Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 36 (1980)

Artikel: Pharmakologische Beeinflussung der Zirkulation im Gehirn

Autor: Heiss, W.-D.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308236

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 20.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 36, 183-207 (1980)

Forschungsstelle für Hirnkreislaufforschung im Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Köln Merheim

PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER ZIRKULATION IM GEHIRN

W.-D. HEISS

Zusammenfassung

Die Durchblutung der gesamten Hemisphäre und einzelner Hirnregionen wurde bei 448 Patienten vor und nach Gabe verschiedener Medikamente untersucht. Nur wenige von den getesteten Medikamenten hatten eine Wirkung auf die gesamte Hirndurchblutung: Ephedrin-Xanthin verminderte die Hemisphärendurchblutung, Midodrin, Proxazol, Vincamin, Hexobendin, Extrakt von Ginkgo biloba, Dextran, Dextran-Sorbitol, Carboanhydrasehemmer und Ouabain steigerten die Hemisphärendurchblutung. Aufgrund von Hirndurchblutungskarten wurden verschiedene Reaktionsmuster der regionalen Durchblutung beobachtet, die durch eine Regressionsanalyse statistisch bewertet werden konnte. Homogene Reaktionen der regionalen Hirndurchblutung wurden als diffuse Zu- oder Abnahme beobachtet. Heterogene Reaktionen traten dann auf, wenn die Perfusion pathologischer und normaler Hirnregionen verschiedenartig reagierte. Eine Zunahme der regionalen Durchblutung in gut perfundierten Arealen mit einer Verminderung in schlecht versorgten Gebieten (intrazerebraler Steal) wurde nur nach Gabe eines zentralen Vasodilatators während der ersten Tage nach einem Insult beobachtet. Inverse Steal-Phänomene mit Verbesserung der Durchblutung im ischämischen Areal und Verminderung der Durchblutung im umgebenden Gehirn können durch verschiedenartige Mechanismen ausgelöst werden.

Die Wirksamkeit von Medikamenten auf die zerebrale Durchblutung kann durch die Messung der Hirndurchblutung untersucht werden; der therapeutische Wert solcher Medikamente für die Behandlung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung muss aber in kontrollierten klinischen Untersuchungen bewiesen werden.

Summary

Hemispheric and regional cerebral blood flow were measured in 448 patients before and after application of various drugs. Of the tested substances, only a few affected hCBF: ephedrine-xanthines cedreased hCBF, and midodrine, proxazole, vincamine, hexobendine, extract of ginkgo biloba, dextran, dextran-sorbitol, carboanhydrase inhibitor, and ouabain increased hCBF. In the rCBF maps different reaction patterns of regional flow were observed which were statistically tested by regression analysis. Homogeneous responses were seen as diffuse increases or decreases of rCBF. Heterogeneous responses occurred when perfusion of pathologic and normal areas reacted differently. An increase in rCBF in well-perfused areas with a shunt of blood from poorly supplied areas (intracerebral steal) was observed only with central vasodilators during the first days after an attack. Inverse cerebral steal phenomena with improvement of perfusion in the focus and decrease of flow in the surrounding brain may be elicited by different mechanisms.
The effectiveness of drugs on cerebral circulation can be tested by measuring rCBF, but their therapeutic value for the treatment of patients with cerebrovascular disease must be shown in controlled clinical trials.

Im Gegensatz zu der guten Reaktivität der Hirndurchblutung auf funktionelle Anforderungen ist diese gegen pharmakologische Beeinflussung sehr stabil. Obwohl sich die Durchblutung des Gehirns unter verschiedenen Aktivitätszuständen entsprechend den metabolischen Anforderungen der Zellen stark ändert (Uebersichten bei INGVAR und LASSEN 1975, 1977), werden Gesamtdurchblutung und regionale Gehirndurchblutung nur von wenigen Medikamenten beeinflusst und die resultierenden Effekte sind üblicherweise sehr klein (Uebersichten bei BETZ, 1972; CARPI, 1972; GOTTSTEIN, 1962; HERRSCHAFT, 1976; SOKOLOFF, 1959). Aus diesem Grund wurde wiederholt bezweifelt, dass medikamentös hervorgerufene Verbesserung der Hirndurchblutung einen günstigen Einfluss auf den klinischen Verlauf nach Schlaganfall hat (GOTTSTEIN 1974, MILLIKAN 1972). Trotz dieser Bedenken wird immer noch nach Medikamenten gesucht, die in der Lage sind, die Hirndurchblutung zu verbessern und die dadurch einen günstigen Einfluss auf Patienten mit Schlaganfall haben. Diese Suche ist berechtigt durch die bisher immer noch unbefriedigende Behandlung von Schlaganfällen, obwohl einige kontrollierte Studien die Wirksamkeit weniger therapeutischer Verfahren gezeigt haben (ESPOSITO und DEGREGORIO 1974, GILROY et al. 1969, GOTTSTEIN et al. 1976, MATHEW et al. 1972). Eigene Ergebnisse mit Hirndurchblutungsmessungen bei Patienten nach Schlaganfall haben ausserdem gezeigt, dass medikamentös verursachte Verbesserung der Hirn-

durchblutung von therapeutischem Wert sein kann: Aenderungen der Himdurchblutung standen in Beziehung zum klinischen Verlauf (HEISS et al. 1976); ausserdem bestand eine direkte Korrelation zwischen Himdurchblutung nach dem Schlaganfall und der Langzeitprognose dieser Patienten (HEISS et al. 1977).

Die Messung der gesamten und regionalen Himdurchblutung ist die einzige Methode, um Effekte von Medikamenten auf die Himdurchblutung beim Menschen zu verifizieren. Im folgenden werden unsere Ergebnisse mit Himdurchblutungsmessungen unter verschiedenen Medikamenten bei Patienten nach Schlaganfall zusammengefasst und medikamentös verursachte Reaktionsmuster der regionalen Himdurchblutung beschrieben. Da sich dieser Bericht vor allem auf eigene Ergebnisse stützt (HEISS 1973, HEISS et al. 1970), soll keine Uebersicht über den Effekt aller Pharmaka auf die Himdurchblutung gegeben werden. Solche Uebersichten wurden von SOKOLOFF 1959, GOTTSTEIN 1962, BETZ 1972 und CARPI 1972 dargestellt.

Methodik

Für die Messung der Himdurchblutung wurde eine modifizierte Technik (HEISS et al. 1972) der intraarteriellen 133-Xenon-Injektionsmethode von LASSEN und INGVAR (1963) verwendet. Dabei wird radioaktives Xenon 133 in Salzlösung in die A. carotis interna injiziert. Entsprechend der hohen Affinität des Edelgases zur lipiden Phase im Gehirn tritt während der ersten Passage das ganze Isotop in das Gehirngewebe über. Nachfolgendes gasfreies Blut wäscht das Isotop aus dem Hirngewebe aus. Durch externe Detektoren kann diese Clearance-Funktion verfolgt und daraus auf die Himdurchblutung rückgerechnet werden. Während die ursprüngliche Technik von LASSEN und INGVAR (1963) multiple Einzeldetektoren verwendet, wurde von uns eine Szintillationskamera in Verbindung mit elektronischen Auswertegeräten (Vielkanal-Analysator oder On-line-Computer-System) zur regionalen Messung der Himdurchblutung adaptiert. Mit dieser Methode ist es möglich, von aneinanderliegenden Arealen von 12 x 12 mm Seitenlänge über dem gesamten Gehirn die regionale Durchblutung zu bestimmen und die Ergebnisse in Form von zweidimensionalen Himdurchblutungskarten auszudrucken. Die Wahl der Messfelder bezog sich dabei auf das räumliche Auflösungsvermögen des Detektors (unter 12 mm). Durch Diskrimination nahe am Photopeak von 133Xenon (81 keV) wurde der Anteil von Scatter an der registrierten Gammastrahlung niedrig gehalten. Bei Injektion von 4-8 Ci 133Xe in Salzlösung wurden in Pulsraten bis zu 20.000 cpm über den einzelnen Feldern registriert. Statistische Untersuchungen ergaben, dass die Fehler durch statistische Fluktuation der Impulszahlen zwischen 2 - 8 % lagen, wenn die Kurvenmaxima Zählraten über 4.000 cpm erreichten. Die Verlässlichkeit der Methode wurde ausserdem durch

wiederholte Messungen bestätigt: eine Regressionsanalyse ergab eine Regressionsgerade mit einer Steigung nahe 1 (0,91), einen zufriedenstellenden Korrelationskoeffizienten (0,85) und eine annehmbare Standardabweichung ($s_{y.x}$ = 5,11).

Ergebnisse

Für diesen Bericht wurden die Ergebnisse von 448 Patienten ausgewertet. Die meisten Patienten erlitten ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen fokalen oder diffusen Charakters, wobei der Schweregrad von transienten ischämischen Attacken bis zu kompletten Insulten mit persistierenden neurologischen Defekten reichte. Zwei Hirndurchblutungsmessungen wurden bei allen Patienten durchgeführt, wobei die erste den Ausgangspunkt der Perfusion ergab und die zweite in entsprechender Zeit der Medikamenten-Verabreichung folgte. Bei allen Patienten wurde der Blutdruck in regelmässigen Abständen gemessen und die arterielle Kohlendioxydspannung ($paCo_2$) vor jeder Hirndurchblutungsmessung bestimmt.

Wirkung auf die Gesamtdurchblutung der Hemisphäre

Die Effekte der Medikamente auf die Durchblutung der Hemisphäre sind in Tab. 1 dargestellt. Bei der Auswertung von Medikamenteneffekten müssen die spontanen Aenderungen berücksichtigt werden, die bei wiederholten Messungen eintreten. Ueblicherweise vermindern sich die Hirndurchblutungswerte mit wiederholten Messungen (HACKER 1969, PALMER et al. 1977, PAULSON 1970). Dieser methodische Fehler, der sowohl durch die Rezirkulation von Isotop in extrakranielles Gewebe und unvollständige Clearance von langsam perfundierten Gewebsanteilen als auch durch die psychische Anspannung des Patienten bei der ersten Messung verursacht wird, kann dadurch ausgeglichen werden, dass medikamentös verursachte Aenderungen der Hirndurchblutung zu Aenderungen in Beziehung gesetzt werden, die zwischen wiederholten Messungen in einer Kontrollgruppe ohne Medikamentengabe eintreten. Im Vergleich zu dieser Kontrollgruppe wurden signifikante Zunahmen der Hemisphärendurchblutung nach Midodrin, Proxazol, Hexobendin, Hexobendin-Kombination, Vincamin 40 mg, Extrakt von Ginkgo biloba, Carboanhydrase-Hemmer, Dextran, Dextran mit Sorbitol und Ouabain beobachtet; Ephedrin in Kombination mit Xanthinen verursachte eine signifikante Verminderung der Hemisphärendurchblutung.

Effekte auf die regionale Hirndurchblutung

Für die Auswertung regionaler Beeinflussungen der Hirndurchblutung wurden die Hirndurchblutungskarten vor und nach Medikamentengabe miteinander verglichen. Für die statistische Auswertung der Effekte auf die regionale Hirndurchblutung in einzelnen Patienten und in Patientengruppen wurde eine Regressionsanalyse der Werte vor und nach Medikamentengabe

Medikament	Dosierung	N	Hirndurchblutung (ml/1oo g.min)	mittlere Änderung %	t	p
Kontrollgruppe		37	37,6 ± 7,3	- 3,9 ± 11,1		
Substanzen mit Beziehung zu Überträgerstoffen						
Midodrin	o,3 mg/kg i.v.	17	34,2 ± 7,4	+ 5,4 ± 9,2	2,999	o,o1
Buphenin	o,o7 mg/kg i.v.	16	33,1 ± 6,1	- 7,2 ± 12,o	o,962	-
Isoxsuprin	o,o7 mg/kg i.v.	18	34,1 ± 5,8	- 2,9 ± 17,1	o,277	-
Ephedrin +	42,8 mg i.v.	4	4o,1 ± 1o,7	-21,1 ± 7,6	2,993	o,o1
Theophyllin +	+87,4 mg i.v.					
Etofyllin	+129,4 mg i.v.					
Vasoaktive Sustanzen						
Etofyllin	1,5 mg/kg i.v.	8	37,3 ± 5,o	- 3,7 ± 16,9	o,o46	-
Xanthinol-niacinat	5 mg/kg i.v.	5	33,7 ± 5,2	- 5,8 ± 8,7	o,o36	-
Raubasin	o,14 mg/kg i.v.	13	37,8 ± 1o,2	- 4,1 ± 9,2	o,o56	-
Drotaverin	o,6 mg/kg i.v.	12	36,2 ± 9,1	- o,3 ± 14,9	o,9o3	-
Proxazol						
Zerebrovask.Erkr.	8o mg i.v.-inf.	25	33,1 ± 6,3	+ 2,o ± 1o,6	2,o98	o,o5
andere Erkr.	8o mg i.v.-inf.	6	4o,4 ± 7,2	- 2,5 ± 8,5	o,299	-
	4o mg i.v.-inf.	4	33,7 ± 2,8	+ o,5 ± 6,7	o,767	-
Bencyclan	15o mg i.v.-inf.	8	3o,4 ± 4,6	-11,8 ± 8,9	1,89o	-
Naftidrofuryl	8o mg i.v.	8	34,5 ± 4,o	- 4,9 ± 8,3	o,238	-
	4oo mg i.v.-inf.	9	32,5 ± 5,7	- 7,2 ± 7,8	o,835	-
Vincamin	3o mg/4o min i.v.-inf.	12	37,7 ± 6,9	- 3,2 ± 7,1	o,198	-
	4o mg/4o min i.v.-inf.	14	36,7 ± 5,8	+ 4,5 ± 5,3	2,68o	o,o1
Tinofedrin	o,2 mg/kg i.v.-inf.	12	36,2 ± 4,5	- 5,2 ± 7,5	o,373	-
Hexobendin	o,15 mg/kg i.v.	9	35,9 ± 6,6	+ 4,5 ± 6,5	2,172	o,o5
	6-9 mg/kg p.o.	5	37,2 ± 9,8	+ o,8 ± 13,1	o,898	-
Hexobendin	o,15 mg/kg i.v.	35	33,4 ± 7,5	+ 2,7 ± 1o,9	2,554	o,o2
+ Etofyllin	1,5 mg/kg i.v.					
+ Etamivan	o,7 mg/kg i.v.					
Ginkgo biloba	35 mg i.v.	12	32,4 ± 7,2	+ 8,4 ± 7,4	3,55o	o,oo1
	32o mg p.o.	1o	37,2 ± 1o,9	+ 3,2 ± 14,4	1,45o	-
Ca-Antagonist						
Nimodipin	2o mg p.o.	1o	37,8 ± 6,7	- 4,5 ± 7,4	o,224	-
Zentrale Stimulatoren und Stoffwechselaktivatoren						
Etamivan	o,7 mg/kg i.v.	3	32,9 ± 9,4	- 2,8 ± 5,4	o,168	-
Citicholin	4oo mg i.v.	6	32,7 ± 4,7	- 1,9 ± 8,2	o,545	-
Haemodilution						
Dextran 4o	5oo ml i.v.-inf.	24	32,3 ± 7,3	+ 6,9 ± 8,2	4,o98	o,oo1
Dextran-Sorbit	5oo ml i.v.-inf.	12	29,8 ± 7,4	+ 6,6 ± 15,5	2,641	o,o2
Carboanhydrase-Hemmer	3 mg/kg i.v.	5	4o,8 ± 5,2	+11,o ± 14,5	2,72o	o,o1
chlor-methoxypiperidino-sulfonyl-benzin-sulfonamid	5o mg p.o.	7	29,2 ± 5,6	+ 3,7 ± 5,4	1,748	-
Herzglykoside						
Ouabain 15 min	o,25 mg i.v.	18	35,8 ± 6,2	+ 6,4 ± 6,8	3,63o	o,oo1
Ouabain 9o min	o,25 mg i.v.	18	35,8 ± 4,1	+ 3,9 ± 6,9	2,71o	o,o1
Digoxin	o,25 mg i.v.	18	37,7 ± 6,3	- 3,7 ± 8,8	o,o64	-
	o,75 mg i.v.	18	37,3 ± 6,2	- 5,2 ± 1o,5	o,394	-

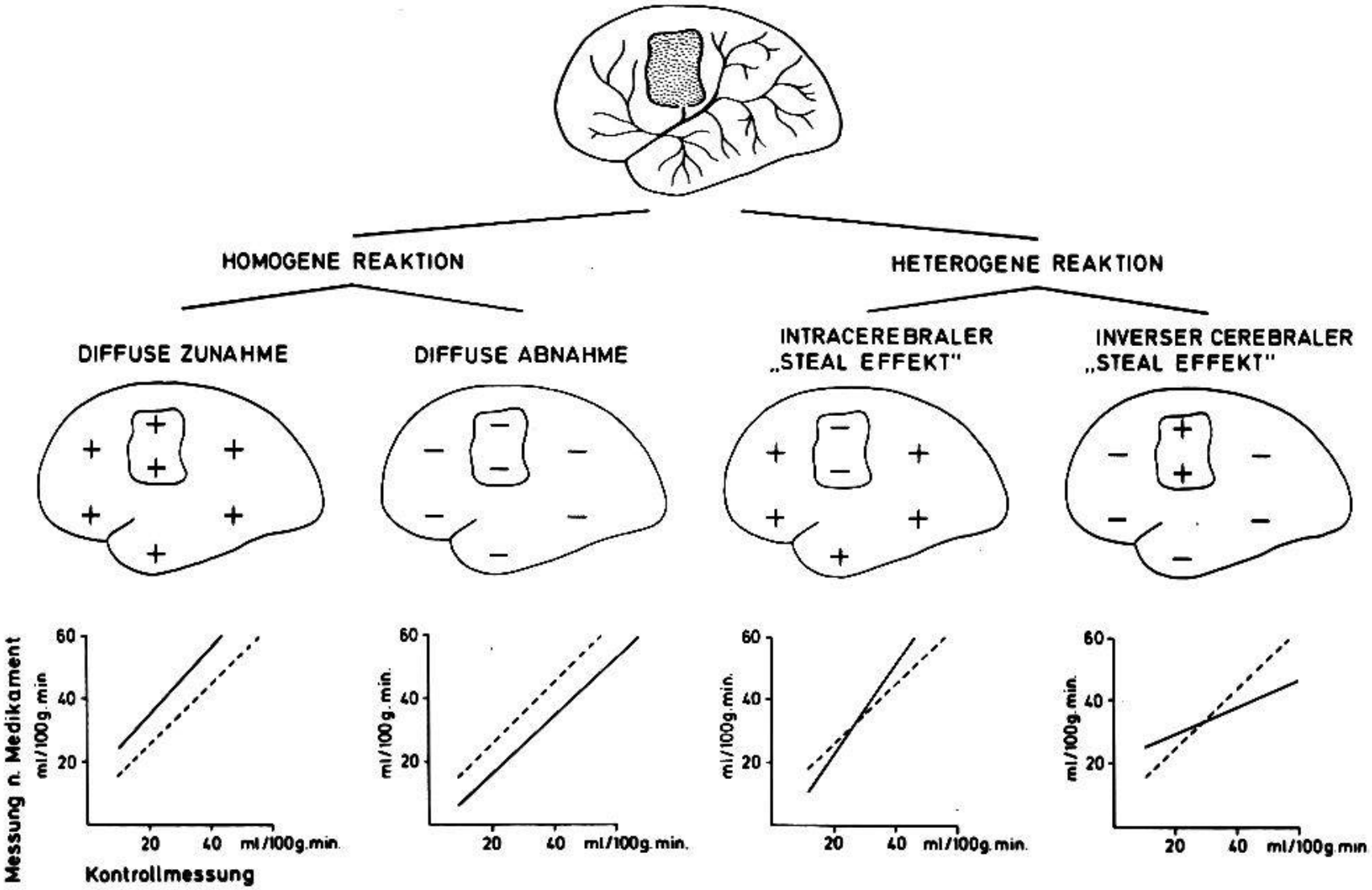
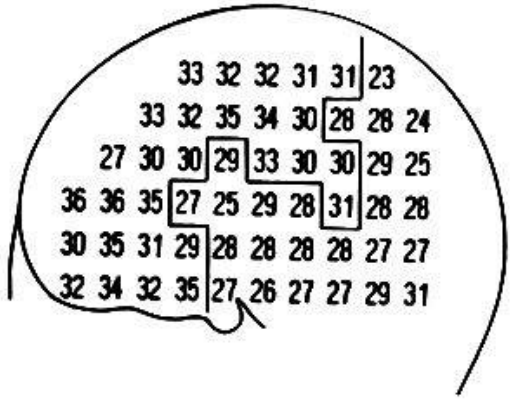


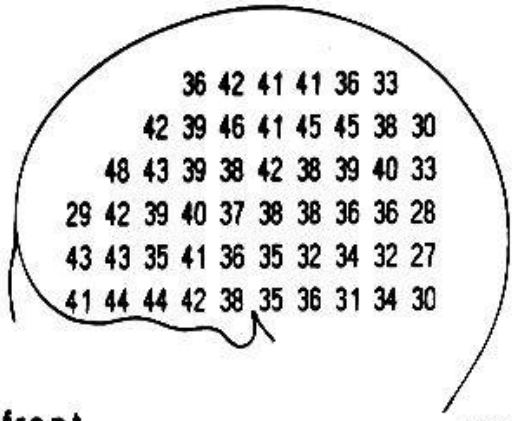
Abb. 1. Medikamentös verursachte Reaktionsmuster der regionalen Himdurchblutung. Die verschiedenen Reaktionen in der ischämischen Region umrandet und im umgebenden Gehim sind dargestellt. + zeigt Zunahme, - zeigt Abnahme der regionalen Durchblutung nach Medikamentengabe an. Die untere Reihe zeigt die graphische Darstellung der Effekte durch Regressionsanalyse: die Regressionsgerade der Medikamenten-Wirkung (ausgezogene Linie) im Vergleich zur Regressionsgeraden von Kontrollmessungen ohne Medikamentengabe (strichlierte Linie).

HOMOGENE ZUNAHME

Kontrolle $f_h = 29$ ml/100g. min.



Dextran $f_h = 36$ ml/100g. min.



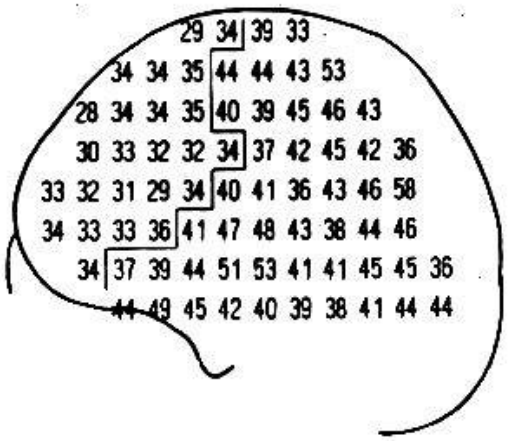
front occ

Abb. 2. Homogene Zunahme der regionalen Hirndurchblutung nach Gabe von niedermolekularem Dextran: die Gesamtdurchblutung nimmt zu, das mangelperfundierte Areal frontal bis parietal ist nach Dextran-Gabe nicht mehr nachweisbar.

durchgeführt und die erhaltene Regressionsgerade mit der einer Gruppe von Patienten ohne Medikamentengabe verglichen. Entsprechend der Medikamenteneffekte wurden die Antworten klassifiziert. Die beobachteten Reaktionsmuster sind in Abb. 1 diagrammatisch dargestellt.

1. Kein Effekt: Regionale Hirndurchblutungskarten waren nach Medikamentengabe nicht verändert; die Regressionsgerade der Medikamenten-Untersuchung war nicht verschieden von der Kontrollgeraden. Kein Effekt wurde meist nach Midodrin, Etamivan, CDP-Cholin, Naftidrofuryl, Tinofedrin, Nimodipin, Digoxin und Methylproscillaridin beobachtet. Häufig bewirkten auch Drotaverin, Xanthine, Buphenin, Isoxsuprin und auch andere Medikamente keine Aenderung.

Kontrolle $f_h = 38.0$ ml/100g. min.



Ouabain 0.25mg $f_h = 39.6$ ml/100g. min.

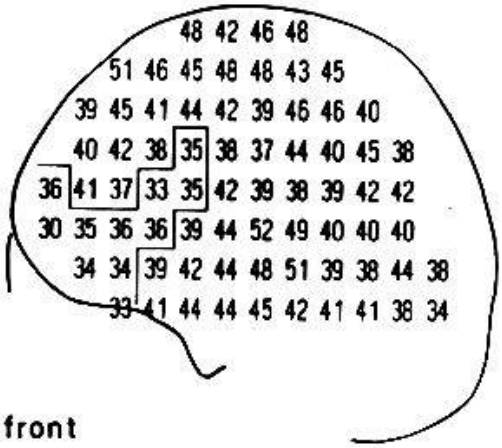


Abb. 3. Zunahme der regionalen Durchblutung nach Gabe von 0,25 mg Ouabain. Die Gesamtdurchblutung hat leicht zugenommen, das Areal mit verminderter Durchblutung ist verkleinert.

2. Homogene Reaktion: Gleichartige Aenderung aller regionalen Hirndurchblutungswerte, die durch eine Parallelverschiebung der Regressionsgeraden ausgedrückt wurde (Abb. 1).
   a) Eine homogene Zunahme der regionalen Hirndurchblutungswerte im ischämischen Herd und im umgebenden Hirngewebe wurde nach Hemodilution (Abb. 2), auch in Kombination zu Dehydratation, nach Hexobendin, Ouabain (Abb. 3), Extrakt von Ginkgo biloba, Carboanhydrasehemmer und manchmal auch nach Proxazol und Vincamin beobachtet.
   b) Eine homogene Abnahme der regionalen Hirndurchblutungswerte im ischämischen Herd und im umgebenden Hirngewebe mit einer Verschiebung der Regressionsgeraden nach unten (Abb. 1) wurde in allen Fällen nach Ephedrin-Xanthin (Abb. 4) beobachtet. Homogene Abnahmen wurden aber auch bei Patienten mit starker Arteriosklerose nach Buphenin, Isoxsuprin und Bencyclan (Abb. 5) gesehen.

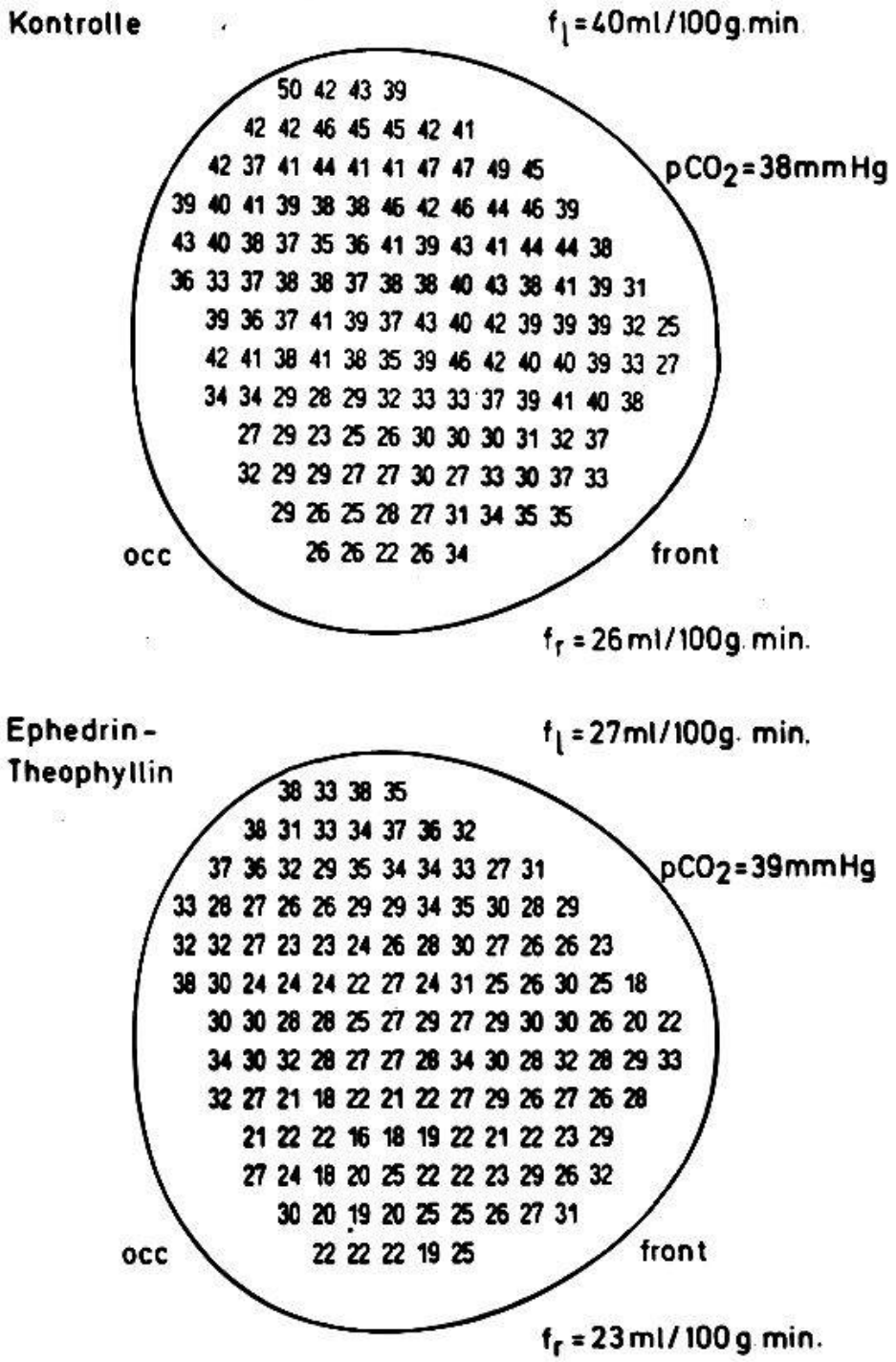
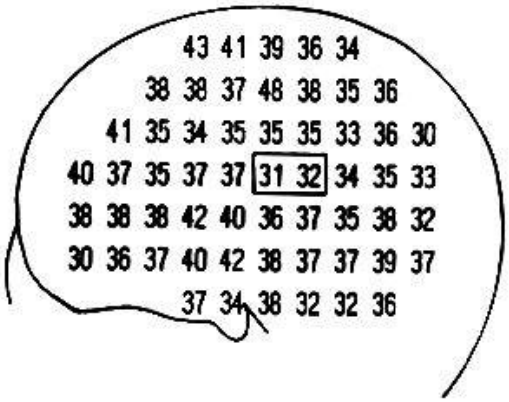


Abb. 4. Homogene Abnahme der regionalen Durchblutung nach Gabe von Ephedrin-Xanthin bei einem Patienten mit Verschluss der re. Arteria carotis interna (Ansicht von oben). In beiden Hemisphären nimmt die Durchblutung deutlich ab.

3. Heterogene Reaktion: Divergierendes Verhalten der Durchblutung im ischämischen Fokus und im umgebenden Himgewebe. Diese Reaktion, die vom Ausgangswert der Hirndurchblutung abhing, war oft nicht von Aenderungen der Gesamtdurchblutung der Hemisphäre begleitet.

HOMOGENE ABNAHME

Kontrolle $f_h = 34.7\,ml/100g.min.$



Bencyclan $f_h = 28.2\,ml/100g.min.$

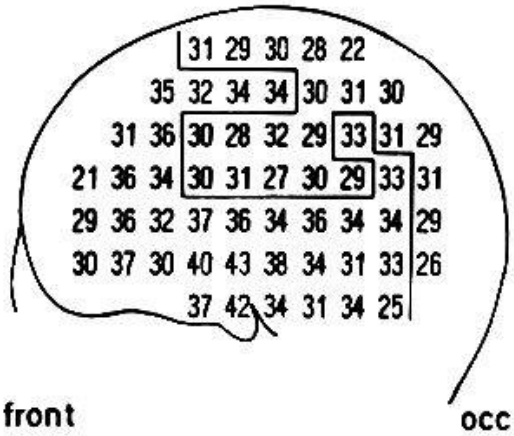


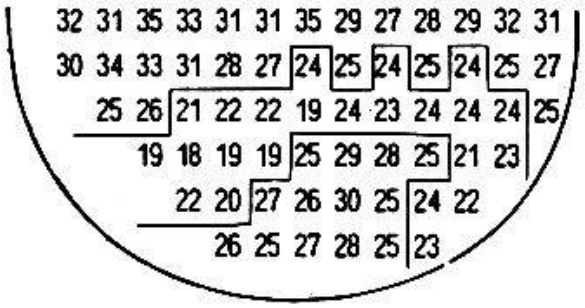
Abb. 5. Homogene Abnahme der regionalen Hirndurchblutung nach Gabe von Bencyclan: die Gesamtdurchblutung der li. Hemisphäre ist deutlich vermindert, nach Medikamentengabe ist ein grosses mangelperfundiertes Areal nachweisbar.

a) Intrazerebraler Steal: Die Durchblutung in relativ gut perfundierten Regionen wurde verbessert, während die Durchblutung in ischämischen Regionen vermindert wurde. Die Regressionsgerade ist im Vergleich zur Kontrollinie entgegen dem Uhrzeigersinn gedreht (Abb. 1). Die Gerade hat eine Steigung grösser als 1. In unseren Untersuchungen wurde eine solche Reaktion nur nach i.v. Injektion des zentralen Vasodilatators Hexobendin in Patienten kurz nach dem Schlaganfall beobachtet, wenn starke Strömungshindernisse der Halsgefässe bestanden (Abb. 6).

b) Inverses Steal-Phänomen: Die Zunahme der Perfusion in schlecht durchbluteten Arealen ist kombiniert mit einer mehr oder weniger betonten Abnahme der Durchblutung in

„STEAL EFFEKT"

Kontrolle $f_h = 26 ml/100g.min.$



Hexobendin $f_h = 27 ml/100g.min.$

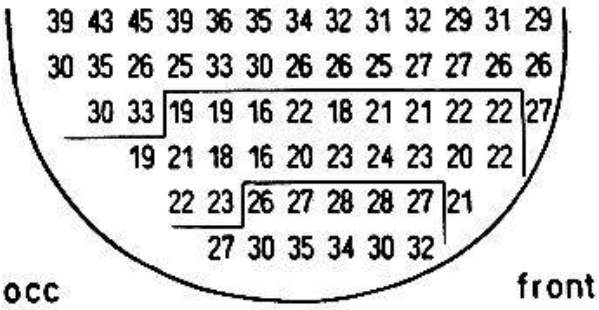


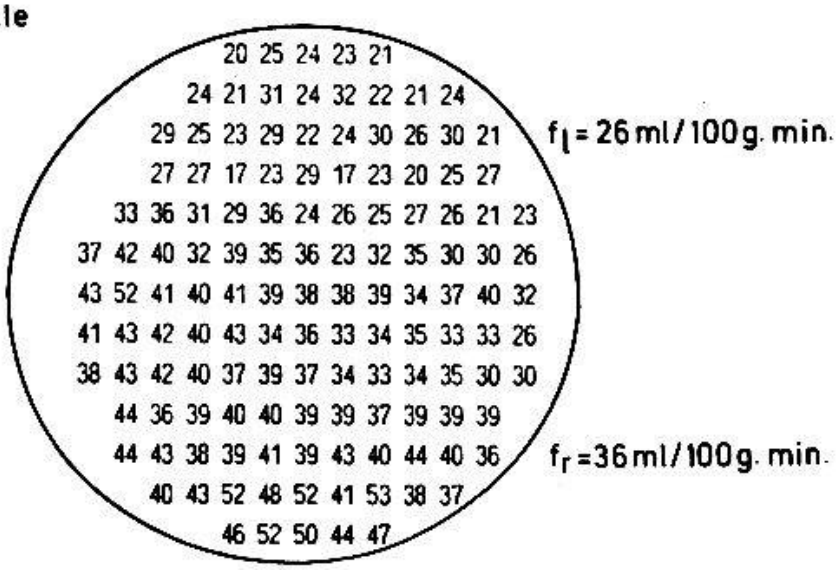
Abb. 6. Heterogene Reaktion in der Art des intrazerebralen Steals nach Gabe von Hexobendin bei einem Patienten mit Verschluss der re. Arteria carotis interna: innerhalb der ischämischen Region der re. Hemisphäre (Ansicht von oben) wird die Perfusion weiter vermindert, während die Perfusion in dem umgebenden Areal zunimmt.

besser versorgten Gebieten. Die Regressionsgerade ist im Vergleich zur Kontrollgeraden im Uhrzeigersinn gedreht (Abb. 1). Eine solche Antwort wurde nach Theophyllin, Proxazol (Abb. 7), Vincamin, Hexobendin und auch nach niedermolekularen Dextranen beobachtet. Bei Patienten mit malignen Hirntumoren kam es nach Medikamentengabe manchmal zur Umkehr des Durchblutungsmusters (Abb. 8): Die gesteigerte Perfusion in der Tumorregion, die auf Kosten des umgebenden Gewebes ging, wurde nach der Medikamentengabe vermindert und die Durchblutung des normalen Gehirngewebes verbessert. Dieses Ergebnis zeigt eine verschiedenartige Reaktivität der Gefässe im Gehirn und im Tumor an.

Die verschiedenen Reaktionsmuster, wie sie in den einzelnen Fällen beobachtet wurden, können auch statistisch in Patientengruppen nach Medikamentengabe ausgewertet werden. Diese Analyse ergibt die mittlere Antwort der regionalen Hirndurchblutung nach Medikamentengabe,

INVERSER „STEAL EFFEKT"

Kontrolle



Proxazol

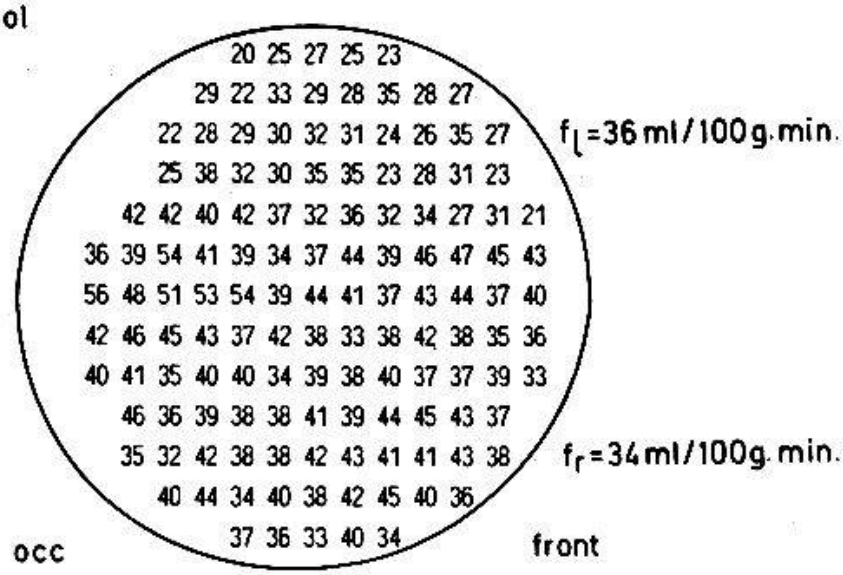


Abb. 7. Heterogene Reaktion in der Form eines inversen intrazerebralen Steals nach Gabe von Proxazol bei einem Patienten mit Verschluss der li. Arteria carotis interna. Die Durchblutung der li. Hemisphäre (f_l) nimmt zu, die Durchblutung der re. Hemisphäre (f_r) nimmt leicht ab.

berücksichtigt aber nicht Reaktionen im Einzelfall. Eine solche Regressionsanalyse zeigte keine mittleren Effekte auf die Hirndurchblutung bei Patientengruppen, die Midodrin, Naftidrofuryl, 30 mg Vincamin, Tinofedrin, Etamivan, Nimodipin, CDP-Cholin, Digoxin und Methylprocillaridin erhalten hatten. Eine Analyse in Patientengruppen ergab eine Verminderung der regionalen Hirndurchblutung mit Ephedrin-Xanthin, Buphenin, Isoxsuprin und Ben-

LINKS PAR. ASTROZYTOM

Kontrolle $f_h = 45.2$ ml/100g.min.

$pCO_2 = 34.0$ mm Hg

			40	49	65	84	88		
	53	42	46	51	44	93	110	82	
40	39	42	43	44	47	115	65	63	102
30	37	39	44	32	38	114	60	67	111
34	40	33	46	36	48	113	52	47	49
43	38	37	42	49	56	46	47	54	40
42	49	39	43	114	57	54	67	43	55
37	24	36	122	38	44	38	53	49	
	33	40	43	40	43	51			

Vincamin 40mg $f_h = 45.2$ ml/100g.min.

$pCO_2 = 34.4$ mm Hg

			40	54	50	50	49		
	58	49	48	51	56	59	58	47	
43	59	45	49	43	52	62	59	53	46
39	48	55	42	41	46	55	62	57	44
34	46	42	38	43	43	48	59	41	36
48	45	40	51	50	46	46	52	42	36
35	45	50	50	61	57	52	43	41	38
33	33	42	46	41	43	38	39	37	
	32	23	38	40	40	38			

front

Abb. 8. Inverser intrazerebraler Steal nach Gabe von 40 mg Vincamin bei einem Patienten mit Astrozytom II im li. Parietallappen. Die Hyperfusion im Tumor nimmt ab, während die niedere Durchblutung im umgebenden Gehirn fast normalisiert wird.

cyclan. Theophyllin und Drotaverin verursachten eine geringe Verbesserung in schlecht versorgten Arealen (inverser Steal-Effekt). Nach Dextran, Dextran-Sorbit, Hexobendin, 40 mg Vincamin, Extrakt von Ginkgo biloba, Carboanhydraseinhibitor und Ouabain war die Verbesserung der regionalen Durchblutung im ischämischen Herd betont.

Diskussion

Die hier vorgestellten und untersuchten Substanzen stellen nur eine kleine Auswahl pharmakologischer Wirkstoffe mit potentiellem Effekt auf die Hirndurchblutung dar. Die Ergebnisse stimmen mit den Befunden anderer Untersucher meist überein oder ergänzen frühere Untersuchungen. Im folgenden sollen noch einige Punkte hervorgehoben werden.

Medikamente mit Beziehung zu chemischen Ueberträgersubstanzen

Sympathomimetika

Die meisten Berichte stimmen darin überein, dass Sympathomimetika in niederer Dosierung keinen Einfluss auf die Hirndurchblutung beim Menschen haben, obwohl spezifische α- und β-Rezeptoren in intrakraniellen Gefässen identifiziert worden waren (EDVINSSON und MACKENZIE 1977) und obwohl solche Substanzen einen gewissen Effekt im Tierversuch haben (EKSTRÖM-JODAL et al. 1974, HARPER et al. 1972, KUSCHINSKY und WAHL 1975). Nach hohen intravenösen Dosen können α-Stimulatoren zerebrale Gefässe verengen und dadurch die Hirndurchblutung vermindern, besonders dann, wenn diese Wirkung durch gleichzeitig gegebene Xanthine potenziert wird. Ein solcher Effekt wurde als homogene Verminderung der Hirndurchblutung nach der Gabe einer Kombination von Ephedrin und Theophyllin beobachtet. Nach i.v.Gabe können Sympathomimetika häufig sekundäre Reaktionen zerebraler Gefässe durch Aenderungen des Gesamtblutdruckes bewirken. Dadurch kann bei hypotonen Patienten die Hirndurchblutung verbessert werden, wie es unter Midodrin beobachtet wurde. Da die Autoregulation in den ischämischen Hirnarealen während der ersten Tage nach einem Insult gestört ist (FIESCHI et al. 1968), kann ein gesteigerter Blutdruck die Durchblutung solcher Areale verbessern (AGNOLI et al. 1968, WISE et al. 1972). Andererseits kann die Verminderung des Blutdrucks nach Gabe von β-Stimulatoren die Perfusion solcher ischämischen Areale verschlechtern, wie es nach Gabe solcher β-Stimulatoren in einigen Fällen beobachtet wurde.

α- und β-Rezeptoren-Blocker

Nach intravenöser Gabe des α-Rezeptoren-Blockers Phentolamin und Phenoxybenzamin wurde keine Aenderung der Hirndurchblutung beobachtet (GOTTSTEIN 1962, SKINHOJ 1972); diese Blocker verhinderten aber die Vasokonstriktion mit α-Stimulatoren im Tierversuch (D'ALECY 1973, EDVINSSON und OWMAN 1975, KUSCHINSKY und WAHL 1975). Der β-Blocker Propanolol war ohne Effekt (OLESEN 1975) oder verminderte die Hirndurchblutung in Patienten mit intrazerebraler Blutung (MATHEW et al. 1975); die Vasodilatation

nach β-Stimulantien wurde in isolierten Gefässpräparationen kompetitiv gehemmt (EDVINSSON und OWMAN 1975). Für die klinisch breit angewandten Mutterkorn-Alkaloide, die auch eine zentrale β-Blocker-Aktivität haben, zeigten die meisten Studien keinen Effekt auf die zerebrale Hämodynamik beim Menschen (GOTTSTEIN 1962, McHENRY et al. 1971, OLESEN und SKINHOJ 1972).

Cholinergika und anticholinerge Drogen sind ohne Effekt auf die Hirndurchblutung beim Menschen (CARPI 1972, GOTTSTEIN 1962, SOKOLOFF 1959); einige dieser Substanzen könnten aber die Perfusion über eine Aenderung der zerebralen funktionellen Aktivität beeinflussen.

Serotonin ist ein starker Vasokonstriktor im Tierversuch (DESHMUKH und HARPER 1973, EKSTRÖM-JODAL et al. 1974, WELCH et al. 1973) mit einem Effekt auf alle Gefässe; dadurch bewirkt es eine starke Verminderung der Hirndurchblutung. Substanzen mit antiserotoninerger Wirkung, wie z.B. Proxazol (ESPOSITO 1975), können einen Effekt auf Spasmen der Arteriolen und Venolen ausüben, die durch Serotonin Freisetzung in ischämischen Regionen (BELL et al. 1967) oder nach Subarachnoidalblutungen (BRAWLEY et al. 1968) hervorgerufen werden; dadurch verbessern sie die Durchblutung in Arealen, in denen der zerebrovaskuläre Widerstand lokal vergrössert ist. Ein solcher Mechanismus könnte teilweise für die inversen Steal-Phänomene mit Proxazol verantwortlich sein.

Die Wirkung von Dopamin war abhängig von der Dosierung: niedere und hohe Dosen stimulierten α-Rezeptoren und verminderten die Durchblutung. Mittlere Dosen stimulierten spezifische Dopamin-Rezeptoren und erweiterten zerebrale Gefässe (ESSEN 1974). Histamin und Histamin-ähnliche Substanzen erweitern zerebrale Gefässe und sind in der Lage, die Hirndurchblutung in Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung zu verbessern (MEYER et al. 1974). Die Wirkung von ATP und Adenosin, die starke Vasodilatatoren sind (BERNE et al. 1974, FORRESTER et al. 1975, GOTTSTEIN 1962, WAHL und KUSCHINSKY 1976), ist nicht von therapeutischem, aber von theoretischem Interesse. Da Adenosin während der Aktivität von Ganglienzellen freigesetzt und auch bei Hypoxie vermehrt ist, könnte diese Substanz bei der metabolischen Regulation der Hirndurchblutung eine Rolle spielen. Von grossem theoretischen Interesse ist auch die vasokonstriktorische Wirkung von Prostaglandin E_1, E_2 und F_2 (YAMAMOTO et al. 1972), die von den Thrombozyten und vom zerstörten Hirngewebe freigesetzt werden. Diese Substanzen sollten als Faktoren berücksichtigt werden, die in der Regulation der Hirndurchblutung und bei der Genese zerebraler Gefässspasmen beteiligt sind.

Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen werden in der Therapie von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen breit angewendet, obwohl nur wenige Befunde ihren Effekt auf die Hirndurchblutung oder ihre klinische Wirksamkeit beweisen.

Xanthine

In niederen Dosen i.v. verabreicht, haben Xanthine keine Wirkung auf die Hirndurchblutung (GOTTSTEIN 1962). In hohen Dosen i.V. oder bei Gabe in die Carotis interna verengen Xanthine zerebrale Arterien (GOTTSTEIN und PAULSON 1972), möglicherweise über einen direkten Antagonismus zu Adenosin (WAHL und KUSCHINSKY 1976). Diese Vasokonstriktion kann zu einer homogenen Verminderung der regionalen Hirndurchblutung führen, wie sie in unseren Ergebnissen nach Kombination von Theophyllin und Ephedrin beobachtet wurde, oder zu einem inversen intrazerebralen Steal-Phänomen, wie es auch von SKINHOJ und PAULSON (1970) beschrieben wurde. In diesen Fällen verengt Xanthin normale Hirngefässe, hat aber keinen Effekt auf die Gefässparalyse in den ischämischen Bezirken kurz nach dem Insult.

Nikotinsäure und Derivate

Nikotinsäure und ihre Derivate (z.B. Xanthinol-Niacinat und Raubasin) waren in den meisten Studien ohne Effekt auf die Hirndurchblutung (GOTTSTEIN 1962, HERRSCHAFT 1976). Wenn es durch die periphere Vasodilatation zu einer starken Verminderung des systemischen Blutdruckes kommt, können diese Substanzen die Blutversorgung in ischämischen Bezirken mit gestörter Autoregulation verschlechtern.

Papaverin

Mehrere Studien zeigten, dass Papaverin die Hirndurchblutung steigert (McHENRY et al. 1970, OLESEN und PAULSON 1971). Als direkter Vasodilatator kann diese Substanz auch einen intrakraniellen Steal hervorrufen, indem es reagierende Gefässe in nicht ischämischen Arealen erweitert und dadurch Blut von nicht reagierenden ischämischen Arealen abgezogen wird (OLESEN und PAULSON 1971, WULLENWEBER 1968). Die Papaverin-ähnlichen Substanzen, die in unserer Untersuchung studiert wurden, verursachten keine solchen Steal-Phänomene nach i.v. Injektion. Proxazol verbessert die Durchblutung vor allem in Patienten mit stark verminderter Perfusion durch zerebrovaskuläre Erkrankungen. In einigen Fällen wurden inverse zerebrale Steal-Effekte beobachtet: diese können durch die gefässerweiternde Wirkung dieser Substanz erklärt werden, wodurch kollaterale Gefässe zum ischämischen

Herd geöffnet werden, oder wodurch verengte Gefässe in der Umgebung des ischämischen Herdes beeinflusst werden; dieser Effekt kann durch die antiserotoninerge Wirkung von Proxazol verstärkt werden (ESPOSITO 1975). Andere Substanzen, denen eine Papaverin-ähnliche Wirkung zugesprochen wird (Bencyclan und Naftidrofuryl), waren in unserer und in anderen Studien (HERRSCHAFT 1976) nicht in der Lage, die Durchblutung zu verbessern. Nach Bencyclan wurden Abfälle des Blutdruckes beobachtet, die in einigen Fällen zu einer Verschlechterung der Blutversorgung im ischämischen Areal mit gestörter Autoregulation führten.

Vincamin

Vincamin besitzt eine leicht gefässerweiternde Wirkung und verbesserte die Hirndurchblutung in einigen Untersuchungen (HEISS et al. 1977, HERRSCHAFT 1977, KOHLMEYER 1977). Nicht übereinstimmende Ergebnisse seiner Wirksamkeit konnten durch Untersuchungen der Plasma-Konzentrationen nach verschiedenen Dosierungen und verschiedener Applikations-geschwindigkeit erklärt werden. Plasmaspiegel zwischen 500 und 1000 ng/ml wurden erzielt, wenn 30 mg innerhalb von 20 Min. oder 40 mg innerhalb von 40 Min. gegeben wurden (SIEGERS et al. 1977). Die Hirndurchblutung wurde nur dann gesteigert, wenn solche Plasma-konzentrationen erreicht wurden; im Gegensatz dazu hatte die Applikation von niederen Dosen in der Zeiteinheit (30 mg innerhalb von 40 Min.) keinen Einfluss auf die Hirndurch-blutung. Auch die Plasmaspiegel, die üblicherweise mit oralen Dosen erreicht werden, sind unterhalb des wirksamen Bereiches. Nach 40 mg innerhalb von 40 Min. konnte Vincamin auch im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden. Diese Befunde weisen auf die Notwen-digkeit ausreichender Dosierung von Medikamenten für Effekte auf die Hirndurchblutung hin. Sie könnten auch die widersprechenden Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien erklären (Uebersicht bei HEISS 1979). Solche Studien sollten auch den Nachweis ausreichender Plas-maspiegel enthalten.

Hexobendin

Hexobendin ist ein zentraler Vasodilatator, der die Hirndurchblutung verbessert, wenn er allein oder in Kombination mit anderen Substanzen verabreicht wird. Dieser Effekt wurde auch von MEYER und Mitarbeiter 1971 und McHENRY und Mitarbeiter 1972 beobachtet. Wie mit allen wirksamen zerebralen Vasodilatatoren, z.B. Hypercapnie, können auch mit Hexobendin intrazerebrale Steal-Effekte auftreten. In unserem Krankengut wurde eine solche Antwort nur nach intravenöser Injektion dieses zentralen Vasodilatators bei Patienten kurz nach dem Schlaganfall beobachtet und nur dann, wenn dieser Insult durch Strömungs-

hindernisse in grossen Halsgefässen verursacht war. Aufgrund der gestörten Autoregulation und der aufgehobenen Reaktionsfähigkeit der Gefässe im ischämischen Herd während der ersten Tage nach dem Insult (FIESCHI et al. 1968) sowie aufgrund der begrenzten Blutversorgung durch die verengten Halsgefässe wird die Verteilung des Blutes verändert, so dass es zu einem Abzapfen von Blut von nicht reaktionsfähigen ischämischen Arealen zu den umgebenden Hirnregionen kommt, in denen der Gefässwiderstand durch die Vasodilatation vermindert ist.

Dass viele andere Substanzen mit erweiternder Wirkung auf zerebrale Gefässe existieren, wird durch den Effekt eines Extrakts aus Ginkgo biloba angezeigt. Die Wirksubstanzen dieses Extrakts sind noch nicht aufgeklärt. In unserer Untersuchung war der Calciumantagonist Nimodipin ohne Wirkung auf die Hirndurchblutung; dieser Effekt könnte aber auf unzureichende Dosierung bei oraler Applikation zurückzuführen sein.

Zentrale Stimulatoren und Stoffwechselaktivatoren

Funktionelle Aktivität und Durchblutung des zerebralen Cortex sind wahrscheinlich über ein Stoffwechselprodukt miteinander gekoppelt. Daher führen Substanzen, die die Gehirnaktivität verbessern, auch zu einer Zunahme der Perfusion, wie es besonders durch medikamentös induzierte epileptische Anfälle demonstriert wird. Die zentralen Stimulatoren und Stoffwechselaktivatoren, die in unserer Studie untersucht wurden, waren nicht in der Lage, die Hirndurchblutung in den gegebenen niederen Dosierungen zu verändern; es wurden aber Hirndurchblutungszunahmen nach Gabe von Centrophenoxin, Pyrithioxin und Actihämyl beschrieben (HERRSCHAFT 1976, STOICA et al. 1973). Der primäre Wirkungsort solcher Substanzen liegt wahrscheinlich in der Funktion der Nervenzelle und die Hirndurchblutungsänderungen könnten durch die veränderte Stoffwechsellage verursacht sein. Der therapeutische Wert solcher Medikamente ist dann zweifelhaft, wenn die Blutversorgung durch eine vaskuläre Erkrankung begrenzt ist und die Durchblutung den Ansprüchen nach Aktivierung des Nervengewebes nicht folgen kann.

Hämodilution und Dehydratation

Die Wirkung von niedermolekularem Dextran auf die zerebrale Durchblutung wurde wiederholt in Tierexperimenten (SUNDT et al. 1967)und in Studien der Gesamtdurchblutung beim Menschen (GOTTSTEIN und HELD 1969) beschrieben. Dieser Effekt wird durch eine Veränderung der rheologischen Eigenschaften des Blutes verursacht und ist nicht durch Aenderungen der Sauerstoffversorgung des Gehirngewebes begleitet. In regionalen Messungen wird

üblicherweise eine homogene Zunahme der regionalen Hirndurchblutung beobachtet, in einigen Fällen wurde aber auch ein inverses intrazerebrales Steal-Phänomen gesehen. Die Abnahme der Viskosität durch Hämodilution ist vor allem dann wirksam, wenn Blut besonders langsam fliesst und wenn es zur Aggregation von Blutelementen kommt; eine entwässernde Wirkung, besonders wenn niedermolekulares Dextran mit Sorbit oder Mannitlösungen kombiniert wird, vermindert das perifokale Oedem und verändert dadurch den Gefässwiderstand weiter. Auch dieser Effekt tritt besonders in den Regionen mit niederer Durchblutung auf. Eine ähnliche Umverteilung des Blutes wurde nach Glyderol-Infusion (OTT et al. 1974) beobachtet und könnte für den günstigen Effekt dieser Substanz bei Schlaganfall-Patienten (MATHEW et al. 1972) verantwortlich sein. Auch der Effekt von Extrakt aus Ginkgo biloba ist teilweise aus einer Hämodilution erklärbar.
Aufgrund der guten Wirksamkeit von niedermolekularem Dextran auf die Hirndurchblutung beim Menschen wird es sehr viel für die Therapie des akuten Schlaganfalles eingesetzt. Seine Wirksamkeit wird aber nur in einer retrospektiven Studie bewiesen, während andere kontrollierte prospektive Studien eine signifikante Wirksamkeit in der Verbesserung des neurologischen Status nach Schlaganfall nicht erbringen konnten (GILROY et al. 1969, SPUDIS et al. 1973, MATTHEWS et al. 1976, GOTTSTEIN et al. 1976).

Carboanhydrasehemmer

Acetazolamid hat eine starke erweiternde Wirkung auf zerebrale Gefässe beim Menschen (EHRENREICH et al. 1961, GOTOH et al. 1966). Die vaskuläre Wirkung dieser Substanz ist durch eine schnelle und starke Hemmung der Carboanhydrase bedingt. Als Folge nimmt der Partialdruck von CO_2 im zerebralen Gewebe zu (KJÄLLQUIST und SIESJÖ 1966). Der in unserer Studie untersuchte neue Carboanhydrasehemmer steigerte die Hirndurchblutung nach intravenöser Gabe, aber nicht nach peroraler Applikation. Durch den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen über eine Zunahme des pCO_2 können intrazerebrale Steal-Effekte auftreten, wie sie auch nach CO_2-Beatmung beobachtet wurden (BRAWLEY et al. 1967, FIESCHI et al. 1969, HOEDT-RASMUSSEN et al. 1967, SYMON 1968, WALTZ 1970). Da durch Aenderungen der Hirndurchblutung über Beeinflussungen des pCO_2 kein günstiger Effekt in der Therapie von Schlaganfall-Patienten erzielt werden konnte (CHRISTENSEN et al. 1973, MILLIKAN 1955), wurde Carboanhydrasehemmern nicht viel Beachtung in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen geschenkt.

Tabelle 2. Doppelte Varianzanalyse mit 2 fixen Faktoren auf 2 bzw. 3 Stufen: Unterschiede für Ausgangswerte (1) und Differenzen in ml/100 g.min (2) und in % (3).

1) Vorwerte (ml/100 g.min)

Variationsursache	DQ	FG	F-Wert	Signifikanz
Präparate	17,87	2	0,69	n.s.
Gruppen	692,66	1	26,72	p 0.001
Wechselwirkung PxG	21,41	2	0,82	n.s.
Rest	25,92	48		
Total	38,02	53		

2) Differenz absolut (ml/100 g.min)

Variationsursache	DQ	FG	F-Wert	Signifikanz
Präparate	97,92	2	10,29	p 0.001
Gruppen	31,13	1	3,27	n.s.
Wechselwirkung PxG	8,32	2	0,87	n.s.
Rest	9,51	48		
Total	13,21	53		

3) Differenz in %

Variationsursache	DQ	FG	F-Wert	Signifikanz
Präparate	720,22	2	9,53	p 0.001
Gruppen	230,23	1	3,04	n.s.
Wechselwirkung PxG	56,99	2	0,75	n.s.
Rest	75,49	48		
Total	102,05	53		

DQ = Durchschnittsquadrat
FG = Freiheitsgrade
Gruppen: mit/ohne zerebrovaskulärer Erkrankung
Wechselwirkung PxG = Präparate x Gruppen
Präparate: Ouabain 25 mg, Digoxin 0,25, Digoxin 0,75 mg

Herzglykoside

Es ist nicht leicht zu verstehen, dass Herzglykoside die Hirndurchblutung verbessern, wenn eine kardiale Insuffizienz die Ursache der Hirndurchblutungsstörung ist (GOTTSTEIN 1974). Wie in unserer Untersuchung gezeigt wird, ist Ouabain in der Lage, die Hirndurchblutung auch in Patienten ohne klinische Zeichen einer kardialen Dekompensation zu verbessern. Eine Erklärung, warum Ouabain die Hirndurchblutung 15 und 90 Min. nach der Gabe signifikant verbessert, während andere Herzglykoside ohne Effekt blieben, ist schwierig. Der Effekt von Ouabain, eine diffuse homogene Zunahme der regionalen Hirndurchblutung, trat in Pa-

tienten mit und ohne zerebrovaskulärer Erkrankung auf. Durch eine statistische Analyse – Varianzanalyse in mehreren Stufen – konnte gezeigt werden (Tab. 2), dass dieser Effekt nur zu Ouabain in Beziehung stand, aber nicht abhängig vom Ausgangswert der Durchblutung war. Gleichzeitig registrierte hämodynamische Parameter wurden durch Digoxin und Ouabain zur Zeit der Hirndurchblutungsmessung in gleicher Weise beeinflusst. Deshalb kann eine primär kardiale Wirkung nicht für die Zunahme der Hirndurchblutung nach Ouabain verantwortlich sein. Diese Zunahme der Hirndurchblutung ist wahrscheinlich durch einen Einfluss von Ouabain auf Hirngefässe bedingt.

Es muss betont werden, dass die verschiedenen Reaktionsmuster, die in einzelnen Fällen beobachtet werden und die statistisch in Patientengruppen ausgewertet werden können, die Wirksamkeit eines Medikamentes unter Versuchsbedingungen anzeigen, aber nicht seinen Wert in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen beweisen. Der günstige Einfluss eines Medikamentes auf den Verlauf nach Schlaganfall muss durch kontrollierte klinische Studien gezeigt werden, doch sollten Ergebnisse, wie sie hier berichtet wurden, bei der Planung solcher klinischer Studien berücksichtigt werden. Wenn das Ziel einer Behandlung die Verbesserung der Hirnzirkulation ist, sollten nur Substanzen mit nachgewiesenem Effekt zumindest auf die Durchblutung der mangelversorgten Region angewandt werden. Klinische Studien sollten auf der Basis experimenteller Befunde geplant werden, durch die die Reaktion der regionalen Hirndurchblutung auf Medikamente und mögliche gefährliche Steal-Effekte abgeklärt sind.

1. Agnoli A., Fischi C., Bozzao L., Battistini N., Prencipe M.: Autoregulation of cerebral blood flow: Studies during druginduced hypertension in normal subjects and in patients with cerebral vascular disease. Circulation 38, 800-812, 1968.
2. Bell W.H.III, Sundt T.M. jr., Nofzinger J.D.: The response of cortical vessels to serotonin in experimental cerebral infarction. J. Neurosurg. 26, 203-212, 1967.
3. Berne R.M., Rubio R., Curnish R.R.: Release of adenosine from ischemic brain: Effect on cerebral vascular resistance and incorporation into cerebral adenine nucleotides. Circ. Res. 35, 262-271, 1974.
4. Betz E.: Pharmakologie des Gehirnkreislaufs. In: H. Gänshirt (Ed.): Der Hirnkreislauf, pp. 411-440, Thieme, Stuttgart, 1972.
5. Brawley B.W., Strandness D.E. jr., Kelly W.A.: The physiologic response to therapy in experimental cerebral ischemia. Arch. Neurol. 17, 180-187, 1967.
6. Brawley B.W., Strandness D.E. jr., Kelly W.A.: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J. Neurosurg. 28, 1-8, 1968.
7. Carpi A.: Pharmacology of the Cerebral Circulation, Pergamon Press, Oxford 1972.
8. Christensen M.S., Paulson O.B., Olesen J., Alexander S.C., Skinhoj E., Dam W.H., Lassen N.A.: Cerebral apoplexy (stroke) treated with or without prolonged artificial hyperventilation. I. Cerebral circulation, clinical course, and cause of death. Stroke 4, 568-619, 1973.

9. D'Alecy L.G.: Sympathetic cerebral vasoconstriction blocked by adrenergic alpha receptor antagonists. Stroke 4, 30-37, 1973.
10. Deshmukh V.D., Harper A.M.: The effect of serotonin on cerebral and extracerebral blood flow with possible implications in migraine. Acta Neurol. Scand. 49, 649-658, 1973.
11. Edvinsson L., MacKenzie E.T.: Amine mechanisms in the cerebral circulation. Pharmacol. Rev. 28, 275-348, 1977.
12. Edvinsson L., Owman C.: Pharmacological identification of adrenergic (alpha and beta), cholinergic (muscarinic and nicotinic), histaminergic (H 1 and H 2), and serotonergic receptors in isolated intra- and extracranial vessels. In: Harper A.M., Jennett W.B., Miller J.D., Rowan J.O. (Eds.): Blood Flow and Metabolism in the Brain, pp. 1.18-1.25, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.
13. Ehrenreich D.L. , Burns R.A., Alman R.W., Fazekas J.F.: Influence of acetazolamide on cerebral blood flow. Arch. Neurol. 5, 227-232, 1961.
14. Ekström-Jodal B., v. Essen C., Häggendal E.: Effects of noradrenaline on the cerebral blood flow in the dog. Acta Neurol. Scand. 50, 11-26, 1974.
15. Ekström-Jodal B., v. Essen C., Häggendal E., Roos B.E.: Effects of 5-hydroxytryptamine on the cerebral blood flow in the dog. Acta Neurol. Scand. 50, 27-39, 1974.
16. Esposito G.: In tema di microcircolazione: Influenza del proxazolo sulla regolazione dell'emodinamica distrettuale (Microcirculation: Influence of proxazole on the regulation of regional hemodynamics). Policlin. Sez. Med. 82, 127-149, 1975.
17. Esposito G., DeGregorio M.: Proxazole in cerebrovascular insufficiency: Controlled clinical trial. Arzneim. Forsch. 24, 1692-1696, 1974.
18. Essen C.v.: Effects of dopamine on the cerebral blood flow in the dog. Acta Neurol. Scand. 50, 39-53, 1974.
19. Fieschi C., Agnoli A., Battistini N., Bozzao L., Prencipe M.: Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. Neurology (Minneap.) 18, 1166-1179, 1968.
20. Fieschi C., Agnoli A., Prencipe M., Battistini N., Bozzao L., Nardini M.: Impairment of the regional vasomotor response of cerebral vessels to hypercarbia in vascular disease. Eur. Neurol. 2, 13-30, 1969.
21. Forrester T., Harper A.M., MacKenzie E.T., Thomson E.M.: Vascular and metabolic effects of systemic ATP on the cerebral circulation. In: Harper A.M., Jennett W.B., Miller J.D., Rowan J.O. (Eds.): Blood Flow and Metabolism in the Brain, pp. 3.32-3.33, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.
22. Gilroy J., Barnhart M.I., Meyer J.S.: Treatment of acute stroke with dextran 40. JAMA 210, 293-298, 1969.
23. Gotoh F., Meyer J.S., Tomita M.: Carbonic anhydrase inhibition and cerebral venous blood gases and ions in man. Arch. Intern. Med. 117, 39-46, 1966.
24. Gottstein U.: Der Himkreislauf unter dem Einfluss vasoaktiver Substanzen. Hüthig, Heidelberg, 1962.
25. Gottstein U.: Behandlung der zerebralen Mangeldurchblutung: Eine kritische Uebersicht. Internist 15, 575-587, 1974.
26. Gottstein U., Held K.: Effekt der Hämodilution nach intravenöser Infusion von niedermolekularen Dextranen auf die Himzirkulation des Menschen. Dtsch.Med.Wochenschr. 94, 522-526, 1969.
27. Gottstein U., Paulson O.B.: The effect of intracarotid aminophylline infusion on the cerebral circulation. Stroke 3, 560-565, 1972.
28. Gottstein U., Sedlmeyer I., Heuss A.: Behandlung der akuten zerebralen Mangeldurchblutung mit niedermolekularem Dextran: Therapie-Ergebnisse der retrospektiven Studie. Dtsch.Med.Wochenschr. 101, 223-227, 1976.

29. Hacker H.: Problems in control studies for the evaluation of drugs. In: Brock M., Fieschi C., Ingvar D.H., Lassen N.A., Schürmann K. (Eds.): Cerebral Blood Flow, pp. 15-16, Springer, Berlin, 1969.
30. Harper A.M., Deshmukh V.D., Rowan J.O., Jennett W.B.: The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch. Neurol. 27, 1-6, 1972.
31. Heiss W.-D.: Drug effects on regional cerebral blood flow in focal cerebrovascular disease. J. Neurol. Sci. 19, 461-482, 1973.
32. Heiss W.-D., Podreka I., Samec P.: Die Wirkung von Vincamin auf die Hirndurchblutung in Abhängigkeit von der Applikationsgeschwindigkeit. Arzneim.Forsch. 27, 1291-1293, 1977.
33. Heiss W.-D., Prosenz P., Gloning K., Tschabitscher H.: Regional and total cerebral blood flow under vasodilating drugs. In: Ross Russell, R.W. (Ed.): Brain and Blood Flow, pp. 270-276, Pitman, London, 1970.
34. Heiss W.-D., Prosenz P., Roszuczky A.: Technical considerations in the use of gamma-camera 1600 channel analyzer system for the measurement of regional cerebral blood flow. J. Nucl. Med. 13, 534-543, 1972.
35. Heiss W.-D., Zeiler K., Havelec L., Reisner Th., Bruck J.: Long-term prognosis in stroke related to cerebral blood flow. Arch. Neurol. 34, 671-676, 1977.
36. Heiss W.-D., Zeiler K., Turnheim M., Podreka I.: Flow and compartmental weight in relation to the course of stroke. Stroke 7, 399-403, 1976.
37. Heiss W.-D.: Vincamine and drugs acting on rheological properties of blood. Intern. Seminar on Drug Treatment and Prevention in Cerebrovascular Disorders, Milan, Italy, May 1979, in press.
38. Herrschaft H.: Gehirndurchblutung und Gehirnstoffwechsel. Fortschr.Neurol.Psychiatr. 44, 195-322, 1976.
39. Herrschaft H.: Der Einfluss von Vincamin auf die globale und regionale Gehirndurchblutung bei der akuten und subchronischen zerebralen Ischämie des Menschen. Arzneim. Forsch. 27, 1278-1284, 1977.
40. Hoedt-Rasmussen K., Skinhoj E., Paulson O., Ewald J., Bjerrum J.K., Fahrenkrug A., Lassen N.A.: Regional cerebral blood flow in acute apoplexy: The "luxury perfusion syndrome" of brain tissue. Arch.Neurol. 17, 271-281, 1967.
41. Ingvar D.H., Lassen N.A.: Brain Work. The Coupling of Function, Metabolism, and Blood Flow in the Brain. Munksgaard, Copenhagen, 1975.
42. Ingvar D.H., Lassen N.A.: Cerebral function, metabolism and circulation. Acta Neurol. Scand. (Suppl. 64), 56, 1977.
43. Kjällquist A., Siesjö B.: Increase in the intracellular bicarbonate concentration in the brain after acetazolamide. Acta Physiol. Scand. 68, 255-256, 1966.
44. Kohlmeyer K.: Die Wirkung von Vincamin auf die Gehirndurchblutung des Menschen im Akutversuch. Arzneim.Forsch. 27, 1285-1290, 1977.
45. Kuschinsky W., Wahl M.: Alpha receptor stimulation by endogenous and exogenous norepinephrine and blockade by phentolamine in pial arteries of cats. Circ. Res. 37, 168-174, 1975.
46. Lassen N.A., Ingvar D.H.: Regional cerebral blood flow measurement in man. Arch. Neurol. 9, 615-622, 1963.
47. Mathew N.T., Meyer J.S., Hartmann A.: Effect of α- and β-adrenergic blocking agents on regional cerebral blood flow and CO_2-responsiveness in patients with cerebrovascular disease. In: Langfitt T.W., McHenry L.C.jr., Reivich M., Wollmann H. (Eds.): Cerebral Circulation and Metabolism, pp. 483-486, Springer, New York, 1975.
48. Mathew N.T., Meyer J.S., Rivera V.M., Chamey J.Z., Hartmann A.: Double blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. Lancet 2, 1327-1329, 1972.
49. Matthews W.B., Oxbury J.M., Grainger K.M.R., Greenhall R.C.D.: A blind controlled trial of dextran 40 in the treatment of ischemic stroke. Brain 99, 193-206, 1976.

50. McHenry L.D., Jaffe M.E., Kawamura J., Goldberg H.J.: Effect of papaverine on regional blood flow in focal vascular disease of the brain. N.Engl.J.Med. 282, 1167-1170, 1970.
51. McHenry L.C., Jaffe M.E., Kawamura J., Goldberg H.J.: Hydergine effect on cerebral circulation in cerebrovascular disease. J.Neurol.Sci. 13, 475-481, 1971.
52. McHenry L.C., Jaffe M.E., West J.W., Cooper E.S., Kenton E.J., Kawamura J., Oshiro T., Goldberg H.J.: Regional cerebral blood flow and cardiovascular effects of hexobendine in stroke patients. Neurology (Minneap.) 22, 217-223, 1972.
53. Meyer J.S., Kanda T., Shinohara Y., Fukuuchi Y., Shimazu K., Ericsson A.D., Gordon W.H.: Effect of hexobendine on cerebral hemispheric blood flow and metabolism: Preliminary clinical observations concerning its use in ischemic cerebrovascular disease. Neurology (Minneap.) 21, 691-702, 1971.
54. Meyer J.S., Mathew N.T., Hartmann A., Rivera V.M.: Orally administered betahistine and regional cerebral blood flow in cerebrovascular disease. J. Clin. Pharmacol. 14, 280-289, 1974.
55. Millikan C.H.: Evaluation of carbon dioxide inhalation for acute focal cerebral infarction. Arch. Neurol. Psychiatry 73, 324-328, 1955.
56. Millikan C.H.: Summary of the Eighth Princeton Conference on Cerebral Vascular Disease. Stroke 2, 105-116, 1972.
57. Olesen J.: Effect of intracarotid isoprenaline, propranolol and prostaglandin E_1 on regional cerebral blood flow in man. In: Harper A.M., Jennett W.B., Miller J.D., Rowan J.O. (Eds.): Blood Flow and Metabolism in the Brain, pp. 4.10-4.11, Churchill Livingstone, Edingburgh 1975.
58. Olesen J., Paulson O.B.: The effect of intra-arterial papaverine on the regional cerebral blood flow in patients with stroke or intracranial tumor. Stroke 2, 148-159, 1971.
59. Olesen J., Skinhoj E.: Effects of ergot alkaloids (Hydergine®) on cerebral hemodynamics in man. Acta Pharmacol. Toxicol. (Kbh.) 31, 75-85, 1972.
60. Ott E., Mathew N.T., Meyer J.S.: Redistribution of regional cerebral blood flow after glycerol infusion in acute cerebral infarction. Neurology (Minneap.) 24, 1117-1126, 1974.
61. Palmer M.J., Thomas D.J., MacGillirray B.B., DuBoulay G.H., Marshall J., Ross Russell R.W., Symon L.: The stability of cerebral blood flow. In: Meyer J.S., Lechner H., Reivich M. (Eds.): Cerebral Vascular Disease, pp. 225-227, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977.
62. Paulson O.B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. Neurology (Minneap.) 20, 63-77, 1970.
63. Siegers C.P., Heiss W.-D., Kohlmeyer K.: Plasma- und Liquorspiegel von Vincamin nach intravenöser Infusion bei Patienten. Arzneim.Forsch. 27, 1274-1277, 1977.
64. Skinhoj E.: Sympathetic nervous system and the regulation of cerebral blood flow in man. Stroke 3, 711-716, 1972.
65. Skinhoj E., Paulson O.B.: The mechanism of action of aminophyllin upon cerebral vascular disorders. Acta Neurol. Scand. 46, 129-140, 1970.
66. Sokoloff L.: The action of drugs on the cerebral circulation. Pharmacol. Rev. 11, 1-85, 1959.
67. Spudis E.V., de la Torre E., Pikula L.: Management of completed strokes with dextran 40. A community hospital failure. Stroke 4, 895, 1973.
68. Stoica E., Meyer J.S., Kawamura Y., Hiromoto H., Hashi K., Aoyagi M., Pascu J.: Central neurogenic control of cerebral circulation: Effects of intravertebral injections of pyrithioxin on cerebral blood flow and metabolism. Neurology (Minneap.) 23, 687-698, 1973.

69. Sundt T.M., Waltz A.G., Sayre G.P.: Experimental cerebral infarction: Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating, and dehydrating agents. J. Neurosurg. 26, 46-56, 1967.
70. Symon L.: Experimental evidence for "intracerebral steal" following CO_2 inhalation. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22 (Suppl. 102) XIII: A, 1968.
71. Wahl M., Kuschinsky W.: The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. Pfluegers Arch. 362, 55-59, 1976.
72. Waltz A.G.: Effect of $paCO_2$ on blood flow and microvasculature of ischemic and non ischemic cerebral cortex. Stroke 1, 27-37, 1970.
73. Welch K.M.A., Hashi K., Meyer J.S.: Cerebrovascular response to intracarotid injection of serotonin before and after middle cerebral artery occlusion. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 36, 724-735, 1973.
74. Wise G., Sutter R., Burkholder J.: The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. Stroke 3, 135-140, 1972.
75. Wüllenweber R.: "Intracerebral steal" in man recorded by heat clearance technique. Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl. 102) XIII: C, 1968.
76. Yamamoto Y.L., Feindel W., Wolfe L.S., Katoh H., Hodge C.P.: Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by prostaglandins. J. Neurosurg. 37, 385-397, 1972.

Adresse des Autors: Prof. Dr. W.-D. Heiss, Forschungsstelle für Himkreislaufforschung im Max-Planck-Institut für Himforschung, D-5000 Köln 91 (BRD).