

Schlaganfall-Symptom Sehr starker Kopfschmerz

Vorher nicht gekannte, äußerst heftige Kopfschmerzen können auf einen Schlaganfall hinweisen. Ursache sind plötzlich auftretend Durchblutungsstörungen einer

bestimmten Hirnregion oder Einblutungen in das Hirngewebe (meist hervorgerufen durch das Platzen oder Zerreißen einer in der Regel angeborenen Gefäßausackung). Diese starken Kopfschmerzen können mit **Übelkeit und Erbrechen** verbunden sein. Das Symptom des Kopfschmerzes kann zunächst allein auftreten, aber mit etwas Zeitverzögerung auch zu Lähmungen, zu Bewusstseinsverlust oder Verwirrtheit führen. Wichtig für den Arzt ist, welche Tätigkeit der Patient unmittelbar vor dem Auftreten der Symptome ausgeübt hat.

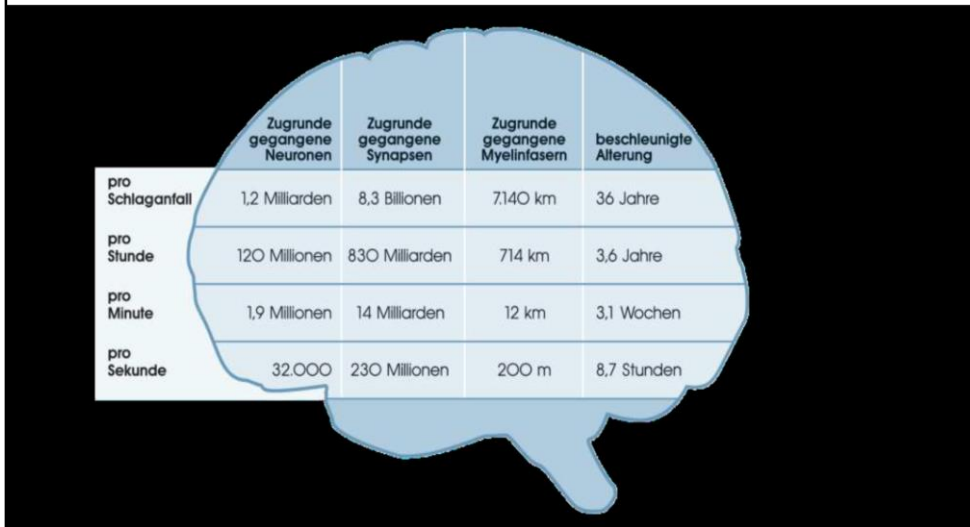
Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen



Ganz entscheidend beim Schlaganfall ist es, dass dieser sich erst über einen gewissen Zeitraum nach Symptombeginn ausbildet.

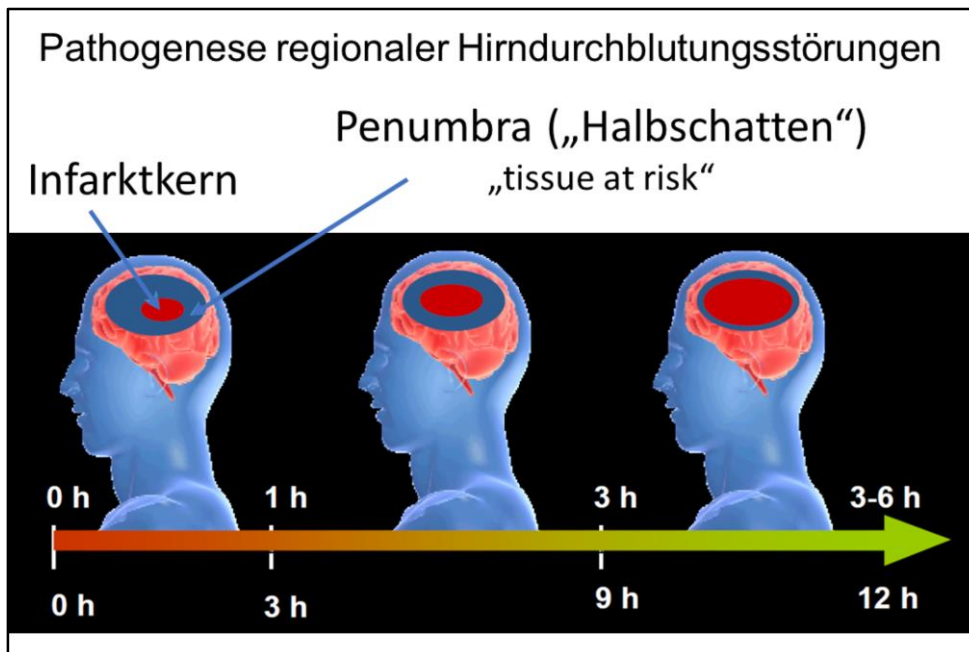
Hier sehen Sie einmal das native Computertomografen eines Patienten 2 Stunden, 24 Stunden und vier Tage nach Symptombeginn. Es handelt sich hierbei um einen sogenannten Mediainfarkt. Betrachtet man das Bild so sieht man, dass sich ein dunkelgraues Gebiet demarkiert, das letzten Endes abgestorbenes Hirngewebe darstellt.

Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen



Eingangs hatten wir erwähnt, dass insbesondere bei der Schlaganfallbehandlung es für einen Patienten ganz entscheidend ist, wie schnell nach Symptombeginn eine entsprechende Behandlung erfolgt.

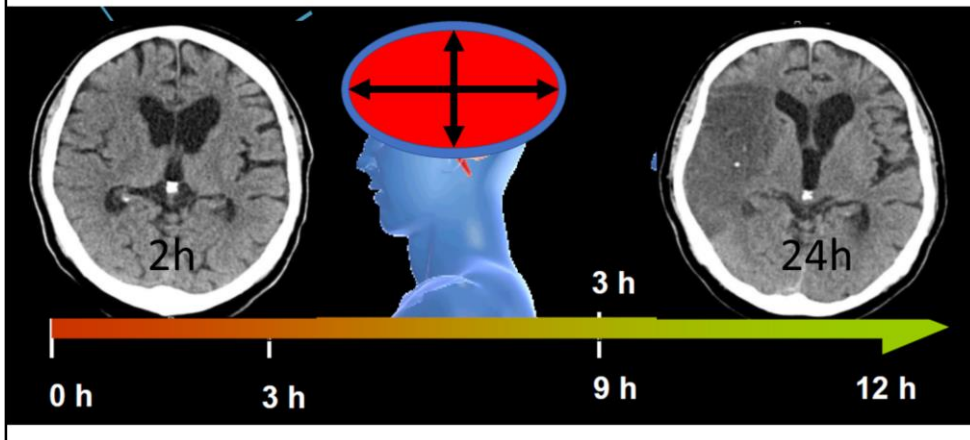
Das hier gezeigte Bild zeigt Ihnen, welcher Verlust im Hirngewebe in Abhängigkeit von der Zeit nach einem Schlaganfall an Nervenzellen, Nervenverbindungen, Nervenfasern von statten geht, und wie das Gehirn hierdurch altert.



Beim Schlaganfall gibt es einen sogenannten Infarktkern. Hier handelt es sich um Gewebe, das irreversibel geschädigt wird und keiner Therapie mehr zugänglich ist. Dieser Infarktkern vergrößert sich mit der Zeit. Er ist von einer sogenannten Penumbra umgeben. Hierbei handelt es sich um potenziell rettbares Hirngewebe, sofern eine ausreichende Durchblutung wiederhergestellt werden kann. Darauf zielen alle therapeutischen Maßnahmen nach einem Schlaganfall gegenwärtig ab.

Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen

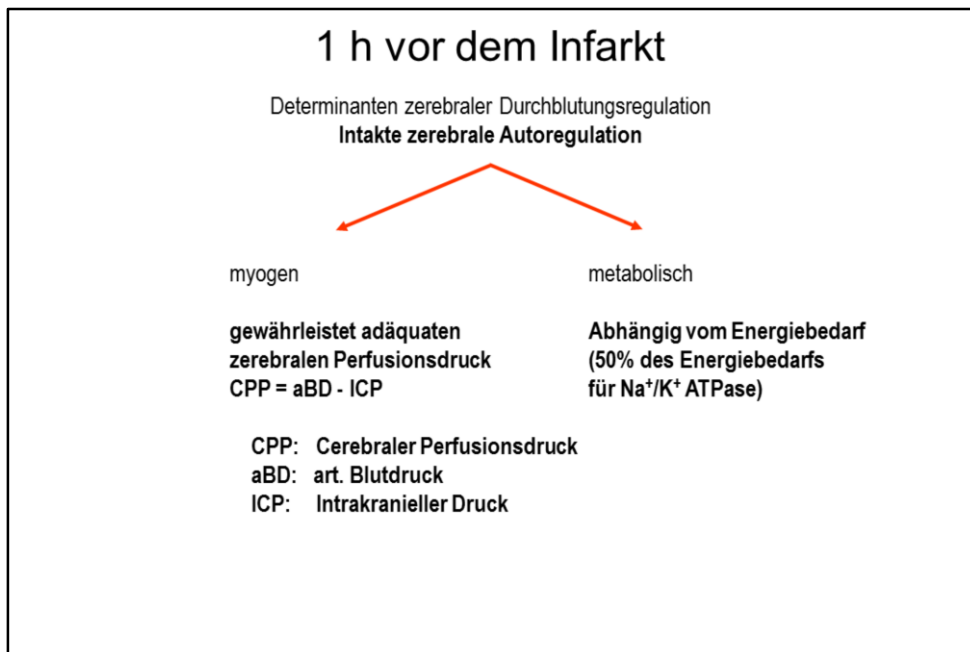
„Wachstum“ des Infarktes



Was hier symbolisch dargestellt wird, ist das Wachstum eines Infarktes, wobei sich der Infarktkern im Laufe von Stunden mit seiner irreversiblen Schädigung in das zunächst noch reversibel geschädigte d.h. funktionell gestörte, aber noch strukturell erhaltene Gewebe ausdehnt und dieses damit ebenfalls irreversibel geschädigt wird.

Um dieses Wachstum des Infarktes zu verstehen, möchte ich Sie bitten mir auf einer kleinen Zeitreise zu folgen.

Wir beginnen ca. 1 Stunde vor dem Infarkt ereignis



Wenden wir uns zunächst dem Zustandekommen globaler Hirndurchblutungsstörungen zu.

Dazu benötigen wir das Rekapitulieren und auch Vertiefen des Verständnisses für die Mechanismen der Hirndurchblutungsregulation.

Es ist ja naheliegend, dass sich aufgrund der hohen Stoffwechselaktivität bei weithin fehlenden Reserven vor Ort sich phylogenetisch eine sehr suffiziente Blutversorgung des Gehirns entwickelt hat, die robust dafür sorgt, dass normalerweise das Gehirn unter den verschiedensten Anforderungen des normalen Lebens immer adäquat versorgt wird. Dabei sind zwei Grenzbereiche im Auge zu behalten.

Ein **Zuviel** oder ein **Zuwenig**

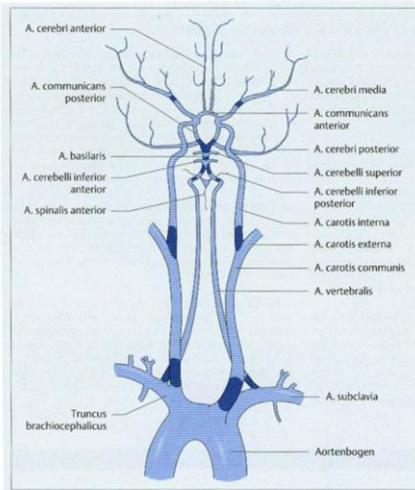
Hämodynamische Besonderheiten regionaler Hirndurchblutungsstörungen :

Zunächst machen wir uns kurz klar, woraus die Determinanten der Hirndurchblutungsregulation bestehen; für das Gehirn (ähnlich wie für die Nieren) besonders bedeutsam, das Existieren ausgeprägter Autoregulation; also die weitgehend von aktueller systemischer Kreislaufregulation abgekoppelte und damit möglichst störungsfreie kontinuierliche Versorgung des Hirngewebes.

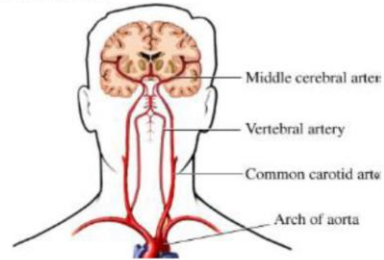
Interessanterweise ist die Gesamtdurchblutung des Gehirns über die verschiedenen Verhaltenszustände erstaunlich konstant: es gibt kaum Unterschiede in

Blutversorgung, O₂- und Glukoseumsatzrate zwischen Wachsein und REM-Schlaf; im ruhigen Schlaf ist Hirndurchblutung ~20% niedriger; also das Gehirn ist immer aktiv; jedoch abgewogen in ganz unterschiedlichen Bereichen. Zwischen Bereichen mit großem Informationsumsatz (massivem Wirksamwerden aktivierender, erregender, damit depolarisierender Einflüsse) und eingeschränkter Aktivierung bzw. Hyperpolarisation und damit inhibitorischer Wirkungen, kann die Durchblutung erheblich d.h. um das 2-3fache variieren.

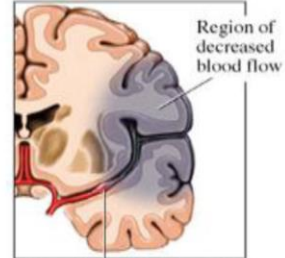
T = 0 min : Infarkt



Hauptursachen:
Arterothrombose / Embolie



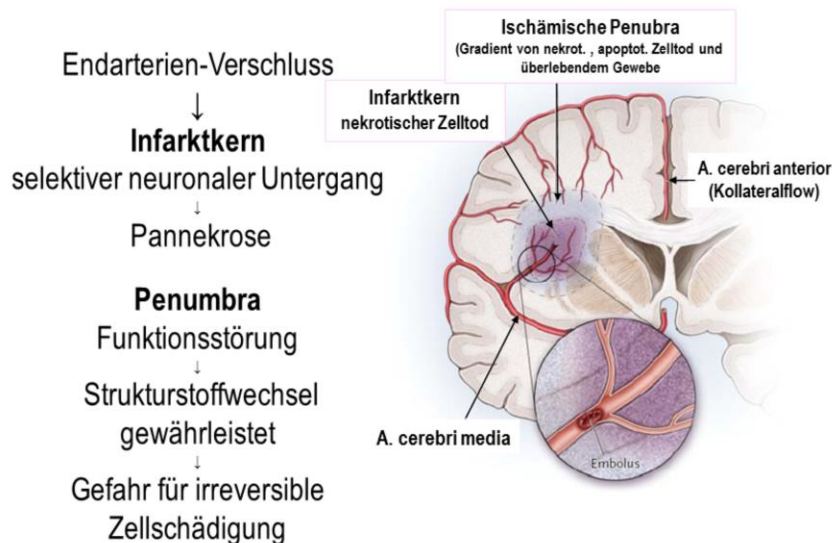
Blood supply
to the brain



Interruption of blood supply
(blood clot)

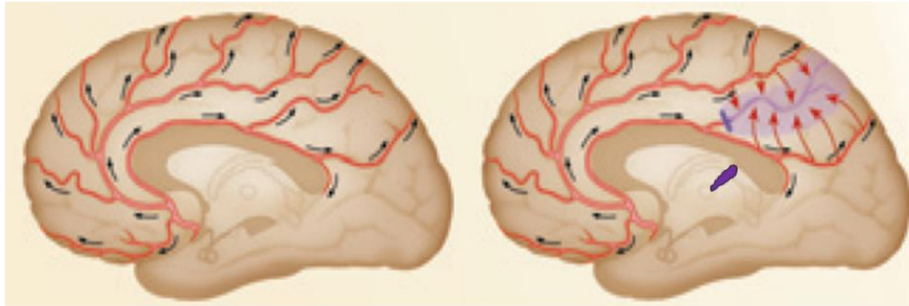
Beispiel:
Embolie der linken Arteria cerebri media
Sprachstörung, armbetonte Hemiparese rechts, Neglect nach rechts

Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen



Dabei entsteht typischerweise im Bereich, der exklusiv durch die betroffene/verschlossene Arterie versorgt wird: **dem Infarktkern**, ein Bereich irreversibler Schädigung, der zunächst reversibel und mit zunehmender Dauer der Ischämie irreversibel zuerst die Neurone, nachfolgend auch Astroglia, dann Mikro- und Oligodendroglia sowie (nach mehreren Stunden) die Gefäße irreversibel schädigt: es bildet sich also nach selektivem neuronalen Untergang als Endzustand eine Pannekrose aus, die nach Tagen durch einwandernde Mikroglia (Hirn-Makrophagen) und Blutleukozyten abgeräumt wird: Endzustand Glianarbe / Zyste nach Kolliquationsnekrose. Das ist jedoch nur die halbe Wahrheit: Um den Infarktkern herum bildet sich ein Bereich funktioneller Störung, weil hier noch eine Mindestdurchblutung erhalten, die zunächst den Strukturstoffwechsel aufrecht erhält. Es besteht hier jedoch die Gefahr für irreversible Zellschädigung!

Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen



Normal

Gefäß-Verschluss (Ast der A. cerebri anterior)

Zentrum: Infarktkern

Kollateralversorgung: ischämische Penumbra

Wir wollen uns nicht weiter mit Details der Symptomatologie befassen (Neurologie), sondern uns auf die grundsätzliche Pathogenese konzentrieren.

Das ist kompliziert genug:

Also: Hirngefäße und ihre Äste sind Endarterien, bedeutet, dass die Kollateralversorgung per se wenig entwickelt ist, bei akutem Verschluss das genuine Versorgungsgebiet stark unterversorgt/nicht mehr versorgt wird. Bleibt der Verschluss bestehen, wird dieser Bereich durch akuten O₂ - Mangel u. Energiemangel nekrotisch; Zellen schwellen, platzen es entsteht eine Kolliquationsnekrose.

Aber die Versorgungsgebiete der Arterienäste überlappen teilweise; es entsteht also ein Bereich der mehr oder weniger ausgeprägten Minderversorgung.

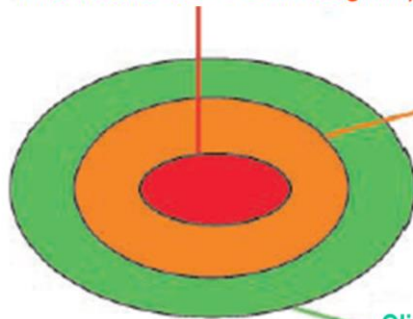
Lässt sich mit dem Schalen- oder Penumbra-Konzept ganz gut verdeutlichen.

Pathogenese regionaler Hirndurchblutungsstörungen

$CBF_{normal} \sim 60 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$

⇒ "Penumbra"-Konzept (Penumbra = „Halbschatten“)

Infarktkern: $CBF < 12 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$



Penumbra:
 $CBF 12-20 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$

Oligämie:
 $CBF 20-45 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$

Lage / Dauer des Verschlusses

- Ausmaß der Flussreduktion
- Anastomosen

Penumbra: minderperfundiertes aber noch vitales Gewebe

Kerninfarkt: irreversibel geschädigtes Gewebe

Penumbra (Medizin)

Als **Penumbra** (lateinisch: Halbschatten) bezeichnet man bei einem Hirninfarkt den Bereich, der unmittelbar an die zentrale Nekrosezone angrenzt und noch überlebensfähige Zellen enthält.

In diesem Bereich, der unterschiedliche Größen haben kann, ist der Blutfluss reduziert. Das Gewebe ist hier nur inkomplett geschädigt. Durch die relative Hypoxie kommt es temporär zum kompletten Funktionsausfall dieser Gewebeanteile. Das Gewebe in der Penumbra kann im weiteren Verlauf zum Teil weiter zerstört werden oder aber sich wieder erholen. Die Zerstörung der Zellen in dieser Zone erfolgt entweder über Exzitotoxizität (Apoptose) oder über Azidose (Nekrose) induziert durch anaerobe Glykolyse und Bildung von Laktat.

Core: Core-Penumbra-Konzept

im ischämischen Gebiet sind die hämodynamischen, metabolischen und Elektrolytveränderung unterschiedlich ausgeprägt

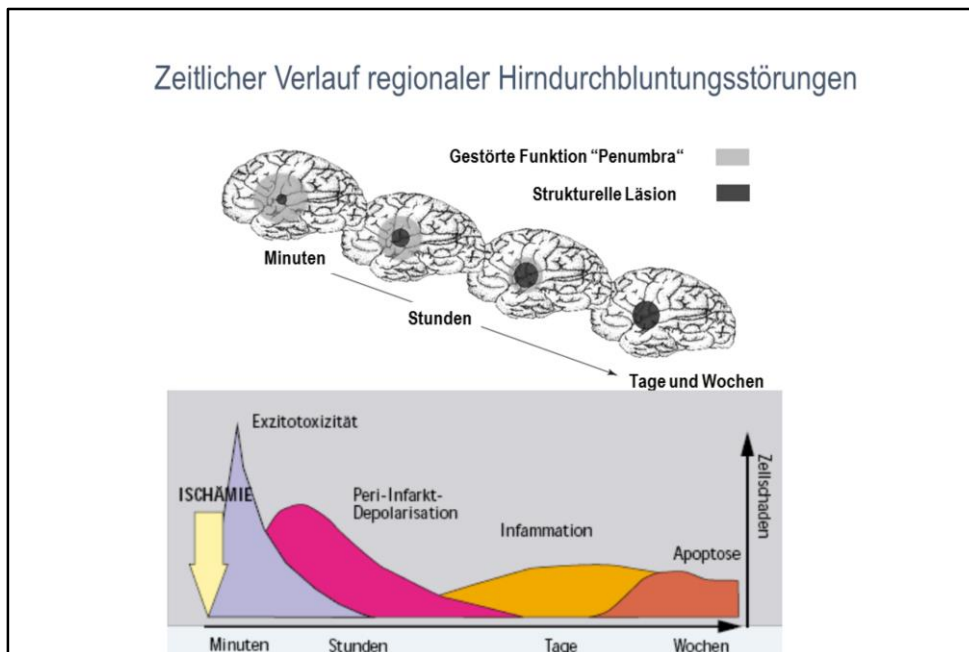
- Core: im Zentrum des Perfusionsdefizits tritt bei massiver Reduktion der Gewebsdurchblutung wenige Minuten nach dem Beginn der Ischämie eine dauerhafte Depolarisation der Zellen ein. Der Mangel an energiereichen Substrate führt zum Zusammenbruch des Ionen-Gleichgewichts, zur Proteolyse und Lipolyse mit folgendem Neuronenuntergang (Nekrose)

Penumbra:

der Infarkt-Kernbereich wird von der Penumbra umgeben. Dieser Bereich besitzt über umgebende Kollateral-Gefäße noch eine grenzwertige Durchblutung mit teilweise erhaltenen Energiehaushalt und partiell gestörter Homöostase.

Mit der Zeit kann dieses noch nicht abgestorbene Gewebe durch weiter vorliegende - Excitotoxizität , Entzündungsreaktionen oder Apoptose ebenfalls absterben („Der Infarkt wächst“).

Darüber hinaus können energieabhängige Repolarisationsversuche mit folgender Depolarisation (Periinfarkt-Depolarisation, Spreading depression), die in der Penumbra die metabolisch vorgeschädigten Zellen überlasten und somit zerstören, zu einer Vergrößerung der Core-Region (Infarktkern) führen.



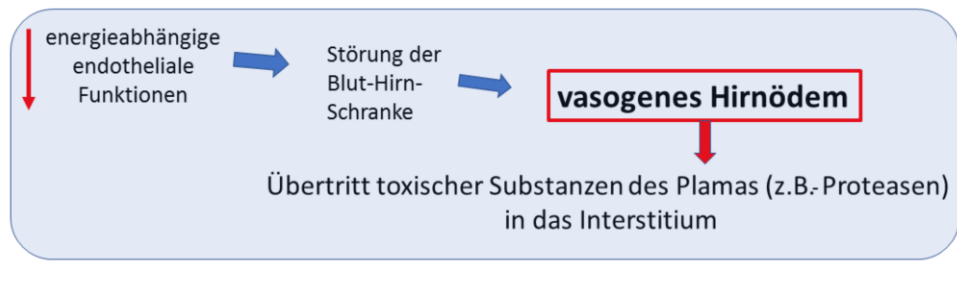
Welche Prozesse sind das nun:

Exzitotoxizität: Glutamat: 90 % der exzitatorischen Neurone: werden durch Energiemangel aktiviert, Glutamat unkontrolliert freizusetzen; führt zur Depolarisation; Depolarisation setzt zudem K^+ frei. Extrazelluläres K^+ führt zu weiterer „wandernder Depolarisation“ - ähnlich der „Spreading depression“: Ist im gesunden Gehirn völlig reversibel, im ischämischen Areal fatal: Repolarisation benötigt ca. 50 mal mehr Energie als Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials: somit Gefahr der terminalen Depolarisation mit K^+ Ausstömung und Zelluntergang mit Tendenz, diesen Prozess weiter zu propagieren; Die nekrotischen Zellen setzen Zellbestandteile frei, die proinflammatorisch wirken; Cytokine aus Glia und Neuronen, Einwandern von Entzündungszellen, Aktivieren von Mikroglia. All das führt zu Aktivieren des „Programmierten Zelltodes“ (Apoptose).

Vaskuläre Pathomechanismen:

1. ischämische zerebrale Mikrozirkulation

1. Core (CBF < 12ml/min/100g): Ischämie > 1h – Tod aller Zellen
2. Penumbra: (CBF: 12-20ml/min/100g): CBF innerhalb 1-8h wiederhergestellt: Verringerung/Verhinderung Zelltod
3. Ausmaß des Blutflusses: Möglichkeit des Abtransportes metabolischer Produkte/Möglichkeit der Versorgung mit energiereichen Substraten



Generell gilt, dass bei einer Hirndurchblutung unter 12 ml/min und 100 g es spätestens nach 1 Stunde zum irreversiblen Zelltod kommt.

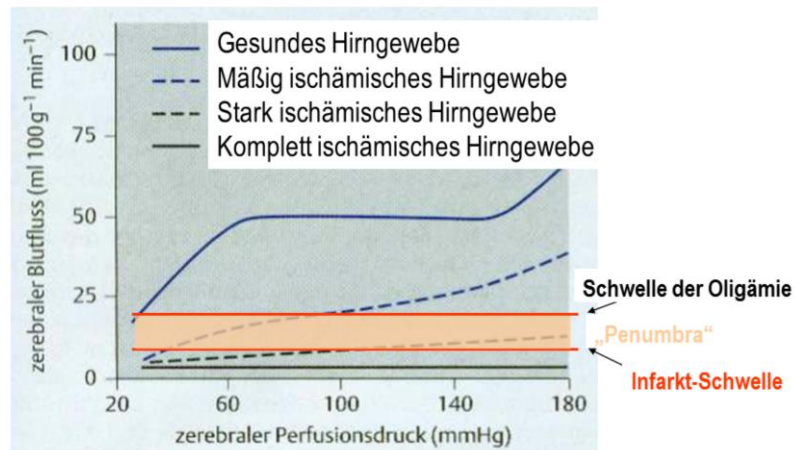
Die Zellen im Bereich der Penumbra sind bei frühzeitiger Wiederherstellung des Blutflusses zumindest zum Teil zu retten (Lyse-Fenster 4,5h, Individuell bis zu 6 Stunden).

Weitere Mechanismen: Sludging von Erythrozyten (pH-abhängige Zunahme der Steifigkeit der Erythrozyten Membran), aber auch Leukozyten und Thrombozyten verlegen die kapilläre Mikrozirkulation und das venöse Gefäßbett

Zusammenbruch energieabhängiger endothelialer Funktionen, perikapilläres Ödem mit Schwellung von Neuronen, Gliazellen und Perizythen. Zusammenbruch Blut-Hirn-Schranke, perikapilläres Ödem, Übertritt von Plasmaproteinen in das Interstitium und Übertritt toxischer Substanzen des Blutplasmas (Proteasen) oder Blutzellen (Erythrozyten: Eisen enthaltendes Hämoglobin, triggert ROS-Bildung).

Vaskuläre Pathomechanismen:

2. Gestörte zerebrale Autoregulation



Warum: machen wir uns das anhand der infarktbezogenen Durchblutungsregulation klar:

Wir sehen den Effekt des zerebralen Perfusionsdruckes auf die resultierende Hirndurchblutung: die physiologische Situation ist wohlbekannt: myogene Autoregulation gewährleistet konstante Durchblutung des gesunden Gehirns (CBF) bei 60-160 mm Hg cerebralem Perfusionsdruck (CPP) = art. Mitteldruck- (intrakraniell Druck (ICP)); an unteren Schwelle der zerebralen Autoregulation – Gefäße sind maximal dilatiert, weiterer CPP-Abfall führt zu linearem CBF-Abfall

Während in gesunden Hirngewebe bei normaler Autoregulation der zerebrale Blutfluss zwischen 60 und 160 Millimeter Hg konstant gehalten wird, zeigt sich eine lineare Beziehung im gering und mäßig ischämischen Hirngewebe zwischen CPP und CBF.

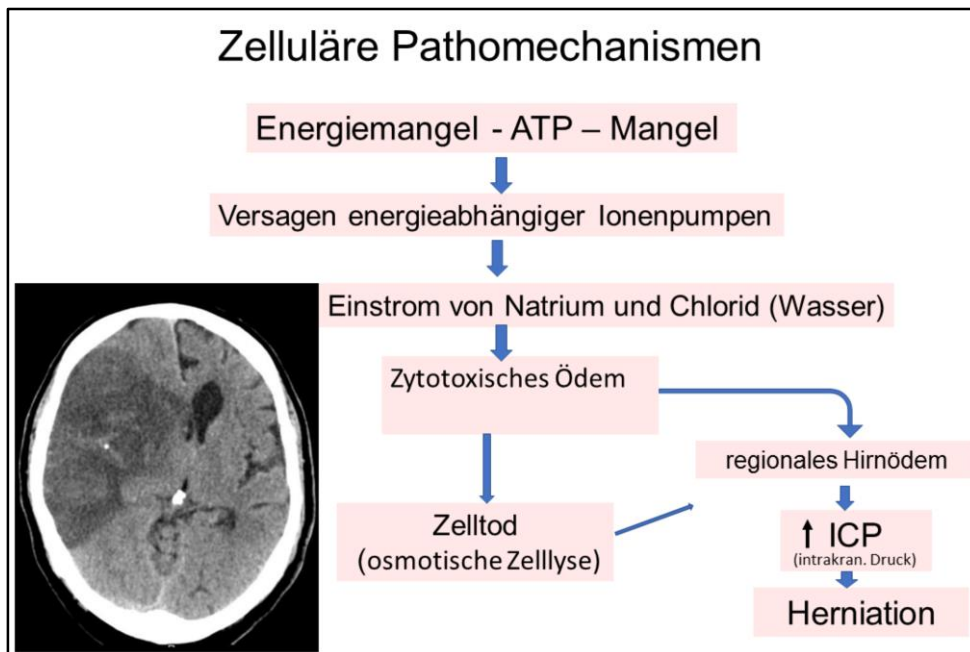
Zelluläre Pathomechanismen

- Energiemangel - ATP – Mangel
- zytotoxisches Ödem
- Excitotoxizität
- Mitochondrienschädigung
- Freie (Sauerstoff-) Radikale
 - Schädigung von Mitochondrien
 - Zellmembranschädigung
- Entzündung
- Apoptose

Kommen wir nunmehr zu den zellulären Pathomechanismen der Hirndurchblutungsstörungen.

Sie sind auf dieser Folie zusammenfassend genannt.

Sie können sich merken, dass es sich hierbei um recht allgemeine Schädigungsmechanismen handelt, wie wir sie zum Beispiel auch in einer späteren Vorlesung beim Schädel-Hirn-Trauma nochmals betrachten werden.



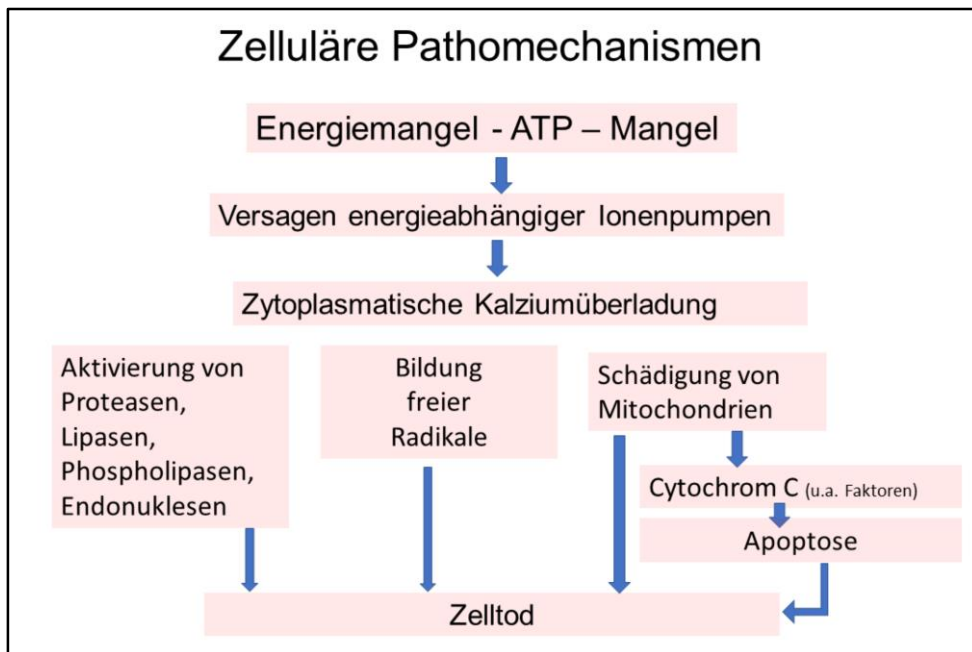
ATP Mangel hat Abnahme der Funktion von energieabhängigen Ionenpumpen zur Folge.

Daraus resultiert Einstrom von Natrium und Chlorid - und nachfolgend Wasser.

- Zusammenbruch des Ruhemembranpotenzials,
- Versagen von Repolarisationsmechanismen und Einstrom von Wasser,
- osmotische Zellyse (Kolliquationsnekrose),
- Hirnödeme, abnehmende Perfusion des Gewebes,
- Erhöhung intrakranieller Druck (ICP), Verschlechterung des venösen Abflusses
- Herniation (Einklemmung) gesunden Hirngewebes

ATP Mangel: Verminderung des ATP-abhängigen Austransportes von Kalzium aus der Zelle bzw. ATP-abhängiger Speicherung von Kalzium im Endoplasmatischen Retikulum:

- Kalziumüberladung des Zytoplasmas führt zur Aktivierung von Proteasen, Lipasen, Phospholipasen, Endonukleasen und damit zu auto-destruktiven Prozessen (Zelltod)

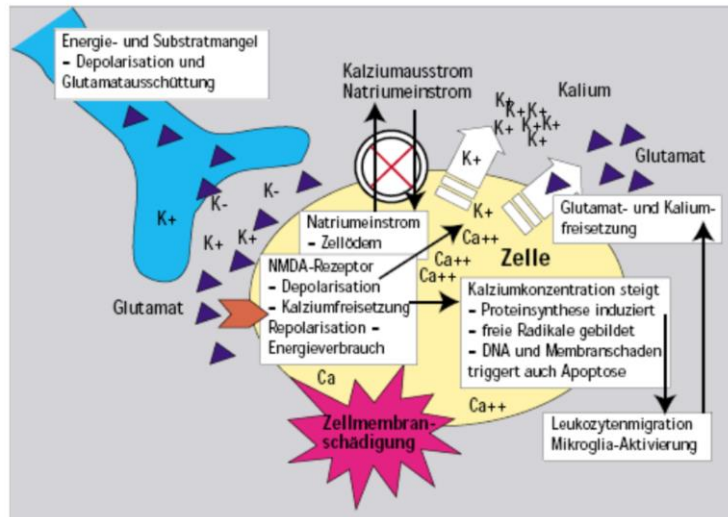


- ATPasen pumpen Kalzium aktiv aus der Zelle oder in intrazellulärer Speicherorganellen (zum Beispiel Endoplasmatisches Retikulum)
- zytoplasmatische Kalziumkonzentration 10000 -fach niedriger als extrazellulär
- bei Energiemangel Störung des Natrium-Kalziumsaustauschsystems,
- zusätzliche Kalziumfreisetzung über Stimulation der NMDA-Rezeptoren (Exzitotoxizität)

Schädigung von Mitochondrien: Schädigung der inneren Mitochondrienmembran, Mitochondrienschwellung, mitochondr. ATP-Produktion erlischt

Zusätzlich Freisetzung von Cytochrom C und anderer pro-apoptotischer Faktoren in das Zytoplasma: Induktion von Apoptose

Molekular-Pathogenese neuronaler Schädigung

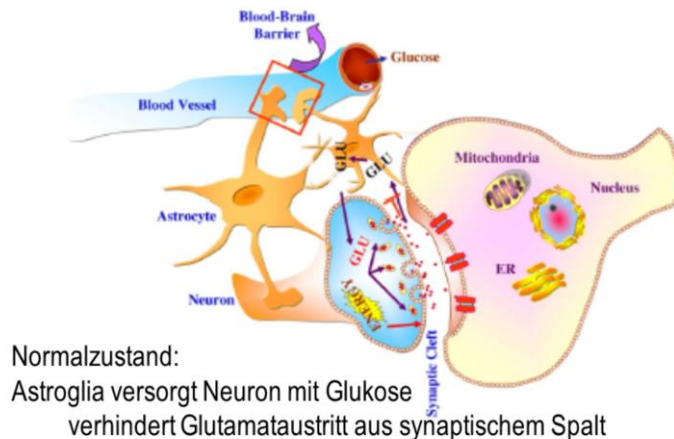


Hier sind nun die molekularen Prozesse im Detail zusammengestellt, die für die zeitlich differenten Schädigungsabläufe verantwortlich sind:

Es beginnt mit dem im Infarkt kern auftretenden Energie- und Substratmangel: Exzitotoxizität, dann die Folgen der Störung an der Plasmamembran mit Depolarisation und Störungen des Elektrolytgleichgewichtes: Na Einstrom -> Zellschwellung; K-Ausstrom fortschreitende Depolarisation; das hat gleichen Effekt wie Glu Wirkung bzgl des Ca Einstroms (second messenger) mit seinen vielfältigen Wirkungen auf die Proteinbiosynthese: Cytokine u a Aktivierung der Inflammation und Apoptose

Molekular-Pathogenese neuronaler Schädigung

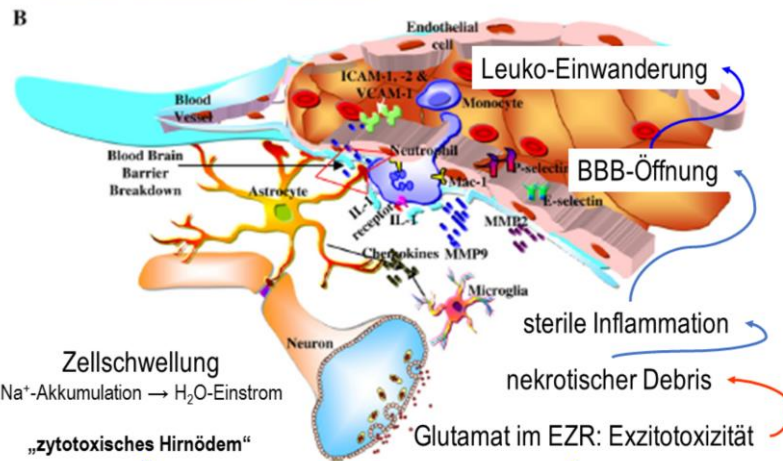
Rolle des neurovaskulären Netzwerkes



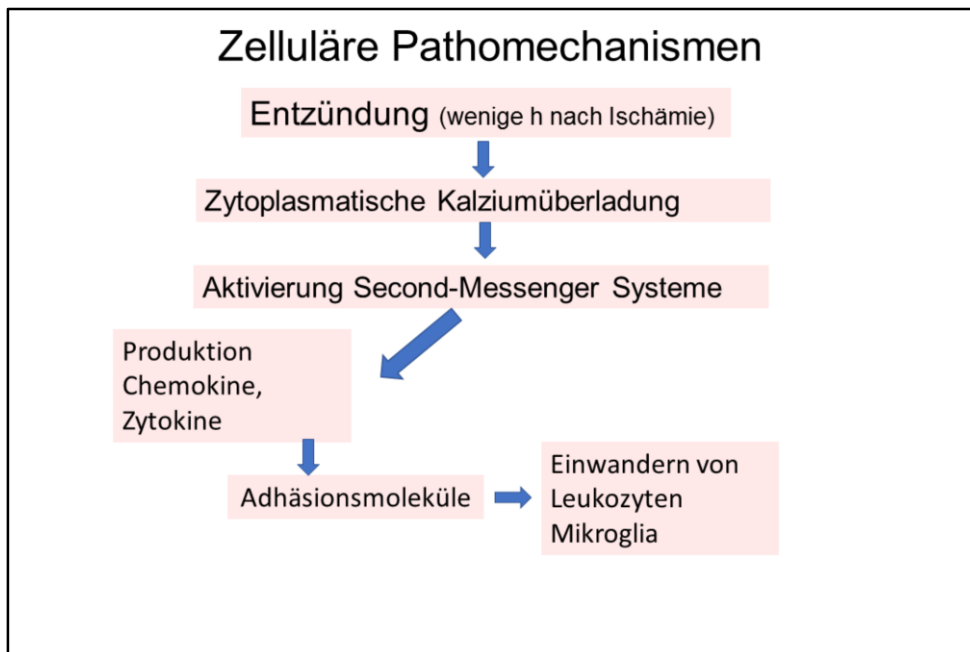
Im gesunden Gehirn gewährleistet vor allem die Astroglia, dass bei exzitatorischer Aktivierung Glutamat nur im synaptischen Spalt wirksam wird und nachfolgend rasch über Glut-Transporter aufgenommen und in Glutamin umgewandelt, exzitatorisch unwirksam wird. Damit wird Übererregung bis zur kritischen Depolarisation des Neurons verhindert. Nachfolgend wird das Glutamin zum Neuron rücktransportiert, dort rückverwandelt und vesikulär gespeichert. Ein energieverbrauchender Prozess.

Molekular-Pathogenese neuronaler Schädigung

Rolle des neurovaskulären Netzwerkes



Ischämie mit ATP Mangel bricht diese strenge Kompartimentierung auf: Der Glutamat-Glutamin Shuttle fällt aus; vor allem, weil die astrozythären Glut-Transporter funktionsuntüchtig werden – Glutamat tritt frei in den Hirn EZR aus; die Konzentrationen steigen dort innerhalb von Minuten um das Vielfache, depolarisieren zunehmend umgebende und weiter weg liegende exzitatorische Neurone – leiten so die irreversible neuronale Schädigung ein: Durch Nekrose freigesetzte Zellbestandteile; Membranbruchstücke, spezielle nukleäre und neu gebildete Proteine induzieren eine sterile Entzündung: nach ca. 12 h ist ein Maximum der proinflammatorischen Mediatorfreisetzung erreicht, die zusätzlich zu der ischämiebedingten Aktivierung des Endothels die BBB für Immunzellen aus dem Blut durchlässig macht.



Das frühe Stadium der Entzündung beginnt wenige Stunden nach der Ischämie. Exzitotoxizitäts-bedingte Aktivierung von kalziumsabhängigen intrazellulären second messenger Systemen.

Der Einstieg freier Radikale setzt z.B. auch die Genexpression in Gang.

Die weißen Blutzellen werden durch Adhäsionsmoleküle an das Endothel angeheftet, durchwandern die Gefäßwand und die Blut-Hirn-Schranke und dringen auf diesem Weg in das Gehirnparenchym ein.

Insbesondere der Mikroglia kommt hier eine wichtige Rolle zu. Sie gehört zu den primären Immuneffektoren des ZNS.

Aktivierte Mikroglia findet sich in der Penumbra und produziert proinflammatorische Substanzen (einschließlich freier Sauerstoffradikale) aber auch neurotrophe Faktoren.

Zusammenfassung: Apoptose (intravitale programmierter Zelltod – energieabhängig)

Durchblutung 15-35%

$p_{\text{Gewebe}} \text{O}_2 \downarrow$



Inflammation / proapoptot. Aktivierung



Leukozyten-Diapedese / Leuko ↔ Endothel / NO



Freie Radikale



DNA-Fragmentierung



Apoptose (Caspase-abh. und unabh.)

Gehirnzellen können nach einer Ischämie entweder im Rahmen einer Nekrose oder Apoptose (programmierter Zelltod) Absterben

ist die Ischämie ausgeprägt, das heißt die Perfusion ausgeprägt und andauernd vermindert ist die Nekrose der dominante Mechanismus der Zellläsion. (Im Zentrum der Läsion)

bei leichteren Ischämie-Graden werden in der Regel zelluläre Suizid-Programme (Apoptose) angestoßen, da die ischämische Penumbra leichter betroffen ist, läuft die Apoptose in der Regel hier ab

die Apoptose läuft auf zwei verschiedenen Wegen ab

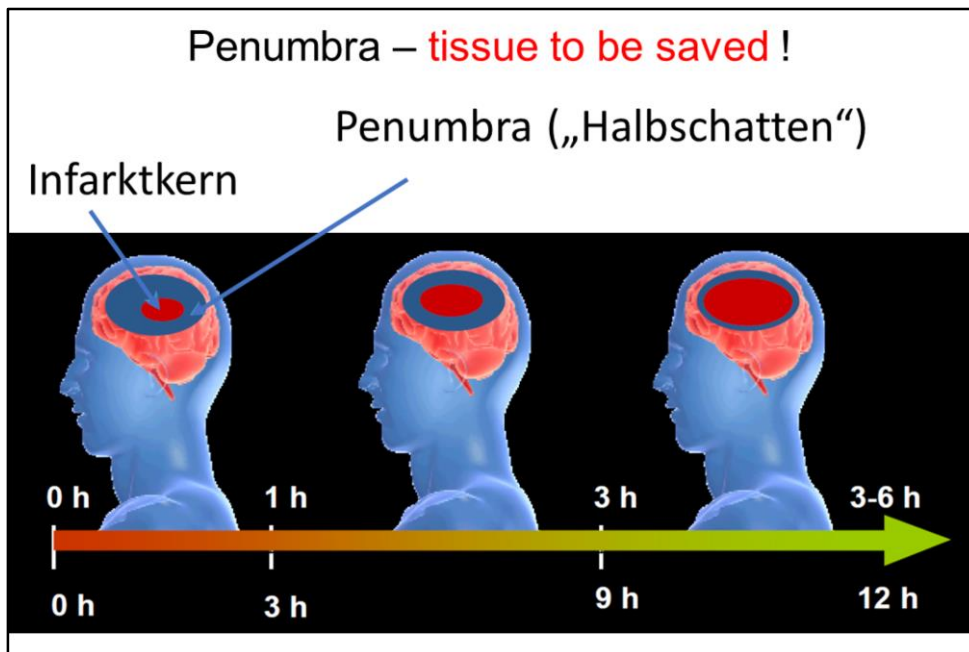
extrinsische Aktivierung vermittelt über TNF- α (Caspasen-unabhängig)

intrinsischer Weg: hierbei kommt es zu einer Erhöhung

intrazellulären Calcium, Störung der Mitochondrienmembran und nachfolgend Freisetzung von Protein C

Caspasen metabolisieren DNA-Reparaturenzyme, DNA-abhängige Proteine sowie Strukturproteine

Apoptose: vergleichbar mit dem Absterben von Blättern im Herbst an Laubbäumen (apoptosis (apoptein = abfallen) – programmierter Zelltod).



Wie Sie sehen spielen sich diese zellulären Mechanismen beginnend nach dem ischämischen Ereignis innerhalb der nächsten Stunden ab. Letztlich sind diese Mechanismen dafür zuständig dass der Infarktkern wächst und mit der Zeit immer mehr Hirngewebe durch den Infarkt geschädigt wird. Dies ist allerdings auch der gegenwärtige Angriffspunkt aller therapeutischen Bemühungen, die darin bestehen diesen Turm rechtzeitig zu erkennen und den Patienten unmittelbar einer Behandlung zuzuführen. Hierfür sind die ersten 6 Stunden nach Infarktbeginn von entscheidender Bedeutung. (Sogenanntes "Lysefenster")

kann das Blutgerinnsel das zu einer Verstopfung (Thrombose der Hirnarterie geführt hat innerhalb von 6 Stunden aufgelöst werden so hat der Patient die besten Chancen sich zumindest von einem Teil seiner initialen Symptome zu erholen und nicht weitere Ausfallerscheinungen auszubilden.

Therapiestrategien bei regionalen Hirndurchblutungsstörungen

- Behandlung allgemein-medizinischer Parameter
 - Blutdruckkontrolle
 - Atemkontrolle
 - Kontrolle der Körpertemperatur
- spezifische (kausale) Behandlung
 - Revaskularisierungstherapie/ Thrombolyse (< 4,5h)
 - Therapie mit recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)
 - Thrombozytenaggregationshemmer (ASS)
 - Stentretreiver
 - Neuroprotektion
 - Senkung des Energiebedarfs (Sedierung/ milde Hypothermie)
 - Verhinderung einer Hyperglykämie / Fieber
 - Verhinderung von erhöhtem intrakraniellen Druck und Hirnödem (dekompressive Kraniektomie)

Allgemeinmedizinische Maßnahmen zur Behandlung eines Ischämischen Infarktes

Lungenfunktion und Sicherung der Atemwege:

Eine normale Atmung und ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes sind für die metabolischen Funktionen in dem ischämischen Hirngewebe (vor allem in der Penumbra) erforderlich. Obwohl es keine überzeugenden prospektiven Studien darüber gibt, dass Sauerstoff bei niedrigen Flussraten (ausgehend von einem Gefäßverschluss) im Gehirn von Nutzen ist, sollte die Lungenfunktion beobachtet und eine Hypoxie behandelt werden.

Blutdruckmanagement:

Zahlreiche Schlaganfallpatienten haben in der Akutphase einen hohen Blutdruck. Da die Durchblutung der Penumbra vom mittleren arteriellen Druck abhängig ist, sollten starke Blutdruckschwankungen unbedingt vermieden werden. Entgleisungen sollten konsequent behandelt werden. Für gewöhnlich sinkt der Blutdruck innerhalb der ersten Tage nach dem Ereignis spontan wieder ab. Ein Zielwert von 180 mmHg systolisch und 100–105 mmHg diastolisch wird für Patienten mit vorbestehendem Bluthochdruck empfohlen. Patienten, die keinen Bluthochdruck in der Anamnese aufweisen, sollten auf niedrigere Werte eingestellt werden (160–180/90–100 mmHg). Systolische Werte über 220 mmHg und diastolische Werte über 120 mmHg sollten in jedem Fall langsam gesenkt werden.

Überwachung der Herzfunktion:

Das Auftreten von Herzrhythmusstörungen in der Folge eines Schlaganfalls, vor allem das Vorhofflimmern, sind nicht ungewöhnlich. Herzinsuffizienz, akuter Herzinfarkt oder plötzlicher Tod komplizieren den klinischen Verlauf, EKG-Veränderungen wie Verlängerung der QT-Zeit sowie Änderungen der ST-Strecke und T-Welle können in der Akutphase einen Herzinfarkt vortäuschen, auch die Herzenzyme können erhöht sein]. Die meisten Ereignisse beruhen auf einer vorbestehenden KHK, es gibt aber auch Koinzidenz für das Auftreten eines Herzinfarktes im Rahmen eines Schlaganfalls. Vor allem konnte eine Korrelation zwischen Infarkten im Bereich der Inselrinde und dem Auftreten von kardialen Komplikationen nachgewiesen werden.

Körpertemperatur:

Fieber in den ersten 2 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome wird häufig beobachtet und hat negativen Einfluss auf das klinische Outcome. In experimentellen Untersuchungen kam es unter

Hyperthermie zu einem Wachstum der Infarktgröße. Infektionen selber sind als Risikofaktor für einen Schlaganfall evaluiert und treten gehäuft bei akuten Schlaganfallpatienten auf. Eine diesbezügliche Ursachenabklärung und Therapie mit einem Breitbandantibiotikum ist frühzeitig indiziert.

Glukosestoffwechsel:

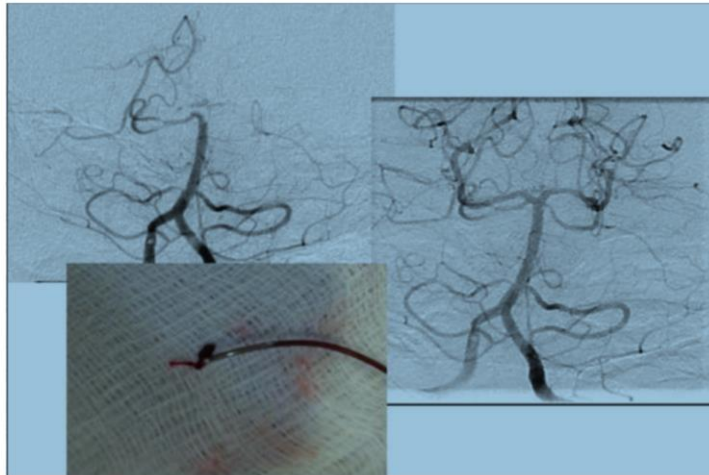
Ein erhöhter Serumglukosespiegel wird auch bei Nichtdiabetikern bei akuten Schlaganfallpatienten häufig gefunden und ist assoziiert mit einer **Verschlechterung** des Outcome. Eine vorübergehende Therapie mit Insulin kann bei Serumwerten über 11 mmol/l notwendig werden.

In Unkenntnis des Serumglukosespiegels sollten Glukoseinfusionen bei Schlaganfallpatienten nicht gegeben werden.

Neglect(-Syndrom) z.B. nach Hirninfarkt auftretende Aufmerksamkeitsstörung (betroffen sind v.a. visuelle, evtl. andere sensorische u. motorische Funktionen); meist als halbseitige („Hemineglect“) parietale Störung, bei der Dinge in der gegenseitigen (kontralateralen) Raumhälfte nicht beachtet werden; häufig verbunden mit homonymer [Hemianopsie](#). Oft überdeckt durch begleitende Aphasie.

Therapiestrategien bei regionalen Hirndurchblutungsstörungen

Neu ! - Stentretreiver



Eine der wesentlichen Errungenschaften im Bereich der Schlaganfallsbehandlung sind sogenannte "Stentretreiver".

Sie müssen sich das so vorstellen, dass ein kleiner Katheter, der über die Beinarterie (A. femoralis) im Bereich der Leistenbeuge eingeführt wird und bis zum verschlossenen Hirngefäß geführt wird, den dortigen Thrombus einfängt und aus dem Hirngefäß entfernt.

Reperfusion des Hirngewebes resultiert unmittelbar!

Therapiestrategien bei regionalen Hirndurchblutungsstörungen

Neu ! - Stentretreiver (interventionelle Thrombektomie)



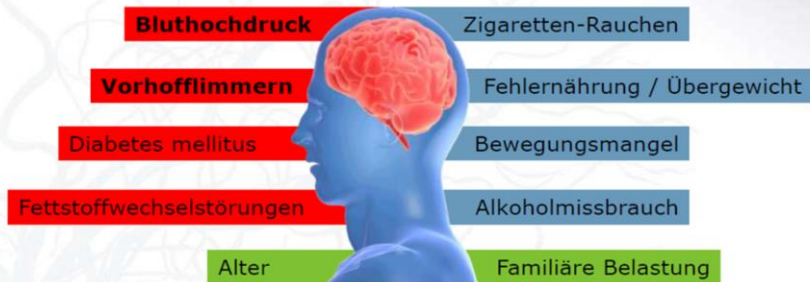
Thrombektomie = 3-4 x Thrombolyse !

Je eher dies geschieht, umso besser sind die Erholungschancen des Patienten. Um es einmal mit der Standardtherapie (Thrombolyse) zu vergleichen so ist die Entfernung des Thrombus aus dem Hirngefäß ca. drei bis viermal effektiver im Hinblick auf eine Erholung des Hirngewebes.

Dies ist auch der Grund dafür, warum heutzutage Patienten generell von Schlaganfallzentren mit einer sogenannten "Stroke Unit" zu versorgen sind.

Kann ich vorbeugen? Risikofaktoren für Schlaganfall

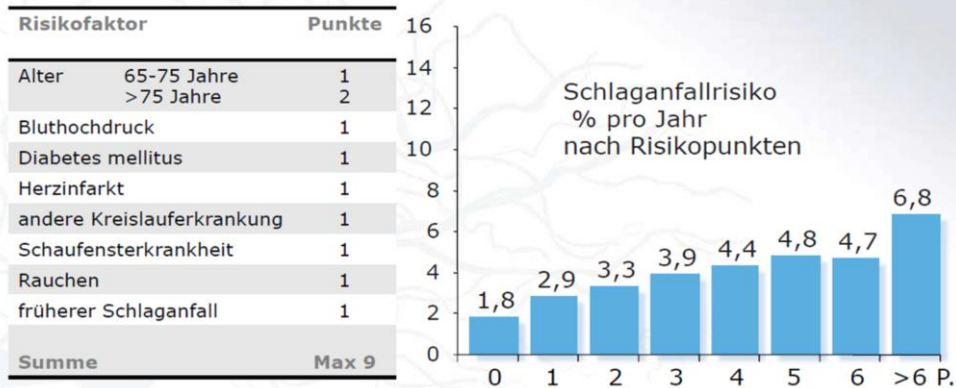
- RF ähneln denen für Herzinfarkt, sind aber nicht identisch
- Risiken können durch geeignete **Medikamente**, **gesunden Lebensstil**, oder auch **nicht** beeinflusst werden



Wie für viele Krankheiten gilt auch für den Schlaganfall, dass er durch einen gesunden Lebensstil vermieden werden kann. Dies möchte ich im Rahmen dieser Vorlesung insbesondere den Kollegen der Ernährungsmedizin ans Herz legen.

Risikofaktoren addieren sich!

- Das mit jedem einzelnen Risikofaktor verbundene Schlaganfallrisiko addiert sich zu dem Risiko weiterer Faktoren!



Hier sehen Sie einmal die Risikofaktoren für eine Schlaganfall. Wesentlich ist, dass sich diese Risikofaktoren summieren.

Apoplex und Weltgeschichte



Zum Abschluss möchte ich noch etwas für Ihr Allgemeinwissen tun. Der Schlaganfall kann manchmal nicht nur das Schicksal eines einzelnen Menschen beeinflussen, sondern auch den Lauf der Weltgeschichte:

Jalta Konferenz, 4. bis 11. Februar 1945. - Hier wurde unter anderem über das Schicksal von Deutschland nach dem Zweiten Weltkrieg entschieden, wobei Stalin sich vor allem deshalb durchsetzen konnte, weil die beiden anderen Staatsmänner (aus den USA und Großbritanniens) nicht mehr völlig gesund waren:

Roosevelt hatte kurz vorher einen Schlaganfall erlitten mit einer Lähmung der rechten Körperseite (Rechte Hand auf Bein) – Er starb kurz darauf..

Churchill, der ein starker Raucher war, hatte zum Zeitpunkt der Konferenz bereits mehrere kleine Schlaganfälle hinter sich.

Ironie des Schicksals: Stalin starb später an einer Hirnblutung.

DANKE
Für Ihre
Aufmerksamkeit



Kontrollfragen

1. Nennen Sie einzelne Krankheitsbilder des ZNS
2. Definieren Sie den Begriff Schlaganfall
3. Welche Formen zerebraler Durchblutungsstörungen werden grundlegend unterschieden
4. Nennen und erläutern Sie jeweils einen typischen pathogenetischen Mechanismus der kompletten und inkompletten globalen Ischämie
5. Was versteht man unter dem Phänomen „letzte Wiesen“
6. Wie werden regionale zerebrale Durchblutungsstörungen unterteilt, was ist die jeweilige wesentliche Ursache
7. Nennen Sie mindestens vier typische initiale Symptome des Schlaganfalls
8. Welche Bedeutung hat der Begriff Penumbra für den zeitlichen Verlauf von Hirndurchblutungsstörungen
9. Welche Mechanismen bewirken eine Vergrößerung der Penumbra
10. Wie verhalten sich zerebraler Blutfluss und zerebraler Perfusion Druck bei gestörter zerebraler Autoregulation
11. Nennen Sie wesentliche zelluläre Pathomechanismen der Hirndurchblutungsstörungen
12. Was bewirkt der primäre ATP-Mangel auf zellulärer und auf Gewebeebene
13. Welche Bedeutung hat die Astroglia für die Homöostase von Glutamat
14. Läuft Apoptose vorwiegend im Infarktkern oder im Bereich der Penumbra ab? Begründen Sie Ihre Entscheidung.
15. Was verstehen Sie unter dem Begriff „Lysefenster“?
16. Nennen Sie mindestens zwei prinzipielle Therapiestrategien bei regionalen Hirndurchblutungsstörungen
17. Welche Risikofaktoren für den Schlaganfall können durch einen gesunden Lebensstil beeinflusst werden?