

2 Literatur

2.1 Blutversorgung des Gehirns

Die Blutversorgung des Gehirns erfolgt über die Aa. carotides internae und die Aa. vertebrales, die an der Schädelbasis über den Circulus arteriosus Willisii miteinander verbunden sind. Grundsätzlich wird zwischen einem vorderen (Karotis-Media-Anterior) und einem hinteren (Vertebralis-Basilaris-Posterior) Versorgungsgebiet unterschieden (POECK und HACKE, 2001).

Vor der Aufteilung der A. carotis interna im Schädelknochen in die A. cerebri media und die A. cerebri anterior zweigen die A. ophthalmica, die A. chorioidea anterior und die A. communicans posterior, die die Verbindung zur A. cerebri posterior darstellt, ab. Die A. cerebri media stellt die eigentliche Fortsetzung der A. carotis interna dar und versorgt mit ihren Aa. lenticulostriatæ den Großteil der Basalganglien, der inneren Kapsel und des paraventriculären Marklagers. Insgesamt wird etwa 70 % der Großhirnhemisphären über die Aa. cerebri media versorgt. Die Blutversorgung von Hypothalamus und Thalamus erfolgt über Äste der A. communicans posterior, der Rindenbereiche über Äste der A. cerebri anterior. Die A. communicans anterior verbindet beide Aa. cerebri anteriores miteinander (POECK und HACKE, 2001).

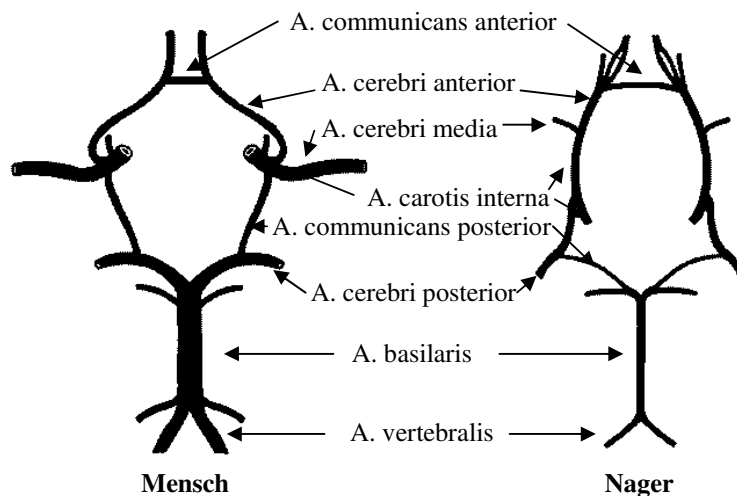


Abb. 1: Circulus arteriosus Willisii beim Menschen und beim Nager (modifiziert nach LEE, 1995)

Vor der Vereinigung der Aa. vertebrales zur A. basilaris zweigen die A. spinalis anterior und die Aa. cerebelli inferiores posteriores, die die lateralen und dorsalen Kleinhirnhemisphären und die Kleinhirnkerne versorgen, und weitere Äste zum ventralen Hirnstamm ab. Die von der A. basilaris abgehenden Aa. cerebelli inferiores anteriores versorgen die ventrale Kleinhirnrinde, einen Teil des Kleinhirnmarklagers und die Kleinhirnkerne. Kurz vor Aufteilung der A. basilaris in die Aa. cerebri posteriores zweigen die Aa. cerebellares superiores ab, die sowohl Teile des Klein- als auch des Mittelhirns versorgen.

Wichtig für die Sicherstellung der ausreichenden Versorgung des Gehirns sind die zahlreichen physiologisch vorkommenden arteriellen Anastomosen. Die augenscheinlichsten sind der Circulus arteriosus Willisii (vgl. Abb. 1), über den sowohl das vordere mit dem hinteren Versorgungsgebiet als auch die linke mit der rechten Hemisphäre verbunden ist, sowie die leptomeningealen (Heubnerschen) Anastomosen an der Dorsalfläche des Hirns, die Verbindungen zwischen kortikalen Ästen der Aa. cerebri anterior, media und posterior darstellen (HOSSMANN, 1993a; POECK und HACKE, 2001). Über die Heubnerschen Anastomosen erfolgt die intrazerebrale Kollateralblutversorgung, da die drei Zerebralarterien über abgehende Endarterien fast das gesamte Großhirn versorgen (HOSSMANN, 1993a). Extrakranielle Kollateralverbindungen bestehen von der A. carotis externa über die A. facialis, die A. temporalis superficialis oder Äste der A. ophthalmica zur A. carotis interna oder über Muskeläste der A. occipitalis externa zur A. vertebralis (HOSSMANN, 1993a; POECK und HACKE, 2001).

2.2 Der Schlaganfall

2.2.1 Epidemiologie

Pro Jahr erleiden 150-180/100.000 Einwohner in Deutschland einen ischämischen Infarkt (POECK und HACKE, 2001). Daneben ist der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen einer Behinderung und die dritthäufigste Todesursache weltweit (ZIVIN und CHOI, 1991). In Deutschland stellt er mit jährlich 11,4 % die dritthäufigste Todesursache dar (1998).

Durch Risikofaktoren steigen Prävalenz und Inzidenz für einen Schlaganfall. In internationalen Studien wurde eine Prävalenz von 1 - 3,5 % für die Altersgruppe 55 - 64 Jahre und von 5 - 8 % für die Altersgruppe über 75 Jahren nachgewiesen (BOTS et al., 1996; SCHOENBERG et al., 1986; TOOLE et al., 1993). Für Deutschland wurde in der Augsburger Seniorenstudie eine Prävalenz von 6,8 % für die Altersgruppe über 65 Jahre festgestellt (BERGER et al., 2000). Dabei sind mit 8,4 % Männer häufiger als Frauen (5,0 %) betroffen, was sich mit internationalen Studien deckt, die eine 30 % größere Prävalenz bei Männern besagen (BOTS et al., 1996; SCHOENBERG et al., 1986; TOOLE et al., 1993). Vor allem wegen dem zunehmenden Arterioskleroserisiko im Alter kommt es bei ca. 5 - 7 % der weiblichen und 6 - 11 % der männlichen Bevölkerung im Alter über 60 Jahren zu Stenosen und Verschlüssen der hirnversorgenden Gefäße (HILLEN et al., 2000; MOSSO und BAUMGARTNER, 2000).

Weitere Risikofaktoren sind genetische Disposition, Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck und kardiale Erkrankungen (HADEMENOS und MASSOUD, 1997; HENNINGSEN, 2001; WANNAMETHEE, 1999). Durch Zigarettenrauchen steigt das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um 50 % gegenüber Nichtrauchern, durch starkes Rauchen nochmals um das Doppelte (SHINTON und BEEVERS, 1989). Dagegen kann durch Aufgabe des Rauchens das Risiko innerhalb von fünf Jahren wieder auf das Niveau von Nichtrauchern gesenkt werden (WOLF et al., 1988). Durch das Auftreten eines Diabetes mellitus steigt das Schlaganfallrisiko um das Doppelte (BURCHFIEL et al., 1994; MANSON et al., 1991), während durch arterielle Hypertonie, unter der bis zu 40 % der Bevölkerung leiden, es um das Vier- bis Fünffache steigt (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 1995; EASTERN STROKE AND CORONARY HEART DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1998). Eine Risikosteigerung um das bis zu Vierfache liegt bei

Herzkrankheiten, Hyperlipoproteinämie, übermäßigem Alkoholkonsum, und symptomatischer Karotisstenose vor (WOLF et al., 1991). Herzklappenveränderungen verdoppeln das Risiko eines ischämischen Insults (BENJAMIN et al., 1992).

2.2.2 Ätiologie

Ätiologisch gesehen lassen sich Schlaganfälle ischämischer und hämorrhagischer Genese unterscheiden.

Die hämorrhagisch bedingten Schlaganfälle treten mit 20 % seltener als die ischämisch bedingten auf (HEISS, 1997; SUDLOW und WARLOW, 1997). Dabei wird je nach Ort der Hämorrhagie zwischen Subarachnoidal-, subduralen, epiduralen und intrazerebralen Blutungen unterschieden.

Schlaganfälle ischämischer Genese treten in Folge einer mangelnden Blutversorgung auf. Abhängig von der Ursache wird zwischen Mikroangiopathie und Makroangiopathie unterschieden. Bei einer Mikroangiopathie kommt es zu einem Verschluss der kleinen penetrierenden, intrazerebralen Arterien, was zu einem lakunären Infarkt führt. Durch den Verschluss der großen pialen oder extrakraniellen Arterien tritt eine Makroangiopathie mit nachfolgendem Territorialinfarkt auf. Das am häufigsten betroffene Gefäß ist die A. carotis interna (BLADIN und CHAMBERS, 1993; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986a; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986b; CAPLAN und SERGAY, 1976; CARONNA und FINKLESTEIN, 1978; DOBKIN, 1989; HOWARD et al., 1987; KAHN, 1984; MITCHINSON, 1980; RINGELSTEIN et al., 1983; RUFF et al., 1981; SAGE und VAN UITERT, 1986; SHUAIB und HACHINSKI, 1991; STARK und WODAK, 1983; VASSILOUTHIS, 1980).

Der thromboembolische Verschluss einer zerebralen Arterie stellt mit 30 % die häufigste Ursache eines Schlaganfalls dar (POECK und HACKE, 2001). Eine Embolie entsteht oft kardial bei Herzerkrankungen oder arteriosklerotisch im Bereich der Karotidbifurkation oder der Aorta. Seltener liegt eine Arteriosklerose im Bereich der Hirngefäße vor. Durch eine verminderte Herzleistung wie bei Herzklappenfehlern, -rhythmusstörungen oder -insuffizienz kann es ebenfalls zum Schlaganfall kommen (BLADIN und CHAMBERS, 1993; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986a; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986b; CAPLAN und SERGAY, 1976; CARONNA und FINKLESTEIN, 1978; DOBKIN, 1989; HOWARD et al., 1987; KAHN, 1984; MITCHINSON, 1980; RINGELSTEIN et al., 1983; RUFF et al., 1981; SAGE und VAN UITERT, 1986; SHUAIB und HACHINSKI, 1991; STARK und WODAK, 1983; VASSILOUTHIS, 1980). Seltener stellen orthostatische Hypotension in Folge antihypertensiver medikamentöser Behandlung oder Diabetes, orthostatische zerebrale Ischämie ohne Hypotension, perioperative Komplikationen oder Vaskulotiden dar (BLADIN und CHAMBERS, 1993; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986a; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986b; CAPLAN und SERGAY, 1976; CARONNA und FINKLESTEIN, 1978; DOBKIN, 1989; HOWARD et al., 1987; KAHN, 1984; MITCHINSON, 1980; RINGELSTEIN et al., 1983; RUFF et al., 1981; SAGE und VAN UITERT, 1986; SHUAIB und HACHINSKI, 1991; STARK und WODAK, 1983; VASSILOUTHIS, 1980). Häufig liegen Kombinationen der oben genannten Ursachen vor, so dass keine genaue Zuordnung der ursächlichen Störung möglich ist. In Folge des Gefäßverschlusses bzw. des gestörten Blutflusses kommt es zu einer lokalen Unterversorgung an Sauerstoff, anaerober Glykolyse, lokaler Azidose und schließlich zum Zusammenbruch des Zellstoffwechsels (vgl. 2.2.3).

Eine weitere Unterscheidung in transitorisch ischämische Attacke (TIA), progredienter Insult und vollendeter Infarkt findet anhand der Ischämiedauer statt.

Die transitorisch ischämische Attacke dauert oft nur einige Minuten und die auftretenden neurologischen Ausfallerscheinungen bilden sich innerhalb von 24 Stunden zurück. Ursächlich für die kurzfristige fokale Minderdurchblutungen sind zum einen Mikroembolien, die nach kurzzeitigem Gefäßverschluss in die Peripherie mobilisiert werden, oder Verminderungen der peripheren Blutzirkulation durch Gefäßverengungen per se (BLADIN und CHAMBERS, 1993; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986a; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986b; CAPLAN und SERGAY, 1976; CARONNA und FINKLESTEIN, 1978; DOBKIN, 1989; HOWARD et al., 1987; KAHN, 1984; MITCHINSON, 1980; RINGELSTEIN et al., 1983; RUFF et al., 1981; SAGE und VAN UITERT, 1986; SHUAIB und HACHINSKI, 1991; STARK und WODAK, 1983; VASSILOUTHIS, 1980).

Der progrediente Insult bezeichnet einen Schlaganfall mit zunehmender Symptomatik. Hier kommt es in Folge einer ganzen Serie an Thromben oder des langsamen Fortschreitens eines Thrombus in einem Gefäßast zu einer stetig zunehmenden Ischämie, welche schließlich in zahlreichen neurologischen Defiziten resultiert.

Beim vollendeten Infarkt kommt es durch die akute Unterbrechung der Blutzufuhr zu einem plötzlichen Einsetzen der neurologischen Ausfallerscheinungen je nach Lage des Gefäßverschlusses. Dies stellt die häufigste Art des Schlaganfalls dar.

2.2.2.1 Ätiologie des hämodynamischen Schlaganfalls

Ein hämodynamischer Infarkt ereignet sich in Folge eines signifikanten Absinkens des Perfusionsdrucks mit Verlust des Druckgefälles in der Gefäßperipherie oder im Zentrum eines von außen kollateralisierten Hirnbezirks (POECK und HACKE, 2001). In der Literatur gibt es verschiedene Ansichten zur Ursache.

Das Auftreten einer Stenose der hirnversorgenden Gefäße in Kombination mit einem unvollständigem Circulus arteriosus Willisii führt über einen „long distance“ Effekt zum lokalen Absinken des Perfusionsdrucks (ADAMS et al., 1966; GASTAUT et al., 1971; MEYER, 1958; ROMANOUL und ABRAMOVICZ, 1964). Dabei werden Lumenengengungen bis 80 % toleriert, ohne zu hämodynamischen Störungen zu führen, da die bestehenden Kollateralverbindungen eine adäquate Versorgung des Gehirns sichern. Ist das Kollateralnetzwerk unvollständig, so sinkt der Perfusionsdruck unter den Schwellenwert.

Auch durch die Kombination einer Verschlusskrankheit mit anderen Faktoren kann es zum hämodynamischen Schlaganfall kommen. Zu diesen Faktoren gehören ein plötzlicher Abfall des Herzminutenvolumens, ein transienter starker Abfall des Blutdrucks oder eine mangelnde Sauerstoffversorgung nach Änderungen der Blutviskosität beispielsweise in Folge einer starken Anämie (BLADIN und CHAMBERS, 1994; BOGOUSSLAVSKY und REGLI, 1986b; FISHER und MCQUILLEN, 1981; ZÜLCH, 1961). Ein Abfall des Blutdrucks kann zum einen medikamentös durch Einnahme antihypertensiver Medikamente verursacht sein, oder als perioperative Komplikation auftreten (DOBKIN, 1989). Zum anderen ist auch bekannt, dass beim Menschen der Blutdruck während der frühen Morgenstunden sinkt und so zum Teil kritische Werte erreicht werden und die Perfusion im betroffenen Gehirnareal unter den Schwellenwert sinkt (ARGENTINO et al., 1990; EIGENBRODT et al., 2000; HAAPANIEMI et al., 1992).

Des Weiteren wird in der Literatur berichtet, dass hämodynamische Infarkte mit einer reduzierten zerebrovaskulären Reaktivität der Gefäße assoziiert sind (BISHOP et al., 1986;

KEUNEN et al., 1989; LEBLANC et al., 1987). Bei Stenosen oder Verengungen der extrakraniellen Gefäße ist die Reaktivität der Gefäße auf hämodynamische Reize herabgesetzt und führt so zu einem geschädigten zerebralen Metabolismus (MARKUS und CULLINANE, 2001; MARKUS et al., 1996; RINGELSTEIN et al., 1994; WHITE und MARKUS, 1997). RINGELSTEIN et al. berichten in einer Studie mit Patienten, die eine Stenose der A. carotis interna haben, dass die zerebrovaskuläre Reaktivität bei diesen Patienten um 67 % geringer ist als bei Patienten ohne Stenose (RINGELSTEIN et al., 1994).

Dabei hat der Circulus arteriosus Willisii eine entscheidende Rolle. Patienten, die eine gute vordere Kollateralisierung über den Circulus arteriosus Willisii aufweisen, zeigen seltener „low-flow“ Infarkte (11 %) als Patienten mit einer Kollateralversorgung allein über die A. ophthalmica (44 %). Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen, bei denen die Kapazität der Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus Willisii als einer der wichtigsten Faktoren für das Auftreten eines hämodynamischen Schlaganfalls bei extrakraniellen Verschlusskrankheiten und die Korrelation zwischen verminderter zerebrovaskulärer Reaktivität mit einem reduziertem Perfusionsdruck herausgestellt werden (LEVINE et al., 1988; NORRVING et al., 1982). Diese Regionen verminderter zerebrovaskulärer Reaktivität weisen zudem eine kritische Sauerstoffextraktionsrate auf (KANO et al., 1988).

2.2.3 Pathophysiologie

Das Gehirn gehört zu den am besten mit Blut versorgten Organen des Körpers. Insgesamt gelangt beim Menschen 15 % des Herzminutenvolumens zum Gehirn. Der Sauerstoffverbrauch liegt bei körperlicher Ruhe bei 20 % des Gesamtverbrauchs. Da es im Gehirn nur geringe Energievorräte bei überproportional hohem Energiebedarf gibt (HOSSMANN, 1993b) und es somit von einer laufenden Versorgung mit Glukose und Sauerstoff abhängig ist, verursacht bereits eine kurzfristige Unterbrechung der Hirndurchblutung für wenige Minuten schwere metabolische Störungen in den Nervenzellen. Bereits durch eine weniger als eine halbe Minute dauernde Ischämie werden die gesamten ATP-Vorräte im Bereich des Infarktkerns verbraucht (KOGURE und KATO, 1992). In Folge des Sauerstoffmangels erfolgt die Energiegewinnung über die anaerobe Glykolyse (HOSSMANN et al., 1985; NEDERGAARD et al., 1986), bei der die Energieausbeutung deutlich geringer ist (statt 36 nur 2 Mol ATP pro Mol Glukose). Zusätzlich wird Laktat gebildet, das zu einer azidotischen Senkung des Gewebe-pHs führt (BACK et al., 1994; GARCIA, 1984; HOSSMANN, 1987; HOSSMANN et al., 1985; SIESJO, 1992).

Ein Hirninfarkt kann aufgrund der lokalen Versorgungslage in zwei Bereiche unterteilt werden. Der Infarktkern des ischämischen Insults stellt Gewebe dar, das stark von der Versorgung durch die Arterie abhängig und somit am schwersten von der hämodynamischen Störung betroffen ist. Dort kommt es in Folge des totalen Durchblutungszusammenbruchs zur irreversiblen Schädigung der betroffenen Zellen mit nachfolgender Nekrose (SYMON et al., 1977). Er ist ringförmig von der oligämischen Penumbra, dem so genannten Halbschatten, umgeben, der durch biochemische und elektrophysiologische Veränderungen, also einem erloschenen Funktionsstoffwechsel bei intaktem Strukturstoffwechsel charakterisiert ist. Die Zellen der Penumbra sind noch zwei bis vier Stunden lebensfähig und können eventuell durch Reperfusion oder Pharmaka gerettet werden, wenn eine Ausdehnung des Infarkts in diesen Bereich rechtzeitig verhindert werden kann (KEMPSKI, 1994; KIESSLING und HOSSMANN, 1994; SIESJO, 1992).

Bei einer transienten Ischämie ist das Ausmaß der Störung von der Dauer des Gefäßverschlusses, vom Ausmaß der Reduktion des Blutflusses und der Rezirkulation abhängig (HOSSMANN, 1993b). Der zerebrale Blutfluss und der Sauerstoffgehalt des Gewebes können dabei kurzzeitig prä-ischämische Werte übersteigen (HOSSMANN et al., 1973; SIESJO, 1981). Es kommt also nur zu einer vorübergehenden Störung des Energiemetabolismus (HATA et al., 2000b), da sich der Energiestoffwechsel bei rechtzeitig einsetzender Reoxygenierung schnell regeneriert (WHITE et al., 2000). So erholt sich nach einer halbstündigen Ischämie, ausgelöst durch vorübergehende Okklusion der A. cerebri media, die ATP-Produktion im gesamten ischämischen Gebiet bei langsamerer teilweiser Erholung der Proteinbiosynthese. Während nach einer einstündigen Ischämie die Energieversorgung die Ausgangswerte wieder erreicht, wird die Hemmung der Proteinsynthese nur in der Penumbra aufgehoben (MIES et al., 1997; MIES et al., 1991). Eine sekundäre Störung der ATP-Produktion entwickelt sich ausgehend vom Kern innerhalb von drei bis sechs Stunden Reperfusion, bis die Bereiche von geschädigter Energieversorgung und gehemmter Proteinsynthese übereinstimmen (HATA et al., 2000a; MIES et al., 1991).

Bei der Unterbrechung der Versorgung mit Glukose kommt es in Folge des Mangels und der damit verbundenen massiven Störung des Energiehaushaltes der Neurone zum Zusammenbruch des Membranpotentials, da die energieabhängigen Ionenpumpen nicht arbeiten können. Dem passiven Einstrom von Natrium- und Kalziumionen folgt freies Wasser nach, so dass ein Zellödem entsteht (HOSSMANN, 1977; SIESJO, 1992). Zum anderen verursacht der Ioneneinstrom aus dem Extrazellularraum als Folge der Depolarisation einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration mit nachfolgender Aktivierung der kalziumabhängigen Proteasen und Phospholipasen, die durch Protein- und Membranschäden zu einem Verlust der Zellstruktur führen (SIESJO, 1981; WHITE et al., 2000). Auch die Membranen der Mitochondrien und des Endoplasmatischen Retikulums werden so gestört, dass aus ihnen weiteres Kalzium ausströmt (KRISTIAN und SIESJO, 1998). Des Weiteren kommt es zur Freisetzung von Glutamat, das aufgrund des Energiemangels nicht wieder in die Zelle aufgenommen werden kann (DIRNAGL et al., 1999; HOSSMANN, 1977; ZIVIN und CHOI, 1991), sich extrazellulär anhäuft und dann über die Aktivierung spezieller Rezeptoren zu einem weiteren Kalziumeinstrom in die Zellen führt. In hohen Konzentrationen führt Glutamat zur neuronalen Nekrose (CHOI, 1992). Durch die Phospholipase A₂ wird Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Membranen freigesetzt, die dann durch Zylo- und Lipooxygenase zu Prostaglandinen, Prostazyklinen und Leukotrienen umgewandelt wird (KRISTIAN und SIESJO, 1998). Freie Sauerstoffradikale werden gebildet, die zu peroxidativen Membranveränderungen an und in den Zellen führen (CHAN, 1996). Die ganze Entzündungsreaktion breitet sich aus, während die Aktivität einiger membrangebundener Enzyme abnimmt (ITO et al., 1975). Es kommt zu Störungen der second messenger Kaskaden (CHEUNG et al., 1986), zur Expression spezifischer regulatorischer Gene, zu einer raschen Hemmung der Proteinsynthese und zur Phosphorylierung und Aggregation von Proteinen (COOPER et al., 1977; HU, et al. 2001; SIESJO, 1981). Durch die lokale Azidose in Folge der anaeroben Glykolyse (BACK et al., 1994; HOSSMANN, 1987; SIESJO, 1992) und dem gestörten Abtransport der Stoffwechselprodukte kommt es zur weiteren Gewebeschädigung.

Während es einige Hirnregionen gibt, in denen sich resistente Neurone nach akuten morphologischen Veränderungen erholen und dann überleben (z.B. im Kortex), werden in anderen selektiv vulnerable Neurone irreversibel geschädigt und sterben auch bei einsetzender Rezirkulation ab (z.B. im CA1 Sektor des Hippocampus) (KIRINO, 1982; KIRINO und SANO, 1984; PULSINELLI et al., 1982). Bei einer leichten transienten Ischämie kann es vor

allein in den vulnerablen Hirnregionen zum verzögerten Verlust von Neuronen (delayed neuronal death) kommen und der Infarkt entwickelt sich so erst während der Reoxygenierung nach einem oder mehreren Tagen (DU et al., 1996; PULSINELLI et al., 1982). Die Schädigung ist umso schwerer und schneller, je länger die Ischämie dauert (KIRINO und SANO, 1984). Eine solche verzögerte Veränderung charakterisiert sich durch eine anhaltende Hemmung der Proteinsynthese (BODSCH et al., 1985; HATA et al., 2000b).

Somit ist klar, dass die Hirndurchblutung konstant gehalten werden muss, um eine adäquate Versorgung des Gehirns mit Glukose und Sauerstoff zu gewährleisten.

Die Hirndurchblutung wird durch den zerebralen Perfusionsdruck (Differenz zwischen mittleren arteriellen Druck und intrazerebralen Druck) und den zerebralen Blutfluss (Verhältnis von Perfusionsdruck zu Gefäßwiderstand) bestimmt. Aufgrund von Autoregulation ist die Hirndurchblutung beim Menschen bei arteriellen Mitteldruckwerten von 50 - 150 mmHg blutdruckunabhängig und somit konstant (PAULSON et al., 1990). In Studien mit spontan hypertensiven Ratten wurde ein Bereich von 80 - 175 mmHg ermittelt (DIRNAGL und PULSINELLI, 1990). Extreme Blutdrucksteigerungen durch Belastung, Abfall bei orthostatischer Dysregulation, Zunahme des Herzminutenvolumens bei körperlicher Belastung oder kurzfristige Abnahme bei Extrasystolen werden über die Autoregulation abgefangen. Durch den so genannten Bayliss-Effekt kontrahieren sich die Hirngefäße bei steigendem und entspannen sich bei fallendem systemischem Blutdruck. Sollte allerdings der Blutdruck außerhalb dieser Grenzen liegen, geht die Autoregulation verloren. Die Durchblutung erfolgt dann passiv durch den Blutdruck (PAULSON et al., 1990).

Bei vorliegender Ischämie sinkt mit der Schwere der Ischämie die autoregulatorische Fähigkeit (DIRNAGL und PULSINELLI, 1990). Auch Gefäßstenosen von mehr als 90 % in Folge von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen führen zu einer kritischen Hirnperfusion (DATE et al., 1984). 15 - 20 % der normalen Durchblutung werden als Schwellenwert für die Ausbildung eines Infarktes angegeben (HAMANN, 1997; NAGASAWA und KOGURE, 1989). Bei der Maus und der Ratte liegt der Schwellenwert für die Hemmung der Proteinsynthese bei 50 % der Ausgangsdurchblutung (MIES et al., 1997; MIES et al., 1991), während der Energiestoffwechsel erst bei einer Durchblutungsabnahme um 80 % bzw. nach Absinken der Durchblutung auf weniger als $20 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ zum Erliegen kommt (MIES et al., 1984; PASCHEN et al. 1992). Im Bereich der Penumbra liegt der Blutfluss bei $20 - 50 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (20 - 40 % des Kontrollwertes) und ist im Wesentlichen vom Grad der Kollateraldurchblutung abhängig.

Da die Schwellenwerte für Funktions- und Erhaltungsstoffwechsel unterschiedlich hoch sind, ist folglich die Hemmung der Proteinsynthese deutlich stärker als die Störung des Energiehaushaltes. Die Schädigung der globalen Proteinsynthese stellt so das erste und sensibelste Anzeichen für eine durch Ischämie ausgelöste Funktionsstörung dar (BODSCH et al., 1986; SHARP et al., 2000). Insgesamt ist nach einer ischämischen Hirnschädigung der Bereich der gestörten Proteinsynthese größer als der Bereich der verminderten Energieversorgung. Die dazwischen liegende Hirnregion wird auch als metabolische Penumbra bezeichnet (HOSSMANN, 1994).

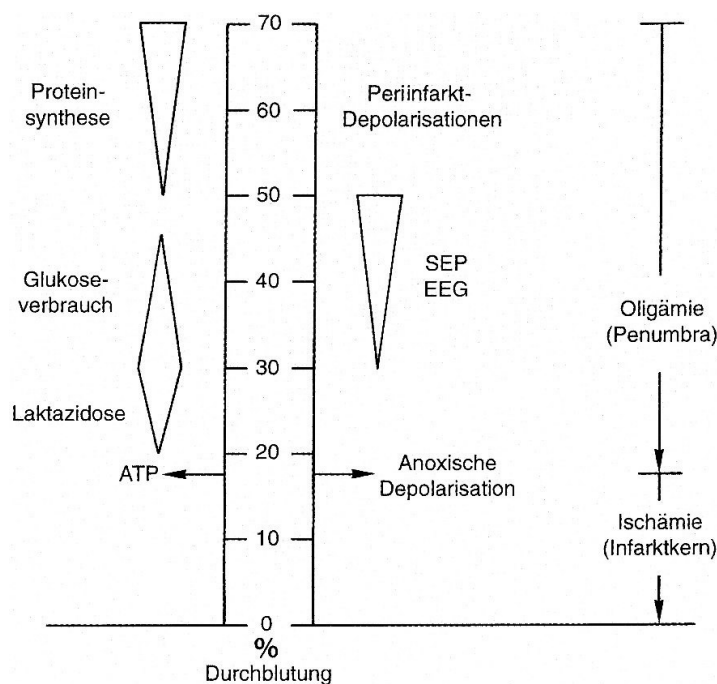


Abb. 2: Schwellenwerte hämodynamisch bedingter Störungen des Gehirns (HOSSMANN, 2001)

Mit zunehmender Durchblutungsabnahme sinkt die Proteinsynthese. Der Glukoseverbrauch steigt vorübergehend an und sinkt dann aber mit einhergehender Laktazidose wieder ab. Bei Durchblutungswerten von unter 20 % kommt es zum energetischen Zusammenbruch mit anoxischer Depolarisation.

2.2.4 Tiermodelle zur Erzeugung einer zerebralen Ischämie

Aufgrund der Pathophysiologie der zerebralen Ischämie lassen sich die Tiermodelle zur Erzeugung einer solchen in drei Kategorien unterteilen: die transiente globale Ischämie, die permanente oder transiente fokale Ischämie und die Mikroembolisation (HOSSMANN, 1998).

Eine fokale zerebrale Ischämie kann tierexperimentell durch intra- oder extrakraniellen Gefäßverschluss oder Okklusion der Mikrozirkulation erzeugt werden. Aufgrund seiner klinischen Relevanz werden häufig Modelle mit Okklusion der A. cerebri media (MCAO, middle cerebral artery occlusion) eingesetzt. Der Gefäßverschluss kann einmal durch direkte Ligation des Gefäßes nach transkranialem, transorbitalem oder postorbitalem Zugang erzeugt werden (BERKELBACH VAN DER SPENKEL und TULLEKEN, 1988; CONNOLLY et al., 1996; HUDGINS und GARCIA, 1970; O'BRIEN und WALTZ, 1973; TAMURA et al., 1981). In anderen Modellen werden intraluminal ein Silikonfaden oder Thromben in die A. cerebri media eingebracht, die das Gefäß verschließen (CONNOLLY et al., 1996; KOIZUMI et al., 1986; KUDO et al., 1982).

Bei der Photothrombosis wird durch die Gabe einer photosensiblen Substanz, die nach Laserbestrahlung des Kortex zur lokalen Gefäßthrombose führt, eine Okklusion der Mikrozirkulation hervorgerufen (WATSON et al., 1985).

Bei einigen wenigen Tierspezies kann durch den alleinigen Verschluss eines extrakraniellen Gefäßes eine fokale zerebrale Ischämie akzeleriert werden, da bei diesen die

Kollateralversorgung insbesondere über den Circulus arteriosus Willisii mangelhaft ist. Dazu zählen der Gerbil, das Schaf und die spontan hypertensiven Ratten (CHOKI et al., 1977; LEVINE und PAYAN, 1966; TERLECKI et al., 1967).

Die üblich eingesetzte Methode zur Erzeugung einer Mikroembolisation ist die intraarterielle Gabe von Mikrosphären, die sich je nach Größe in den Hirngefäßen festsetzen und diese verschließen (VISE et al., 1977). In anderen Modellen hat sich die Gabe von Substanzen zur Blutplättchenaggregation bewährt (AKOPOV et al., 1994; FIESCHI et al., 1975; FURLOW und BASS, 1976).

Bei einer globalen zerebralen Ischämie liegt eine Reduktion des zerebralen Blutflusses vor. Tierexperimentell kann dies durch einen Herzstillstand, beispielsweise durch thorakalen Druck oder Asphyxie ausgelöst (KATZ et al., 1995; KAWAI et al., 1992). Andere Modelle unterscheidet man nach vollständiger oder unvollständiger Ischämie. Durch Abschnüren der Gefäße im Halsbereich oder durch Erhöhung des intrakraniellen Drucks wird eine komplette Ischämie hervorgerufen (SIESJO und ZWETNOW, 1970). In den Modellen zur Erzeugung einer unvollständigen globalen Ischämie (Oligämie) besteht aufgrund der vorhandenen Kollateralversorgung ein Restblutfluss im Gehirn. Die Oligämie wird erzeugt durch extrakranielle Gefäßokklusion mit oder ohne zusätzlich induzierter Hypotension und spiegelt die Situation eines hämodynamisch bedingten Infarkts wider (KOBAYASHI et al., 1977; PULSINELLI und BRIERLEY, 1979; SMITH et al., 1984).

Beim Gerbil reicht aufgrund des unvollständigen Circulus arteriosus Willisii die alleinige Okklusion der Aa. carotides aus, um eine Ischämie zu erzeugen (LEVINE und PAYAN, 1966).

Bei der Vier-Gefäß-Okklusion der Ratte nach PULSINELLI und BRIERLEY werden beide Vertebralarterien permanent und beide Karotiden transient verschlossen, so dass die Blutversorgung des Gehirns nur noch über die physiologisch vorkommenden arteriellen Anastomosen erfolgt (PULSINELLI und BRIERLEY, 1979). Dabei kommt es zur Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose. Der zerebrale Blutfluss sinkt in allen Bereichen des Gehirns mit Ausnahme des Kleinhirns stark ab. Insgesamt sterben 8 % der Tiere in Folge eines Atemstillstands, während die übrigen lethargisch (15 %) oder teilnahmslos (77 %) werden. Durch die Ischämie kommt es bei den Tieren zu ischämischen Zellschäden proportional zur Dauer der Ischämie. Besonders betroffen sind der Neokortex, der Hippocampus und das Striatum. Große Teile des Zerebellums und des Stammhirns bleiben intakt. Durch Reperfusion nach dreißigminütiger Ischämie wird in diesem Modell keine normale motorische Aktivität wiedererlangt. Innerhalb von 72 Stunden zeigen 40 % der Tiere Krämpfe.

Eine Restversorgung des Gehirns besteht auch bei einer beidseitigen Karotisokklusion mit gleichzeitiger Hypotension (SMITH et al., 1984). SMITH et al. senkten bei Ratten mit beidseitiger Okklusion der A. carotis den systemischen Blutdruck auf 50 mmHg und hielten ihn für fünf bis fünfzehn Minuten auf diesem Niveau. Der autoradiographische Nachweis des zerebralen Blutflusses zeigt einen deutlichen Flussabfall bis auf null in fast allen neokortikalen Strukturen, im Hippocampus und im Bereich des N. caudatus putamen, während in den meisten Stammhirnstrukturen und im Kleinhirn der normale Blutfluss erhalten blieb. In den ischämischen Gebieten sinkt zudem der Gehalt an energiereichen Phosphaten und Glykogen bei gleichzeitigem Anstieg der Laktatkonzentration.

2.2.5 Therapie des Schlaganfalls

Da die Zellen im Bereich des Infarkts schnell und nachhaltig geschädigt werden, und zudem im Gehirn keine wesentliche Neuronenneubildung stattfindet, ist eine schnell einsetzende Therapie zur Prävention weiterer Schäden unumgänglich. Wenn innerhalb von drei bis sechs Stunden eine Reperfusion erzielt werden kann, sind die Neurone im ischämischen Kern nekrotisch. In der Penumbra dagegen können sie ihre volle Funktionsfähigkeit wiedererlangen. Dieser Zeitraum wird auch als therapeutisches Fenster bezeichnet (PULSINELLI, 1992).

Die Therapie von Schlaganfallpatienten stützt sich im Wesentlichen auf die symptomatische medikamentöse Behandlung sowie Physiotherapie zur Milderung der Symptome, da trotz intensiver medizinischer Forschung keine Medikamente zur Verfügung stehen, die die Ursache des Schlaganfalls, den Gefäßverschluss, schnell und effektiv beseitigen (FISHER und SCHAEBITZ, 2000; HACKE et al., 1999; MARLER et al., 2000; SCHIELE et al., 2000). Als einziges wird zurzeit beim akuten embolischen Gefäßverschluss die thrombolytische Therapie mit Streptokinase oder rt-PA (rekombinanter Gewebs-plasminogenaktivator) durchgeführt (HACKE et al., 1995; HEISS et al., 1997), die durch die Nebenwirkungen (Blutungen in Folge gestörter Blutgerinnung) einige Risiken in sich birgt. Operative Möglichkeiten zur Rekanalisation sind die Endarterieektomie der A. carotis oder eine Bypassoperation.

2.3 Formen des Gefäßwachstums

Grundsätzlich wird zwischen drei Formen des Gefäßwachstums unterschieden: Vaskulogenese, Angiogenese und Arteriogenese.

2.3.1 Vaskulogenese

Vaskulogenese ist als embryonale Entwicklung der Gefäße die früheste Form des Gefäßwachstums. Mesenchymale Zellen differenzieren sich zu Hämangioblasten, die zellulären Aggregate, so genannte Blutinseln bilden. Die inneren Zellen bilden sich zu hämatopoetischen Zellen aus, während sich die äußeren Zellen zu primitiven Endothelzellen entwickeln, die sich miteinander verbinden und Kapillarnetze bilden (BUSSOLINO et al., 1997; RISAU und FLAMME, 1995). Anschließend wachsen diese Netze durch Angiogenese und formen das erste Gefäßsystem im Embryo (BUSCHMANN und SCHAPER, 1999).

2.3.2 Angiogenese

Unter Angiogenese wird die kapilläre Aussprossung aus bereits vorhandenen Gefäßen verstanden. Sie tritt sowohl in der embryonalen Entwicklung als auch im adulten Organismus auf (RISAU, 1997). Diese Gefäßneubildung tritt physiologisch bei der Wundheilung und in den weiblichen Reproduktionsorganen, pathologisch bei Tumorwachstum, rheumatischer Arthritis und der diabetischen Retinopathie auf (RISAU, 1997; RISAU, 1998; TAKESHITA et al., 1994). Induziert wird die Angiogenese durch Wachstumsfaktoren oder durch Absinken der lokalen Sauerstoffspannung in ischämischen Gebieten. Über Migration und Proliferation des Endothels und extrazellulärer Proteolyse kommt es zur Differenzierung zu Kapillaren mit

Neuaufbau der Gefäßwände. Da den neu entstehenden Gefäßen eine Gefäßmuskelschicht fehlt, sind diese sehr fragil und anfällig. Sie können sich nicht aktiv an die Erfordernisse der Gewebe anpassen, sondern folgen eher passiv den vorgegebenen Druckverhältnissen, und sind somit unfähig, einen eingeschränkten arteriellen Blutfluss zu kompensieren (BUSCHMANN und SCHAPER, 2000; CARMELIET und COLLEN, 1997; CARMELIET und COLLEN, 1998).

2.3.3 Arteriogenese

Arteriogenese beschreibt die rasche adaptive Proliferation prä-existent angelegter kollateraler Anastomosen zu großen Konduktanzgefäßen (ARRAS et al., 1998a; BUSCHMANN und SCHAPER, 1999; SCHAPER und BUSCHMANN, 1999a; SCHAPER und BUSCHMANN, 1999b). Die bestehenden arteriellen Kollateralverbindungen werden bei zunehmender Verengung oder plötzlichem Verschluss eines Gefäßes rekrutiert (HOEFER et al., 2001; STEINER et al., 2000) und proliferieren, um den kompletten Blutfluss aufnehmen zu können. Im Gegensatz zu angiogen entstehenden haben arteriogen wachsende Gefäße einen normalen Wandaufbau mit Endothel, Lamina elastica interna und ein bis zwei Schichten glatter Muskulatur.

Entscheidend für die arteriogene Proliferation ist die Erhöhung der Scherkräfte in den Gefäßen. Durch den hämodynamisch relevanten Verschluss einer großen Arterie kommt es zu einem gesteigerten Blutfluss über die Kollateralgefäße, zur erhöhten Fließgeschwindigkeit und nachfolgend zu einer bis zu Zweihundertfachen Erhöhung der Scherkräfte (HOEFER et al., 2001; SCHAPER und PASYK, 1976; VAN ROYEN et al., 2002), worüber wiederum das Endothel aktiviert wird (BUSCHMANN und SCHAPER, 2000; SCHAPER und BUSCHMANN, 1999a). Die Endothelzellen öffnen Chloridkanäle, so dass Wasser in die Zellen gelangt und diese anschwellen (ZIEGELSTEIN et al., 1998). Das endoplasmatische Retikulum, die Anzahl der Mitochondrien und die Größe des Golgi-Apparates wachsen.

Zusätzlich werden vermehrt Adhäsionsmoleküle (CHAPPELL et al., 1998; GIMBRONE et al., 1997; RESNICK und GIMBRONE, 1995; SCHOLZ et al., 2000), vor allem das Monozyten-Chemoattraktive-Protein-1 (MCP-1) exprimiert (HOEFER et al., 2001; ITO et al., 1997b; SHYY et al., 1995; SHYY et al., 1994). Monozyten wandern chemotaktisch angelockt ins Endothel ein, transformieren zu Makrophagen und produzieren zahlreiche Chemokine, Zytokine und Wachstumsfaktoren. Darunter sind der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), der für das nötige entzündliche Milieu sorgt, MCP-1, welches eine verstärkte Monozytenattraktion bewirkt, Fibroblasten-wachstumsfaktor (b-FBF), der mitogen auf die Endothel- und glatten Muskelzellen wirkt, und der Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierender-Faktor (GM-CSF), der die Lebensdauer der Monozyten erhöht (ARRAS et al., 1998a; ARRAS et al., 1998b; CHACHOUA et al., 1994; JONES, 1993; PLENZ et al., 1997; POLVERINI et al., 1977). Zudem haften Blutplättchen am Endothel, die über Interleukin 4 (IL-4) eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen bewirken. Weitere Wachstumsfaktoren werden durch einwandernde T-Zellen und basophile Granulozyten gebildet. Somit ist die Arteriogenese von einer Invasion von Entzündungszellen in die Intima und Adventitia der Gefäße gekennzeichnet.

In Folge der entzündlichen Reaktion und der damit verbundenen Apoptose entsteht neuer Raum, den das Kollateralgefäß zum Wachstum benötigt. Dies betrifft insbesondere neu rekrutierte Kollateralarteriolen in solider quergestreifter und myokardialer Muskulatur. Die Vergrößerung des Gefäßdurchmessers kann das Zwanzigfache des ursprünglichen

Durchmessers betragen (BUSCHMANN und SCHAPER, 1999). Dies ist allein durch die Mitose der Endothel- und glatten Muskelzellen möglich. Der mitotische Index liegt bei über 100 bei maximalem Wachstum. Der Mitose des Endothels folgt die Proliferation der glatten Muskulatur. Die Lamina elastica interna wird passager und defragmentiert, die Muskelzellen ordnen sich neu in einer zirkulären und einer longitudinalen Schicht an. Die durch Mitose entstehenden Muskelzellen enthalten kaum kontraktile Elemente, sondern sind darauf ausgerichtet, Kollagen und Elastin zu produzieren und eine neue Lamina elastica interna zu bilden (BUSCHMANN und SCHAPER, 1999). Nach einigen Monaten ist der Umbauvorgang abgeschlossen und die neuen Gefäße sind bis auf einen geringfügig höheren Kollagengehalt zwischen den Muskelschichten kaum von den anderen zu unterscheiden (WOLF et al., 1998).

Obwohl bei Patienten mit Stenosen oder Verengung der hirnzuführenden Gefäße über eine Rekrutierung der Kollateralverbindungen und anschließender Arteriogenese die Versorgung der nachgeschalteten Gebiete gesichert werden könnte, ist in vielen Fällen die Proliferation der kollateralen Anastomosen zu langsam, so dass es zur Unterversorgung der Peripherie mit konsekutiver Zellschädigung kommt. Dagegen ist aus klinischen Beobachtungen bekannt, dass Patienten mit gut ausgeprägter Kollateralisierung bei plötzlichem Verschluss des versorgenden Gefäßes deutlich weniger klinische Beeinträchtigungen aufweisen und das Ausmaß der Gewebeschädigung erheblich geringer ist als bei Patienten mit schlecht ausgebildeter Kollateralisierung (STEINER et al., 2000; VON KUMMER et al., 1994).

Insgesamt gesehen ist die Arteriogenese wesentlich effizienter als die Angiogenese, weil nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz die Volumenstromstärke (I) mit der vierten Potenz des Radius (r) zunimmt (Abb. 3). Kleine Änderungen des Durchmessers bewirken große Änderungen im Blutfluss und führen folglich zur Anpassung des regionalen Blutflusses an die funktionellen Anforderungen der betroffenen Gewebe.

$$I = \frac{\pi \cdot \Delta p}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot r^4$$

Abb. 3: Hagen-Poiseuillesches Gesetz für laminare Strömungen in Rohren

Die Volumenstromstärke I ist in vierter Potenz vom Radius r des Rohres abhängig.

I: Volumenstromstärke, r: Radius des Rohres, Δp : Druckdifferenz, l: Länge des Rohres, η : Blutviskosität

Als weiteren Vorteil ist die Arteriogenese im Gegensatz zur Angiogenese unabhängig von einer Hypoxie. Die Entwicklung von Kollateralgefäßen konnte experimentell in nicht ischämischen Gebieten beobachtet werden (ITO et al., 1997a). Somit ist im Wesentlichen der Anstieg der Scherkräfte entscheidend, um Arteriogenese einzuleiten.

Zeitlich gesehen findet die Arteriogenese nicht unbegrenzt statt. Tierexperimentell kann zuerst ein stetiger Anstieg des Blutflusses über die Kollateralen verzeichnet werden, der zwei Wochen nach Verschluss der A. femoralis stoppt. Dies hängt auch damit zusammen, dass etwa nur ein Drittel der prästenotischen maximalen Blutmenge der Arterie durch die gewachsenen Kollateralgefäße aufgenommen werden kann.

2.3.3.1 Arteriogenese im Gehirn

Experimentelle Untersuchungen zur Arteriogenese im Gehirn sind kaum bekannt. COYLE untersuchte an Wistarratten das Kollateralwachstum nach Okklusion der A. cerebri media (MCA). Er zeigte, dass die distalen Äste der MCA mit Ästen der Aa. cerebri anterior und posterior an der Dorsalfläche des Gehirns anastomosieren, so dass bei Okklusion der MCA der Blutfluss in den Anastomosen in Richtung des Versorgungsgebiets der MCA ansteigt (COYLE und HEISTAD, 1986; COYLE und JOKELAINEN, 1982). Innerhalb von drei Wochen wächst der Durchmesser der leptomeningealen Anastomosen zwischen MCA und A. cerebri media um 52 - 75 %. Im Versorgungsgebiet der verschlossenen Arterie steigen sowohl Blutfluss als auch hämodynamische Reserve innerhalb eines Monats wieder auf die Ausgangswerte an (COYLE und HEISTAD, 1987). In einer späteren Arbeit untersucht COYLE das Wachstum der Kollateralarterien an jungen Fischer Ratten nach einseitigem Verschluss der A. carotis communis (COYLE und PANZENBECK, 1990). Als Kollaterale zwischen A. carotis communis und A. basilaris bezeichnete er die A. cerebri posterior, die innerhalb von zwei Tagen nach Arterienokklusion um 45 %, innerhalb von sechs Wochen um 86 % im Durchmesser wächst. Aus diesen Beobachtungen folgert Coyle, dass sich die arteriellen Anastomosen strukturell verändern und es so zu einem vergrößerten Gefäßlumen kommt.

HENDRIKSE et al. untersuchten an Patienten mit unilateraler Okklusion der A. carotis interna die hämodynamische Rolle des Circulus arteriosus Willisii (HENDRIKSE et al., 2001). Sie stellten fest, dass die Umverteilung der Kollateralblutflusses auf der Ebene des Circulus arteriosus Willisii bei 31 % der Patienten über die A. cerebri posterior communicans und bei 65 % über die A. cerebri anterior erfolgt. Dies ist mit einem Wachstum des Gefäßdurchmessers der Aa. cerebri posterior communicans und anterior communicans verbunden. Dabei fällt der A. posterior communicans die entscheidendere Rolle zu, da zum einen eine enge Korrelation zwischen ihrem Durchmesser und dem Kollateralfluß in diesem Gefäß besteht, und zum anderen ein hoher Kollateralfluß mit einem geringeren Vorkommen von Grenzzoneninfarkten verbunden ist.

In einer neueren Arbeit wurde mit der Drei-Gefäß-Okklusion (3-VO) ein Modell entwickelt, in dem bei Ratten im Gehirn eine Hypoperfusion erzeugt wird, ohne strukturelle Schäden zu verursachen (BUSCH et al., 2003). Durch die Okklusion einer A. carotis communis und beider Vertebralarterien wird das Blut im Circulus arteriosus Willisii über die ipsilaterale (d. h. auf der Seite der verschlossenen A. carotis) A. cerebri posterior umgeleitet. Der ipsilaterale Blutfluss sinkt unmittelbar nach Arterienverschluss auf 50 % ab und bleibt auf diesem Niveau. In Folge der durch erhöhte Scherkräfte forcierten Arteriogenese wächst der Durchmesser der ipsilateralen PCA innerhalb von einer Woche um 39 % von $187 \pm 27 \mu\text{m}$ auf $260 \pm 37 \mu\text{m}$, innerhalb von drei Wochen um 72 % auf $322 \pm 50 \mu\text{m}$. Nach drei Wochen ist auch ein Wachstum des Durchmessers der ipsilateralen A. cerebri anterior von $251 \pm 37 \mu\text{m}$ auf $322 \pm 43 \mu\text{m}$ zu verzeichnen (+ 28 %). Zudem zeigt sich bei drei Tagen bestehender 3-VO einen signifikanten Anstieg von histologisch nachweisbaren Proliferationsmarkern und Monozyten im Bereich der ipsilateralen A. cerebri posterior.

2.3.3.2 Therapeutisch akzelerierte Arteriogenese

Experimentelle und klinische Studien konnten den Nachweis erbringen, dass durch therapeutisch akzeleriertes Wachstum von Kollateralarterien ein ischämischer Insult in einem ischämisch gefährdeten Gebiet, sowohl im peripheren als auch im kardiovaskulärem

Gefäßsystem, verhindert oder zumindest abgeschwächt werden kann (ARRAS et al., 1998a; BUSCHMANN et al., 2001; SEILER et al., 2001; VAN ROYEN et al., 2001).

MCP-1 ist derzeit das am stärksten bekannte arteriogen wirksame Peptid (BUSCHMANN und SCHAPER, 1999). Es steigert die Arteriogenese, in dem es die Attraktion der zirkulierenden Monozyten erhöht und führt so zu einer erhöhten Anzahl an sichtbaren Kollateralarterien und einer Steigerung des Durchblutungsindex um das Sechsfache innerhalb einer Woche nach Femoralokklusion (ARRAS et al., 1998a; HOEFER et al., 2001; ITO et al., 1997b). Außerdem steigt die Anzahl der angiographisch sichtbaren Kollateralgefäße um das Vier- bis Fünffache.

Transformierender Wachstumsfaktor beta (TGF- β) wird vermehrt unter dem erhöhten Einwirken von Scherkräften gebildet (CUCINA et al., 1998; OHNO et al., 1995; SAKAI et al., 1998; SONG et al., 2000). Über eine verstärkte Monozytenattraktion führt er nach Infusion ins Kollateralgefäßsystem im Kaninchenhinterlauf nach Femoralisokklusion zum arteriogenen Wachstum der Kollateralgefäße mit gesteigerten Durchblutungsindex (VAN ROYEN et al., 2002; VAN ROYEN et al., 2000).

Durch Lipopolysaccharide (LPS) wird eine hohe Ausschüttung an TNF α erwirkt (ARRAS et al., 1996; VOGEL, 1992), der wiederum ein starker Mediator entzündlicher Reaktionen ist. Er führt zur Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen und Monozyten sowie zur vermehrten Ausschüttung von GM-CSF (GAMBLE et al., 1992; ROSS und KOEFFLER, 1992). Durch die intravenöse Gabe von LPS und die dadurch erreichte Stimulation der TNF α Ausschüttung kommt es im Kaninchenhinterlaufmodell zur vermehrten Ansammlung von aktivierten Monozyten um die wachsende Kollateralarterie. In Folge des arteriogenen Wachstums steigt die kollaterale Durchflussrate von $0,45 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ auf $1,09 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ (ARRAS et al., 1998a).

Der Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierende-Faktor (GM-CSF) führt zur Hemmung der Apoptose von Makrophagen und Monozyten und damit zur verlängerten Lebensdauer dieser Zellen. GM-CSF übt über diesen Mechanismus einen positiven Einfluss auf die Arteriogenese aus (BRATTON et al., 1995; FLAD et al., 1998). Am bereits beschriebenen Modell des Arterienverschlusses am Kaninchenhinterlauf kann durch die Behandlung mit GM-CSF eine Steigerung der sichtbaren Kollateralanzahl um 66 % erzielt werden (BUSCHMANN et al., 1999; BUSCHMANN et al., 2001). Durch die kombinierte Applikation von GM-CSF gemeinsam mit MCP-1 kann dieser Effekt nochmals verdoppelt werden. Der Durchblutungsindex steigert sich um das Fünf- beziehungsweise Fünzfache durch die kombinierte Behandlung. Auch nach verzögerter Therapie drei Wochen nach Arterienverschluss zeichnet sich ein positiver Effekt durch die gesteigerte Arteriogenese ab. In histologischen Untersuchungen wurde des Weiteren noch gezeigt, dass GM-CSF signifikant die Apoptoserate senkt.

Mit diesem Hintergrund wurde GM-CSF bereits in klinischen Studien an einer kleinen Anzahl an Patienten mit koronarer Herzkrankheit eingesetzt, bei denen sich zeigte, dass der Kollateralindex, ein Parameter zur Erfassung der Hämodynamik von myokardialen Kollateralarterien, nach der Behandlung der Patienten mit dem Faktor GM-CSF signifikant zunahm (SEILER et al., 2001).

Mit dem Ziel GM-CSF prophylaktisch bei Schlaganfallrisikopatienten mit bestehenden Gefäßstenosen einsetzen zu können, befasst sich eine relativ neue tierexperimentelle Studie mit dem Einfluss von GM-CSF auf die Arteriogenese im Gehirn bei bestehender Hypoperfusion. Dazu wurde bei Ratten eine Drei-Gefäß-Okklusion (BUSCH et al., 2003)

durchgeführt und die Tiere anschließend für eine oder drei Wochen mit GM-CSF behandelt (BUSCHMANN et al., 2003). Die mittels Beatmung mit 6 % CO₂ gemessene CO₂-Reaktivität – ein Maß für die Gefäßreagibilität – ist durch die Behandlung deutlich gesteigert. Bereits nach einer Woche zeigen die behandelten Tiere eine Wiederherstellung der CO₂-Reaktivität auf 97 % des Ausgangswertes ($1,48 \pm 0,3$ vs. $1,43 \pm 0,68$ %·mmHg PaCO₂⁻¹), während bei unbehandelten Tieren keine Verbesserung gegenüber akuter 3-VO auftrat ($0,06 \pm 0,35$ vs. $0,07 \pm 0,16$ %·mmHg PaCO₂⁻¹). Im Bereich der Hirngefäße wird der Durchmesser der A. cerebri posterior innerhalb einer Woche um 72 % von 187 ± 27 µm auf 322 ± 33 µm durch die akzelerierte Arteriogenese gesteigert. Nach weiterer Behandlung wird innerhalb drei Wochen ein weiteres Wachstum um 18 % auf 380 ± 107 µm beobachtet.

2.4 Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierender-Faktor

Der Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierende-Faktor (GM-CSF) gehört in die Gruppe der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, die die Regulierung von Proliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen sowie der Funktion von ausgereiften Blutzellen übernehmen.

Humaner GM-CSF ist ein Glykoprotein von etwa 14 kDa, bestehend aus 128 Aminosäuren. Die Funktionen dieses Faktors sind vielfältig, denn er wirkt synergistisch mit anderen Wachstumsfaktoren auf fast alle hämatopoetischen Zelllinien, vor allem auf die Granulozyten und Makrophagen ein. So stimuliert er die Überlebens- (DENECKER et al., 1997), Proliferations- (JUST et al., 1993) und Differenzierungsrate (KLEIN et al., 1982) einzelner hämatopoetischer Zellgruppen. Vor allem durch die Inhibition der Apoptose verlängert er die Lebenszeit von Makrophagen und Monozyten (BRATTON et al., 1995; FLAD et al., 1998). Auf bereits ausdifferenzierte neutrophile sowie eosinophile Granulozyten und Makrophagen hat GM-CSF eine aktivierende Wirkung (GRANT und HEEL, 1992). Zudem regt er Monozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten, Keratinozyten und Endothelzellen zur Proliferation an. Produziert wird der Faktor durch T-Lymphozyten, Makrophagen und vielen weiteren Zellen als Antwort auf Stimulation durch andere Faktoren.

Therapeutisch wird GM-CSF eingesetzt, welches mit Hilfe rekombinanter DNA-Technik hergestellt wird. Zurzeit sind Molgramostin (Leucomax[®]) als nicht glykolysiertes, in *Escherichia coli* kloniertes, und Sargramostim (Leukine[®]) als nicht glykolisiertes, unter Substitution einer Aminosäure in Hefebakterien kloniertes Derivat bekannt.

Der klinische Einsatz von GM-CSF ergibt sich vor allem aus seinen aktivierenden Eigenschaften auf die weißen Blutkörperchen. Da mit GM-CSF behandelte Patienten in Folge einer verringerten Dauer und Stärke einer Leukopenie gegenüber Infektionen weniger anfällig sind, kommt dieser Faktor bei Patienten zum Einsatz, bei denen es in Folge einer zytotoxischen Therapie zu einer meist massiven Leukopenie mit anschließender Sekundärerkrankung kommt (Leukämie, Knochenmarkstransplantation, Chemotherapie, Tumor-, Herzkrankgefäßerkrankung) (BUSSOLINO et al., 1989; DONAHUE et al., 1988; DONAHUE et al., 1986; DONNELLY et al., 2000; GRANT und HEEL, 1992; SEILER et al., 2001). Prophylaktisch wird es bei myelosuppressiven Chemotherapien eingesetzt.

Des Weiteren ist bekannt, dass GM-CSF eine Rolle im Fettstoffwechsel besitzt. Der Plasmacholesterinspiegel beim Menschen, Affen und hypercholesterämischen Kaninchen sinkt, die LDL-Clearance wird heraufgesetzt (DANN et al., 1996; ISHIBASHI et al., 1996; ISHIBASHI et al., 1994). Zudem wird ein starkes Fortschreiten einer bestehenden

Arteriosklerose verhindert (DONNELLY et al., 1997; INOUE et al., 1992; ISHIBASHI et al., 1996; ISHIBASHI et al., 1994; MUNN et al., 1996; SCHAUB et al., 1994; SHINDO et al., 1999).

Als dritte klinische Einsatzmöglichkeit ergibt sich die Arteriogenese (vgl. 2.3.3.2). Über seine Eigenschaft als Kolonie-Stimulierender-Faktor erwirkt GM-CSF eine verlängerte Lebensdauer der Monozyten, die am Ablauf der Arteriogenese wesentlich beteiligt sind. Die dann im Gefäßbett vorhandenen Monozyten können so länger auf die im arteriogenen Zusammenhang nötigen Umbauvorgänge des Gefäßes einwirken und so den Ablauf der Arteriogenese forcieren (BRATTON et al., 1995; FLAD et al., 1998).